

## 国際委員会 2023 June CLSI 報告

### CLSI 3 - 6 Jun 2023 AST meeting 報告

(2023年6月3日～6日：米国ミズーリ州セントルイス)

大楠 清文（東京医科大学）

2023年6月3日～6日に開催された Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) の Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) ミーティングに、日本臨床微生物学会から大楠清文委員長（東京医科大学）が参加した。3日間にわたるプレゼンテーションおよびディスカッションが行われたので、決議事項を中心としてその概要をワーキンググループ別に報告する。なお、今回の会議で決定された事項については2024年1月のASTミーティングまでは最終ではなく、最終決定版はパブリックコメントを受けた上で2024年の1月に公表される予定である。



会議の前日（17時～19時までの2時間）に恒例となっているCLSI Education Sessionが開催された。今回のトピックスは“Standard Reference Methods for AST” Perspectives From Various Stakeholdersと題して、3名の演者；Mariana Castanheira, PhD, FIDSA, FAAM, Jean B. Patel, PhD, D(ABMM), Kevin Alby, PhD, D(ABMM)が各々、Drug Development（抗菌薬開発）、AST Device Manufacturer（薬剤感受性試験の機器メーカー）、Clinical Laboratory（臨床検査室）の立場から薬剤感受性試験の基準法についてプレゼンテーションを行った。3名の演者の講演スライドをリンク（[PDF](#)）するので、参考にしていきたい。

会議冒頭の Opening Remarks で Chairholder の Dr. Lewis が、CLSI 会議への参加者を歓迎して会議の開会を宣言した。その後、CLSI の Chief Executive Officer Barb Jones, PhD から「CLSI Update」のプレゼンテーションのなかで、様々な CLSI 文書およびリソースを発刊できたことを報告した後、CLSI Subcommittee (SC)や Working Group のメンバー、CLSI 会議への参加者、CLSI スタッフのサポートと活動に対して謝意を表した。

**Burkholderia cepacia Complex AST Ad Hoc WG Report**

**Burkholderia cepacia complex** に対する全ての抗菌薬のディスク拡散法ブレイクポイントを削除すること、「ディスク拡散法のブレイクポイントは基準となる MIC 法との相関が低いため削除した」と記載することを承認した（投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1）。「検査は微量液体希釈法か寒天平板希釈法で行うべきである」とのコメントを追加することが承認された（投票：賛成 12, 反対 1, 棄権 0, 欠席 1）

**1) Burkholderia cepacia Complex (BCC) AST の問題点**

- 薬剤感受性試験（AST）に関する推奨事項の相違  
EUCAST は、BCC 菌の日常検査での AST を推奨していない：嚢胞性線維症（CF）患者における MIC 値と臨床転帰に関するエビデンスがなく、AST の性能が低い。
- CF の抗菌薬耐性に関する国際ワーキンググループは、臨床転帰を予測できないため、日常検査における AST を推奨していない。
- しなしながら、BCC 菌を日常検査で AST を実施している検査機関もある。一部の臨床医は、CF 患者の治療や肺移植の適格性を判断するために AST を使用している。

**2) 検討結果**

- 検討された薬剤；ceftazidime (CAZ), meropenem (MEM), minocycline (MIN), levofloxacin (LVX), trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)
- 微量液体希釈法（BMD）の再現性
  - 1) すべての分離株を合わせても、CAZ は 95%以上の合格基準を満たさない。
  - 2) 非 CF：すべての薬剤が許容基準を満たす
  - 3) CF：MIN は 95%以上であったが、他の薬剤は基準を満たさない
  - 4) 全体：非 CF 分離株の再現性は良好、MIN を除く CF 分離株の再現性は不良

**Cefepime VS Carbapenem Enterobacterales AST の解釈 (Table H3 & Table 2A)**

腸内細菌目細菌におけるカルバペネム耐性菌検出に関する表 H3 で赤字の変更を承認し、cefepime の表 2A に「カルバペネマーゼ産生を示す分離株については、cefepime の S/SDD の結果を抑制するか、R として報告すべきである（表 H3 参照）」というコメントを追加することが提案され、承認された（投票：賛成 11, 反対 2, 棄権 0, 欠席 1）

