### 国際委員会 2024 June CLSI 報告

CLSI 23 - 25 June 2024 AST meeting 報告

(2024年6月23日~25日:米国イリノイ州シカゴ)

大楠 清文 (東京医科大学)

2024 年 6 月 23 日~25 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 2025 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 2025 年の 1 月に公表される予定である。



会議前日の22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"Exploring Beta-Lactam Combination Agents Opportunities, Gaps, and Challenges"と題して、3分野で3名の演者; Industry Pharmaceutical: Greg Moeck, PhD, Laboratory: Romney Humphries, Ph.D., D(ABMM), M(ASCP), Clinical Practice: Andrew Fratoni, PharmDがプレゼンテーションを行った。本セッションの目的は、1)β-ラクタム系合剤の開発プロセスを理解する、2)検査室はこれらの薬剤を試験する際の要望を認識する、3)β-ラクタム系合剤の薬剤感受性試験において、QCの問題で直面する課題を特定する、4)β-ラクタム系合剤の臨床使用における成功例と失敗例をまとめることであった。なお、今回は演者3名の講演スライドは公開されていない。

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 Dr. Jones から「CLSI Excellence in Member Organization Leadership Award」を Centers for Disease Control and Prevention (CDC)に授与した。

### ブレイクポイントワーキンググループ (BPWG)

### INVESTIGATIONAL BREAKPOINTS FOR CEFEPIME-ZIDEBACTAM

Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* に対する cefepime/zidebactam の investigational ブレイクポイント; S ≤64/64 mg/L を CLSI のフリーリソースに別文書として掲載することが承認された(投票:賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)

\*参考: M23 6th 版 (2023)に掲載されている「Investigational Breakpoints」の説明を以下に転記して、仮訳した。会議で提示された資料(図)も添付した。

For antimicrobial agents that are in development (ie, for which registration has not yet occurred for any indication), information on zone diameter and MIC relationships, distributions of MICs for organisms relevant to the intended clinical uses, and PK/PD indices may be submitted to the relevant CLSI subcommittee and to any relevant CLSI working group (eg, the CLSI Working Group on AST Breakpoints) co-chairholders at any time. The relevant CLSI subcommittee can then assist in the selection of "investigational" breakpoints to be used by clinical investigators during clinical trials that assess efficacy. Investigational breakpoints that are not yet approved by a regulatory agency are not published in CLSI documents. If an antimicrobial agent has regulatory agency approval for some organisms but the approval does not include a specific organism, it may be published in CLSI documents as investigational for that specific organism.

### (仮訳)

開発中の抗菌薬(すなわち、適応症の登録が完了していない抗菌薬)については、ディスク法とMIC の関係、臨床使用目的に関連する菌の MIC 分布、および PK/PD 指標に関する情報を関連する CLSI 分科委員会および関連する CLSI ワーキンググループ(例えば、AST ブレイクポイントに関する CLSI ワーキンググループ)の共同議長にいつでも提出することができる。関連の CLSI 分科会は、有効性を評価する臨床試験中に治験責任者が使用する「治験用」ブレイクポイントの選択を支援することができる。規制機関によって承認されていない治験用ブレイクポイントは、CLSI の文書にはまだ掲載されていない。ある抗菌薬がいくつかの細菌に対して規制機関の承認を受けているが、その承認に特定の細菌が含まれていない場合、その特定の細菌に対しては治験用としてCLSI 文書に掲載されることがある。\*investigational を「治験用」と仮訳した。

### Benefit of CLSI assigned investigational breakpoints for FEP/ZID

- Investigational breakpoints would facilitate FEP/ZID susceptibility testing for pathogens isolated from patients being considered for compassionate use/expanded access
- Availability of investigational breakpoints would help in analyzing FEP/ZID Phase 2 /Phase 3 results as well as susceptibility interpretation of surveillance MIC data
- Investigational breakpoints would also help expedite development of AST methods

### Robust PK/PD data supports proposed FEP/ZID breakpoints

- FEP/ZID is in Phase 3 & therefore does not qualify for formal breakpoints
- On-going Phase 3 study in cUTI unlikely to provide data supportive of breakpoints for "target" carbapenemresistant pathogens for which there is highest unmet need
- Under abridged/streamlined development, high reliance on HSR studies in animal infection models, PK/PD targets, MCS and PTA for breakpoint determination
- For FEP/ZID, non-clinical PK/PD data is supportive of investigational breakpoint

Organism/		MIC (mg/L)				
organism group	Susceptible*	Intermediate	Resistant			
A. baumannii	≤ 64/64	-	-			
P. aeruginosa	≤ 64/64	-	-			
Enterobacterales	≤ 64/64					
FEP/ZID MICs determined in 1:1 ratio of FEP and ZID						

<sup>\*</sup>Susceptible-only criteria (isolates with FEP/ZID MICs >64 mg/L are globally rare)

