

## 【原著・基礎】

Telithromycin の *in vitro* 抗菌力—嫌気性菌を含む標準菌株，臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力—

新井 進・岡本 博樹・野口 恵子・牛場 薫・矢口 理史

アベンティスファーマ株式会社開発研究所薬理研究室\*

Telithromycin (TEL) の *in vitro* 抗菌力を，標準菌株および臨床分離株を用いて検討し，マクロライド系抗菌薬の erythromycin A (EM)，clarithromycin (CAM)，azithromycin (AZM)，roxithromycin (RXM) および josamycin (JM)，ペニシリン薬の ampicillin (ABPC)，セフェム薬の cefaclor (CCL) およびニューキノロン薬の ofloxacin (OFLX) と比較した。標準菌株: TEL は好気性グラム陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し，その抗菌活性 (MIC 範囲: 0.006~0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は EM, CAM, AZM, RXM および ABPC と同等もしくはそれ以上であり，JM, CCL および OFLX よりも強かった。TEL の好気性グラム陰性菌に対する抗菌活性は，OFLX, ABPC および CCL よりも弱かったが，AZM とほぼ同等であった。TEL は嫌気性グラム陽性菌に対して広い抗菌スペクトルを示し，その抗菌活性 (MIC 範囲: 0.006~1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) はすべての対照薬に比べ同等以上であった。臨床分離株: TEL の *Streptococcus pneumoniae*，*Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus agalactiae* に対する MIC<sub>90</sub> は，いずれも 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり，既存のマクロライド薬に比べ同等~2,000 倍以上の強い抗菌活性を示した。TEL の MSSA に対する抗菌力 (MIC<sub>50</sub>: 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は，既存のマクロライド薬に比べ 4~16 倍強かったが，MRSA に対する効果 (MIC<sub>50</sub>: 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上) は弱かった。*Enterococcus faecalis* および *Enterococcus faecium* に対する TEL の MIC<sub>90</sub> は 1.56~6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり，既存のマクロライド薬に比べ強い抗菌力を示した。*Haemophilus influenzae* に対する TEL の MIC<sub>90</sub> は 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり，EM, CAM, RXM, JM に比べ 2~16 倍小さく，AZM に比べ 2 倍大きかった。*Moraxella catarrhalis* に対する TEL の MIC<sub>90</sub> は 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり，EM, CAM, AZM, RXM および OFLX とほぼ同様であった。TEL の *Peptostreptococcus anaerobius* に対する抗菌力 (MIC<sub>90</sub>: 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は，すべての対照薬に比べ強かった。

**Key words:** telithromycin, 嫌気性菌, 好気性菌, 標準菌株, 臨床分離株

Telithromycin (TEL, 開発番号: HMR 3647) はマクロライド骨格の 11 位水酸基をメトキシ化し，8 位クラディオース基をケトン基で置換した上，さらに 1 位をアミノブチリダゾール側鎖にて化学修飾した新規抗菌薬であり，ケトライドと称される化合物群に分類される<sup>1,2)</sup>。Fig. 1 に構造式を示す。TEL は既存のマクロライド系抗菌薬よりも強い抗菌活性を有するのみならず，マクロライド耐性菌に対しても抗菌活性を示すことが報告されている<sup>3,4)</sup>。

今回，TEL を新規抗菌薬として日本で開発するにあたり，TEL の標準菌株 (好気性菌 34 株，嫌気性菌 32 株) ならびに日本における臨床分離株 (11 菌種: 626 株) に対する抗菌力を検討し，既存のマクロライド系抗菌薬である erythromycin A (EM)，clarithromycin (CAM)，azithromycin (AZM)，roxithromycin (RXM) および josamycin (JM)，ペニシリン系抗菌薬の ampicillin (ABPC)，セフェム系抗菌薬の cefaclor (CCL)，ニューキノロン系抗菌薬の ofloxacin (OFLX) と比較した。臨床分離株に対してペニシリン系抗菌薬の oxacillin (MPIP) を加えた。

## I. 材料と方法

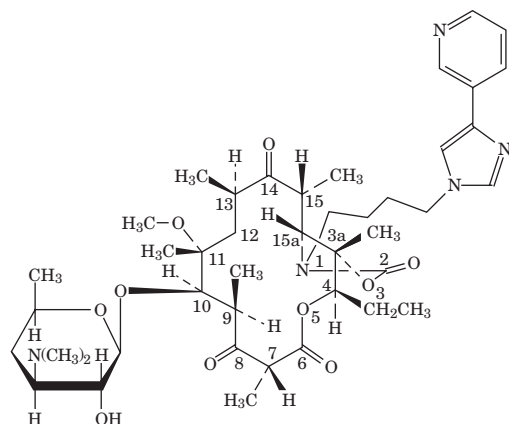
## 1. 使用菌株

標準菌株は，群馬大学薬剤耐性菌実験施設より分与された日本化学療法学会の指定菌株および岐阜大学嫌気性菌実験施設，東邦大学微生物学教室より分与された標準菌株 (好気性グラム陽性菌; 13 株，好気性グラム陰性菌; 21 株，嫌気性グラム陽性菌; 24 株，嫌気性グラム陰性菌; 8 株) を使用した。臨床分離株は，東京総合臨床検査センター，エビゾーム研究所，三菱化学ビーシーエルおよび順天堂大学医学部細菌学教室より分与された，1993~1996 年に臨床材料から分離されたものである。いずれの菌株も，アベンティスファーマ (株) 開発研究所薬理研究室において 25% グリセリン加リン酸緩衝液で凍結保存 (-80°C) されているものを使用した。

## 2. 使用薬剤と薬剤溶液調製法

被験薬物として TEL をアベンティスファーマ (フランス) から，対照薬として EM, CAM, AZM および RXM はアベンティスファーマ (フランス) から，JM は和光

\*埼玉県川越市南台 1-3-2



(+)-(3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-4-ethyloctahydro-11-methoxy-3a,7,9,11,13,15-hexamethyl-1-[4-(3-pyridyl)imidazol-1-yl]butyl]-10-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -D-xylohexopyranosyl]oxy]-2*H*-oxacyclotetradecino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrone

Fig. 1. Chemical structure of telithromycin.