Table H3. (Continued)

Indication	Resistance Mechanism	Method	Specimen Type	Results		Suggestions for Resolution	Report as:	Comments <sup>a</sup>
				Resistance Mechanism Detected	AST (if tested)			
Detection of carbapenem resistance in Enterobacterales (Continued)	KPC, OXA-48-like, VIM, NDM, or IMP carbapenemases	NAAAT, microarray, phenotypic methods such as those described in Tables 3b and 3c	Colony, blood culture	Any carbapenemase(β)	Susceptibility (S or SDD) to cefepime	If this is an unexpected phenotype in your institution, consider repeating resistance mechanism test(s) and AST.	If the discrepancy is not resolved, cefepime should be suppressed or reported as R.  Note: Current evidence suggests cefepime therapy may not be effective against carbapenemase-producing strains. Most of these data are based on studies investigating KPC producing CREs.	1-4, 12-14

## Text and Table ワーキンググループ

**Table 11 *Enterococcus* spp. Footnote b** の脚注を以下の文章に変更することが提案され、承認された（投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1）；“Rx: Combination therapy with high-dosage parenteral ampicillin, amoxicillin, penicillin, or vancomycin, plus an aminoglycoside, maybe indicated for serious enterococcal infections, such as endocarditis, unless high-level resistance to both gentamicin and streptomycin is documented; such combinations are predicted to result in synergistic killing of enterococci. Refer to Table 3K for high-level aminoglycoside resistance testing.”

“Rx：心内膜炎などの重篤な腸球菌感染症には、ゲンタマイシンおよびストレプトマイシンに対する高レベル耐性が証明されていない限り、高用量の非経口アンピシリン、アモキシシリン、ペニシリン、またはバンコマイシンとアミノグリコシド系薬との併用療法が適応となる。高レベルアミノグリコシド耐性試験については表 3K を参照のこと。”

### ブレイクポイントワーキンググループ (BPWG)

#### Sulbactam-Durlobactam Ad Hoc WG Report

***Acinetobacter* spp. に対する sulbactam-durlobactam の MIC ブレイクポイント；S ≤4/4 µg/mL, I 8/4 µg/mL, R ≥16/4 µg/mL が承認された（投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1）**

***Acinetobacter* spp. に対する sulbactam-durlobactam のディスク拡散法ブレイクポイント；S ≥17 mm, I 14~16 mm, R ≤13 mm が承認された（投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1）**

**sulbactam-durlobactam を表 1 の Tier 3 に含めることが提案されて、承認された（投票：賛成 10, 反対 0, 棄権 3, 欠席 1）**

\* 参考：Sponsor Proposed Breakpoints for *Acinetobacter* spp.

Pathogen	MIC (µg/mL)			Zone Diameter (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤4/4	8/4	≥16/4	≥17	14-16	≤13

S = susceptible; I = intermediate; R = resistant

#### Proposed Table 1 Placement:

- Tier 1: antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing and reporting
- Tier 2: antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing but may be reported following cascade reporting rules established at each institution

#### *Stenotrophomonas* Ad Hoc WG Report

***Stenotrophomonas maltophilia* に対する trimethoprim-sulfamethoxazole の MIC ブレイクポイントを改訂しないで、「trimethoprim-sulfamethoxazole は抗菌薬療法において単独で使用すべきではない」とのコメントを追加することが提案され、承認された（投票：賛成 10, 反対 3, 棄権 0, 欠席 1）**

#### Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX)の臨床転帰に関する分析

##### ➤ TMP/SMX と levofloxacin (LVX)の比較データ

1) LVX と TMP/SMX を比較した 2018 年以前における 12 件の研究メタアナリシスでは、





## サルモネラ／赤痢菌に関する Table 2

サルモネラと赤痢菌のブレイクポイントを表 2 から別の表に移すことが提案され、承認された (投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1)

