

【原著・基礎】

Telithromycinの*in vitro*抗菌活性および*in vivo*感染防御効果—臨床分離株に対する*in vitro*抗菌力と*in vivo*感染防御効果—

山口 恵三・宮崎 修一・岡本 博樹

東邦大学医学部微生物学教室*

Telithromycin (TEL) の日本の臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力を検討し、マクロライド系抗生物質の erythromycin A (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), ペニシリン系抗生物質の amoxicillin (AMPC), セフェム系抗生物質の cefdinir (CFDN) ならびにニューキノロン薬の levofloxacin (LVFX) と比較した。その結果、TEL は、EM 感受性 *Streptococcus pneumoniae* ($MIC_{90} = 0.008 \mu\text{g/mL}$) だけでなく *mefE* 保有 (薬物排出型) EM 耐性菌および *ermB* 保有 (作用部位変異型) EM 耐性菌のいずれに対しても試験薬物中もっとも強い抗菌作用 ($MIC_{90} = 0.125 \mu\text{g/mL}$) を示した。さらに、TEL は EM 感受性および *mefE* 保有 EM 耐性株に対し、殺菌的 ($MBC_{90}/MIC_{90} = 1$) に作用したが、*ermB* 保有 EM 耐性株に対するそれは若干弱かった ($MBC_{90}/MIC_{90} = 4$)。TEL は、*Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus agalactiae* に対しても *S. pneumoniae* 同様もっとも強い抗菌作用を示した。TEL は、EM 感受性および誘導型 EM 耐性 *Staphylococcus aureus* に対してもっとも強い抗菌作用 ($MIC_{90} = 0.125$ および $0.25 \mu\text{g/mL}$) を示したが、殺菌的な作用は弱かった ($MBC_{90}/MIC_{90} = 16$ および 8)。また、TEL は構成型 EM 耐性株に対しては効果を示さなかった。同様の結果が、*Staphylococcus epidermidis* についても得られた。TEL は EM 感受性 *Enterococcus faecalis* に対してもっとも強い抗菌作用 ($MIC_{90} \leq 0.063 \mu\text{g/mL}$) を、EM 耐性株に対しても EM, CAM および AZM より 32 倍以上強い作用 ($MIC_{90} = 4 \mu\text{g/mL}$) を示した。さらに、TEL は EM 感受性株に対し殺菌的な作用 ($MBC_{90}/MIC_{90} = 4$) を示したが、EM 耐性株に対するそれは弱かった ($MBC_{90}/MIC_{90} = 32$)。TEL は、*Enterococcus faecium* に対してもっとも強い抗菌作用 ($MIC_{90} = 2 \mu\text{g/mL}$) を示した。*Haemophilus influenzae* に対する TEL の抗菌作用 ($MIC_{50} = 2 \mu\text{g/mL}$, $MIC_{90} = 4 \mu\text{g/mL}$) は EM, CAM より 2~4 倍強く、AZM と同等もしくは 2 倍弱かった。TEL は *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Legionella* spp. および *Neisseria gonorrhoeae* に対し強い抗菌作用 ($MIC_{90} = 0.25, 0.032, 0.063$ および $0.125 \mu\text{g/mL}$) を示した。これらの TEL の効果は、*M. catarrhalis* に対する効果が AZM より劣っていた以外は、EM, CAM および AZM と同等またはそれ以上であった。しかし、EM, CAM および AZM と同様、TEL の *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌作用は弱かった。TEL は *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対して殺菌的な作用 ($MBC_{90}/MIC_{90} = 1$) を示した。次に、*S. aureus* Smith 株による全身感染モデルを用いて、TEL の *in vivo* 感染防御効果を検討し、CAM, AZM, CFDN および LVFX と比較した。その結果、TEL, CAM, AZM, CFDN および LVFX は感染防御効果を示し、その ED_{50} はそれぞれ、7.3, 12.1, 13.2, 2.1 および 5.7 mg/kg であった。以上の実験結果から、TEL はグラム陽性菌に対し非常に強い抗菌力を有し、特に *S. pneumoniae* においては EM 耐性菌に対しても作用を有すること、グラム陰性の市中呼吸器感染の原因菌にも優れた作用を有すること、および *S. aureus* 性感染モデルにおいて CAM および AZM よりも強い感染防御効果を有することが明らかになった。

Key words: telithromycin, 臨床分離株, 薬剤耐性, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力

マクロライド系抗生物質は以前より呼吸器感染症の治療に多く用いられている。しかしながら最近、呼吸器感染症の病原菌、特に市中呼吸器感染症のもっとも重要な病原菌である *Streptococcus pneumoniae* にマクロライド耐性菌 (= erythromycin (EM) 耐性菌) が増加していることが報告されている¹⁻³⁾。日本においても EM 耐性 *S. pneumoniae* が高

率に臨床より分離されている³⁾。

Telithromycin (TEL) はケトライドと称される新規抗生物質で、14員環マクロライド系抗生物質の EM より化学変換された化合物で、クラディノースをケトン基に変換し、さらに1位にピリジン系の側鎖を導入している⁴⁾。本化合物は *in vitro* において *S. pneumoniae* に対して既存のマクロライ

*東京都大田区大森西 5-21-16

ドに比べて優れた抗菌力を有するだけでなく、EM耐性菌に対しても強い抗菌力を示すことが報告されている⁵⁻¹⁰⁾。

そこで今回、日本の臨床分離株に対するTELのMICおよびMBCを検討し、既存のマクロライド系抗生物質であるEM, clarithromycin (CAM) および azithromycin (AZM), さらにペニシリン系の抗生物質の amoxicillin (AMPC), セフェム系抗生物質の cefdinir (CFDN), ニューキノロン薬の levofloxacin (LVFX) と比較した。

また、TELの*in vivo*での効果を検討する目的で *Staphylococcus aureus* Smith 株による全身感染モデルを用いてTELの感染防御効果を検討し、CAM, AZM, CFDN および LVFX と比較した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