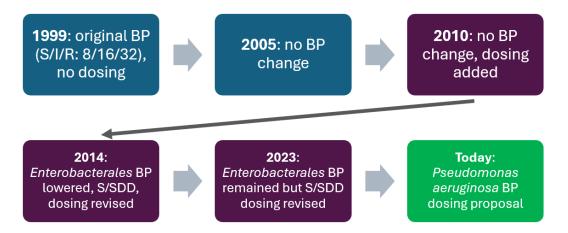
### Rationale for identified FEP/ZID breakpoints

- ≥99% PTA of FEP and ZID **PK/PD targets**
- ≥1 log<sub>10</sub>-kill elicited by FEP/ZID HSR in neutropenic mice thigh or lung infection models
- Global MIC distribution for "target" carbapenem-resistant pathogens extending to far right (MICs 8 to 64 mg/L)
- U.S. FDA agreed to employ PK/PD breakpoint of ≤64 mg/L for A. baumannii, P. aeruginosa & Enterobacterales in Phase 3 studies of FEP/ZID

### CEFEPIME BREAKPOINT DOSAGE COMMENT FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA

P. aeruginosa に対する cefepime の susceptible の投与量を 2g IV q8h over 3 hours に変更することが承認された(投票:賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)

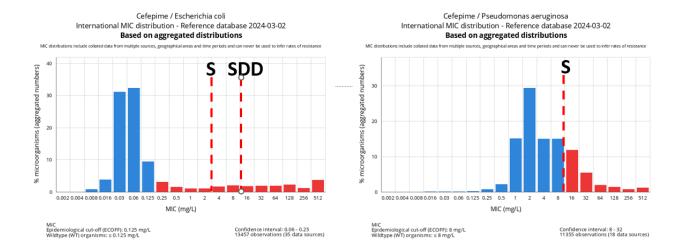
\*参考: Brief History of Cefepime Breakpoints



### \*参考: CLSI Cefepime Breakpoints and Dosage

Year	Enterd	obacterales	P. a	eruginosa
	Breakpoint (µg/mL)	Dosage	Breakpoint (µg/mL)	Dosage
2010	S ≤8	1g q8h or 2g q12h		
2014	S ≤ 2 SDD 4 SDD 8	1g q12h 1g q8h or 2g q12h 2g q8h	S≤8	1g q8h or 2g q12h
2024	S ≤2 SDD 4-8	1g q8h or 2g q12h 2g q8h over 3h		

\*参考: International MIC distribution



#### CARBAPENEM RESISTANT ENTEROBACTERALES AND CARBAPENEM TESTING

表 2A-1 のコメントを以下のように変更することが提案され、承認された(投票:賛成 12, 反対 2, 棄権 0, 欠席 0);

"Isolates resistant to any carbapenem tested (eg, ertapenem, imipenem, meropenem) except *Proteus* spp., *Providencia* spp., or *Morganella* spp. only resistant to imipenem, should undergo carbapenemase testing using a phenotypic and/or molecular assay to identify and ideally differentiate the presence of particular carbapenemases (eg, KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP). The decision of testing and reporting is best made by each laboratory in consultation with the antimicrobial stewardship team and other relevant institutional stakeholders. These results are important for treatment decisions and inform infection control and prevention interventions and/or epidemiologic investigations, but do not replace antimicrobial susceptibly testing for new agents. Depending on local epidemiology and resources, laboratories may consider omitting carbapenemase testing for *Enterobacter cloacae* complex and *Klebsiella aerogenes* isolates that are only resistant to ertapenem, because carbapenemases are currently uncommon in such isolates. See Appendix G, Table G3 regarding suggestion for reporting when new mechanism of resistance-based testing (molecular and phenotypic methods) is discordant with phenotypic AST."

(仮訳)

Proteus 属菌、Providencia 属菌、または imipenem のみに耐性の Morganella 属菌を除いて、検査を行ったカルバペネム系抗菌薬(例えば、ertapenem、imipenem、meropenem)に耐性の分離株は、特定のカルバペネマーゼ(例えば、KPC、NDM、OXA-48、VIM、IMP)の存在を確認し、理想的にはカルバペネマーゼの種類を鑑別するために、表現型や遺伝子検査を用いたカルバペネマーゼテストを実施すべきである。検査の実施と報告の決定は、ASP およびその他の関連施設の関係者と協議の上、各施設で行うのが最善である。これらの検査結果は、治療方針の決定や感染制御・予防のための介入、および/または疫学的な調査にとって重要であるが、新規抗菌薬に対する薬剤感受性検査に取って代わるものではない。地域の疫学やリソースによっては、Enterobacter cloacae complex および Klebsiella aerogenes 分離株でカルバペネマーゼ産生は現在のところ稀であるため、ertapenem にのみ耐性を示す株については、カルバペネマーゼテストを省略することを考慮してもよい。耐性メカニズムに基づく新しい検査(遺伝子検査や表現型)結果が薬剤感受性試験の結果と一致しない場合の報告については、付録 G、表 G3 を参照のこと。

