

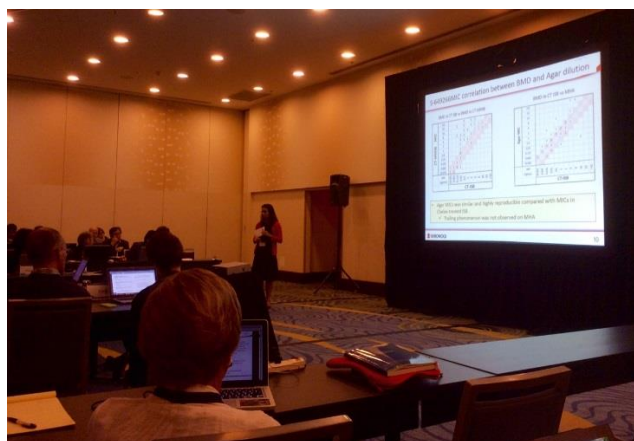
国際委員会 2015 Jun CLSI 報告

CLSI 13 Jun - 17 Jun 2015 AST meeting 報告

(2015年6月13日～2015年6月16日：バージニア州アーリントン)

館田 一博 (東邦大学), 大楠 清文 (東京医科大学)

2015年6月13日～6月16日に開催された Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) の Antimicrobial Susceptibility Testing ミーティングに、日本臨床微生物学会から国際委員の館田一博 委員長 (東邦大学) と大楠清文 委員 (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その概要とトピックス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2016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2016年の1月に公表される予定である。



Methodology ワーキンググループ Part 1

- **Oritavancin のディスク拡散法 GC 株として *S. aureus* ATCC 29213 を追加することが承認された。** Oritavancin の *S. aureus* ATCC 29213 に対する MIC 値は、微量液体希釈法で 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ディスク拡散法での阻止円は 20 – 21 mm である。現在、使用されている GC 株の *S. aureus* ATCC 2593 に対する MIC 値は、微量液体希釈法で 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるが、ブレイクポイントが $\leq 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$ と一管差であり、最近実施したサーベイランスにおいて MIC₉₀ 値が 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 99%以上の菌株が susceptible であること、ディスク拡散法での GC range 15 – 19 mm では non-susceptible の判定に混乱をもたらす可能性があることなどを勘案して、GC 株として新たに *S. aureus* ATCC 29213 を追加した。
- 塩野義製薬で開発された新規抗菌薬 S-69266 (siderophore cephalosporin)の薬剤感受性試験に関して、本薬剤の作用メカニズムを考慮して**通常の CAMHB ではなく、鉄制限下の培地 (cation-binding resin treated MHB)** を用いて今後、以下の検討を実施することを承認された。

- 1) 鉄制限下培地を用いた微量液体希釈法で各 QC 株に対する QC range を設定すること (各 QC 株での MIC 値の再現性を確認する)。
- 2) 臨床分離株を用いて MIC 値の再現性を確認する。そのために適切な MIC 値 エンドポイントを設定して評価すること。さらに、評価の対象として緑膿菌、腸内細菌に加えて、Trailing 現象を示す *Acinetobacter* 属の菌株も追加する。

Table 1 and 2 Ad Hoc Working Group

- **Ticarcillin-clavulanate** は、現在販売されていないので Table 1 のカラム全体から削除する。なお、本薬剤の解釈基準については Table 2 に残したままとする。
- *Acinetobacter* spp. の AST で実施すべき薬剤のカテゴリーにおいて、**Tetracycline** を **Group B** から **Group U** へ移動する (Table 1A および Table 2B)。
- Table 1A の *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, および Table 1B の *Haemophilus influenzae* & *H. parainfluenzae* に関して、**Chloramphenicol** を **Group B** から **Group C** へ移動する。
- Table 1A の *Burkholderia cepacia* complex に関して、**Meropenem** を **Group B** から **Group A** へ移動する。
- Table 1B の *Streptococcus* spp. β -Hemolytic Group に関して、**Quinupristin-dalfopristin** を **Group C** から削除する。
- Table 2C に ***Staphylococcus pseudintermedius* の Oxacillin に対するブレイクポイントを新たに設けることが承認された**。本菌種は近年、獣医学分野のみならずヒトの感染症においても問題となっており、*S. aureus* や *S. intermedius* と誤同定される可能性があることが紹介された。*S. pseudintermedius* の Oxacillin に対するブレイクポイントは、ディスク拡散法で 18mm 以上が susceptible (S), 17mm 以下が resistant (R), MIC 法では 0.25 μ g/mL 以下が S, 0.5 μ g/mL 以上が R とすること、コメント欄に「Neither ceftiofur MIC nor ceftiofur disk tests are reliable for detection *mecA* mediated resistance in *S. pseudintermedius*」と記載することが承認された。
- Table 2A に ***Salmonella* の フルオロキノロン剤に対するブレイクポイントや報告について新たな記載を設けることが承認された**。
- **Tedizolid (TZD) の MIC 値判定時の Trailing 現象**について M7 および M100 に追記することが承認された。