被験薬剤としてTEL (アベンティスファーマ) を、対照薬剤としてEM (塩野義製薬), CAM (大正製薬), AZM (ファイザー製薬), AMPC (Sigma), CFDN (藤沢薬品) および LVFX (第一製薬) を用いた。抗菌薬はすべて力価の明らかなものを用いた。

薬剤は以下のごとく調製した。MIC および MBC の測定に際して、TEL, EM, CAM および AZM は、溶媒 (methanol: ethanol: 滅菌蒸留水=4.8: 43.3: 51.9) 液に、CFDN は1% 重炭酸ナトリウム液に、AMPC および LVFX は滅菌蒸留水に1.28 mg/mL の濃度となるように溶解して原液とした。

2. 使用菌株

試験菌は、教室保存の標準菌株および1989~1998年に臨床材料から分離された菌株を用いた。

MIC測定にはグラム陽性菌として *S. pneumoniae* 100株, *Streptococcus pyogenes* 28株, *Streptococcus agalactiae* 38株, *S. aureus* 82株, *Staphylococcus epidermidis* 64株, *Enterococcus faecalis* 35株, *Enterococcus faecium* 30株を、またグラム陰性菌として *Haemophilus influenzae* 38株, *Moraxella catarrhalis* 34株, *Bordetella pertussis* 35株, *Legionella* spp. 11株, *Klebsiella pneumoniae* 34株, *Neisseria gonorrhoeae* 33株を用いた。*S. pneumoniae*, *S. aureus* および *E. faecalis* は、EM感受性菌と耐性菌に分類して評価した。さらに、EM耐性 *S. pneumoniae* は耐性遺伝子 (*mefE* および *ermB*) の有無¹¹⁾, EM耐性 *S. aureus* は構成型と誘導型に分類¹²⁾して評価した。

MIC/MBC測定には、*S. pneumoniae* 59株, *S. aureus* 36株, *E. faecalis* 21株, *H. influenzae* 20株および *M. catarrhalis* 20株を用いた。

In vivo 感染実験には *S. aureus* Smith 株を用いた。

3. 感受性測定

MICの測定は、日本化学療法学会標準法^{13,14)}に準じた薬剤2倍希釈系列の微量液体希釈法で行った。ただし、*B. pertussis* および *N. gonorrhoeae* についてはNCCLS

法¹⁵⁾に従い、寒天希釈平板法によりMICを測定した。

1) 微量液体希釈法

2倍希釈系列の薬物含有液体培地を調製し、これらをU字型ウエルの96穴マイクロプレートに1ウエルあたり100 μ L分注した。前培養から0.5 McFarland濁度に調製した菌液をMueller-Hinton broth (MHB) で10倍希釈した後、各ウエルにイノキュレータを用いて5 μ L接種し、35°Cで20時間培養した。ただし、*Legionella* spp. は116時間培養した。培養後、菌の発育が認められない最小の薬物濃度をもってMICとした。MIC測定用液体培地はstaphylococci, *K. pneumoniae* には cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB) [MHB (Difco) にCa⁺⁺, Mg⁺⁺をそれぞれ終濃度50, 25 mg/Lとなるように加えて調製]を、streptococci, enterococci, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* には5 mg/mL酵母エキス, 5%馬溶血液および15 μ g/mL NADを含むCAMHBを、*Legionella* spp. には*Legionella* 用液体培地[滅菌蒸留水1LあたりN-(acetamide)-2-aminoethanesulfonic acid 10 g, 酵母エキス10 g, KOH 2.6 g, α -ketoglutaric acid 1 g, L-cystein 0.4 g, Iron III Disphosphate 0.25 gを加えpHを6.9に調製]を使用した。

2) 寒天平板希釈法

B. pertussis および *N. gonorrhoeae* のMIC測定は、寒天平板希釈法により行った。

2倍希釈系列の薬物含有寒天培地を調製した。前培養から0.5 McFarland濁度に調製した菌液をさらに10倍希釈しマイクロプランターによりMIC測定用培地に5 μ L接種した。*B. pertussis* は35°Cで68時間培養、*N. gonorrhoeae* は5% CO₂ インキュベーター内で37°C, 20時間培養した。培養後、菌の発育が認められない最小の薬物濃度をもってMICとした。MIC測定用寒天培地は *B. pertussis* 用としてBordet-Gengou寒天培地 (Difco) を、*N. gonorrhoeae* 用としてGC II寒天培地 (Becton Dickinson) を使用した。

3) MBCの測定

MBCの測定実験は、MICのみ測定した実験1)とは独立して行った。すなわち、新たに微量液体希釈法によりMICを測定し、測定に供した各ウエルの液体培地(菌液を接種して20時間培養したMIC測定用液体培地)を被験菌液とした。この菌液を薬剤を含まない寒天培地に10 μ L接種した後、35°Cで20時間培養した。培養後、菌の発育が認められない最小の薬物濃度をもってMBC (99.9%殺菌)とした。

4) *S. aureus* Smith 株による全身感染モデル

あらかじめ、-80°Cで保存してある *S. aureus* Smith 株をbrain heart infusion (BHI) 寒天培地に塗布し、35°Cで約20時間培養した。得られたコロニーを白金耳でかきとり、生理食塩水で懸濁した。懸濁液のOD₆₆₀値を

測定することにより菌濃度を推定し、約 1×10^7 CFU/mLとなるように生理食塩水で調製した。さらに、これを 10% gastric mucin (Difco) で 2 倍希釈した。調製した菌液の生菌数は調製液を 10 倍希釈系列で希釈し、BHI 寒天培地に塗布し、35°C、20 時間培養後コロニー

数を計測することにより算出した。マウスは 4 週齢の ICR 系雄性マウス (体重 18~22 g; 日本エスエルシー) を用いた。1 群 8 例とした。感染は接種菌液 (1.19×10^7 CFU/mL) をマウス腹腔内に 0.5 mL 投与することにより行った。0.5% carboxymethylcellulose (CMC, 和光