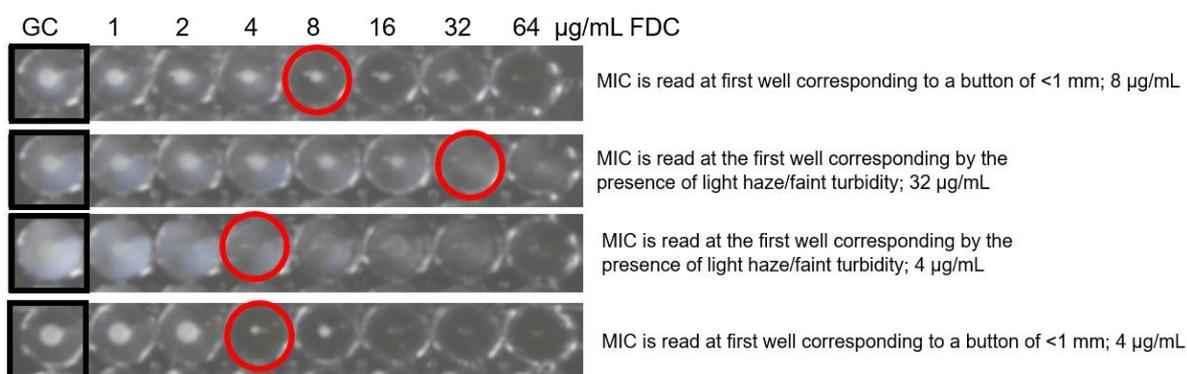
変更の背景：サルモネラと赤痢菌は他の腸内細菌目細菌とは以下の点において異なる

- 1) アミノグリコシド系薬剤, 第 1・2 世代セファロスポリン系薬剤, セファマイシン系薬剤はサルモネラや赤痢菌には無効である。
- 2) アジスロマイシンのブレイクポイントはこれらの菌のみである。
- 3) サルモネラにはフルオロキノロン系薬において独自のブレイクポイントがある。

## Cefiderocol 微量液体希釈法アップデート

Cefiderocol の MIC 判定に関して以下の文章の追加と写真を掲載することが承認された (投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1) 「陽性コントロールは 2mm を超えるボタン状の増殖, または重い濁りの形で強い増殖を示すこと。Cefiderocol の MIC 値は, 増殖が 1mm 未満のボタンに相当する最初のウェル, または薄いヘイズ/かすかな濁りの存在が観察されたウェルとして読み取る。

写真のサンプル 注) この写真は今後, 改訂される可能性がある



Examples of *A. baumannii* growth patterns. GC (black box) is positive control showing strong growth with either a button of >2 mm or heavy turbidity. MIC is indicated by red circle

## Direct Blood Disk Diffusion Ad Hoc WG Report

血液培養陽性液から直接のディスク拡散法による薬剤感受性試験のブレイクポイントの進捗状況が示された。

	Enterobacterales 8-10h	Enterobacterales 16-18h	PA 8-10h	PA 16-18h	Acinetobacter 8-10h	Acinetobacter 16-18h
Ampicillin	AST SC approved new zone cutoffs 2/2022	AST SC approved current zone cutoffs 6/2020	N/A	N/A	N/A	N/A
Amp-sul	Unable to set zone cutoffs	Unable to set zone cutoffs	N/A	N/A		Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023
Aztreonam	AST SC approved current zone cutoffs 2/2021	AST SC approved current zone cutoffs 6/2020	Unable to set zone cutoffs	Unable to set zone cutoffs	N/A	N/A
Cefepime					AST SC approved current zone cutoffs 1/2023	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023
Ceftazidime	AST SC approved current zone cutoffs 2/2021	AST SC approved current zone cutoffs 6/2020			AST SC approved current zone cutoffs 6/2021	Ad hoc approved new zone cutoffs 5/2023
Ceftriaxone	AST SC approved current zone cutoffs 2/2021	AST SC approved current zone cutoffs 6/2020	N/A	N/A		Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023
Ciprofloxacin	AST SC approved new zone cutoffs 2/2022	AST SC approved new zone cutoffs 2/2022	AST SC approved new zone cutoffs 6/2021	AST SC approved current zone cutoffs 2/2021	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023
Ertapenem			N/A	N/A	N/A	N/A
Meropenem	AST SC approved new zone cutoffs 2/2022	AST SC approved new zone cutoffs 2/2022	AST SC approved current zone cutoffs 2/2022	AST SC approved current zone cutoffs 2/2021	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023
Pip-tazo	Unable to set zone cutoffs					
Tobramycin	Ad hoc approved current zone cutoffs 4/2023	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023			
Trimeth-sul		AST SC approved current zone cutoffs 6/2020	N/A	N/A	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023	Ad hoc approved current zone cutoffs 5/2023