純薬株式会社から、また ABPC, MPIPC, CCL および OFLX は Sigma から入手した。いずれも力価の明らかな原末を用いた。TEL, EM, CAM, AZM, RXM および JM は、溶媒 (methanol : ethanol : distilled water = 4.8 : 43.3 : 51.9) 液に 2.5 mg/mL の濃度となるように用時溶解して原液とし、さらに 0.9% 塩化ナトリウムを含む 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いて希釈した。ABPC および MPIPC は 1% リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) に 2.5 mg/mL の濃度となるように用時溶解して原液とし、さらに同緩衝液により希釈した<sup>5)</sup>。CCL は 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 4.5) に 2.5 mg/mL の濃度となるように用時溶解して原液とし、さらに同緩衝液により希釈した<sup>5)</sup>。OFLX は 0.1 N NaOH に溶解した後 0.1 N HCl で pH 7.0 に、2.5 mg/mL の濃度となるように用時調製して原液とし、蒸留水により希釈した<sup>6)</sup>。

### 3. MIC 測定法

Table 1. Antibacterial activities of telithromycin and reference antibiotics against standard strains of aerobes

Organism		MIC ( $\mu$ g/mL)								
		TEL	EM	CAM	AZM	RXM	JM	ABPC	CCL	OFLX
<i>S. aureus</i>	FDA 209 P JC-1	0.05	0.2	0.1	0.39	0.39	0.2	0.1	1.56	0.39
<i>S. aureus</i>	TERAJIMA	0.05	0.39	0.2	0.78	0.39	0.78	0.025	0.2	0.2
<i>S. aureus</i>	MS 353	0.1	0.39	0.2	0.78	0.39	0.78	0.05	0.78	0.78
<i>S. aureus</i>	SMITH	0.1	0.2	0.2	0.39	0.39	0.78	0.1	0.78	1.56
<i>S. epidermidis</i>	ATCC 12228	0.1	0.2	0.1	0.78	0.39	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>S. epidermidis</i>	IAM 12013	0.025	0.2	0.05	0.2	0.2	0.39	0.39	0.78	0.39
<i>S. pyogenes</i>	COOK	0.025	0.025	0.025	0.025	0.05	0.2	0.025	0.39	0.78
<i>S. pneumoniae</i>	DP-1	0.006	0.013	0.013	0.025	0.025	0.2	0.025	0.78	1.56
<i>S. pneumoniae</i>	DP-2	0.013	0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.05	0.78	3.13
<i>S. pneumoniae</i>	DP-3	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.39	0.05	1.56	3.13
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	0.05	0.78	0.39	3.13	3.13	1.56	0.78	50	1.56
<i>B. subtilis</i>	ATCC 6633	0.05	0.1	0.05	0.39	0.2	0.39	0.025	0.1	0.1
<i>M. luteus</i>	ATCC 9341	0.013	0.1	0.013	0.05	0.05	0.05	0.013	0.05	3.13
<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	25	100	100	12.5	>100	>100	6.25	1.56	0.1
<i>E. coli</i>	K 12 C 600	6.25	50	50	3.13	100	>100	3.13	0.78	0.1
<i>S. typhimurium</i>	IID 971	1.56	100	100	6.25	100	>100	1.56	0.78	0.1
<i>S. schottmuelleri</i>	8006	3.13	50	100	3.13	50	>100	0.2	0.78	0.025
<i>S. enteritidis</i>	G 14	6.25	100	100	12.5	>100	>100	0.78	0.39	0.1
<i>S. marcescens</i>	IAM 1184	25	100	>100	25	>100	>100	25	100	0.39
<i>C. freundii</i>	ATCC 8090	25	>100	>100	25	>100	>100	>100	50	0.2
<i>K. pneumoniae</i>	PCI-602	3.13	6.25	3.13	1.56	12.5	12.5	12.5	0.39	0.025
<i>E. aerogenes</i>	ATCC 13048	25	100	100	12.5	>100	>100	>100	50	0.2
<i>E. cloacae</i>	963	25	>100	>100	25	>100	>100	100	50	0.1
<i>P. mirabilis</i>	IFO 3849	>100	>100	>100	>100	>100	>100	1.56	6.25	0.39
<i>P. vulgaris</i>	OX-19	100	>100	>100	100	>100	>100	6.25	6.25	0.2
<i>P. vulgaris</i>	HX-19	25	>100	>100	100	>100	>100	25	6.25	0.025
<i>P. rettgeri</i>	IFO 3850	100	>100	>100	100	>100	>100	0.39	0.78	0.2
<i>M. morgani</i>	IFO 3848	25	100	50	25	>100	>100	>100	25	0.2
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	0.39	1.56	3.13	0.39	6.25	6.25	3.13	25	0.025
<i>P. aeruginosa</i>	IFO 3445	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	1.56
<i>P. aeruginosa</i>	NCTC 10490	50	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	1.56
<i>P. aeruginosa</i>	PAO 1	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 9027	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	1.56
<i>H. alvei</i>	ATCC 11604	25	100	100	12.5	>100	>100	>100	12.5	0.2

Method: agar dilution method

Inoculum size:  $10^6$  CFU/mL

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, RXM: roxithromycin, JM: josamycin,

ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, OFLX: ofloxacin

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法<sup>7,8)</sup>に準じた2倍希釈系列の寒天平板法で行った。すなわち、あらかじめ調製した各薬物溶解液をもとに、終濃度0.006もしくは0.00075~100 µg/mLの薬物を含んだ測定用寒天培地を作製した。

この薬物含有寒天培地にマイクロプランター (MIT-P, 佐久間製作所) を用いて菌液を5 µL接種 (10<sup>4</sup> および 10<sup>6</sup> CFU/spot) し、37°C で20時間培養した。嫌気性菌は、嫌気チャンバー (Anaerobic System Model 1024, Forma) 内で培養した。培養終了後、肉眼的にコロニーの発育の有無を測定し、各菌について発育が認められなかった最小薬物濃度をMIC値として用いた。

MIC測定用寒天培地は *Streptococcus* 群および *Moraxella catarrhalis* には5%のウマ脱繊維血液を、*Haemophilus influenzae* には5%のフィルデス・エンリッチメントを含む Mueller-Hinton (MH, Difco) agar

を、その他の好気性菌にはMH agarを、嫌気性菌に対しては変法 Gifu anaerobic medium (GAM, 日水) を使用した。

## II. 結 果

### 1. 標準菌株

TELの抗菌スペクトルを対照薬とともに Tables 1~4 に示した。

#### 1) 好気性菌

グラム陽性好気性菌に対してTELは強い活性を示した。すなわち、*Streptococcus pneumoniae* および *Micrococcus luteus* に対しMICが0.006~0.05 µg/mL、その他のグラム陽性菌に対してMICが0.025~0.05 µg/mLであった。*S. pneumoniae* および *Streptococcus pyogenes* に対するTELの効果は今回検討したJMを除くマクロライド薬とほぼ同程度のMICを示した。また、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*

Table 2. Antibacterial activities of telithromycin and reference antibiotics against standard strains of aerobes

