

国際委員会 2023 January CLSI 報告

CLSI 21 - 24 January 2023 AST meeting 報告

(2023年1月21日～24日：米国フロリダ州オーランド)

大楠 清文（東京医科大学）

2023年1月21日～24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2023年6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2023年の6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。今回のトピックは“Guiding Stewardship With Thoughtful Antimicrobial Reporting *An Updated Approach for 2023*”と題して、3名の演者；Patricia (Trish) Simner, PhD, D(ABMM), Nathan P. Wiederhold, PharmD, Stephen Cole, VMD, MS, DACVM) が各々、AST Perspective（抗菌薬分野）、Antifungal Perspective（抗真菌薬分野）、VAST Perspective（獣医学分野）の立場から薬剤感受性試験の結果やコメントを臨床サイドへどのように伝えたらよいかを具体的な事例を挙げながらプレゼンテーションを行った。後日、オンデマンド視聴が可能になる予定である。

会議冒頭の Opening Remarks で Chairholder の Dr. Lewis から、久しぶりの対面式(ハイブリッド式)でのCLSI会議への参加者を歓迎して会議をスタートした。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になかで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後、CLSI Excellence in Standards Development Award を German Esparza, MSc (コロンビア)に贈呈した。

ブレイクポイントワーキンググループ (BPWG)

Stenotrophomonas Ad Hoc WG Report

Stenotrophomonas maltophilia に対する ceftazidime の MIC ブレイクポイントを削除することが承認された (投票: 賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)

Stenotrophomonas maltophilia に対する minocycline の MIC ブレイクポイント (S ≤1 µg/mL, I 2 µg/mL, R ≥4 µg/mL) が 200mg q12h の投与量に基づき承認された (投票: 賛成 14, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0)

1) *Stenotrophomonas maltophilia* ブレイクポイントの背景

- ブドウ糖非発酵菌で特に重症患者や免疫不全患者において日和見感染症の有病率が増加している。
- 2000 年代前半に *Stenotrophomonas maltophilia* と *Burkholderia cepacia* のブレイクポイントを設定する作業が行われた; 2004 年に表 2B 緑膿菌とその他の非腸内細菌科細菌, 2006 年別表が設定された。
- 内在性耐性を評価した後, 主に方法, 再現性, 野生型分布に注目した; 当時, PK/PD のデータはほとんどなかった。

2) *Stenotrophomonas maltophilia* ブレイクポイントの違い

	CLSI			EUCAST		FDA	
	Category	MIC (µg/mL)	DD (mm)	MIC (mg/L)	DD (mm)	MIC (µg/mL)	DD (mm)
Ticarcillin-clavulanate	O	S ≤16/2, I 32/2-64/2, R ≥128/2	---	XX	XX	XX	XX
Ceftazidime	B	S ≤8, I 16, R ≥32	---	XX	XX	S ≤8, I 16, R ≥32	--
Cefiderocol [#]	B	S ≤1	S ≥15	S ≤ 0.001 mg/L "off scale" breakpoint (IE).	≥20 mm corresponds with MIC ≤2	XX	XX
Minocycline	A	S ≤4, I 8, R ≥16	S ≥19, I 15-18, R ≤14	XX	XX	XX	XX
Levofloxacin	A	S ≤2, I 4, R ≥8	S ≥17, I 14-16, R ≤13	XX	XX	XX	XX
Trimethoprim-sulfamethoxazole	A	S ≤2/38, R ≥4/76	S ≥16, I 11-15, R ≤10	S=0.001, I ≤2, R >4 mg/L*	S >50 mm* I 16-50 R <16 mm	XX	XX
Chloramphenicol	C	S ≤8, I 16, R ≥32	---	XX	XX	XX	XX

[#] Breakpoints are based on PK/PD properties, MIC distributions, and limited clinical data. *Reading guide provided trimethoprim component only. MICs ≤2 as intermediate, which requires the use of a higher dosing regimen, 240 mg (trimethoprim component) intravenously every 12 hours

3) *Stenotrophomonas maltophilia* ceftazidime MIC ブレイクポイントの背景

- 1993 年: *Xanthomonas maltophilia* と *Stenotrophomonas maltophilia* に菌名変更
- 2007 年: FDA サイトで ceftazidime の医薬品に関する情報を初めて更新
- 2020 年: ceftazidime が STIC 削除に更新; 下記アドレスで検索可能
<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/antibacterial-susceptibility-test-interpretive-criteria>
- ceftazidime が FDA に承認されるまでの臨床試験で *S. maltophilia* であったかどうかは不明であるが, 最大 16 株の *Pseudomonas* 属菌が含まれていた可能性がある
- オリジナルの感受性試験の解釈基準の根拠を説明するデータがない/アクセスできない。
- *S. maltophilia* の耐性メカニズム (L1/L2 など) に関する最新の知見は, 当初 STIC を設立する際に組み込まれていなかった。
- 薬剤感受性試験の再現性に reference methods や市販のシステムで問題がある