Intrinsic Ad Hoc Working Group

- Appendix B2 の *Pseudomonas aeruginosa* 欄において **Fosfomycin** を削除することが承認された。その背景として、CLSI および EUCAST に本菌種と本薬剤の組み合わせに関するブレイクポイントの記載はないこと、Intrinsic resistance を支持する文献もないことが紹介された。

ブレイクポイントワーキンググループ

- **Colistin** のブレイクポイントの決定については CLSI と EUCAST とのコラボレーションが必要であることが再確認された。*Acinetobacter* spp. と *Pseudomonas aeruginosa* の colistin に対するブレイクポイントで **$\geq 4 \mu$ g/mL を resistant (R)** とすることは承認された。しかしながら、4 μ g/mL 未満の扱いについては EUCAST の進捗状況も加味して今後の課題とした。また、Table 2B-5 の「Other Non-Enterobacteriaceae」に記載されている colistin のブレイクポイントについて、この MIC 値を支持する文献がない場合には削除することが提案された。

- **Ceftolozane-tazobactam** のブレイクポイント(FDA-approved breakpoints)を以下のような判定基準にすること、M100 の次回バージョンに収載することが承認された。

Ceftolozane/Tazobactam			
Table	Organism Group	MIC Interpretive Criteria	Disk Diffusion Interpretive Criteria
2A	<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2/4; I = 4/4; R ≥ 8/4	None
2B-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S ≤ 4/4; I = 8/4; R ≥ 16/4	S ≥ 21; I 17-20; R ≤ 16 mm
2H-2	<i>Streptococcus</i> spp. Viridans Group	S ≤ 8/4; I = 16/4; R ≥ 32/4	None

- **Tedizolid** ブレイクポイント(FDA-approved breakpoints)を各テーブルにおいて以下のような判定基準とすること、M100 の次回バージョンで Tedizolid を linezolid の次欄に収載することが承認された。

Tedizolid		
Table	Organism Group	MIC Interpretive Criteria
2A	<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant and methicillin-susceptible isolates)	S ≤ 0.5; I = 1; R ≥ 2
2B-1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	S ≤ 0.5
2H-2	<i>Streptococcus agalactiae</i>	S ≤ 0.5
2H-2	<i>Streptococcus anginosus</i> group*	S ≤ 0.25
2H-2	<i>Enterococcus faecalis</i>	S ≤ 0.5

*includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*

Text and Tables ワーキンググループ

- **Table 1 の Group B** のタイトルが現在「Primary Test, Report Selectively」となっているが、この先頭に「**Optional**」を追加して、「**Optional Primary Test, Report Selectively**」とすることが承認された。この変更は、Group B に掲載されている薬剤は必ずしも優先的に感受性試験を実施することを推奨していないが、各々の検査室の裁量で実施・報告するとのことを再認識させるためである。

Quality Control ワーキンググループ

- **Aztreonam-avibactam** (30/20 µg ディスク) の各 QC 株に対する QC range が、以下のように承認された。

Organism	QC Range (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	32 – 38
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	24 – 30
<i>E. coli</i> ATCC 35213	31 – 38
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	26 – 32