Organism		MIC (µg/mL)								
		TEL	EM	CAM	AZM	RXM	JM	ABPC	CCL	OFLX
<i>S. aureus</i>	FDA 209 P JC-1	0.1	0.39	0.2	0.78	0.39	0.39	0.2	6.25	0.39
<i>S. aureus</i>	TERAJIMA	0.2	0.39	0.78	3.13	3.13	3.13	0.1	0.78	0.39
<i>S. aureus</i>	MS 353	0.2	0.39	0.39	3.13	3.13	3.13	0.1	1.56	0.78
<i>S. aureus</i>	SMITH	0.2	0.39	0.78	3.13	3.13	3.13	0.2	1.56	1.56
<i>S. epidermidis</i>	ATCC 12228	0.2	0.78	0.39	3.13	3.13	3.13	>100	1.56	0.78
<i>S. epidermidis</i>	IAM 12013	0.1	0.39	0.2	0.2	0.39	0.78	3.13	1.56	0.39
<i>S. pyogenes</i>	COOK	0.05	0.1	0.1	0.2	0.2	0.39	0.05	0.78	3.13
<i>S. pneumoniae</i>	DP-1	0.013	0.1	0.025	0.05	0.2	0.2	0.05	1.56	6.25
<i>S. pneumoniae</i>	DP-2	0.025	0.1	0.05	0.2	0.39	0.39	0.05	1.56	12.5
<i>S. pneumoniae</i>	DP-3	0.05	0.39	0.1	0.2	0.78	0.39	0.05	1.56	12.5
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	0.05	1.56	1.56	6.25	6.25	6.25	1.56	100	3.13
<i>B. subtilis</i>	ATCC 6633	0.1	0.39	0.2	0.78	0.39	0.78	0.05	0.39	0.2
<i>M. luteus</i>	ATCC 9341	0.2	0.39	0.2	0.39	0.78	3.13	0.1	1.56	6.25
<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	25	100	100	12.5	>100	>100	6.25	6.25	0.1
<i>E. coli</i>	K 12 C 600	25	100	100	3.13	100	>100	6.25	6.25	0.1
<i>S. typhimurium</i>	IID 971	3.13	>100	25	6.25	>100	50	12.5	25	0.1
<i>S. schottmuelleri</i>	8006	3.13	50	50	3.13	100	>100	0.78	6.25	0.05
<i>S. enteritidis</i>	G 14	25	>100	>100	12.5	>100	>100	1.56	6.25	0.39
<i>S. marcescens</i>	IAM 1184	50	>100	>100	50	>100	>100	50	>100	0.39
<i>C. freundii</i>	ATCC 8090	25	>100	>100	50	>100	>100	>100	>100	0.2
<i>K. pneumoniae</i>	PCI-602	3.13	6.25	3.13	3.13	25	>100	50	0.78	0.05
<i>E. aerogenes</i>	ATCC 13048	25	>100	>100	25	>100	>100	>100	>100	0.2
<i>E. cloacae</i>	963	25	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	0.2
<i>P. mirabilis</i>	IFO 3849	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50	0.78
<i>P. vulgaris</i>	OX-19	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.39
<i>P. vulgaris</i>	HX-19	50	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	0.05
<i>P. rettgeri</i>	IFO 3850	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.78	>100	0.39
<i>M. morgani</i>	IFO 3848	50	>100	100	100	>100	>100	>100	>100	0.2
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	1.56	6.25	3.13	0.78	6.25	25	>100	>100	0.05
<i>P. aeruginosa</i>	IFO 3445	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	NCTC 10490	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	1.56
<i>P. aeruginosa</i>	PAO 1	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	1.56
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 9027	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	3.13
<i>H. alvei</i>	ATCC 11604	25	>100	100	12.5	>100	>100	>100	100	0.2

Method: agar dilution method

Inoculum size: 10<sup>8</sup> CFU/mL

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, RXM: roxithromycin, JM: josamycin,

ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, OFLX: ofloxacin

Table 3. Antibacterial activities of telithromycin and reference antibiotics against standard strains of anaerobes

Organism		MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )								
		TEL	EM	CAM	AZM	RXM	JM	ABPC	CCL	OFLX
<i>P. anaerobius</i>	GAI 1160	0.013	0.2	0.1	0.1	0.05	0.2	0.05	1.56	6.25
<i>P. magnus</i>	ATCC 14956	0.013	0.78	0.2	0.39	1.56	0.39	0.05	1.56	6.25
<i>P. magnus</i>	GAI 5528	1.56	6.25	3.13	3.13	25	6.25	0.1	0.78	1.56
<i>P. acnes</i>	GAI 5568	0.025	0.013	0.006	0.013	0.025	0.1	0.2	0.78	0.78
<i>P. acnes</i>	ATCC 11828	0.013	0.013	0.2	0.025	0.025	0.1	0.2	1.56	1.56
<i>E. lentum</i>	GAI 1515	0.025	0.05	0.013	0.1	0.05	0.1	1.56	12.5	0.39
<i>E. limosum</i>	GAI 5464	0.006	0.05	0.05	0.013	0.05	0.1	0.39	6.25	0.78
<i>C. bif fermentans</i>	GAI 0209	0.05	0.1	0.05	0.78	0.2	0.39	0.2	25	3.13
<i>C. bif fermentans</i>	TK 8	0.05	0.2	0.1	0.78	0.39	0.39	0.2	25	6.25
<i>C. botulinum</i>	type A	0.05	0.2	0.1	0.78	0.39	0.39	0.2	6.25	3.13
<i>C. botulinum</i>	type B	0.05	1.56	0.78	3.13	3.13	0.2	0.39	50	1.56
<i>C. botulinum</i>	type C	0.006	0.05	0.05	0.025	0.05	0.05	0.05	0.78	0.2
<i>C. botulinum</i>	type D	0.05	0.39	0.39	1.56	0.78	0.2	1.56	25	12.5
<i>C. botulinum</i>	type E	0.05	0.2	0.2	1.56	0.39	0.1	0.78	50	12.5
<i>C. botulinum</i>	type F	0.006	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	1.56	0.1
<i>C. clostridii forme</i>	GAI 5458	0.05	0.2	0.1	0.025	0.1	0.2	0.39	25	50
<i>C. difficile</i>	ATCC 9689	0.05	0.2	0.1	0.78	0.39	0.39	0.2	25	6.25
<i>C. difficile</i>	GAI 5610	0.05	0.39	0.2	0.78	0.2	0.39	0.39	25	6.25
<i>C. innocuum</i>	GAI 5472	0.013	0.78	0.2	0.1	0.39	0.39	0.2	12.5	6.25
<i>C. perfringens</i>	GAI 0084	0.1	0.78	0.39	0.78	6.25	1.56	0.2	12.5	6.25
<i>C. sordellii</i>	GAI 0029	0.05	0.1	0.05	0.39	0.2	0.2	0.025	0.78	1.56
<i>C. sordellii</i>	GAI 5612	0.05	0.2	0.1	0.39	0.39	0.2	0.025	1.56	1.56
<i>C. sporogenes</i>	GAI 0005	0.05	0.39	0.2	0.78	0.39	0.39	0.78	100	12.5
<i>C. sporogenes</i>	GAI 5621	0.013	0.39	0.2	0.78	0.78	0.39	0.2	3.13	0.39
<i>B. eggerthii</i>	GAI 5478	1.56	12.5	1.56	100	6.25	0.2	0.2	0.78	6.25
<i>B. fragilis</i>	GAI 3001	0.013	0.05	0.025	0.2	0.1	0.2	0.05	1.56	0.78
<i>B. fragilis</i>	GAI 5524	1.56	1.56	0.39	3.13	3.13	0.39	50	>100	3.13
<i>B. ovatus</i>	GAI 5630	1.56	3.13	1.56	3.13	12.5	0.39	25	>100	12.5
<i>P. bivia</i>	GAI 0642	0.1	0.1	0.05	0.78	0.2	0.2	0.2	12.5	6.25
<i>F. varium</i>	ATCC 8501	6.25	25	12.5	0.05	50	6.25	0.39	100	6.25
<i>V. parvula</i>	GAI 0580	0.39	0.78	0.39	0.39	3.13	3.13	0.2	1.56	0.39
<i>V. parvula</i>	GAI 5602	1.56	6.25	3.13	3.13	25	6.25	0.1	0.1	0.78