# \*参考: SENTRY Data to determine the % of carbapenemase-producing isolates that test susceptible, intermediate, or resistant to carbapenems

Organisms	Ertapenem		Imipenem		Meropenem		em		
KPC	S	I	R	S	ı	R	S	I	R
All Enterobacterales (n=2409; 1272-erta)	1.4%	1.1%	97.5%	1.7%	3.3%	95.0%	4.2%	5.8%	90.0%
Klebsiella pneumoniae (n=1915; 1029-erta)	0.9%	0.5%	98.6%	1.3%	1.2%	97.6%	2.0%	3.4%	94.6%
Enterobacter cloacae (n=183; 91-erta)	1.1%	1.1%	97.8%	4.4%	8.2%	87.4%	9.3%	13.7%	77.0%
Escherichia coli (n=80; 45-erta)	8.9%	11.1%	80.0%	7.5%	20.0%	72.5%	21.2%	21.2%	57.5%
Serratia marcescens (68; 31-erta)	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	1.5%	98.5%	2.9%	7.4%	89.7%
Klebsiella oxytoca (n=60; 30-erta)	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	8.3%	91.7%	11.7%	16.7%	71.7%
OXA-48-like									
All Enterobacterales (n=861; 590-erta)	2.9%	2.7%	94.4%	8.2%	20.3%	71.4%	26.7%	9.3%	64.0%

Data courtesy of Mariana Castanheira: Presented at Jan 2024 CLSI Meeting

Organisms		Ertapene	m	ı	mipener	n	ı	/leropen	em
NDM	S	- 1	R	S	- 1	R	S	- 1	R
All Enterobacterales (n=714; 439-erta)	0.5%	0.7%	98.9%	1.1%	1.0%	97.9%	1.8%	1.0%	97.2%
Klebsiella pneumoniae (n=485; 297-erta)	0.7%	0.0%	99.3%	1.6%	0.4%	97.9%	2.1%	0.6%	97.3%
Enterobacter cloacae (n=90; 58-erta)	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	2.2%	97.8%	2.2%	4.4%	93.3%
Escherichia coli (n=85; 50-erta)	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	2.4%	97.6%	0.0%	0.0%	100.0%
VIM									
All Enterobacterales (n=214; 128-erta)	27.3%	11.7%	60.9%	1.4%	7.5%	91.1%	26.2%	17.8%	56.1%
Klebsiella pneumoniae (n=79; 58-erta)	13.8%	12.1%	74.1%	1.3%	1.3%	97.5%	15.2%	20.3%	64.6%
IMP									
All Enterobacterales (n=80; 44-erta)	4.5%	11.4%	84.1%	11.2%	18.8%	70.0%	15.0%	8.8%	76.2%

## \*参考:% of ertapenem-mono-resistant isolates that harbor a carbapenemase: Summary of data from 4 different sources of USA isolates

	CRACKLE-2	CDC's EIP	IHMA	CDC's AR Lab Network (biased towards CP)
Overall	11.8% (16/136)	10.6% (143/2244)	6.8% (10/146)	19.3% (1438/7466)
Klebsiella pneumoniae		19.7% (46/234)	23.1% (3/13)	28.0% (381/1359)
Escherichia coli		17.9% (46/257)	13.6% (3/22)	27.0% (296/1096)
Enterobacter cloacae		5.5% (41/747)	5.8% (3/22)	13.2% (467/3532)
Klebsiella aerogenes		2.1% (2/96)	0% (0/12)	4.1% (16/393)

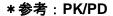
Tables 3B and 3C: Tests for Carbapenemases in Enterobacterales and *Pseudomonas* aeruginosa

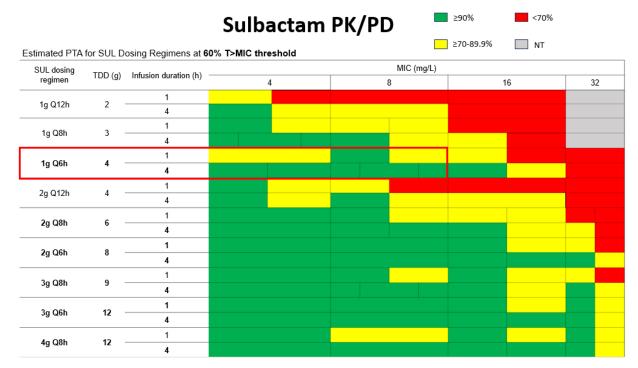
Table 3B と 3C のコメントとして「施設の治療ガイドライン、感染予防手順、または疫学的調査のために、カルパペネマーゼを産生する腸内細菌目細菌または緑膿菌の同定が必要となる場合があ

る。カルバペネマーゼの種類を鑑別する検査は、カルバペネム耐性腸内細菌目の分離株に対する治療方針の決定のために推奨される。」を追記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)