Ceftazidime: Low AST Reproducibility

Replicate Agreement	Lab 1 (n = 48) BMD	Lab 2 (n = 119) AD	Lab 3(n=20)* BMD
Absolute	54%	40%	25%
1 Dilution	29%	42%	55%
2 Dilutions	8%	16%	20%
3 or more Dilutions	8%	2%	0%
Absolute + 1 Dilution	83%	82%	80%

*BMD performed in triplicate –recorded the mode

- Some were retested due to discrepancies or QC failures – mode recorded
- May be biased towards more difficult isolates

Lab 4 (n = 109)

- Duplicate BMDs
- the STDEV of log2-transformed MICs were:
 - Ceftazidime 0.06 (i.e., 1.04 dilutions)

AD: Agar Dilution

BMD: Broth microdilution

Comparison of commercial methods to BMD Ceftazidime

Breakpoint	S	I	R
Current CLSI	≤ 8	16	≥32
PK/PD	≤4	8	>8

Current CLSI breakpoint

Method	EA (%)	CA (%)	# VME (%)	# ME (%)	# mE (%)
Vitek 2	55/108 (50.9%)	73/108 (67.6%)	19/43 (44.2%)	0/54 (0%)	16/108 (14.8%)
MicroScan	83/108 (76.9%)	75/108 (69.4%)	4/43 (9.3%)	7/54 (13%)	22/108 (20.4%)
Phoenix	72/107 (67.3%)	76/107 (71%)	7/43 (16.3%)	11/53 (20.8%)	13/107 (12.1%)

PK/PD breakpoint

Method	EA (%)	CA (%)	# VME (%)	# ME (%)	# mE (%)
Vitek 2	ND	79/109 (72.5%)	23/55 (41.8%)	0/40 (0%)	21/109 (19.3%)
MicroScan	ND	78/108 (72.2%)	6/54 (11.1%)	8/40 (20%)	16/108 (14.8%)
Phoenix	ND	67/107 (62.6%)	9/54 (16.7%)	8/39 (20.5%)	23/107 (21.5%)

Khan A, Arias CA, Abbott A, Dien Bard J, Bhatti MM, Humphries RM. Evaluation of the Vitek 2, Phoenix, and MicroScan for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Clin Microbiol. 2021 Aug 18;59(9):e0065421. doi: 10.1128/JCM.00654-21. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34011524; PMCID: PMC8373028.

- L1 および/または L2 β -ラクタマーゼは、基本的にすべての分離菌に存在すると考えられている。
- 薬剤曝露後に ceftazidime の MIC が上昇する排出ポンプの獲得性変異がある
- 現在のブレイクポイントは、野生型の分布を分割している
- PK/PD データとして論文 3 件, アブストラクト 1 件を評価した ; Garrison et al. AAC 1996, Zelenitsky et al. DMID 2005, Chen et al. AAC 2019, ASM Microbe 2019 アブストラクト
- 臨床成績データ概要として, *S. maltophilia* に対する ceftazidime と他の抗菌薬との高品質な比較試験はなく, MIC 値別の臨床結果については, 発表されているデータが少ない。また, 感染巣の除去や外科的介入を伴わない ceftazidime 単剤での治療が成功した例は限られている。治療中の耐性発現が報告されている。結果は感受性解釈と必ずしも相関しない

4) *Stenotrophomonas maltophilia* minocycline MIC ブレイクポイントの背景

- 微生物検査のデータ概要；薬剤感受性試験の再現性は許容範囲であった。現在のブレイクポイントに基づくと、ほぼ全ての分離株が感性に判定される。市販のシステムの薬剤希釈範囲では、ブレイクポイントの変更が制限される場合がある。
- PK/PD データ概要；2本の論文が評価された。Fratoni et al: 好中球減少性マウス大腿部感染症モデルと Wei et al: モンテカルロ・シミュレーション
- 臨床成績データ概要；レトロスペクティブな観察データで呼吸器系からの分離株の多くは複数菌性であったとの制限はあったが、minocycline と TMP/SMX の臨床的な治療失敗率は同等であった。
- minocycline の MIC 値を治療との関連で検討したある研究では、MIC 値が 4 mg/L で臨床的な治療失敗例が多かった。

S	I	R
≤1	2	≥4
200 mg Q12H	200 mg Q12H	-
PTA stasis >90%	PTA stasis ~70%	PTA Stasis <20%
~85-90% isolates	~8% isolates	~2% isolates

ceftriaxone/*Staphylococcus aureus* (MSSA) MIC ブレイクポイントの再評価

MSSA に対する ceftriaxone の投与について、「感性は 2g q12h の投与量に基づく」とのコメントを追加することが承認された（投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0）