Peach = pending further Ad hoc review of data  
 Blue = recently voted up and passed by Ad hoc WG  
 Gray font = passed by AST SC  
 N/A = not applicable

今回、青色で示された薬剤/細菌グループと判定時間においてデータが審議され、以下のように承認された。

- 1) **Tobramycin/Enterobacterales (S≥17, I 13-16, R≤12) and *P. aeruginosa* (S≥19, I 13-18, R≤12) for 16-18h and 8-10h.**
- 2) ***Acinetobacter* では以下の薬剤と判定時間において、標準法と同じブレイクポイントが承認された ; ampicillin-sulbactam (16-18h), cefepime (16-18h and 8-10h), ceftriaxone (8-10h), ciprofloxacin (16-18h and 8-10h), meropenem (16-18h and 8-10h), tobramycin (16-18h and 8-10h), and trimethoprim-sulfamethoxazole (16-18h and 8-10h)**
- 3) **ceftazidime/*Acinetobacter* (S≥17, I 15-16, R≤14) for 16-18h.**
- 4) **ceftriaxone/*Acinetobacter* (S≥20, I 13-19, R≤12) for a 16-18h.**

### Neisseria meningitidis Table 1 の新設

髄膜炎菌用として表 1（下表）が追加されることが承認された（投票：賛成 10, 反対 0, 棄権 0, 欠席 4）

<b>Tier 1</b> - Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing and reporting	<b>Tier 2</b> - Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing but may be reported following cascade reporting rules established at each institution.	<b>Tier 3</b> - Antimicrobial agents that are appropriate for routine, primary testing in institutions that serve patients at high risk for multidrug-resistant organisms (MDROs) but should only be reported following cascade reporting rules established at each institution.	<b>Tier 4</b> - Antimicrobial agents that may warrant testing and reporting by clinician request if antimicrobial agents in other Tiers are not optimal because of various factors.
Penicillin			
Cefotaxime or Ceftriaxone			Meropenem
			Azithromycin <sup>a</sup>
			Ciprofloxacin <sup>a</sup>
			Levofloxacin <sup>a</sup>
			Minocycline <sup>a</sup>
			Trimethoprim-sulfamethoxazole <sup>b</sup>
			Rifampin <sup>a</sup>

<sup>a</sup> May be appropriate only for prophylaxis of meningococcal case contacts. These breakpoints do not apply to therapy of patients with invasive meningococcal disease. **Antimicrobial susceptibility testing may be warranted to guide post-exposure prophylaxis.**

<sup>b</sup> Trimethoprim-sulfamethoxazole is the preferred disk for detection of sulfonamide resistance. Trimethoprim-sulfamethoxazole testing predicts susceptibility and resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole and sulfonamides. Sulfonamides may be appropriate only for prophylaxis of meningococcal case contacts.