### AMPICILLIN-SULBACTAM MIC BREAKPOINTS FOR ACINETOBACTER SPP.

Acinetobacter 属菌に対する ampicillin-sulbactam の現行の MIC ブレイクポイント(S ≤8/4, I 16/8, R ≥32/16 µg/mL)は変更せず、3g ampicillin-sulbactam (ampicillin 2g と sulbactam 1g) を q6h as an extended infusion of ≥3 hours 投与するとのコメント付与が承認された(投票:賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)。





### AMPICILLIN-SULBACTAM DISK BREAKPOINTS FOR ACINETOBACTER SPP.

Acinetobacter 属菌に対する ampicillin-sulbactam のディスク拡散法(DD) ブレイクポイント (S≥22, I 17-21, R≤16 mm) を承認した(投票:賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)。

### MINOCYCLINE MIC BREAKPOINTS FOR ACINETOBACTER SPP.

Acinetobacter 属菌に対する minocycline の MIC ブレイクポイント (S≤1, I 2, R≥4 µg/mL) を 200 mg q12h 投与量に基づくことで承認した(投票:賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1)。

\*参考: Minocycline dosing

Reference (year)	Dosing Regimen
Package insert	PO: 200mg x 1 (loading dose), then 100mg Q12h IV: 200mg x 1, then 100mg Q12h over 1h <sup>a</sup>
IDSA AMR Guidance (2023)	PO/IV: 200mg Q12h
CLSI M100-S34 (2024)	PO/IV: 200mg Q12h (S. maltophilia)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Should not exceed 400mg in 24 hours

### \*参考: M23 cutoffs to set breakpoint Minocycline and Acinetobacter spp.

Type of cutoff	MIC (μg/mL)
Epidemiological cutoff value	0.25-0.5 μg/mL
Non-clinical PK/PD cutoff value	0.5 μg/mL (100 mg q12h) 0.5-1 μg/mL (200 mg q12h)
Clinical exposure response relationship cutoff value	Not available
Clinical cutoff	Not available

### MINOCYCLINE DISK BREAKPOINTS FOR ACINETOBACTER SPP.

Acinetobacter 属菌に対する minocycline の DD ブレイクポイント (S≥22, I 18-21, R≤17 mm)を「I; intermediate の結果では MIC 試験を実施する」とのコメント付きで承認した(投票:賛成10, 反対3, 棄権0, 欠席1)。

# Methods Application and Interpretation ワーキンググループ APPENDIX A REVISIONS

Acinetobacter baumannii complex に対する sulbactam-durlobactam I もしくは R をAppendix A の Category I に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)。

				nificance of Resistance ving Confirmation of R	
			Category I	Category II	Category III
Organism or Organism Group	Antimicrobial Class/Subclass	Antimicrobial Agents and Resistance Phenotypes Detected®	Not reported or only rarely reported to date	Uncommon in most institutions	May be common but generally considered of epidemiological concern
Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, and P. mirabilis	Cephems	Cephalosporin III/IV – I/SDD or R			Х
Salmonella and Shigella spp.d	Cephems	Cephalosporin III – I or R		X	
	Macrolides	Azithromycin – R		X	
	Fluoroquinolones	Any fluoroquinolone – I or R		X	
Acinetobacter baumannii	β-Lactam combination agents Cephems	Sulbactam-durlobactam-I or R Cefiderocol – I or R	X X		
complex	Carbapenems	Any carbapenem° – I or R			X
	Lipopeptides	Colistin/polymyxin B - R			

## Appendix A の菌名(グループ)を Table 2 に合わせることが承認された(投票:賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1)。

- Any Enterobacterales
- Acinetobacter baumannii complex
- Pseudomonas aeruginosa
- Stenotrophomonas maltophilia
- Haemophilus influenzae
- Neisseria gonorrhoeae
- Enterococcus spp.
- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus spp. other than S. aureus
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus, β-hemolytic group
- Streptococcus, viridans group
- Neisseria meningitidis
- Bacteroides spp. and Parabacteroides spp.

- Any Enterobacterales
- Pseudomonas aeruginosa
- Acinetobacter baumannii complex
- Stenotrophomonas maltophilia
- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus spp. other than S. aureus
- Enterococcus spp.
- Haemophilus influenzae
- Neisseria gonorrhoeae
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus, β-hemolytic group
- · Streptococcus, viridans group
- Neisseria meningitidis
- Bacteroides spp. and Parabacteroides spp.