MSSA に対する ceftriaxone のブレイクポイントの背景とディスカッションの内容

	S	I	R	Comment
CLSI (pre-June 2012)	≤8	16-32	≥64	
FDA (pre-2013-2015?)	≤4	8	≥16	Based on 2 g IV q12-24h

- ceftriaxone の PD プロファイルの再評価に基づき、FDA ブレイクポイントを引き下げた。MIC 8mcg/mL で MSSA に対して 90%以上の PTA を達成できなかった。
- S ≤4 µg/mL → 2g を 24 時間かけて点滴投与
- S ≤2 µg/mL → 1g を 24 時間かけて点滴投与
- ほとんどのβ-ラクタム系薬（BLBLI,経口および非経口セファロスポリン,カルバペネム）のブレイクポイントはないが、oxacillin / cefoxitin から推定される。
- 臨床的な効果,感染部位,適切な投与量から感受性が高いと判断される。

(13) Oxacillin (or cefoxitin) results can be applied to the other penicillinase-stable penicillins (cloxacillin, dicloxacillin, methicillin, and nafcillin). For agents with established clinical efficacy and considering site of infection and appropriate dosing, methicillin (oxacillin)-susceptible staphylococci can be considered susceptible to:

- β-lactam combination agents (amoxicillin-clavulanate, ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam)
- Oral cepheims (cefaclor, cefdinir, cephalixin, cefpodoxime, cefprozil, cefuroxime, loracarbef)
- Parenteral cepheims including cephalosporins I, II, III, and IV (cefamandole, cefazolin, cefepime, cefmetazole, cefonicid, cefoperazone, cefotaxime, cefotetan, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, ceftaroline, moxalactam)
- Carbapenems (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem)

- IDSA 椎骨髄炎ガイドライン：MSSA ceftriaxone 2g を 1 日 1 回点滴静注する。
- IDSA 人工関節感染症ガイドライン：MSSA ceftriaxone 1~2g を 1 日 1 回点滴投与：ceftriaxone の単剤使用に関するコンセンサスは得られていない。パネルでは、ceftriaxone の使用を支持するために、追跡期間の短いレトロスペクティブなコホートデータがあることを認識している。
- IDSA 市中感染型細菌性肺炎ガイドライン：ceftriaxone 1~2g を毎日点滴投与
- IDSA 黄色ブドウ球菌菌血症ガイドライン制作中
- Oxacillin MIC $\leq 0.25, 0.5, 1, 2 \mu\text{g/mL}$ の場合、ceftriaxone MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ の確率はそれぞれ 1.6%, 3.9%, 17.5%, 48.7%になる
- Oxacillin MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/mL} \rightarrow \geq 2\text{g/日}$
- Oxacillin MIC が 1 または 2 $\mu\text{g/mL} \rightarrow 2\text{g q12h}$
- MSSA に対する ceftriaxone MIC：MIC₉₀ (4 $\mu\text{g/mL}$), ECV (8 $\mu\text{g/mL}$)
- FDA は MSSA に対して 2~4g/日を推奨している（2011 年 PD の分析に基づく）。MSSA に ceftriaxone を含む臨床ガイドラインと不一致
- MIC ブレイクポイントを 4mcg/mL と仮定（以前の FDA）：十分な PTA を行うために必要な用量は 2g q12h（おそらく 1 日 2g）である
- 臨床データの質は極めて限られているが、1 日 2g の投与が多い
- EUCAST では高用量（2g × 12h）を推奨しており、現在、非重症感染症にのみ使用する旨の注釈を追加する方向で協議中

Tedizolid に対する *S. aureus* の反射光によるディスク拡散法のブレイクポイント

***S. aureus* の反射光を用いたディスク拡散法のブレイクポイント；S ≥ 19 mm, I 16~18 mm, R ≤ 15 mm が承認された（投票：賛成 13, 反対 0, 棄権 0, 欠席 0）**

Disk breakpoints	Range	Number	Error rates		
			Very major (%)	Major (%)	Minor (%)
$\geq 17\text{mm (S)}/\leq 13\text{mm (R)}$	$\geq +2$	576	0	N/A	3 (0.52)
	I+1 to I-1	7,164	70 (0.98)	55 (0.77)	2,700 (37.69)
	≤ -2	6,624	N/A	1 (0.02)	29 (0.44)
	Total	14,364	70 (0.49)	56 (0.39)	2,732 (19.02)
$\geq 18\text{mm (S)}/\leq 14\text{mm (R)}$	$\geq +2$	576	0	N/A	0
	I+1 to I-1	7,164	29 (0.4)	156 (2.18)	2,635 (36.78)
	≤ -2	6,624	N/A	1 (0.02)	94 (1.42)
	Total	14,364	29 (0.2)	157 (1.09)	2,729 (19.0)
$\geq 19\text{mm (S)}/\leq 15\text{mm (R)}$	$\geq +2$	576	0	N/A	0
	I+1 to I-1	7,164	7 (0.1)	289 (4.03)	2,771 (38.68)
	≤ -2	6,624	N/A	1 (0.02)	217 (3.28)
	Total	14,364	7 (0.05)	290 (2.02)	2,988 (20.8)
$\geq 20\text{mm (S)}/\leq 16\text{mm (R)}$	$\geq +2$	576	0	N/A	0
	I+1 to I-1	7,164	0	461 (6.43)	3,128 (43.66)
	≤ -2	6,624	N/A	30 (0.45)	486 (7.34)
	Total	14,364	0	491 (3.42)	3,614 (25.16)