### Quality Control ワーキンググループ

***Acinetobacter baumannii* NTCC 13304 (0.5/8-4/8 µg/mL), *E. coli* ATCC 25922 (0.008/8 – 0.03/8 µg/mL), *K. pneumoniae* BAA-1705 (0.008/8 – 0.03/8 µg/mL), *P. aeruginosa* ATCC 27853 (0.12/8 – 1/8 µg/mL), and *P. aeruginosa* ATCC 27853 (0.12/8 – 0.15/8 µg/mL) の meropenem/KSP-1007 QC レンジを承認した（投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 2, 欠席 1）**

Drug Name:	Meropenem/KSP 1007 (fixed 8 µg/mL)					Votes:	9/0/4/1 (For, Against, Absent, Abstain)				
QC Strain	Range	% In	Mode	Dil	Shoulder	Media Mode	Lab Mode	M23 Range	Range Finder	Comments	
<i>Acinetobacter baumannii</i> NCTC 13304	0.5/8 - 4/8	94.7%	1/8	4	65.9% @ 2/8	3@ 1/8	2@0.5/8, 4@1/8, 1@2/8, 1@4/8	0.5/8 - 4/8, 94.7%, 4	No proposed QC range	Media: no variability Lab: variability. Lab C (mode 4/8) and E (mode 2/8) had higher MICs than other labs. Routine QC (Meropenem range 32-128)	
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.008/8 - 0.03/8	100%	0.016/8	3	<30%	2@ 0.016/8	8@ 0.016/8	0.008/8 - 0.03/8, 100%, 3	0.008/8 - 0.03/8, 100%, 3		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-1705	0.008/8 - 0.03/8	97.9%	0.016/8	3	<30%	3@ 0.016/8	8@ 0.016/8	0.008/8 - 0.03/8, 97.9%, 3	0.008/8 - 0.03/8, 97.9%; 3	Routine QC (Meropenem range 8-64)	
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.12/8 - 1/8	100%	0.25/8	4	<30%	3@ 0.25/8	7@0.25/8 1@1/8	0.12/8 - 0.5/8, 94.2%, 3	0.12/8 - 1/8, 100%, 4	Lab C was statistical outlier for mode (typically exclude with outlier for 2 parameters). Propose 0.12/8-1 to be consistent with Meropenem alone range 0.12-1	
<i>J.P. aeruginosa</i> ATCC 27853 (minus Lab C)	0.12/8 - 0.5/8	99.5%	0.25/8	3	<30%	See above	See above	0.12/8 - 0.5/8, 99.5%, 3	0.12/8 - 0.5/8, 100%, 3	Lab C mode 1/8. 7@0.12/8, 8@0.25/8, 2@0.5/8, 13@1/8. Meropenem 12@0.12, 5@0.5, 13@1.	

**Acinetobacter baumannii NTCC 13304 (4-16 µg/mL) , E. coli ATCC 25922 (8-32 µg/mL) の OMN6 QC レンジを承認した (投票 : 賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1)**

Drug Name:	OMN6					Votes:	9/0/4/1 (For, Against, Absent, Abstain)				
QC Strain	Range	% In	Mode	Dil	Shoulder	Media Mode	Lab Mode	M23 Range	Range Finder	Comments	
<i>Acinetobacter baumannii</i> NCTC 13304	4-16	98.9%	8	3	<30%	3@8	8@8	4-16, 98.8, 3	4-16, 98.8, 3		
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	8-32	100%	16	3	<30%	3@16	8@16	8-32, 100%, 3	8-32, 100%, 3		

**S. aureus ATCC 29213 の Execabase QC レンジ (0.25-2 µg/mL) を, 16-20 時間好気, 20-24 時間 5% CO<sub>2</sub> の培養条件で承認した。コメントとして「QC レンジは 16-20 時間好気, または 20-24 時間 5% CO<sub>2</sub> (mode 0.5-1 µg/mL) で培養した場合に得られた MIC 値を反映している。5%CO<sub>2</sub>, 20~24 時間培養したデータは, 限られた Mueller Hinton 培地メーカーで収集されたものである」を付記する (投票 : 賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)**

**Incubation: 5% CO<sub>2</sub> 20-24 hours**

Data Set	n	Exebacase MIC (µg/mL)				
		0.25	0.5	1	2	4
Consolidated all studies: Jan. 2023	92		6	83	3	
Consolidated all studies: Current	213		17	188	8	