### **BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX UPDATE**

Burkholderia cepacia complex の疫学的カットオフ値 ECVs; ceftazidime (16 μg/mL), levofloxacin (8 μg/mL), meropenem (16 μg/mL), minocycline (8 μg/mL), trimethoprim-sulfamethoxazole (2 μg/mL) として, reference 法をブロス微量希釈法で維持し, 免責事項を追記することが承認された(投票:賛成 10, 反対 3, 棄権 0, 欠席 1)。

### **BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX TABLE 2B-3 REVISIONS**

Table 2B-3 *Burkholderia cepacia* complex を改定することが承認された(投票:賛成 12, 反対 1, 棄権 0, 欠席 1)。

- \*参考: Table 2B-3 のコメントとして以下の文章が掲載される予定である。
- (1) MIC and disk diffusion breakpoints for *B. cepacia* complex organisms were removed based on data showing that two CLSI reference AST methods, BMD and AD, do not correlate. These findings are supported by additional studies conducted by EUCAST and a Brazilian study demonstrating problems with *B. cepacia* complex AST.
- (2) Epidemiological cutoff values (ECVs) are available in Appendix F, which are for epidemiological use only. In several cases, ECVs are above MICs typically achievable by routine antimicrobial dosing for similar organisms.
- (3) Laboratories may consider adding the following comment to the laboratory report: "Antimicrobial susceptibility testing is not routinely performed for *Burkholderia cepacia* complex due to the lack of accurate test methods. MICs for ceftazidime, levofloxacin, meropenem, minocycline, or trimethoprim-sulfamethoxazole with wild-type isolates are high and may be above the MIC typically achievable by routine antimicrobial dosing."
- (4) If testing is performed, reference BMD is the only reproducible method and include the comment, "Correlation of MIC values with clinical outcome is not known."

  (仮訳)
- (1) *B. cepacia* complex の MIC および DD ブレイクポイントは、2 つの CLSI reference AST 法である BMD および AD が相関しないことに基づいて削除された。これらの知見は、EUCAST が実施した追加研究および *B. cepacia* complex AST の問題点を示したブラジルの研究によって裏付けられている。
- (2) 疫学的カットオフ値(ECVs)は Appendix F で入手可能であるが、これは疫学的な使用のみを目的としたものである。いくつかの事例では、ECVs は類似の細菌に対して日常的な抗菌薬投与で通常達成可能な MIC 値を超えている。
- (3) 検査施設は、検査報告書に以下のコメントを付与することを検討してもよい: 「Burkholderia cepacia complex に対する薬剤感受性試験は、正確な試験法がないため、日常検査では実施されていない。ceftazidime, levofloxacin, meropenem, minocycline, もしくは trimethoprim-sulfamethoxazole の野生型分離菌株の MIC 値は高く, 日常の抗菌薬投与で通常達成可能な MIC 値を超える可能性がある。
- (4) 薬剤感受性試験を実施する場合は、reference BMD が唯一の再現性のある方法であり、「MIC 値と臨床効果との相関は不明である 」とのコメントを付与する。

### **BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX APPENDIX F REVISIONS**

Appendix F を改定することが承認された(投票: 賛成 11, 反対 2, 棄権 0, 欠席 1)。改定予定の表を以下に示すが、Table の名前は G2 ではなく、F1 になる。

Table G2. ECVs for Burkholderia cepacia complex<sup>a</sup>

Table of Fall and Dalland	action department	P.071	
	MIC EC	V, μg/mL	
Antimicrobial Agent	WT	NWT	Comment
Ceftazidime	≤ 16	≥ 32	
Meropenem	≤ 8	≥ 16	
Minocycline	≤ 16	≥ 32	
Levofloxacin	≤ 8	≥ 16	
Trimethoprim-	≤ 2	≥ 4	
sulfamethoxazole			

Abbreviations: ECV, epidemiological cutoff value; MIC, minimal inhibitory concentration; NWT, non-wild-type; WT, wild-type.

Insufficient data were available to establish ECVs for individual species within the complex. Although more than 50% of the data were contributed by a single laboratory for minocycline and trimethoprim-sulfamethoxazole, the data were not weighed before pooling and analysis. The ECVs are under review and will be updated if appropriate.

#### References for Table G2

### TEXT AND TABLES ワーキンググループ STAPHYLOCOCCUS CONTENT

CLSI M100 35<sup>th</sup> において SOSA; staphylococci other than *S. aureus* の表記が使用される。また、*S. aureus* complex の説明として「*S. aureus* complex はコアグラーゼ陽性の *S. aureus*, *S. argenteus*, *S. schweitzeri*, および記載されていないその他の菌種から構成される。「現時点では、CLSI は *S. aureus* 以外の菌種については、ここに記載した方法で評価していない」が追記される。

(6) Historically, for *S. aureus* and staphylococci other than *S. aureus* (SOSA) resistance to the penicillinase-stable penicillins (see Glossary I) has been referred to as "methicillin resistance" or "oxacillin resistance." MRS are strains that express *mecA* (or its homologue, *mecC*) or another mechanism of resistance, such as changes in affinity of penicillin-binding proteins for oxacillin (eq. modified *S. aureus* strains).