BPWG and Rod recommendation

EUCAST

Escherichia coli AR0348

CA- MHB	Hardy				BBL				Thermo			
ATM Disks	O	B	O	B	O	B	O	B	O	B	O	B
CZA Disks	H	B	B	H	H	B	B	H	H	B	B	H
ATM Result	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CZA Result	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+
ATM-CZA Result	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Interpretation	S	S	S	S	NS	S	S	NS	NS	NS	NS	NS

O: Oxoid; B: Becton Dickinson (BD); H: Hardy Diagnostics

Quality Control ワーキンググループ

***E. coli* ATCC 25922 (0.06-0.25 µg/mL) , *E. coli* NCTC 13846 (1-4 µg/mL) , *P. aeruginosa* ATCC 27853 (0.12-0.5 µg/mL) の SPR206 QC レンジを承認した (投票 : 賛成 12, 反対 0, 棄権 2, 欠席 0)**

Drug: SPR206	Abbreviation (Glossary II & III): No approved abbreviations.	Previous ID: SPR01206, CA1263
Solvent (Table 6A): sterile distilled water	Diluent (Table 6A): sterile distilled water	Preparation (Table 6C combination agents): N/A
Route of administration (Glossary II): IV	Class (Glossary I & II): Lipopeptide	Subclass (Glossary I & II): Polymyxin
Study Report by: JMI Laboratories (18-SPT-03)	Pharma Co: Spero Therapeutics	Control Drugs: Colistin and Polymyxin B
Additional Information (M23 requirements)	<ul style="list-style-type: none"> Tier 1 Impact Assessment (stability, inoculum, reading, incubation time, cations, zinc, surfactants, etc): <ul style="list-style-type: none"> <i>In vitro</i> effect studies completed by Micromyx. Stability study completed on the drug powder. Equivalency of agar dilution to broth dilution: No. ISO/TS 16782 assessment of Tier 2 study materials: All 3 CAMHB media lots met ISO/TS 16782:2016 criteria. 	
Footnotes:	<ul style="list-style-type: none"> Recommendations for Troubleshooting Guide (Table 4D Disk or 5G MIC): Additional footnotes needed. No. 	
Discussion	Colistin and Polymyxin B used as controls. >95% in range with <i>E. coli</i> ATCC 25922 and <i>E. coli</i> ATCC 13846. This provides evidence that materials and testing process was in control per M23. Only 93.8% in range with Colistin and 92.2% in range with Polymyxin B with <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853. Add to Tier 3 list for reassessment	

QC Strain	Range	% In	Mode	Dil	Shoulder	Media Mode	Lab Mode	M23 Range	Range Finder	Comments
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.06 - 0.25	95.9	0.12	3	<30%	3@0.12	8@0.12	0.06-0.25 (3)	0.06-0.25 (3)	
<i>E. coli</i> NCTC 13846 (mcr-1)	1 - 4	99.6	2	3	>30%	3@2	8@2	1 - 4 (3)	1 - 4 (3)	
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.12-0.5	99.6	0.25	3	<30%	3@0.25	8@0.25	0.12-0.5 (3)	0.12-0.5 (3)	

***E. coli* ATCC 25922 (1-4 µg/mL) の Polymyxin B QC レンジを承認した (投票 : 賛成 14, 反対 0, 棄権 2, 欠席 0)**

QC Strain	Range	% In	Mode	Dil	Shoulder	Media Mode	Lab Mode	M23 Range	Range Finder	Comments
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.25-2	99.2	0.5	4	56.7% @0.25	1@0.25 2@0.5	8@0.5			Current CLSI range Mode at low end of range
<i>E. coli</i> NCTC 13846	1-4	100	2	3	<30%	3@2	8@2			No current range. Proposed new range.
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.5-2	92.2	1	3	70.2% @0.5	1@0.5 2@1	1@0.5 1@0.5,1 6@1			Current CLSI range <95% in range. Mode at low end of range. Reassess in future with Tier 3

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、2023年6月3日~6日に、米国ミズーリ州セントルイスで開催されることが報告された。

(文責：大楠清文)