- **Aztreonam** (30 µg ディスク) の各 QC 株に対する QC range が、以下のように承認された。

Organism	QC Range (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 35213	31 – 38
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	10 – 16

- *Clostridium difficile* 関連の下痢症 (CDAD) 治療薬として現在 Clinical Phase III の段階にある **Cadazolid** の *C. difficile* ATCC 700057 に対する QC range が寒天平板希釈法で 0.12 – 0.5 µg/mL で承認された。また、微量液体希釈法では各 QC 株に対する QC range が以下のように承認された。

Organism	QC Range (µg/mL)
<i>C. difficile</i> ATCC 700057	0.12 – 0.25
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0.06 – 0.25
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.06 – 0.5

- 新規キノロン薬 **Levonadifloxacin (WCK771)** の各 QC 株に対する QC range が、微量液体希釈法とディスク拡散法とで以下のように承認された。

微量液体希釈法

Organism	QC Range (µg/mL)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.008 – 0.03
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.03 – 0.25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.5 – 4

<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.12 – 0.5
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	0.008 – 0.06

ディスク拡散法

Organism	QC Range (mm)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	33 – 39
<i>E. coli</i> ATCC 25922	27 – 33
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	17 – 23
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	24 – 30
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	33 – 41

- 新規マクロライド薬 **WCK4873** の各 QC 株に対する QC range が、微量液体希釈法とディスク拡散法とで以下のように承認された。

微量液体希釈法

Organism	QC Range ($\mu\text{g/mL}$)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.06 – 0.25
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0.015 – 0.12
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.008 – 0.03
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	2 – 8

ディスク拡散法

Organism	QC Range (mm)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	25 – 31
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	25 – 31
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	16 – 20

- 新規フルオロキノロン薬 **Delafloxacin** の *S. pneumoniae* ATCC 49619 に対する QC range が、ディスク拡散法で 28 – 36 mm と承認された。

Organism	QC Range ($\mu\text{g/mL}$)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.06 – 0.25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.5 – 4

- 新規抗菌薬 **Eravacycline** の各 QC 株に対する QC range が微量液体希釈法と寒天平板希釈法とで以下のように承認された。

微量液体希釈法

Organism	QC Range ($\mu\text{g/mL}$)
<i>C. difficile</i> ATCC 700057	0.015 – 0.06
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	0.015 – 0.12
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0.06 – 0.25

寒天平板希釈法

Organism	QC Range ($\mu\text{g/mL}$)
<i>C. difficile</i> ATCC 700057	0.06 – 0.25
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	0.06 – 0.25
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0.12 – 1

- 新規抗菌薬 **Secnidazole** (analog of metronidazole) の各 QC 株に対する QC range が寒天平板希釈法で以下のように承認された。

Organism	QC Range ($\mu\text{g/mL}$)
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	0.25 – 1
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0.5 – 2
<i>C. difficile</i> ATCC 700057	0.06 – 0.5
<i>E. lenta</i> ATCC 43055	0.25 – 2

- 新規抗菌薬 BAL30072 (monocyclic β -lactum) の各 QC 株に対する QC range が微量液体希釈法で以下のように承認された。

Organism	QC Range ($\mu\text{g/mL}$)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.06 – 0.25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1 – 8

- 新規抗菌薬 BAL30072-meropenem (ratio 1:1) の各 QC 株に対する QC range が微量液体希釈法で以下のように承認された。

Organism	QC Range ($\mu\text{g/mL}$)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.015 – 0.06
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25 – 1

Disk Mass Ad Hoc ワーキンググループ

ディスク法で使用されている薬剤の含有量が CLSI と EUCAST とで異なることが紹介された。今後、ディスクの薬剤含有量を変更する場合には、M23 における検討課題として取り上げるのか、もし検討すると決定した際には、その予算措置をどうするか議論が必要であることが提示された。