Table 1. Antibacterial activities of telithromycin and reference compounds against streptococcal clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{a)}		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> EM-susceptible strains (32) ^{b)}	TEL	0.004 – 0.008	0.008	0.008
	EM	0.008 – 0.125	0.032	0.063
	CAM	0.008 – 0.063	0.016	0.032
	AZM	0.032 – 0.125	0.125	0.125
	AMPC	0.008 – 0.5	0.032	0.25
	CFDN	0.032 – 8	0.125	4
	LVFX	0.5 – 2	1	2
EM-resistant strains (33) ^{c)} <i>mefE</i> + ^{d)}	TEL	0.008 – 0.25	0.063	0.125
	EM	0.5 – 8	2	2
	CAM	0.25 – 2	1	2
	AZM	1 – 8	2	4
	AMPC	0.016 – 2	1	2
	CFDN	0.063 – 8	4	8
	LVFX	0.5 – 2	1	1
EM-resistant strains (33) ^{c)} <i>ermB</i> + ^{e)}	TEL	0.004 – 0.25	0.032	0.125
	EM	2 – >128	32	>128
	CAM	0.5 – >128	16	>128
	AZM	8 – >128	64	>128
	AMPC	0.016 – 8	0.032	2
	CFDN	0.032 – 32	0.25	16
	LVFX	0.25 – 2	1	2
EM-resistant strains (2) ^{c)} <i>mefE</i> + ^{d)} , <i>ermB</i> + ^{e)}	TEL	0.125 – 0.25	0.125	0.25
	EM	>128	>128	>128
	CAM	>128	>128	>128
	AZM	>128	>128	>128
	AMPC	4	4	4
	CFDN	4	4	4
	LVFX	0.5 – 1	0.5	1
<i>S. pyogenes</i> (28)	TEL	0.004 – 0.008	0.004	0.008
	EM	0.008 – 0.032	0.032	0.032
	CAM	0.008 – 0.032	0.016	0.016
	AZM	0.016 – 0.125	0.063	0.125
	AMPC	0.016 – 0.25	0.016	0.016
	CFDN	0.008 – 2	0.016	0.016
	LVFX	0.25 – 4	0.5	2
<i>S. agalactiae</i> (38)	TEL	0.004 – 0.016	0.016	0.016
	EM	0.008 – 0.063	0.032	0.063
	CAM	0.008 – 0.032	0.032	0.032
	AZM	0.016 – 0.125	0.125	0.125
	AMPC	0.032 – 0.063	0.063	0.063
	CFDN	0.016 – 0.25	0.032	0.032
	LVFX	0.5 – 64	1	2

^{a)}The MICs were determined by the broth microdilution method, using an inoculum of 5×10^5 CFU/mL.

^{b)}EM-susceptible strains: MICs of EM were ≤ 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{c)}EM-resistant strains: MICs of EM were ≥ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{d)}*mefE* +: Strains possessing the *mefE* gene but not the *ermB* gene.

^{e)}*ermB* +: Strains possessing the *ermB* gene but not the *mefE* gene.

EM: erythromycin A, TEL: telithromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, AMPC: amoxicillin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin

純薬)に懸濁した薬物を感染1時間後に1回経口投与した。コントロール群には0.5% CMCを投与した。薬物投与から7日間のマウスの生死を観察した。なお、*S. aureus* Smith株に対するTEL, CAM, AZM, CFDNおよびLVFXのMICは、微量液体希釈法にて測定した。ED₅₀および95%信頼限界をProbit法により算出し被験薬物と対照薬を比較した。

II. 結 果

1. MICの測定

1) Streptococci

TELおよび対照薬の*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*お

よび*S. agalactiae*に対するMICをTable 1に示した。

S. pneumoniae 100株のうち32株がEM感受性株(EMのMICが0.25 μg/mL以下)であり, 68株がEM耐性株(EMのMICが0.5 μg/mL以上)であった。また, EM耐性株のうち耐性遺伝子である*mefE*および*ermB*を両方有する株が2株, *mefE*遺伝子のみを有する株が33株, *ermB*遺伝子のみを有する株が33株あった。一方, 今回検討した*S. pyogenes* 28株および*S. agalactiae* 38株のなかにはEM耐性株は認められなかった。

TELのEM感受性*S. pneumoniae*に対するMIC₉₀は0.008 μg/mLであり, EM, CAMおよびAZMに比べ

Table 2. Antibacterial activities of telithromycin and reference compounds against staphylococcal clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC (μg/mL) ^{a)}		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> EM-susceptible strains (37) ^{b)}	TEL	≤0.063 - 0.25	0.125	0.125
	EM	0.125 - 0.5	0.25	0.5
	CAM	0.125 - 0.5	0.25	0.25
	AZM	0.5 - 2	1	2
	AMPC	0.25 - 64	2	16
	CFDN	0.125 - 1	0.5	0.5
	LVFX	0.125 - 1	0.25	1
EM-resistant strains (16) ^{c)} Inducible ^{d)}	TEL	≤0.063 - 0.25	0.125	0.25
	EM	1 - >128	64	>128
	CAM	0.5 - >128	>128	>128
	AZM	2 - >128	>128	>128
	AMPC	0.125 - 128	16	128
	CFDN	0.25 - 128	4	128
	LVFX	0.125 - >128	0.5	>128
EM-resistant strains (29) ^{e)} Constitutive ^{e)}	TEL	0.125 - >128	>128	>128
	EM	32 - >128	>128	>128
	CAM	32 - >128	>128	>128
	AZM	>128	>128	>128
	AMPC	4 - 128	64	64
	CFDN	0.125 - >128	128	>128
	LVFX	0.5 - 128	8	64
<i>S. epidermidis</i> EM-susceptible strains (39) ^{b)}	TEL	≤0.063 - 0.25	≤0.063	0.125
	EM	0.125 - 0.5	0.25	0.5
	CAM	≤0.063 - 0.25	0.125	0.25
	AZM	0.25 - 1	0.5	1
	AMPC	≤0.063 - 64	0.5	16
	CFDN	≤0.063 - >128	0.25	64
	LVFX	0.125 - 16	0.25	8
EM-resistant strains (25) ^{e)}	TEL	0.125 - >128	>128	>128
	EM	1 - >128	>128	>128
	CAM	0.25 - >128	>128	>128
	AZM	1 - >128	>128	>128
	AMPC	1 - 32	16	32
	CFDN	0.125 - >128	64	128
	LVFX	0.25 - >128	8	32

^{a)}The MICs were determined by the broth microdilution method, using an inoculum of 5×10⁵ CFU/mL.