↑  
mode

**Incubation: ambient 16-20 hours**

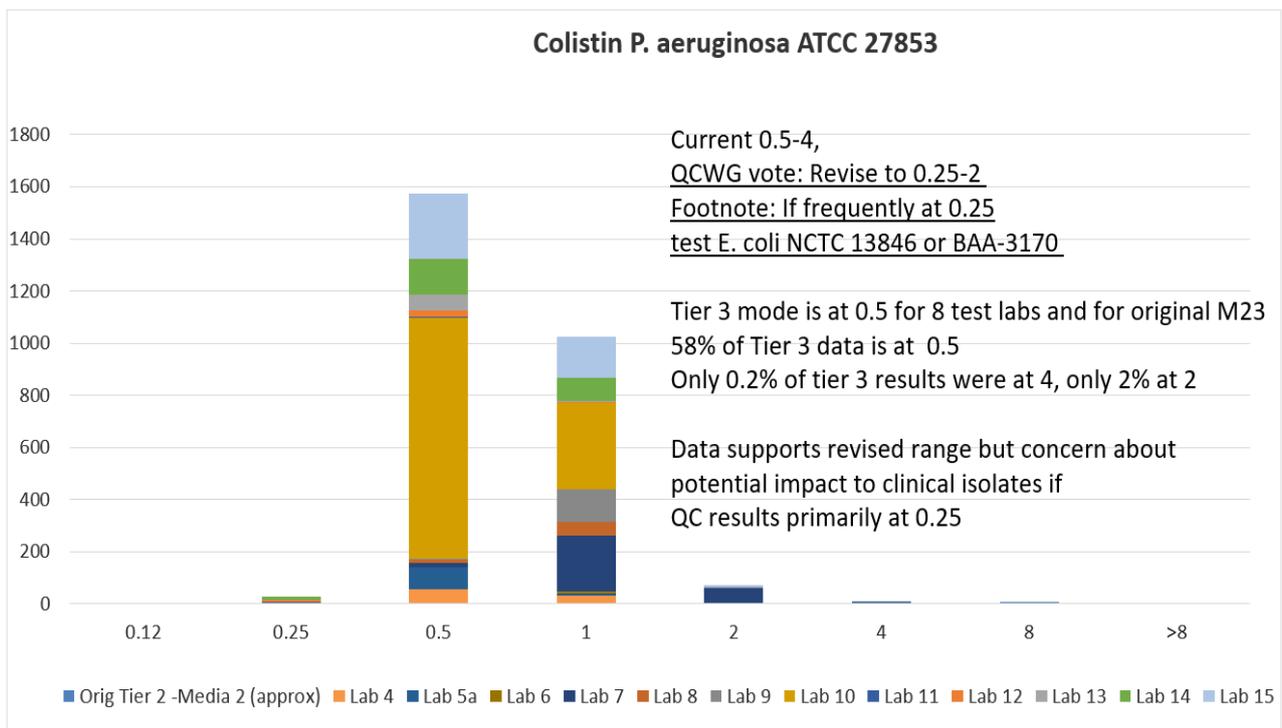
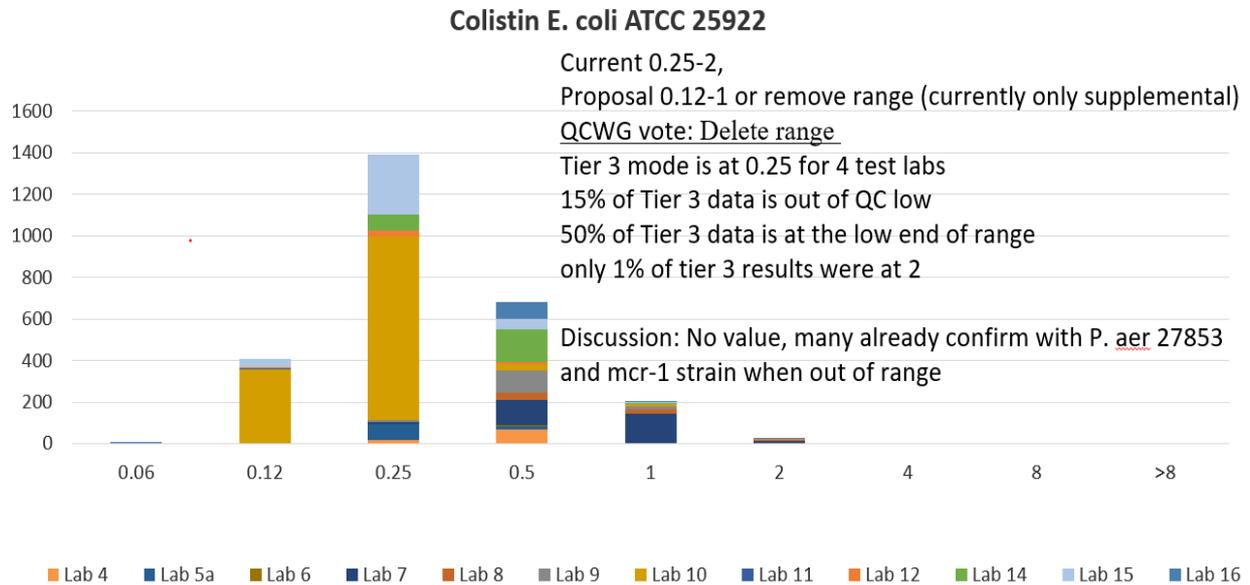
Data Set	n	Exebacase MIC (µg/mL)				
		0.25	0.5	1	2	4
Tier 2	240	17	107	102	12	2
Consolidated all other studies	527	17	334	173	3	0
<b>ALL DATA TOTAL</b>	<b>767</b>	<b>34</b>	<b>441</b>	<b>275</b>	<b>15</b>	<b>2</b>