Agent	Disk Mass (mcg)		Relevant Bacteria
	CLSI	EUCAST	
Cefotaxime	30	5	Enterobacteriaceae, Beta strep, Haemophilus
Ceftaroline	30	5	Enterobacteriaceae, Staph, Beta strep & S. pneumoniae
Ceftazidime	30	10	Enterobacteriaceae, P. aeruginosa
Ceftazidime/avibactam	30/20*	10/4	Enterobacteriaceae, P. aeruginosa
Linezolid	30	10	Staph, Beta strep & S. pneumoniae, Enterococcus
Netilmicin	30	10	Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, Staph
Nitrofurantoin	300	100	Enterobacteriaceae, Staph, Enterococcus
Penicillin	10	1	Staph, Enterococcus
Piperacillin	100	30	Enterobacteriaceae, P. aeruginosa,
Piperacillin/Tazobactam	100/10	30/6	Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, Haemophilus
Vancomycin	5	30	Beta strep & S. pneumoniae, Enterococcus

*FDA label

微量液体希釈法 Ad Hoc ワーキンググループ

- 前回の CLSI 会議で報告された 2014 年夏季サーベイ資料の集計結果において、微量液体希釈法 (BMD) の施設間によってばらつきが大きかった要因のなかから、以下のような "actionable" な項目を 3 つ取り上げて、M07 への追記は必要か否かが議論された。

- 1) 菌液を McFarland 0.5 に調整する際にどのような方法を用いているか? : 市販の MacFarland Reader (6), Nephelometer (3), Densitometer (1), Wickerham Card (1), other (4; BMX Colorimeter; MicroScan Turb.; Visual to 0.5 McF; Siemens Dnes.)

追記の案として以下の文章が提示されたが、「追記必要なし」と判断された; "Users must conform that the MacFarland Standard 'reading' of their densitometer, nephelometer or commercial reader is equivalent to a MacFarland 0.5 before it is used for BMD testing."

- 2) 薬剤感受性試験用のパネルは何度 (平均) で培養しているか? ; 34-35°C (8), 35-36°C (6), 36-37°C (1), Other (1; 35°C)

現在, M07 では 35°C±2°Cと記載されている一方, ISO の M20776-2 には 34-37°Cと明記されている. この記載の違いが議論されたが, 35°C±2°Cの記載のままで変更しないと決定された.

- 3) BMD 用の凍結しているパネルは融解後どのくらいの経過時間で使用している? どの環境で融解しているか? ; 30-45 min. on bench (4), 15-30 min. on bench (3), ~15 min. on bench (1), Other 4; ~1h.; 90 min. on bench; Take out mid-morn, inoc. mid-after; ~2h.)

M07 の「Inoculum Preparation and Inoculation」のセクションにパネルを室温に戻して 1 時間以内に使用することを明記してはどうかと提案されたが, 追記は見送りとなった.

Methodology ワーキンググループ Part 2

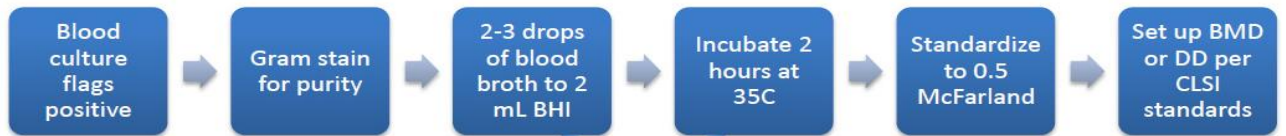
Molecular Results Reporting Ad Hoc ワーキンググループ

前回の CLSI 会議で新規に立ち上げられたワーキンググループである。FDA で認可された機器・試薬のみを扱うことやメチシリン耐性, バンコマイシン耐性, ESBL, カルバペネム耐性の検出について検討を行うことが提案された。また, 各々の薬剤耐性菌の検出について, 1) 集落, 2) 臨床検体(鼻咽頭スワブや肛門スワブなど), 3) 血液培養陽性の培養液からの 3 通りに分けて記載することが示された。今後, これらの記載を M100 に Table として掲載することが提案された。