^{b)}EM-susceptible strains: MICs of EM were ≤0.5 μg/mL.

^{c)}EM-resistant strains: MICs of EM were ≥1 μg/mL.

^{d)}Inducible strains: MICs of CLDM were ≤0.5 μg/mL.

^{e)}Constitutive strains: MICs of CLDM were >0.5 μg/mL.

EM: erythromycin A, TEL: telithromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, AMPC: amoxicillin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin

それぞれ、8、4および16倍、AMPC、CFDNおよびLVFXに比べては32倍以上小さかった。また、TELはEM耐性株に対しても良好な抗菌活性を有しており、そのMIC₉₀は、EM感受性株に対するよりも16倍大きくなったものの、いずれかの耐性遺伝子を有する株に対して0.125 μg/mLであった。一方、EM、CAMおよびAZMのMIC₉₀は *mefE* 遺伝子のみを有する株に対しては2~4 μg/mL、*ermB* 遺伝子のみを有する株に対しては128 μg/mLより大きかった。AMPC、CFDNおよびLVFXのEM耐性株に対するMIC₉₀は、1~16 μg/mLであり、TELに比べて8~128倍大きかった。

TELは、*S. pyogenes* および *S. agalactiae* に対して優れた抗菌作用を示し、そのMIC₉₀は、それぞれ0.008および0.016 μg/mLであり、EM、CAM、AZM、AMPCおよびCFDNのそれぞれ2~16倍強い抗菌作用を示した。LVFXは今回検討したstreptococciに対しては菌種に関係なく、MIC₉₀が1~2 μg/mLの抗菌活性を示した。

2) Staphylococci

TELおよび対照薬の*S. aureus*および*S. epidermidis*に対するMICをTable 2に示した。

今回の実験では、メチシリン感受性の*S. aureus* 43株中6株がEM耐性菌であった。一方、メチシリン耐性の*S. aureus* はすべてEM耐性菌であった。

TELはEM感受性*S. aureus* に対しては優れた抗菌

作用を示し、そのMIC₉₀は0.125 μg/mLであった。さらに、TELは誘導型のEM耐性*S. aureus* に対しても優れた抗菌作用を示し、そのMIC₉₀は0.25 μg/mLであった。これらの作用は対照薬のそれより強かった。しかしながら、構成型のEM耐性*S. aureus* に対してはTELの作用は弱く、そのMIC₅₀はEM、CAMおよびAZMと同様に128 μg/mLより大きかった。

S. epidermidis に対する作用は、*S. aureus* に対する作用とほぼ同様の傾向を示した。

3) Enterococci (Table 3)

TELはenterococciに対しては、他の対照薬よりも非常に強い抗菌作用を示し、特にEM感受性*E. faecalis* に対するMIC₉₀は0.063 μg/mL以下であった。また、EM耐性*E. faecalis* に対しても作用を保持しており(MIC₉₀=4 μg/mL)、EM、CAMおよびAZMと比較して32倍以上強い作用を示した。今回の実験では、*E. faecium* にはEM感受性菌が少なかったが、TELは実験に用いた薬物のなかでもっとも強い作用を示した。

4) グラム陰性菌 (Table 4)

H. influenzae に対するTELのMIC₅₀は2 μg/mL、MIC₉₀は4 μg/mLであった。TELの抗菌作用はEMおよびCAMに比べて2~4倍強く、AZMに比べて同等もしくは2倍弱かった。また、AMPCおよびCFDNのMIC₅₀はともに0.5 μg/mLであり、TELのそれよりも

Table 3. Antibacterial activities of telithromycin and reference compounds against enterococcal clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC (μg/mL) ^{a)}		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. faecalis</i> EM-susceptible strains (18) ^{b)}	TEL	≤0.063	≤0.063	≤0.063
	EM	0.125 - 2	1	2
	CAM	0.125 - 2	0.5	2
	AZM	0.5 - 8	2	8
	AMPC	0.5 - 1	0.5	0.5
	CFDN	0.5 - 32	2	8
	LVFX	1 - 16	2	4
	EM-resistant strains (17) ^{c)}	TEL	≤0.063 - 4	0.5
EM		4 - >128	>128	>128
CAM		2 - >128	>128	>128
AZM		16 - >128	>128	>128
AMPC		0.25 - 1	0.5	1
CFDN		1 - 128	4	64
LVFX		1 - 64	2	64
<i>E. faecium</i> (30)		TEL	≤0.063 - 4	1
	EM	1 - >128	>128	>128
	CAM	0.5 - >128	>128	>128
	AZM	2 - >128	>128	>128
	AMPC	0.25 - >128	32	64
	CFDN	32 - >128	>128	>128
	LVFX	1 - >128	8	64

^{a)}The MICs were determined by the broth microdilution method, using an inoculum of 5×10⁵ CFU/mL.

^{b)}EM-susceptible strains: MICs of EM were ≤2 μg/mL.

^{c)}EM-resistant strains: MICs of EM were ≥4 μg/mL.