Method: agar dilution method

Inoculum size:  $10^6$  CFU/mL

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, RXM: roxithromycin, JM: josamycin,

ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, OFLX: ofloxacin

および *M. luteus* においては、TEL の効果は CAM とほぼ同等であり、マクロライド薬よりも明らかに強かった (4~16 倍)。 *Bacillus subtilis* に対する TEL の効果は EM および CAM とほぼ同等であり、さらに、 *Enterococcus faecalis* に対する効果はいずれのマクロライド薬よりも強かった (8~64 倍)。 TEL のグラム陽性菌に対する効果は、 ABPC とほぼ同等であり、 CCL および OFLX よりも優れていた。

グラム陰性好気性菌に対して、 TEL はグラム陽性好気性菌に対する活性に比較して明らかに弱かった。 しかしながら、 TEL は AZM を除くマクロライド薬がほとんど効果を示さないグラム陰性好気性菌に対しても抗菌活性を示し、その効力は、 OFLX、 ABPC および CCL より弱かったが、 AZM とほぼ同程度であった。 TEL および今回検討したマクロライド薬は、 *Klebsiella pneumoniae* および *H. influenzae* に対して抗菌活性を示した。 TEL は *H. influenzae* に対して強い抗菌活性を

示し、その MIC は  $0.39 \mu\text{g}/\text{mL}$  で、 OFLX の  $0.025 \mu\text{g}/\text{mL}$  よりは高かったが、 AZM のそれとほぼ同じであり EM、 CAM、 RXM、 JM、 ABPC および CCL よりは小さかった。

接種菌量を 100 倍に上げた場合 ( $10^8$  CFU/mL) においても、各薬剤の抗菌活性は  $10^6$  CFU/mL における結果とほとんど同様の傾向を示した。

## 2) 嫌気性菌

グラム陽性嫌気性菌に対し TEL の抗菌力は  $0.003 \sim 1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲であった。 *Propionibacterium acnes* に対する TEL の MIC は  $0.013$  および  $0.025 \mu\text{g}/\text{mL}$  と EM、 AZM および RXM とほぼ同程度であった。 また、 *Clostridium botulinum*、 *Clostridium difficile*、 *Clostridium innocuum*、 *Clostridium perfringens*、 *Clostridium sporogenes*、 *Peptostreptococcus magnus* および *Peptostreptococcus anaerobius* に対する TEL の効果はマクロライド薬よりも明らかに強かった (8~16 倍)。

Table 4. Antibacterial activities of telithromycin and reference antibiotics against standard strains of anaerobes

Organism		MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )								
		TEL	EM	CAM	AZM	RXM	JM	ABPC	CCL	OFLX
<i>P. anaerobius</i>	GAI 1160	0.025	0.2	0.05	0.39	0.2	0.39	0.05	3.13	25
<i>P. magnus</i>	ATCC 14956	0.1	1.56	0.78	1.56	6.25	0.78	0.39	1.56	12.5
<i>P. magnus</i>	GAI 5528	1.56	6.25	6.25	3.13	25	12.5	0.1	1.56	3.13
<i>P. acnes</i>	GAI 5568	0.013	0.1	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	1.56	3.13
<i>P. acnes</i>	ATCC 11828	0.025	0.1	0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	1.56	3.13
<i>E. lentum</i>	GAI 1515	0.013	0.05	0.013	0.2	0.05	0.2	1.56	12.5	0.78
<i>E. limosum</i>	GAI 5464	0.013	0.1	0.025	0.1	0.1	0.39	0.1	6.25	3.13
<i>C. bifermentans</i>	GAI 0209	0.1	0.1	0.05	0.78	0.39	0.39	0.2	50	12.5
<i>C. bifermentans</i>	TK 8	0.1	0.2	0.1	0.78	0.39	0.39	0.39	50	6.25
<i>C. botulinum</i>	type A	0.05	0.39	0.2	0.78	0.39	0.39	0.2	25	6.25
<i>C. botulinum</i>	type B	0.2	1.56	1.56	6.25	6.25	0.39	0.78	100	3.13
<i>C. botulinum</i>	type C	0.006	0.2	0.05	0.2	0.1	0.2	0.1	1.56	0.78
<i>C. botulinum</i>	type D	0.2	0.78	0.39	3.13	1.56	0.39	3.13	100	12.5
<i>C. botulinum</i>	type E	0.1	0.39	0.39	3.13	1.56	0.39	3.13	100	12.5
<i>C. botulinum</i>	type F	0.006	0.2	0.2	0.39	0.39	0.39	0.1	3.13	0.1
<i>C. clostridiiforme</i>	GAI 5458	0.05	0.1	0.2	0.05	0.78	0.39	0.39	25	12.5
<i>C. difficile</i>	ATCC 9689	0.1	0.2	0.2	1.56	0.39	0.39	0.2	50	12.5
<i>C. difficile</i>	GAI 5610	0.1	0.39	0.39	1.56	0.78	0.39	0.78	25	12.5
<i>C. innocuum</i>	GAI 5472	12.5	>100	>100	>100	>100	1.56	0.2	25	12.5
<i>C. perfringens</i>	GAI 0084	0.2	6.25	1.56	1.56	12.5	1.56	0.78	25	25
<i>C. sordellii</i>	GAI 0029	0.05	0.2	0.1	0.78	0.39	0.39	0.05	3.13	3.13
<i>C. sordellii</i>	GAI 5612	0.05	0.2	0.1	0.78	0.39	0.39	0.05	3.13	3.13
<i>C. sporogenes</i>	GAI 0005	0.05	0.78	0.2	0.78	0.78	0.39	0.78	100	12.5
<i>C. sporogenes</i>	GAI 5621	0.025	0.78	0.2	0.78	1.56	0.39	0.39	3.13	1.56
<i>B. eggerthii</i>	GAI 5478	1.56	25	1.56	100	50	0.39	0.39	1.56	6.25
<i>B. fragilis</i>	GAI 3001	0.013	0.1	0.05	0.39	0.2	0.2	0.1	1.56	0.78
<i>B. fragilis</i>	GAI 5524	1.56	3.13	0.78	3.13	50	0.39	50	>100	3.13
<i>B. ovatus</i>	GAI 5630	1.56	3.13	1.56	6.25	50	0.39	50	>100	25
<i>P. bivia</i>	GAI 0642	0.1	0.39	0.2	3.13	1.56	0.39	0.2	25	12.5
<i>F. varium</i>	ATCC 8501	12.5	100	25	0.39	>100	12.5	0.78	100	12.5
<i>V. parvula</i>	GAI 0580	0.39	1.56	0.78	0.39	6.25	3.13	0.78	3.13	0.78
<i>V. parvula</i>	GAI 5602	1.56	6.25	6.25	3.13	25	12.5	0.2	0.2	0.78