Direct Blood Culture Susceptibility Ad Hoc ワーキンググループ

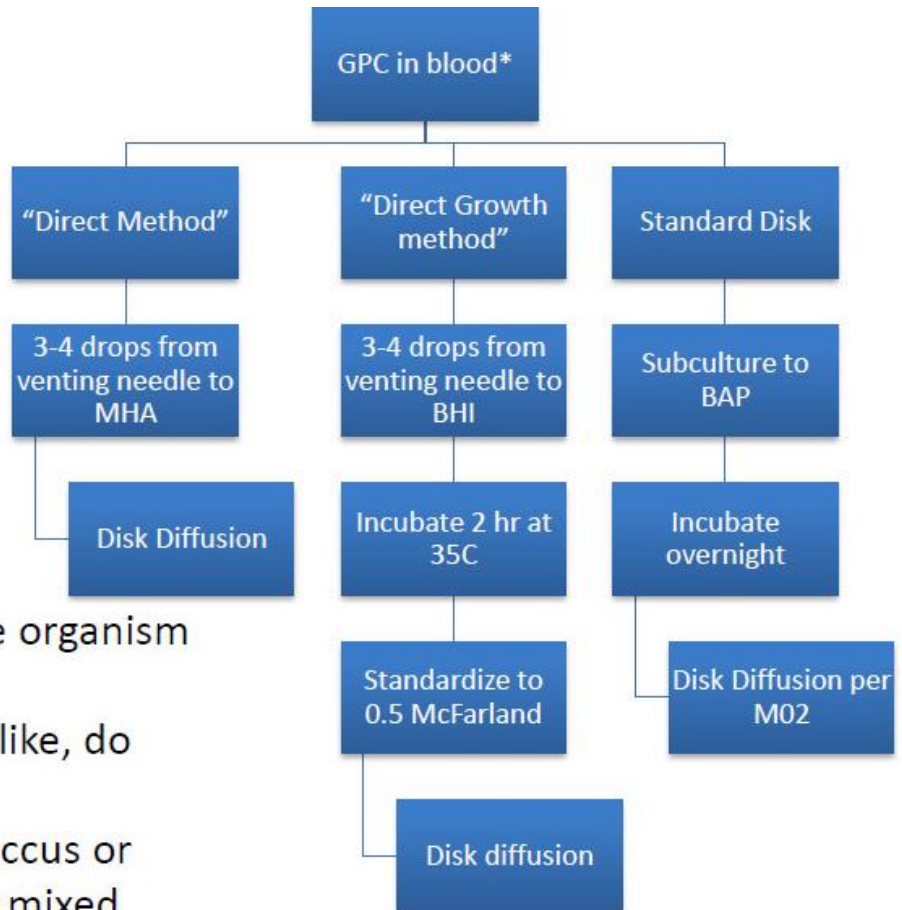
本ワーキンググループも前回の会議で新規に立ち上げられた。その後, 血液培養の陽性となった培養液からすぐに薬剤感受性試験を行う標準法を確立するにあたって, キーとなる実際的なファクターは, 1) Log phase growth, 2) pure culture, 3) Inoculum densityの3項目を主体として予備検討が行われたことが報告された。

今後は, グラム陽性菌 (GPC)とグラム陰性菌 (GNR)に分けて, 以下のようなワークフローと薬剤について検討を進めていくことが提案された。また, 血液培養ボトルの種類が異なる施設において各々検討を実施することが示された。



Goals:

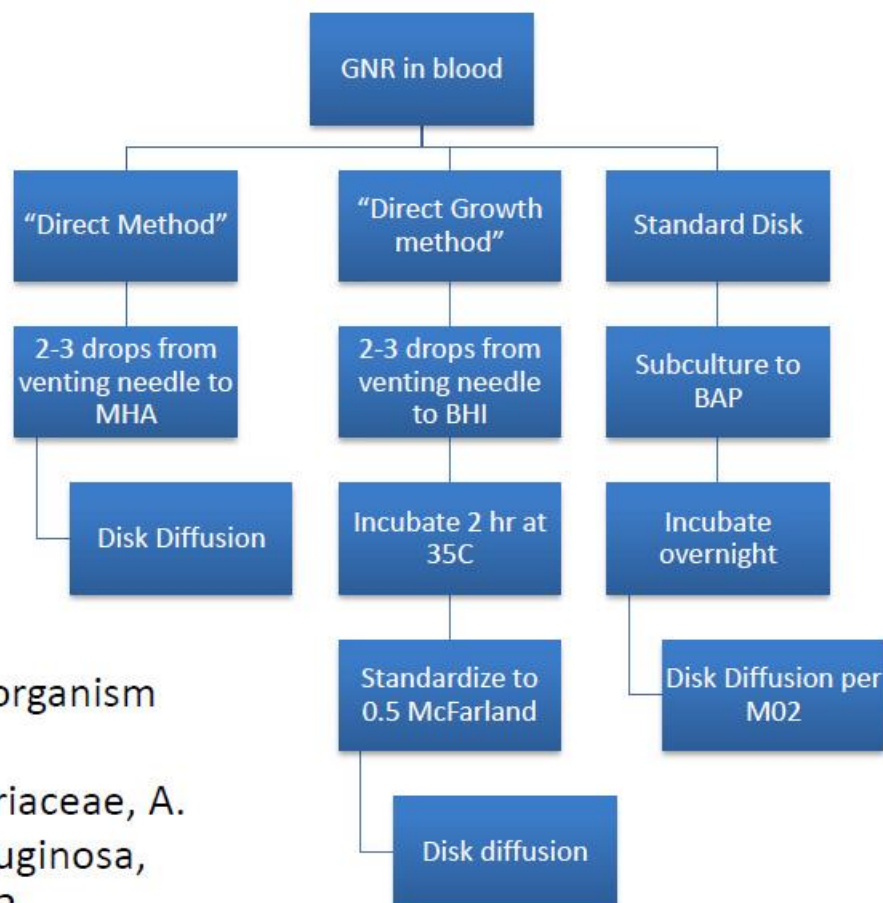
- Dilute blood factors that might be inhibitory / interfere with standardization of inoculum
- Bring bacteria to log phase growth (if not already)



***Notes:**

- Only enroll if one organism morphology
- if Streptococcus-like, do not enroll
- if not Staphylococcus or Enterococcus, or mixed next day, do not read on day 2

Staphylococcus (GPCC)	Enterococcus (GP pair/short chains)
1. Penicillin	1. Penicillin
2. Cefoxitin	2. Ampicillin
3. Ceftaroline	3. -
4. Linezolid	4. -
5. Trimethoprim-sulfamethoxazole	5. -
6. Erythromycin	6. Linezolid
7. Clindamycin	7. -
8. Ciprofloxacin	8. Vancomycin
9. Doxycycline (or tetra?)	9. HL Strep
10. rifampin	10. HL Gent
	11. -
	12. -



Note:

- Only enroll if one organism morphology
- if not Enterobacteriaceae, *A. baumannii* or *P. aeruginosa*, do not read on day 2

Panel 1	Panel 2 (?)
1. Ampicillin	1. Aztreonam
2. Ampicillin-sulbactam	2. Ceftazidime
3. Cefazolin	3. Levofloxacin
4. Ceftriaxone	4. Gentamicin
5. Cefepime	5. Tobramycin
6. Ertapenem	6. Amikacin
7. Imipenem	7. Minocycline
8. Meropenem	8. Tigecycline
9. Piperacillin-tazobactam	
10. Ciprofloxacin	
11. Trimethoprim-sulfa	

Seeded organisms to ensure proper inclusion of CRE, MRAb, aminoglycoside resistance, ESBL, etc...

Manufacturer, Instrument	Bottle description	Total
BD, BACTEC	Aerobic - Standard Aer/F, Plus Aer/F (resin), Peds Plus/F (resin) Anerobic - Standard Ana/F, Plus Ana/F (resin), Lytic Ana/F	6
Biomerieux, BacT/Alert	Aerobic: SA, FA (charcoal)*, PF (charcoal)*, FA+ (resin), PF+ (resin) Anaerobic- SN, FN (charcoal)*, FN+ (resin)	5
Biomerieux, Virtuo	Same bottles as BacT/Alert	
Thermo Fisher, VersaTrek	Aerobic - Redox1 (resin) Anaerobic - Redox2 (resin)	2

*Planned to be phased out 2016 (will not evaluate)

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、2016年1月9日～1月12日に、米国アリゾナ州タンパで開催されることが報告された。

(文責: 大楠清文)