EM: erythromycin A, TEL: telithromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, AMPC: amoxicillin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin

Table 4. Antibacterial activities of telithromycin and reference compounds against gram-negative clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{a)}		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>H. influenzae</i> (38)	TEL	1 – 8	2	4
	EM	2 – 8	8	8
	CAM	4 – 16	8	8
	AZM	0.5 – 2	2	2
	AMPC	0.25 – 128	0.5	32
	CFDN	0.125 – 2	0.5	1
	LVFX	≤ 0.063 – 0.125	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>M. catarrhalis</i> (34)	TEL	≤ 0.063 – 0.25	0.125	0.25
	EM	0.125 – 0.5	0.25	0.5
	CAM	≤ 0.063 – 0.5	0.125	0.5
	AZM	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	AMPC	0.125 – 8	2	4
	CFDN	0.125 – 1	0.25	0.5
	LVFX	≤ 0.063 – 0.125	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>B. pertussis</i> (35) ^{b)}	TEL	≤ 0.016 – 0.063	≤ 0.016	0.032
	EM	≤ 0.016 – 0.25	0.032	0.063
	CAM	≤ 0.016 – 0.063	0.032	0.032
	AZM	≤ 0.016 – 0.063	0.032	0.032
	AMPC	0.5 – 1	1	1
	CFDN	32 – 128	32	128
	LVFX	0.063 – 0.125	0.125	0.125
<i>Legionella</i> spp. (11)	TEL	0.016 – 0.063	0.063	0.063
	EM	0.125 – 0.5	0.25	0.5
	CAM	0.016 – 0.063	0.032	0.063
	AZM	0.063 – 2	0.125	2
	AMPC	0.032 – 2	1	1
	CFDN	0.5 – 8	8	8
	LVFX	0.016 – 0.032	0.032	0.032
<i>K. pneumoniae</i> (34)	TEL	16 – 128	32	64
	EM	16 – >128	16	64
	CAM	32 – >128	64	128
	AZM	8 – 64	16	32
	AMPC	4 – >128	64	>128
	CFDN	≤ 0.063 – 64	0.125	0.25
	LVFX	≤ 0.063 – 8	≤ 0.063	0.25
<i>N. gonorrhoeae</i> (33) ^{b)}	TEL	≤ 0.016 – 0.25	0.063	0.125
	EM	0.063 – 2	0.5	1
	CAM	0.032 – 1	0.5	1
	AZM	0.032 – 0.25	0.063	0.125
	AMPC	0.125 – 128	0.5	2
	CFDN	≤ 0.016 – 0.5	≤ 0.016	0.063
	LVFX	≤ 0.016 – 16	0.25	4

^{a)}The MICs were determined by the broth microdilution method, using an inoculum of 5×10^5 CFU/mL.

^{b)}The MICs were determined by the agar dilution method, using an inoculum of 10^7 CFU/mL.

TEL: telithromycin, EM: erythromycin A, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, AMPC: amoxicillin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin

4倍小さかったが、MIC₉₀はそれぞれ32および1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、 β -ラクタム薬であるAMPCおよびCFDNへの耐性株の存在が示された。一方、LVFXは、MIC₉₀が0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下という優れた抗菌作用を示した。

TELは呼吸器感染の起炎菌となる*M. catarrhalis*、*B. pertussis*および*Legionella* spp. に対して強い抗菌作用を示し、そのMIC₉₀はそれぞれ0.25、0.032および0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。これらのTELの作用は、*M.*

catarrhalis に対する作用がAZMより劣っていた以外は、EM、CAMおよびAZMと同等もしくはそれ以上であった。しかしながら、TELの*K. pneumoniae*に対する抗菌作用はEM、CAMおよびAZMと同様に弱かった。

また、TELは*N. gonorrhoeae*に対して強い作用を示し、MIC₉₀は0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、AZMと同程度であり、EM、CAM、AMPCおよびLVFXよりも強かった。

Table 5-1. Bactericidal activities of telithromycin and reference compounds against clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₅₀ /MIC ₅₀	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₉₀ /MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> EM-susceptible strains ^{b)}	20	TEL	0.008	0.008	1	0.008	0.008	1
		EM	0.032	0.063	2	0.063	0.125	2
		CAM	0.032	0.032	1	0.032	0.063	2
		AZM	0.125	0.125	1	0.125	0.25	2
		AMPC	0.032	0.032	1	0.125	0.125	1
		CFDN	0.25	0.25	1	0.5	0.5	1
		LVFX	0.5	1	2	1	1	1
<i>S. pneumoniae</i> EM-resistant strains ^{c)} <i>mefE</i> + ^{d)}	21	TEL	0.063	0.063	1	0.125	0.125	1
		EM	2	2	1	4	4	1
		CAM	1	2	2	2	2	1
		AZM	4	4	1	4	4	1
		AMPC	1	1	1	2	2	1
		CFDN	8	8	1	8	8	1
		LVFX	1	1	1	1	2	2
<i>S. pneumoniae</i> EM-resistant strains ^{c)} <i>ermB</i> + ^{e)}	18	TEL	0.032	0.125	4	0.25	1	4
		EM	>128	>128	—	>128	>128	—
		CAM	>128	>128	—	>128	>128	—
		AZM	>128	>128	—	>128	>128	—
		AMPC	0.125	0.125	1	8	8	1
		CFDN	0.25	0.5	2	16	16	1
		LVFX	0.5	1	2	1	1	1
<i>S. aureus</i> EM-susceptible strains ^{f)}	21	TEL	≤ 0.063	1	>16	0.125	2	16
		EM	0.25	4	16	0.5	8	16
		CAM	0.25	4	16	0.25	8	32
		AZM	1	16	16	1	32	32
		AMPC	1	1	1	2	2	1
		CFDN	0.5	0.5	1	0.5	1	2
		LVFX	0.25	0.25	1	0.5	0.5	1
<i>S. aureus</i> EM-resistant strains ^{g)}	15	TEL	≤ 0.063	1	>16	0.125	1	8
		EM	>128	>128	—	>128	>128	—
		CAM	>128	>128	—	>128	>128	—
		AZM	>128	>128	—	>128	>128	—
		AMPC	16	32	2	32	32	1
		CFDN	8	8	1	128	128	1
		LVFX	4	8	2	>128	>128	—

^{a)}The MICs were determined by the broth microdilution method, using an inoculum of 5×10^5 CFU/mL

^{b)}EM-susceptible *S. pneumoniae*: MICs of EM were ≤ 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{c)}EM-resistant *S. pneumoniae*: MICs of EM were ≥ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{d)}*mefE* + : Strains possessing the *mefE* gene, but not the *ermB* gene.