Method: agar dilution method

Inoculum size:  $10^8$  CFU/mL

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, RXM: roxithromycin, JM: josamycin, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, OFLX: ofloxacin

*Clostridium bifermentans* および *Clostridium sordellii* に対して TEL の抗菌力は CAM とほぼ同程度であり、*Clostridium clostridiiforme* に対してはすべてのマクロライド薬とほぼ同等であった。

グラム陰性嫌気性菌に対する TEL の抗菌活性は、グラム陽性嫌気性菌に対する抗菌活性 (MIC:  $0.006 \sim 1.56 \mu\text{g/mL}$ ) に比べ MIC が  $0.013 \sim 6.25 \mu\text{g/mL}$  の範囲とやや弱かった。また今回検討したグラム陰性嫌気性菌に対して、TEL の抗菌活性は CAM とほぼ同等の抗菌スペクトルを示した。

接種菌量を  $10^8$  CFU/mL にした場合も各薬剤の抗菌活性は  $10^6$  CFU/mL における結果とほぼ同様の傾向を示した。

## 2. 臨床分離株

臨床分離株に対する TEL の抗菌活性を対照薬とともに Tables 5, 6 に示した。

### 1) MSSA, MRSA, *S. epidermidis*

MSSA 71 株に対する TEL の MIC は  $0.05 \sim >100 \mu\text{g/mL}$  の範囲にあった。その MIC<sub>50</sub> は  $0.1 \mu\text{g/mL}$  であり、EM, CAM, AZM, RXM および JM の  $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/mL}$  に比べ 4~16 倍小さかった。MIC<sub>90</sub> ではともに  $100 \mu\text{g/mL}$  以上であった。一方、MRSA 89 株に対する TEL の抗菌力は  $0.05 \sim >100 \mu\text{g/mL}$  の MIC の範囲であり、一部の菌株に抗菌活性を示すものの、マクロライド薬と同様に MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> はともに  $100 \mu\text{g/mL}$  以上であり、抗菌力は弱かった。*S. epidermidis* 15 株に対する TEL の MIC<sub>50</sub> は  $12.5 \mu\text{g/mL}$  であり、CAM の  $100 \mu\text{g/mL}$  および EM, AZM および RXM の  $100 \mu\text{g/mL}$  以上に比べ小さかったが、MIC<sub>90</sub> ではともに  $100 \mu\text{g/mL}$  以上と抗菌活性は弱かった。

### 2) *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*

*S. pyogenes* 100 株に対する TEL の MIC の範囲は  $0.006 \sim 25 \mu\text{g/mL}$  であった。またその MIC<sub>50</sub> は  $0.025$

Table 5-1. Antibacterial activities of telithromycin and reference antibiotics against clinical isolates in Japan

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (71)	TEL	0.05 - >100	0.1	>100
	EM	0.2 - >100	0.39	>100
	CAM	0.2 - >100	0.39	>100
	AZM	0.39 - >100	0.78	>100
	RXM	0.39 - >100	0.78	>100
	JM	0.78 - >100	1.56	>100
	ABPC	0.1 - 25	0.78	1.56
	MPIPC	0.2 - 3.13	0.39	0.39
	CCL	0.78 - 25	1.56	6.25
	OFLX	0.2 - 50	0.39	0.78
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (89)	TEL	0.05 - >100	>100	>100
	EM	0.39 - >100	>100	>100
	CAM	0.2 - >100	>100	>100
	AZM	0.78 - >100	>100	>100
	RXM	0.78 - >100	>100	>100
	JM	0.78 - >100	>100	>100
	ABPC	6.25 - 100	25	50
	MPIPC	6.25 - >100	>100	>100
	CCL	25 - >100	>100	>100
	OFLX	0.2 - >100	12.5	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (15)	TEL	0.1 - >100	12.5	>100
	EM	0.2 - >100	>100	>100
	CAM	0.2 - >100	100	>100
	AZM	0.2 - >100	>100	>100
	RXM	0.39 - >100	>100	>100
	JM	0.78 - >100	3.13	>100
	ABPC	0.1 - 12.5	3.13	6.25
	CCL	0.78 - 50	6.25	25
	OFLX	0.39 - 12.5	0.78	12.5
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (100)	TEL	0.006 - 25	0.025
EM		0.025 - >100	0.05	0.1
CAM		0.025 - >100	0.05	0.05
AZM		0.05 - >100	0.05	0.1
RXM		0.05 - >100	0.1	0.39
JM		0.05 - >100	0.2	0.39
ABPC		0.013 - 0.1	0.013	0.025
CCL		0.05 - 1.56	0.2	0.2
OFLX		0.78 - 6.25	3.13	6.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (49)		TEL	0.006 - 0.2	0.013
	EM	0.013 - >100	0.1	>100
	CAM	0.013 - >100	0.1	12.5
	AZM	0.013 - >100	0.1	>100
	RXM	0.025 - >100	0.39	>100
	JM	0.05 - 100	0.2	3.13
	ABPC	0.025 - 3.13	0.2	3.13
	CCL	0.2 - >100	3.13	50
	OFLX	0.39 - >100	1.56	12.5
	<i>Streptococcus agalactiae</i> (20)	TEL	0.013 - 0.05	0.025
EM		0.025 - >100	0.05	0.05
CAM		0.025 - >100	0.05	0.05
AZM		0.05 - >100	0.05	0.05

Method: agar dilution method

Inoculum size:  $10^6$  CFU/mL

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, RXM: roxithromycin, JM: josamycin, ABPC: ampicillin, MPIPC: oxacillin, CCL: cefaclor, OFLX: ofloxacin

Table 5-2. Antibacterial activities of telithromycin and reference antibiotics against clinical isolates in Japan