↑  
mode

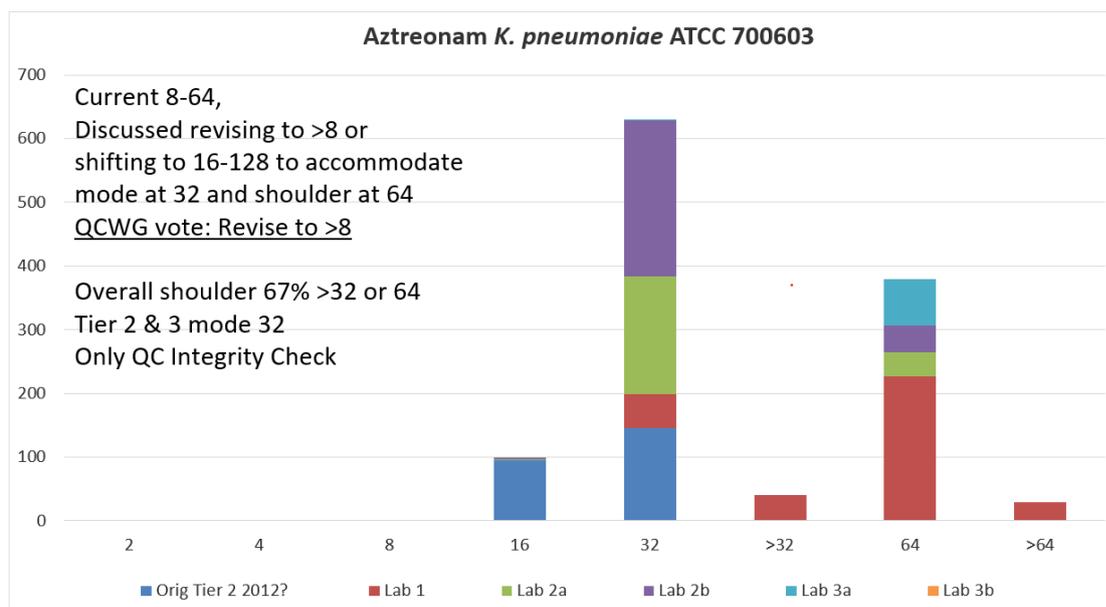
QCWG vote: Add footnote

QC ranges reflect MICs obtained when incubated in ambient conditions for 16-20 hours or 5% CO<sub>2</sub> for 20-24 hours (mode 0.5-1 µg/mL). Data with incubation for 5% CO<sub>2</sub> and 20-24 hours was collected with limited Mueller Hinton media manufacturers.