Most methicillin (oxacillin) resistance is mediated by *mecA*, encoding PBP2a (also called PBP2'). Tests for *mecA* and PBP2a are the most definitive tests for detection of methicillin (oxacillin) resistance for *Staphylococcus* spp. Mechanisms of methicillin (oxacillin) resistance other than *mecA*, such as *mecC*, are rare. MICs for strains with *mecC* are typically cefoxitin resistant and oxacillin susceptible; *mecC* resistance cannot be detected by tests directed at *mecA* or PBP2a.

Isolates that test positive for *mecA*, *mecC*, or PBP2a or resistant by any of the recommended phenotypic methods should be reported as methicillin (oxacillin) resistant (see the table below and Appendix G).

MRS are resistant to currently available  $\beta$ -lactam agents, with the exception of ceftaroline (see comment 12). This is because most documented cases of MRS infections have responded poorly to  $\beta$ -lactam therapy or because convincing clinical data that document clinical efficacy for those agents have not been presented.

Detection of methicillin (oxacillin) resistance in staphylococci is achieved by using specific methods as listed in this table and further described in Table 3H.

	Methods or Targets for Detection of Methicillin (Oxacillin)-Resistant Staphylococcus spp.							
		Disk Diffe	usion	MIC				
	Organism	Cefoxitin	Oxacillin	Cefoxitin	Oxacillin	mecA	PBP2a	Oxacillin Salt Agar
	S. aureus	Yes (16-18 h)	No	Yes (16-20 h)	Yes (24 h)	Yes	Yes	Yes (24 h)
	S. lugdunensis	Yes (16-18 h)	No	Yes (16-20 h)	Yes (24 h)	Yes	Yes	No
	S. epidermidis	Yes (24 h)	Yes (16-18 h)	No	Yes (24 h)	Yes	Yes	No
_	S. pseudintermedius	No	Yes (16–18 h)	No	Yes (24 h)	Yes	Yes	No
S	S. schleiferi	No	Yes (16-18 h)	No	Yes (24 h)	Yes	Yes	No
SC	Staphylococcus spp. (not listed above or not identified to the species level)	Yes, with exceptions <sup>a</sup> (24 h)	No	No	Yes (24 h)	Yes	Yes	No

Abbreviations: h, hour(s); MIC, minimal inhibitory concentration; PBP2a, penicillin-binding protein 2a: SOSA, staphylococci other than S. aureus.

<sup>\*\*\*</sup>Placeholder to add a reference to Holly Huse's forthcoming publication describing the work done to set the ECVs\*\*\*

(3) S. aureus complex consists of the coagulase-positive species S. aureus, Staphylococcus argenteus, and Staphylococcus schweitzeri, and other species not listed<sup>1,2,3</sup>. At this time, CLSI has not evaluated the methods described herein on species other than S. aureus. If S. argenteus is identified by MALDI-TOF MS or sequencing, it is recommended that it be reported as "S. aureus complex (S. argenteus)," and S. aureus phenotypic testing method recommendations, breakpoints, and interpretive categories should be used. Human infections with S. schweitzeri have yet to be reported.<sup>3</sup>

### TETRACYCLINE PREDICTION COMMENTS

Table 2 の tetracycline のコメントとして, Enterobacterales, Salmonella and Shigella spp., Staphylococcus spp., Acinetobacter spp., other Non-Enterobacterales, and Enterococcus spp. においては, "Isolates that test susceptible to tetracycline may be considered as susceptible to doxycycline or minocycline. Isolates that test intermediate or resistant to tetracycline should be tested against doxycycline or minocycline if those results are needed for reporting."「Tetracycline に感性の分離菌株は、doxycycline または minocycline に感性であると考えられる。tetracycline に対して中間または耐性と判定された分離菌株は、その結果が報告に必要な場合、doxycycline または minocycline に対して検査されるべきである」と追記することを承認した(投票:賛成 11, 反対 1, 棄権 0, 欠席 2)。

Table 2 の tetracycline のコメントとして, <u>Streptococcus pneumoniae においては</u>, "Isolates that test susceptible to tetracycline may be considered as susceptible to doxycycline. Isolates that test intermediate or resistant to tetracycline should be tested against doxycycline if those results are needed for reporting." 「Tetracycline に感性の分離株は, <u>doxycycline に感性である</u>と考えられる。tetracycline に対して中間または耐性と判定された分離 菌株は、その結果が報告に必要な場合、doxycycline に対して検査するべきである」と追記することを承認した(投票:賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1)。

Table 2 の tetracycline のコメントとして、<u>Haemophilus influenzae</u> and <u>Haemophilus parainfluenzae</u>, <u>Neisseria gonorrhoeae</u>, <u>Streptococcus spp.</u> β-hemolytic group, and <u>Streptococcus spp. viridans group においては</u>, "Isolates that test susceptible to tetracycline may be considered as susceptible to doxycycline and minocycline." 「Tetracycline に感性の分離菌株は、<u>doxycycline または minocycline に感性である</u>と考えられる」と追記することを承認した(投票:賛成 12, 反対 1, 棄権 0, 欠席 1)。