^{e)}*ermB* + : The strains were possessed with *ermB* gene, but not the *mefE* gene.

^{f)}EM-susceptible *S. aureus*: MICs of EM were ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{g)}EM-resistant *S. aureus*: MICs of EM were ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{h)}EM-susceptible *E. faecalis*: MICs of EM were ≤ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

ⁱ⁾EM-resistant *E. faecalis*: MICs of EM were ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

EM: erythromycin A, TEL: telithromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, AMPC: amoxicillin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin

Table 5-2. Bactericidal activities of telithromycin and reference compounds against clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₅₀ /MIC ₅₀	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₉₀ /MIC ₉₀
<i>E. faecalis</i> EM-susceptible strains ^{b)}	10	TEL	0.032	0.063	2	0.063	0.25	4
		EM	1	2	2	2	4	2
		CAM	0.5	2	4	2	4	2
		AZM	4	16	4	8	32	4
		AMPC	0.5	1	2	1	2	2
		CFDN	4	32	8	16	64	4
		LVFX	2	2	1	4	8	2
<i>E. faecalis</i> EM-resistant strains ^{c)}	11	TEL	0.5	32	64	2	64	32
		EM	>128	>128	—	>128	>128	—
		CAM	>128	>128	—	>128	>128	—
		AZM	>128	>128	—	>128	>128	—
		AMPC	1	1	1	1	2	2
		CFDN	2	16	8	>128	>128	—
		LVFX	2	2	1	32	64	2
<i>H. influenzae</i>	20	TEL	1	2	2	2	2	1
		EM	4	8	2	4	16	4
		CAM	4	8	2	8	16	2
		AZM	1	1	1	2	2	1
		AMPC	0.5	0.5	1	4	8	2
		CFDN	0.25	0.5	2	1	2	2
		LVFX	≤ 0.063	≤ 0.063	—	≤ 0.063	0.125	>2
<i>M. catarrhalis</i>	20	TEL	≤ 0.063	0.125	>2	0.25	0.25	1
		EM	0.125	0.25	2	0.5	0.5	1
		CAM	0.125	0.125	1	0.25	0.25	1
		AZM	≤ 0.063	≤ 0.063	—	≤ 0.063	≤ 0.063	—
		AMPC	2	2	1	4	4	1
		CFDN	0.25	0.25	1	0.25	0.25	1
		LVFX	≤ 0.063	≤ 0.063	—	≤ 0.063	0.125	>2

^{a)}The MICs were determined by the broth microdilution method, using an inoculum of 5×10^5 CFU/mL

^{b)}EM-susceptible *S. pneumoniae*: MICs of EM were ≤ 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{c)}EM-resistant *S. pneumoniae*: MICs of EM were ≥ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{d)}*mefE* +: Strains possessing the *mefE* gene, but not the *ermB* gene.

^{e)}*ermB* +: The strains were possessed with *ermB* gene, but not the *mefE* gene.

^{f)}EM-susceptible *S. aureus*: MICs of EM were ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{g)}EM-resistant *S. aureus*: MICs of EM were ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{h)}EM-susceptible *E. faecalis*: MICs of EM were ≤ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

ⁱ⁾EM-resistant *E. faecalis*: MICs of EM were ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

EM: erythromycin A, TEL: telithromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, AMPC: amoxicillin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin

2. MBC の測定 (Table 5)

TEL は EM 感受性 *S. pneumoniae* に対して殺菌的に作用し、その MBC₅₀ および MBC₉₀ は、いずれも 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。TEL は *mefE* 遺伝子を持つが、*ermB* 遺伝子をもたない EM 耐性 *S. pneumoniae* に対しても殺菌的に作用し、MBC₅₀/MIC₅₀ および MBC₉₀/MIC₉₀ は、いずれも 1 であった。しかしながら、*ermB* 遺伝子を有

する EM 耐性 *S. pneumoniae* に対する TEL の MBC₅₀/MIC₅₀ および MBC₉₀/MIC₉₀ はいずれも 4 であった。

TEL の *S. aureus* に対する MBC₉₀/MIC₉₀ は、EM への感受性に関係なく、16 または 8 であった。

E. faecalis に対する TEL の MBC₉₀/MIC₉₀ は、EM 感受性菌では 4 であった。しかしながら、EM 耐性菌に対する MBC₉₀/MIC₉₀ は、32 であった。

TELのグラム陰性菌の *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対する MBC_{90}/MIC_{90} は、いずれも1と殺菌的であった。

3. *S. aureus* Smith株による全身感染モデルに対する感染防御効果 (Fig. 1, Table 6)

TEL, CAM, AZM, CFDN および LVFX の *S. aureus* Smith株に対するMICは、0.125, 0.25, 1, 0.5 および 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

被験薬物未処理 (コントロール) マウスは感染2日後までに8例全例が死亡した。これに対して、TEL, CAM, AZM, CFDN および LVFX は感染防御効果を示し、その ED_{50} はそれぞれ 7.3, 12.1, 13.2, 2.1 および 5.7 mg/kg であった。TELはマクロライド系抗生物質のCAMおよびAZMよりも強い作用を示した。

III. 考 察

TELは本試験において、streptococciに対して対照薬に比べ強い抗菌作用を示し、とりわけ市中呼吸器感染症

の重要な病原菌である *S. pneumoniae* に対してはEM耐性菌であってもEM, CAMおよびAZMとは異なり優れた抗菌作用を示した。これらの結果は、世界各地の *S. pneumoniae* に対するTELの効果についての報告とはほぼ一致するものである⁵⁻¹⁰。 *S. pneumoniae* のEM耐性菌には、薬物排出型とマクロライドの標的部である50Sリボソームサブユニットの変異型の2つが主であり、両者にはそれぞれ *mefE* および *ermB* という遺伝子が関与していることが報告されている¹⁶。今回EM耐性 *S. pneumoniae* を2つの遺伝子の有無により分類し、それぞれへのTELおよび対照薬の効果を検討した。その結果、TELの *mefE* 保有もしくは *ermB* 保有の耐性菌に対する MIC_{90} は 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、EM, CAMおよびAZMのそれは、それぞれ2~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より大きかった。さらに、TELは *mefE* 保有の耐性菌に対してはMICと同濃度で、*ermB* 保有の耐性菌に対してはMICの4倍濃度で殺菌的な作用を示した。