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Streptococcus agalactiae</i> (20)	RXM	0.05 - >100	0.1	0.1
	JM	0.39 - 25	0.39	0.39
	ABPC	0.1 - 1.56	0.1	0.2
	CCL	0.78 - 100	1.56	1.56
	OFLX	0.78 - 3.13	1.56	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> (71)	TEL	0.025 - 12.5	0.05	1.56
	EM	0.1 - >100	0.78	>100
	CAM	0.1 - >100	0.78	>100
	AZM	0.2 - >100	3.13	>100
	RXM	0.2 - >100	3.13	>100
	JM	0.2 - >100	1.56	>100
	ABPC	0.39 - 6.25	1.56	3.13
	OFLX	0.78 - >100	3.13	100
<i>Enterococcus faecium</i> (63)	TEL	0.025 - 6.25	0.78	6.25
	EM	0.1 - >100	>100	>100
	CAM	0.05 - >100	>100	>100
	AZM	0.2 - >100	>100	>100
	RXM	0.1 - >100	>100	>100
	JM	0.39 - >100	>100	>100
	ABPC	0.025 - 100	25	100
	OFLX	0.78 - >100	>100	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> (72)	TEL	0.39 - 6.25	1.56	3.13
	EM	0.78 - >100	3.13	6.25
	CAM	0.78 - >100	6.25	6.25
	AZM	0.2 - >100	0.78	1.56
	RXM	3.13 - >100	12.5	25
	JM	3.13 - >100	12.5	50
	ABPC	0.1 - >100	0.78	>100
	OFLX	0.013 - 0.39	0.025	0.05
<i>Moraxella catarrhalis</i> (67)	TEL	0.05 - 0.78	0.1	0.2
	EM	0.1 - 1.56	0.2	0.39
	CAM	0.025 - 1.56	0.1	0.2
	AZM	0.025 - 0.39	0.05	0.1
	RXM	0.1 - 6.25	0.39	0.78
	JM	0.39 - 6.25	0.78	1.56
	ABPC	0.05 - >100	3.13	6.25
	OFLX	0.025 - 3.13	0.1	0.1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (9)	TEL	0.013 - 0.05	0.025	0.05
	EM	0.05 - 6.25	3.13	6.25
	CAM	0.025 - 3.13	1.56	3.13
	AZM	0.2 - >100	100	>100
	RXM	0.1 - 25	12.5	25
	JM	0.05 - 3.13	0.39	3.13
	ABPC	0.025 - 12.5	0.1	12.5
	OFLX	0.1 - >100	1.56	>100
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (9)	TEL	0.013 - 0.05	0.025	0.05
	EM	0.05 - 6.25	3.13	6.25
	CAM	0.025 - 3.13	1.56	3.13
	AZM	0.2 - >100	100	>100
	RXM	0.1 - 25	12.5	25
	JM	0.05 - 3.13	0.39	3.13
	ABPC	0.025 - 12.5	0.1	12.5
	OFLX	0.1 - >100	1.56	>100
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (9)	TEL	0.013 - 0.05	0.025	0.05
	EM	0.05 - 6.25	3.13	6.25
	CAM	0.025 - 3.13	1.56	3.13
	AZM	0.2 - >100	100	>100
	RXM	0.1 - 25	12.5	25
	JM	0.05 - 3.13	0.39	3.13
	ABPC	0.025 - 12.5	0.1	12.5
	OFLX	0.1 - >100	1.56	>100

Method: agar dilution method

Inoculum size:  $10^6$  CFU/mL

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, RXM: roxithromycin, JM: josamycin, ABPC: ampicillin, MIPIC: oxacillin, CCL: cefaclor, OFLX: ofloxacin

Table 6-1. Antibacterial activities of telithromycin and reference antibiotics against clinical isolates in Japan

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (71)	TEL	0.05 - >100	0.2	>100
	EM	0.2 - >100	0.39	>100
	CAM	0.2 - >100	0.39	>100
	AZM	0.78 - >100	1.56	>100
	RXM	0.39 - >100	1.56	>100
	JM	0.78 - >100	3.13	>100
	ABPC	0.1 - >100	12.5	100
	MPIPC	0.2 - >100	0.39	1.56
	CCL	1.56 - >100	6.25	12.5
	OFLX	0.2 - 50	0.78	1.56
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (89)	TEL	0.1 - >100	>100	>100
	EM	0.39 - >100	>100	>100
	CAM	0.2 - >100	>100	>100
	AZM	0.78 - >100	>100	>100
	RXM	0.78 - >100	>100	>100
	JM	0.78 - >100	>100	>100
	ABPC	25 - >100	100	>100
	MPIPC	25 - >100	>100	>100
	CCL	50 - >100	>100	>100
	OFLX	0.39 - >100	12.5	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (15)	TEL	0.39 - >100	50	>100
	EM	0.78 - >100	>100	>100
	CAM	0.39 - >100	>100	>100
	AZM	0.78 - >100	>100	>100
	RXM	1.56 - >100	>100	>100
	JM	0.78 - >100	12.5	>100
	ABPC	1.56 - >100	100	>100
	CCL	1.56 - 100	25	100
	OFLX	0.39 - 25	3.13	12.5
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (100)	TEL	0.013 - 50	0.05
EM		0.05 - >100	0.1	0.39
CAM		0.05 - >100	0.1	0.39
AZM		0.05 - >100	0.39	0.39
RXM		0.2 - >100	0.39	1.56
JM		0.39 - >100	0.78	1.56
ABPC		0.013 - 0.1	0.025	0.025
CCL		0.1 - 3.13	0.2	0.78
OFLX		0.78 - 50	12.5	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (49)		TEL	0.013 - 0.39	0.025
	EM	0.025 - >100	0.39	>100
	CAM	0.025 - >100	0.39	>100
	AZM	0.025 - >100	0.39	>100
	RXM	0.05 - >100	1.56	>100
	JM	0.1 - >100	0.78	100
	ABPC	0.025 - 6.25	0.39	3.13
	CCL	0.78 - >100	12.5	100
	OFLX	1.56 - >100	3.13	12.5
	<i>Streptococcus agalactiae</i> (20)	TEL	0.013 - 0.1	0.05
EM		0.05 - >100	0.1	0.2
CAM		0.05 - >100	0.05	0.2
AZM		0.05 - >100	0.05	0.1

Method: agar dilution method

Inoculum size:  $10^8$  CFU/mL

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, RXM: roxithromycin, JM: josamycin,

ABPC: ampicillin, MPIPC: oxacillin, CCL: cefaclor, OFLX: ofloxacin



Table 6-2. Antibacterial activities of telithromycin and reference antibiotics against clinical isolates in Japan