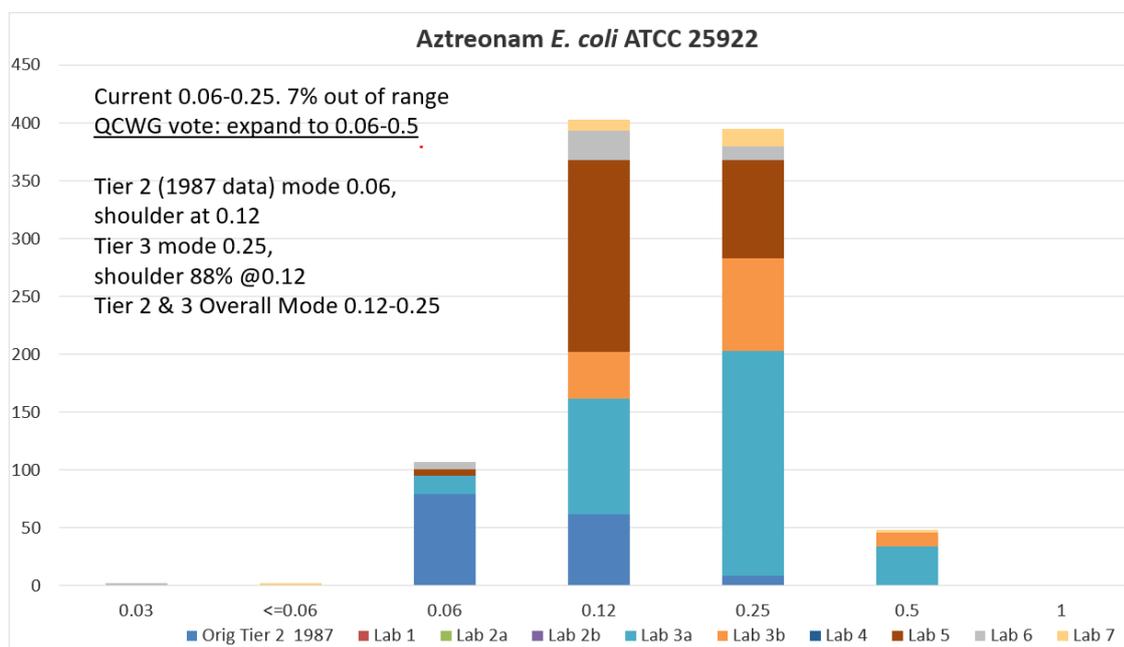
***E. coli* ATCC 25922 の colistin QC レンジ (0.25-2 µg/mL) を削除し, *P. aeruginosa* ATCC 27853 の colistin QC レンジを 0.25-2 µg/mL に修正し, 「0.25 µg/mL では *E. coli* NCTC 13846 または BAA-3170 菌株を検査する」とのコメントを追加することが提案され, 承認された (投票: 賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)**



**K. pneumoniae ATCC 700603 の aztreonam QC レンジを >8 µg/mL に修正することが提案され、承認された（投票：賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0）**



**E. coli ATCC 25922 の aztreonam QC レンジを 0.06-0.5 µg/mL に修正することが提案され、承認された（投票：賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0）**



## 次回の AST ミーティング

次回の CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) AST (Antimicrobial Susceptibility Test) ミーティングは、2024年1月20日～23日に、米国アリゾナ州テンピで開催されることが報告された。

(文責：大楠清文)