TELは、EM感受性のstaphylococciおよびenterococciに対しては対照薬より優れた抗菌作用を示した。誘導型EM耐性 *S. aureus* に対しても優れた抗菌力を示した。これは、TELに耐性誘導がないことによるものと考えられる^{17,18}。また、TELはEM耐性のenterococciに対してもEM, CAMおよびAZMよりも優れた効果を示した。

さらに、グラム陰性菌の市中呼吸器感染症の起炎菌として知られる *H. influenzae*, *M. catarrhalis* および *B. pertussis* に対するTELの抗菌作用は、これら菌種に臨床適応をもつCAMよりも強いのか、もしくは同等であった。また、TELは *Legionella* spp. にも優れた効果を示した。これらの結果は、海外の臨床分離株への効果とはほぼ一致するものであった^{6,19-21}。

以上の *in vitro* 実験結果から、TELはグラム陽性菌への抗菌作用が本質的にEM, CAMおよびAZMよりも強いこと、特に *S. pneumoniae* に対してはEM耐性菌に対しても優れた作用を示すこと、グラム陰性菌のうち市中呼吸器感染症の病原菌に対しEMおよびCAM

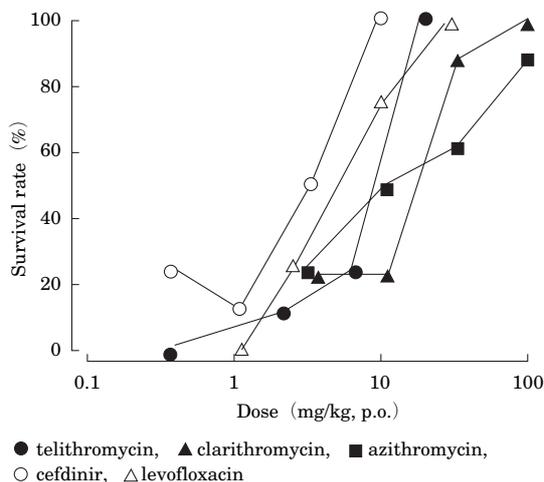


Fig. 1. Dose response of protective effects of telithromycin and reference drugs on systemic infection caused by *Staphylococcus aureus* Smith in mice. Mice were infected with *S. aureus* Smith by intraperitoneal injection. Drug administration was conducted 1 h after infection. The survival rates were determined at 7 days after infection.

Table 6. Protective effects of telithromycin and reference compounds against *Staphylococcus aureus* Smith systemic infection

Organism	Challenge dose (CFU/mouse)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ED_{50} (mg/kg)	95% confidence limit
<i>S. aureus</i> Smith	5.95×10^6	TEL	0.125	7.3	4.1 - 13.2
		CAM	0.25	12.1	5.6 - 22.3
		AZM	1	13.2	1.9 - 40.9
		CFDN	0.5	2.1	0.9 - 5.1
		LVFX	0.125	5.7	3.4 - 9.8

Mice: 8 animals/group

Each drug was administered as a single oral dose at 1 h after infection.

MICs were determined by the broth microdilution method.

The 50% effective dose (ED_{50}) was calculated by the probit method.

TEL: telithromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, AMPC: amoxicillin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin

と同等または強い作用を有することが、日本の臨床分離株においても確認することができた。

また、*S. aureus* Smith 株による全身感染モデルに対する TEL の感染防御効果 (ED₅₀) は CAM および AZM よりも強かった。したがって、TEL が *in vitro* 抗菌力と同様に、*in vivo* においても CAM および AZM よりも強い感染防御効果を有することが明らかとなった。

文 献

- 1) Barry A L, Fuchs P C, Brown S D: Macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolates from out-patients in the USA. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 139~140, 1997
- 2) Poulsen R L, Kundsén J D, Petersen M B, et al.: *In vitro* activity of six macrolides, clindamycin and tetracycline on *Streptococcus pneumoniae* with different penicillin susceptibilities. *APMIS* 104: 227~233, 1996
- 3) 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
- 4) Bryskier A: New research in macrolides and ketolides since 1997. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 8: 1171~1194, 1999
- 5) Pankuch G A, Visalli M A, Jacobs M R, et al.: Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (3): 624~630, 1998
- 6) Barry A L, Fuchs P C, Brown S D: *In vitro* activities of the ketolide HMR 3647 against recent Gram-positive clinical isolates and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (8): 2138~2140, 1998
- 7) Schüller T, Wennersten C B, Moellering Jr R C, et al.: *In vitro* activity of the new ketolide antibiotic HMR 3647 against Gram-positive bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 297~301, 1998
- 8) Barry A L, Fuchs P C, Brown S D: Antipneumococcal activities of a ketolide (HMR 3647), a streptogramin (quinupristin-dalfopristin), a macrolide (erythromycin), and a lincosamide (clindamycin). *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (4): 945~946, 1998
- 9) Reinert R R, Bryskier A, Lütticken R: *In vitro* activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (6): 1509~1511, 1998
- 10) Hamilton-Miller J M T, Shah S: Comparative *in vitro* activity of ketolide HMR 3647 and four macrolides against Gram-positive cocci of known erythromycin susceptibility status. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 649~653, 1998
- 11) Sutcliffe J, Grebe T, Tait-Kamradt A, et al.: Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40 (11): 2562~2566, 1996
- 12) Hamilton-Miller J M: *In vitro* activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides against Gram-positive cocci. *J. Antimicrob. Chemother.* 29: 141~147, 1992
- 13) Japan Society of Chemotherapy: Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) of aerobic bacteria by microdilution method. *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 14) Japan Society of Chemotherapy: Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) of fastidious bacteria and anaerobic bacteria by microdilution method. *Chemotherapy* 41: 183~189, 1993
- 15) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically—Fourth Edition; Approved Standard. NCCLS document M 7-A 4 17 (2), 1997
- 16) Johnston N J, de Azavedo J C, Kellner J D, et al.: Prevalence and characterization of the mechanisms of macrolide, lincosamide, and streptogramin resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (9): 2425~2426, 1998
- 17) Rosato A, Vicarini H, Bonnefoy A, et al.: A New Ketolide, HMR 3004, Active against Streptococci Inducibly Resistant to Erythromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (6): 1392~1396, 1998
- 18) Bonnefoy A, Gorard A M, Agouridas C, et al.: Ketolides lack inducibility properties of MLS_B resistant phenotype. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 85~90, 1997
- 19) Goldstein E J C, Citron D M, Gerardo S H, et al.: Activities of MNR 3004 (RU 64004) and HMR 3647 (RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and eight other antimicrobial agents against unusual aerobic and anaerobic human and animal bite pathogens isolated from skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (5): 1127~1132, 1998
- 20) Pankuch G A, Hoellman D B, Lin G, et al.: Activity of HMR 3647 Compared to Those of Five Agents against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* by MIC Determination and Time-Kill Assay. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (11): 3032~3034, 1998
- 21) Edelstein P H, Edelstein M A C: *In vitro* activity of the ketolide HMR 3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in Guinea Pigs, and use of the drug to treat Guinea Pigs with *Legionella pneumophila* pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 90~95, 1999