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Streptococcus agalactiae</i> (20)	RXM	0.1 - >100	0.2	0.39
	JM	0.39 - 50	0.39	0.39
	ABPC	0.1 - 1.56	0.1	0.2
	CCL	1.56 - >100	3.13	3.13
	OFLX	1.56 - 25	3.13	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (71)	TEL	0.025 - 25	0.1	3.13
	EM	0.2 - >100	1.56	>100
	CAM	0.1 - >100	1.56	>100
	AZM	0.39 - >100	6.25	>100
	RXM	0.39 - >100	6.25	>100
	JM	0.39 - >100	3.13	>100
	ABPC	0.78 - 6.25	1.56	6.25
	CCL	50 - >100	100	>100
	OFLX	1.56 - >100	6.25	>100
<i>Enterococcus faecium</i> (63)	TEL	0.05 - 25	3.13	12.5
	EM	0.1 - >100	>100	>100
	CAM	0.1 - >100	>100	>100
	AZM	0.39 - >100	>100	>100
	RXM	0.2 - >100	>100	>100
	JM	0.39 - >100	>100	>100
	ABPC	0.05 - >100	50	100
	CCL	1.56 - >100	>100	>100
	OFLX	1.56 - >100	25	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> (72)	TEL	0.78 - >100	1.56	3.13
	EM	1.56 - >100	3.13	6.25
	CAM	1.56 - >100	6.25	12.5
	AZM	0.39 - >100	0.78	1.56
	RXM	3.13 - >100	12.5	25
	JM	6.25 - >100	25	50
	ABPC	0.39 - >100	>100	>100
	CCL	1.56 - >100	>100	>100
	OFLX	0.025 - 0.39	0.05	0.1
<i>Moraxella catarrhalis</i> (67)	TEL	0.05 - 0.78	0.1	0.39
	EM	0.1 - 1.56	0.2	0.39
	CAM	0.05 - 0.78	0.1	0.39
	AZM	0.025 - 0.78	0.05	0.2
	RXM	0.2 - 3.13	0.39	1.56
	JM	0.39 - 6.25	1.56	1.56
	ABPC	0.78 - >100	>100	>100
	CCL	0.78 - >100	100	>100
	OFLX	0.1 - 3.13	0.2	0.39
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (9)	TEL	0.013 - 0.2	0.05	0.2
	EM	0.05 - 25	12.5	25
	CAM	0.025 - 12.5	3.13	12.5
	AZM	0.2 - >100	>100	>100
	RXM	0.1 - 50	50	50
	JM	0.1 - 25	0.39	25
	ABPC	0.025 - 50	0.2	50
	CCL	1.56 - >100	6.25	>100
	OFLX	1.56 - >100	3.13	>100

Method: agar dilution method

Inoculum size:  $10^8$  CFU/mL

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, RXM: roxithromycin, JM: josamycin, ABPC: ampicillin, MIPIC: oxacillin, CCL: cefaclor, OFLX: ofloxacin

$\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $\text{MIC}_{90}$ では $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり, EM, CAM, AZM, RXM および JM に比べ同等~8 倍小さな値を示した。*S. pneumoniae* 49 株に対する TEL の抗菌力は  $\text{MIC}_{50}$  が  $0.013 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり, EM, CAM および AZM では  $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ , JM では  $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ , RXM では  $0.39 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり, マクロライド薬以外では ABPC では  $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ , CCL では  $3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ , OFLX では  $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり, すべての比較薬剤に比べもっとも小さかった。さらに,  $\text{MIC}_{90}$  では TEL が  $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$ , EM, AZM および RXM では  $>100 \mu\text{g}/\text{mL}$ , CAM では  $12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり, TEL はこれらマクロライド薬に比べ 250 倍以上小さい値を示していることから, これらマクロライド薬の耐性菌にも強い抗菌力を示すことが確認された。*S. agalactiae* 20 株に対する TEL の  $\text{MIC}_{90}$  は  $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり, EM, CAM および AZM の  $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$ , RXM の  $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ , JM の  $0.39 \mu\text{g}/\text{mL}$  に比べ同等~8 倍の抗菌活性を示した。

### 3) *E. faecalis*, *Enterococcus faecium*

*E. faecalis* 71 株に対する TEL の  $\text{MIC}_{50}$  は  $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  は  $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示した。EM, CAM, RXM, AZM および JM の  $\text{MIC}_{50}$  は  $0.78\sim 3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示し, TEL の方が 16~64 倍抗菌力として優れていた。さらに,  $\text{MIC}_{90}$  では, これらマクロライド薬は  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上であったことから TEL は *E. faecalis* に対して高い抗菌活性を示すことが認められた。また本菌に対して高い抗菌活性を有する ABPC の  $\text{MIC}_{50}$  は  $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  は  $3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり, TEL は ABPC に比べても同等以上の抗菌力が認められた。*E. faecium* 63 株に対する TEL の  $\text{MIC}_{50}$  は  $0.78 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  では  $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$  の抗菌力を示した。比較したマクロライド薬の EM, CAM, RXM, AZM, JM およびセフェム薬の CCL の  $\text{MIC}_{50}$  および  $\text{MIC}_{90}$  はいずれも  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上と抗菌活性は認められなかった。ペニシリン薬の ABPC の  $\text{MIC}_{50}$  は  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ , ニューキノロン薬の OFLX の  $\text{MIC}_{50}$  は  $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  では両薬ともに  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

### 4) *H. influenzae*, *M. catarrhalis*

*H. influenzae* 72 株に対する TEL の MIC の範囲は  $0.39\sim 6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。その  $\text{MIC}_{50}$  は  $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  は  $3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示した。 $\text{MIC}_{90}$  で他薬と比較すると EM および CAM では  $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ , RXM および JM でそれぞれ  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$  および  $50 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり, TEL は, これら薬剤に比べ 2~16 倍小さな値を示したが, AZM の  $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$  に比べ 2 倍大きかった。また, ABPC および CCL の  $\text{MIC}_{90}$  はそれぞれ  $>100 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  と, これら  $\beta$ -ラクタム薬には耐性を示した。一方, ニューキノロン薬の OFLX では  $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$  ときわめて高い感受性を示した。*M. catarrhalis* 67 株に対する TEL の  $\text{MIC}_{50}$  は  $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  では  $0.2 \mu\text{g}/$

$\text{mL}$  を示し, EM, CAM, RXM, AZM および OFLX の  $\text{MIC}_{50}$  の  $0.05\sim 0.39 \mu\text{g}/\text{mL}$  および  $\text{MIC}_{90}$  の  $0.1\sim 0.78 \mu\text{g}/\text{mL}$  とほぼ同様の抗菌力を示した。一方, ABPC および CCL の  $\text{MIC}_{90}$  はそれぞれ  $6.25$ ,  $12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

### 5) *P. anaerobius*

嫌気性のグラム陽性菌である *P. anaerobius* 9 株に対する TEL の MIC の範囲は  $0.013\sim 0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。その  $\text{MIC}_{90}$  は  $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示し, すべての比較薬剤の  $3.13\sim >100 \mu\text{g}/\text{mL}$  に比べ優れた抗菌活性を示した。

各種菌株の接種菌量を 100 倍に上げた場合 ( $10^8 \text{CFU}/\text{mL}$ ) においても TEL および EM, CAM, AZM, RXM, OFLX の抗菌活性は 4 倍以内の変動であり,  $10^6 \text{CFU}/\text{mL}$  における結果とほとんど同様の傾向を示した。一方, MSSA および *S. epidermidis* に対する ABPC の抗菌活性は,  $10^6 \text{CFU}/\text{mL}$  接種に比べ, 16~64 倍弱く, 接種菌量の影響を受けた。*S. pneumoniae* に対しては, JM の  $\text{MIC}_{50}$  および  $\text{MIC}_{90}$  がそれぞれ 8 倍および 32 倍大きかった。さらに, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対する ABPC および CCL の抗菌活性は接種菌量の影響を大きく受け, *H. influenzae* の  $\text{MIC}_{50}$  はともに  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上であった (接種菌量  $10^6 \text{CFU}/\text{mL}$  の  $\text{MIC}_{50}$ : ABPC =  $0.78 \mu\text{g}/\text{mL}$ , CCL =  $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ )。*M. catarrhalis* の  $\text{MIC}_{50}$  は ABPC が  $>100 \mu\text{g}/\text{mL}$ , CCL では  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  と  $10^6 \text{CFU}/\text{mL}$  接種時に比べ, それぞれ 32 倍および 64 倍大きな値を示した。