Table 2 の oxazolidinone のコメントとして, Staphylococcus spp., Enterococcus spp., Streptococcus spp. β-hemolytic group, and Streptococcus spp. viridans group においては, "Isolates that test susceptible to linezolid may be considered as susceptible to tedizolid. Isolates that test intermediate/resistant/nonsusceptible to linezolid should be tested against tedizolid if that result is needed for reporting." 「Linezolid に感性の分離菌株は、tedizolid に感性と考えられる。linezolid に中間/耐性/非感性と判定された分離菌株は、その結果が報告に必要な場合、tedizolid に対して検査するべきである」と追記することを承認した(投票:賛成 12, 反対 0, 棄権 1, 欠席 1)。

### **TESTS FOR CARBAPENEM DETECTION TABLE**

Carbapenemase Detection の表を以下のように改定することを承認した(投票:賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1)。\*加筆・修正箇所を赤字で表記

	Tests for Carbapenemase Detection					
I	CarbaNP (Table 3B)	mCIM (Table 3C)	mCIM With eCIM (Table 3C)	Other (eg, molecular assays)		
Organisms	Eliter obdeter dies dies //	enter observer and a trial tr	Enterobacterales that are positive by mCIM	Enterobacterales and <i>P. aeruginosa</i> that are not susceptible to one or more carbapenems to determine the presence of a carbapenemase, or to determine carbapenemase type in isolates positive by CarbaNP or mCIM		
Strengths	Rapid	No special reagents or media necessary	No special reagents or media necessary	Determines type of carbapenemase in addition to absence or presence of the enzyme		
Limitations		incubation.  Does not determine type of carbapenemase.	Requires overnight incubation.  Does not determine type of serine carbapenemase or metallo- β-lactamase.	Special reagents and equipment are needed. Specific to targeted genes; false-negative result if specific carbapenemase gene present is not targeted.		

Abbreviations: eCIM, EDTA-modified carbapenem inactivation method; mCIM, modified carbapenem inactivation method.

### **Direct Blood Disk Diffusion Ad Hoc WG Report**

Acinetobacter baumannii の血液培養陽性液から直接の DD による薬剤感受性試験のブレイクポイントとして ampicillin-sulbactam (S≥22, I 17-21, R≤16 mm) for 8-10h and 16-18h を承認した (投票:賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 1)。

Quality Control ワーキンググループ

### **TIER 2 QC**

1) RIFASUTENIZOL QC レンジ

Helicobacter pylori ATCC 43504(0.001-0.008 µg/mL)の rifasutenizol QC レンジを承認した(投票:賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)

Drug: Rifasutenizol	Abbreviation (Glossary II & III): pending	Previous ID: TNP-2198
Solvent (Table 6A): DMSO	Diluent (Table 6A): DMSO	Preparation (Table 6C combination agents): N/A
Route of administration (Glossary II): PO	Class (Glossary I & II): Rifamycin-nitroimidazole (drug conjugate)	Subclass (Glossary I & II): N/A
Study Report by: Element Iowa City (JMI Laboratories)	Pharma Co: TenNor Therapeutics	Control Drugs: Clarithromycin and Tetracycline

Additional Information (M23 requirements)	<ul> <li>Tier 1 Impact Assessment (stability, inoculum, reading, incubation time, etc.): Not yet completed</li> <li>ISO/TS 16782 assessment of Tier 2 study materials: Agar dilution only</li> </ul>
Footnotes:	Recommendations for Troubleshooting Guide (Table 4D Disk or 5G MIC): No.
Discussion	Placement of QC range in Table 23D of CLSI M45  Testing against Helicobacter pylori ATCC 43504 by agar dilution using Mueller-Hinton Agar (MHA) media supplemented with 5% (v/v) aged (≥14 days) sheep blood Colony Counts:  Average of all participating laboratories = 6.2 x 107 CFU/mL  Range of all participating laboratories = 3.5 x 106 to 1.6 x 108 CFU/mL

Drug Name:	Rifasutenizol Table 23D of CLSI M45				Votes:	13/0/2/1 (For, Against, Absent, Abstain)				
QC Strain	Range	% In	Mode	Dil	Shoulder	Media	Lab Mode	M23	Range	Comments
						Mode		Range	Finder	
Helicobacter	0.001-	100%	0.004	4	44%@	3@	1@0.001	0.002-	0.001-	No media variability.
pylori ATCC	0.008				0.002	0.004	1@0.002	0.008,	0.008,	Lab variability.
43504							1@0.002	3,	4, 100%	None @ 0.008, 14% @ 0.001
							-0.004	85.7%		
							4@0.004			

### 2) ZOSURABALPIN QC レンジ

Acinetobacter baumannii NCTC 13304(0.016-0.12 μg/mL)の zosurabalpin QC レンジを以下の 3 つの注釈付きで承認した(投票:賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)