In vitro antibacterial activity and *in vivo* protective effect of telithromycin

—The antibacterial activity against clinical isolates and *in vivo* protective effect—

Keizo Yamaguchi, Shuichi Miyazaki and Hiroki Okamoto

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine,
5-21-16, Ohmori-Nishi, Ohta-ku, Tokyo, Japan

The *in vitro* antibacterial activity of telithromycin (TEL) against clinical isolates in Japan was examined in comparison with those of erythromycin A (EM), clarithromycin (CAM) and azithromycin (AZM)—macrolide antibiotics—, amoxicillin (AMPC)—a penicillin antibiotic—, cefdinir (CFDN)—a cephem antibiotic— and levofloxacin (LVFX)—a new quinolone—. The results revealed that TEL demonstrated the most potent antibacterial activity ($MIC_{90} = 0.125 \mu\text{g/mL}$) among the tested compounds against not only EM-susceptible *Streptococcus pneumoniae* ($MIC_{90} = 0.008 \mu\text{g/mL}$) but also *mefE*-carrying (drug-excreting type) EM-resistant strains and *ermB*-carrying (target-site mutant type) EM-resistant strains. In addition, TEL showed bactericidal activity against EM-susceptible and *mefE*-carrying EM-resistant strains ($MBC_{90}/MIC_{90} = 1$), but somewhat weaker ($MBC_{90}/MIC_{90} = 4$) activity against *ermB*-carrying EM-resistant strains. TEL also exhibited the most potent antibacterial activity against *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* as well as *S. pneumoniae*. TEL showed the most potent antibacterial activity ($MIC_{90} = 0.125$ and $0.25 \mu\text{g/mL}$) against EM-susceptible and inducible EM-resistant *Staphylococcus aureus*, but its bactericidal activity was weak ($MBC_{90}/MIC_{90} = 16$ and 8). TEL was inactive against constitutive EM-resistant strains and the similar result was also obtained on *Staphylococcus epidermidis*. TEL exhibited the most potent antibacterial activity against EM-susceptible *Enterococcus faecalis* ($MIC_{90} \leq 0.063 \mu\text{g/mL}$), and more than 32 times stronger than EM, CAM and AZM against EM-resistant strains ($MIC_{90} = 4 \mu\text{g/mL}$). Furthermore, TEL showed bactericidal activity against the EM-susceptible strains ($MBC_{90}/MIC_{90} = 4$), but its bactericidal activity was weak against the EM-resistant strains ($MBC_{90}/MIC_{90} = 32$). TEL showed the strongest antibacterial activity against *Enterococcus faecium* ($MIC_{90} = 2 \mu\text{g/mL}$). Antibacterial activity of TEL ($MIC_{50} = 2 \mu\text{g/mL}$, $MIC_{90} = 4 \mu\text{g/mL}$) was 2 to 4 times stronger than those of EM and CAM and equal to or twice weaker than that of AZM against *Haemophilus influenzae*. TEL exhibited potent antibacterial activity against *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Legionella* spp. and *Neisseria gonorrhoeae* ($MIC_{90} = 0.25, 0.032, 0.063$ and $0.125 \mu\text{g/mL}$). These effects of TEL were comparable to or more potent than those of EM, CAM and AZM, except for inferiority to that of AZM on *M. catarrhalis*. However, antibacterial activity of TEL against *Klebsiella pneumoniae* was weak as well as those of EM, CAM and AZM. TEL showed bactericidal activity against *H. influenzae* and *M. catarrhalis* ($MBC_{90}/MIC_{90} = 1$). Next, the *in vivo* protection effect of TEL in a systemic infection model caused by *S. aureus* Smith in mice was investigated in comparison with CAM, AZM, CFDN and LVFX. The results revealed that TEL and each of the reference compounds provided a protective effect in this model. The ED_{50} values (mg/kg) were as follows, TEL = 7.3, CAM = 12.1, AZM = 13.2, CFDN = 2.1 and LVFX = 5.7. In conclusion, following results became evident.

1. TEL has very potent antibacterial activity against gram-positive bacteria.
2. It especially was active against even EM-resistant *S. pneumoniae*.
3. TEL possesses excellent activity against gram-negative causative organisms in common in bacterial community acquired pneumonia.
4. TEL has more potent protective effects than CAM and AZM in a murine model of systemic *S. aureus* infection.