## III. 考 察

マクロライド系抗菌薬は一般にグラム陰性菌よりもグラム陽性菌において強い抗菌活性を示し, グラム陰性菌に対しては, 例外的に, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対して比較的強い活性を有する。

本試験の抗菌スペクトルから, TEL は従来のマクロライド系抗菌薬と同様に, 全般的にグラム陰性菌よりもグラム陽性菌において強い抗菌活性を示すことが明らかとなった。TEL のグラム陽性菌に対する活性は, 特に好気性菌で顕著であり, 今回用いたマクロライド系抗菌薬のみならず ABPC, CCL および OFLX と比較しても同等ないしそれ以上であった。また, グラム陰性菌に対する抗菌活性は ABPC, CCL および OFLX よりも弱かったが, マクロライド系抗菌薬のなかでグラム陰性菌に対する効果が強いことを特徴として開発された AZM<sup>®</sup> とほぼ同等であり, その他のマクロライド系抗菌薬よりも強かった。特に, *H. influenzae* に対する TEL の活性は CAM のそれよりも強く, *H. influenzae* に起因する呼吸器感染症における有効性が期待される。接種菌量を  $10^6$  から  $10^8 \text{CFU}/\text{mL}$  に増加させても, TEL の抗菌作用はほとんど変化しなかったことから, 菌量の影響は少ないものと推察される。

臨床分離株を用いた試験から、①TELはグラム陽性菌に対して従来のマクロライド系抗菌薬よりも強い抗菌活性を有すること、特に、呼吸器感染症の主要な起炎菌である *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* および *S. agalactiae* に対して TEL は同等～2,000 倍以上強い抗菌力を示すこと。②一般にマクロライド系抗菌薬およびセフェム系抗菌薬に耐性を示す *E. faecalis* および *E. faecium* に対して TEL は 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度で 90% の菌株の発育を阻止した。③さらに、グラム陰性菌の呼吸器感染症の起炎菌として知られる *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対する TEL の抗菌力は、これら菌種に臨床適応を有する CAM に比べ、*H. influenzae* では 2 倍強い抗菌活性を示し、*M. catarrhalis* では同等であった。④また、嫌気性のグラム陽性菌である *P. anaerobius* に対する TEL の抗菌力は、比較したすべての薬剤に比べきわめて優れた抗菌活性を示した。

近年、市中感染菌としてのペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) が世界的にも問題になっている<sup>9)</sup>。しかも、PRSP はマクロライド系抗菌薬や lincosamide にも耐性を示すことが報告されている<sup>10-12)</sup>。今回のわれわれの結果においても、*S. pneumoniae* の MIC<sub>90</sub> で、既存のマクロライド系抗菌薬は、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の数値であり、それに比べ TEL の MIC<sub>90</sub> は 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と、これらマクロライド耐性菌に対しても TEL は優れた抗菌力を示すことが明らかとなった。

#### 文 献

- 1) Bryskier A: New research in macrolides and ketolides since 1997. Expert Opinion on Investigational Drugs 8: 1171~1194, 1999
- 2) Bryskier A: Ketolides-telithromycin, an example of

- a new class of antimicrobial agents. Clinical Microbiology and Infection 6: 657~660, 2000
- 3) Jamjian C, Biedenbach D J, Jones R N: *In vitro* evaluation of a novel ketolide antimicrobial agent, RU-64004. Antimicrob. Agents Chemother 41 (2): 454~459, 1997
- 4) Boswell F J, Andrews J M, Ashby J P, et al.: The *in-vitro* activity of HMR 3647, a new ketolide antimicrobial agent. J Antimicrob Chemother 42: 703~709, 1998
- 5) 厚生省薬務局監修: 日本抗生物質医薬品基準解説。薬業時報社, 1993
- 6) 西野武志, 香元晃良, 大槻雅子: Azithromycin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。日化療会誌 43 (S-6): 40~54, 1995
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 8) 日本化学療法学会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 9) Appelbaum P C: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin. Infect. Dis. 15: 77~83, 1992
- 10) Nelson C T, Mason Jr E O, Kaplan S L: Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment. Pediatr Infect Dis J 13: 585~589, 1994
- 11) Ubukata K, Asahi Y, Okuzumi K, et al.: The Working Group for Penicillin-resistant *S. pneumoniae*. Incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan, 1993-1995. J Infect Chemother 1: 177~184, 1996
- 12) Shortridge V D, Flamm R K, Ramer N, et al.: Nobel mechanism of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Diag Microbiol Infect Dis 26: 73~78, 1996

## *In vitro* antibacterial activities of telithromycin

Susumu Arai, Hiroki Okamoto, Keiko Noguchi,  
Kaori Ushiba and Masafumi Yaguchi

Pharmacology, Lead Optimization, Drug Innovation & Approval Division, Aventis Pharma Ltd.,  
1-3-2 Minamidai, Kawagoe, Saitama, Japan

*In vitro* antibacterial activity of telithromycin (TEL) against standard strains and freshly clinical isolates was examined in comparison with erythromycin A (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), roxithromycin (RXM) and josamycin (JM), as existing macrolides, ampicillin (ABPC), as a penicillin antibiotic, cefaclor (CCL), as a cephem antibiotic and ofloxacin (OFLX), as a new quinolone. Standard strains: TEL showed broad antibacterial spectrum against aerobic gram-positive bacteria (MIC: 0.006–0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). The potency was equal to or more potent than those of EM, CAM, AZM, RXM and ABPC, and more potent than those of JM, CCL and OFLX. Against gram-negative bacteria, TEL was less potent than OFLX, ABPC and CCL but nearly comparable to AZM. TEL showed broad antibacterial spectrum against anaerobic gram-positive bacteria, whose MIC values ranged 0.006 to 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and were not less than those in all compounds tested. Clinical isolates: The MIC<sub>90</sub>s of TEL for *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* were 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , which was equal to or more than 2,000 times smaller than those of existing macrolides. Against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* the activity of TEL with MIC<sub>50</sub> of 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  was 4 to 16 times more potent than those of existing macrolides. However, TEL was inactive against methicillin-resistant *S. aureus* (MIC<sub>50</sub>  $\geq$  100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). The MIC<sub>90</sub> (1.56–6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) of TEL for *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* was markedly superior to those of other macrolides. The MIC<sub>90</sub> of TEL against *Haemophilus influenzae* was 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , which was 2 to 16 times smaller than those of EM, CAM, RXM and JM, but twice larger than that of AZM. The MIC<sub>90</sub> of TEL for *Moraxella catarrhalis* was 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  to be similar activity to EM, CAM, AZM, RXM and OFLX. The MIC<sub>90</sub> of TEL for *Peptostreptococcus anaerobius* was 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . The activity was superior to all reference compounds.