1)「MIC 試験は、CAMHB+20%熱不活化ウマ血清で実施した」、2)「QC レンジは broth microdilution 法で設定した」。3) 寒天平板希釈法との同等性は確立されていない。

Drug: Zosurabalpin	Abbreviation (Glossary II & III):	Previous ID: RO7223280; RG6006			
Solvent (Table 6A): sterile distilled water	<b>Diluent (Table 6A):</b> sterile distilled water	Preparation (Table 6C combination agents): N/A			
Route of administration (Glossary II): IV	Class (Glossary I & II): Peptide (tethered macrocyclic)	Subclass (Glossary I & II): N/A			
Study Report by: Element Iowa City (JMI Laboratories)	Pharma Co: F. F. Hoffmann-La Roche, Ltd	Control Drugs: Meropenem			

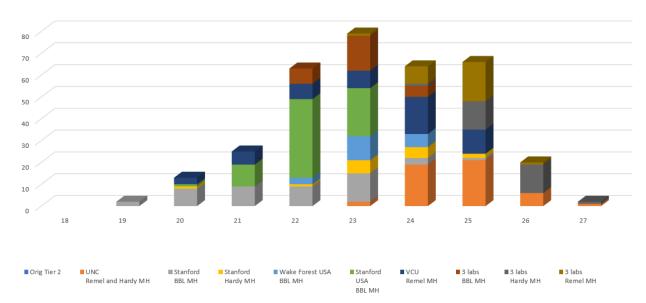
Additional Information (M23 requirements)	<ul> <li>Tier 1 Impact Assessment (stability, inoculum, reading, incubation time, etc): Completed (22-ROC-01 study)</li> <li>Equivalency of agar dilution to broth dilution: In process.</li> <li>ISO/TS 16782 assessment of Tier 2 study materials: Confirmed</li> </ul>
Footnotes:	Recommendations for Troubleshooting Guide (Table 4D Disk or 5G MIC): No.
Discussion	Add footnotes Zosurabalpin MIC testing was conducted in cation-adjusted Mueller-Hinton broth supplemented with 20% heat-inactivated horse serum Add standard footnote that QC range was established with broth microdilution. Agar dilution equivalency has not been established
	Average colony counts: A. baumannii NCTC 13304 3.6 x 10 <sup>5</sup>

Drug Name:	Zosurabalpin					Votes:	13/0/2/1 (For, Against, Absent, Abstain)			
QC Strain	Range	% In	Mode	Dil	Shoulder	Media	Lab Mode	M23	Range	Comments
						Mode		Range	Finder	
Acinetobacter	0.016 -	100%	0.03	4	72.5%	2@0.03,	4@0.03,	0.016 –	0.016 -	Some media and lab variability
baumannii NCTC	0.12				@0.06	1@0.06	<u>1@0.03-</u>	0.12, 4,	0.06, 3	
13304							0.06, 3@0.06	100%	100%	
							56.00			

### **TIER 3 MIC QC**

### 3) MINOCYCLINE E. COLI ATCC 25922

E. coli ATCC 25922 のディスク(30μg) 拡散法の minocycline QC レンジを 20-26 mm に変更 することを承認した(投票:賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)



### 4) TABLES 2 "QC BOX" CONTENTS

表 2 の QC ボックスを以下のように修正することを承認した(投票: 賛成 13, 反対 0, 棄権 1, 欠席 0)

1) 特定の菌株への言及を削除、2) 範囲については QC の表を参照、3) QC の菌株と頻度に 関する推奨事項については新しい表を参照、4) 冗長で矛盾するコメントを避けるため、 市販検査に関する記述を修正する。

Testing Conditions

Medium:

Disk diffusion: MHA

Broth dilution: CAMHB; iron-depleted CAMHB for cefiderocol (see Appendix H)<sup>1</sup>

Agar dilution: MHA

Inoculum:

Broth culture method or colony suspension, equivalent to a 0.5 McFarland standard; positive blood culture broth for select antimicrobial agents with disk diffusion (see general comment [4])

Incubation:

35°C ± 2°C; ambient air
Disk diffusion: 16–18 hours
Dilution methods: 16–20 hours

#### QC Recommendations

Refer to QC Tables for acceptable QC ranges applicable for each method (Tables 4A-1, 4A-2, 5A-1, 5A-2)

Refer to Table 4Dx (Disk Diffusion) and 5Fx (MIC) to develop a QC testing plan (e.g., QC strains, frequency) to ensure quality of materials for a new lot, upon receipt of a new shipment and routine testing throughout the shelf life.

When a commercial test system is used for antimicrobial susceptibility testing, refer to the manufacturer's instructions for QC test recommendations strains and QC ranges.

### 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、2025 年 1 月 26 日~28 日に、米国フロリダ州オーランドで開催されることが報告された。

(文責:大楠清文)