

【原著・基礎】

Telithromycin 第Ⅱ相臨床試験および第Ⅲ相臨床試験において分離された
Streptococcus pneumoniae および *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性岡本 博樹¹⁾・新井 進¹⁾・佐藤 弓枝²⁾・小林 寅詰²⁾¹⁾アベンティスファーマ株式会社開発研究所*²⁾株式会社三菱化学ビーシーエル

1999～2001年に日本で実施された telithromycin (TEL) の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験において分離された *Streptococcus pneumoniae* 103株および *Haemophilus influenzae* 174株の TEL, erythromycin A (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), clindamycin (CLDM), cefdinir (CFDN), levofloxacin (LVFX) および penicillin G (PCG) または ampicillin (ABPC) に対する感受性を測定した。*S. pneumoniae* については, *ermAM*, *mefA/E* 耐性遺伝子の有無により分類して評価した。*S. pneumoniae* の CAM, AZM, CLDM 耐性は増加しており, これらの抗菌薬の MIC₅₀ はそれぞれ, 1999年分離株では 0.5, 0.5, 0.03 μg/mL, 2000年分離株では 32, >16, 32 μg/mL, 2001年分離菌では >64, >16, 32 μg/mL であった。一方, 3年間の分離株に対して TEL は, *ermAM*, *mefA/E* 耐性遺伝子の有無に関係なく強い抗菌活性を示し, その MIC 範囲は3年間でほとんど変化しなかった (0.015～0.25 μg/mL)。 *H. influenzae* の ABPC 耐性は増加しており, ABPC の MIC₉₀ は, 1999年分離株では 1 μg/mL, 2000および2001年分離株では 8 μg/mL であった。TEL の *H. influenzae* に対する抗菌活性は AZM とほぼ同等であり, CAM よりも強かった。1999～2001年の日本での臨床試験の間に TEL 耐性 *S. pneumoniae* または *H. influenzae* 菌は出現しなかった。

Key words: telithromycin, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, 第Ⅱ相臨床試験, 第Ⅲ相臨床試験, 抗菌薬感受性, 臨床分離株

Streptococcus pneumoniae および *Haemophilus influenzae* は市中呼吸器感染症の主要な病原菌である。近年, β-ラクタム系やマクロライド系を含む抗生物質に耐性を示す *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の増加が世界的に臨床的大きな問題となっている¹⁻³⁾。日本においても, *S. pneumoniae* の高いマクロライド耐性率, β-lactamase 非産生 ampicillin (ABPC) 耐性 *H. influenzae* (BLNAR) を含む β-ラクタム耐性 *H. influenzae* の検出が報告されている^{3,4)}。

Telithromycin (TEL) は, erythromycin A (EM) の化学構造を種々変換して合成された新規の抗生物質である。TEL が β-ラクタムやマクロライド系抗生物質に耐性を示す *S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対して *in vitro* および *in vivo* において強い抗菌活性を示すことは, 多くの研究者により報告されている^{5,6)}。

TEL の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験が日本において 1999～2001年に実施された⁷⁻⁹⁾。その結果は, TEL が市中呼吸器感染症患者の治療において, 効果的で有用な抗菌薬であることを示している。

今回, 臨床試験で分離された EM 耐性 *S. pneumoniae* を耐性遺伝子型で分類し, ABPC 耐性 *H. influenzae* を β-lactamase 産生または非産生により分類した。これらの菌株

の TEL, EM, clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), clindamycin (CLDM), cefdinir (CFDN), levofloxacin (LVFX) および penicillin G (PCG) または ABPC に対する感受性を検討した。加えて, 3年間に臨床分離された菌株の感受性の相違を検討した。

I. 材料と方法

1. 使用抗菌薬

TEL はアベンティスファーマから供与されたものを使用した。対照薬は栄研化学社製フロースプレート用抗菌薬を使用した。

2. 使用菌株

1999～2001年に実施された TEL の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験において分離同定された *S. pneumoniae* 103株, *H. influenzae* 174株を用いた。これらの分離株は使用まで -70℃ 以下で保存された。

3. 抗菌薬感受性測定 (MIC 測定)

NCCLS ガイドラインに準じ, 微量液体希釈法により MIC を測定した¹⁰⁾。*S. pneumoniae* に対しては, 2% ウマ溶血液加 cation-adjusted Muller-Hinton broth (CAMHB) を, *H. influenzae* に対しては hemin, β-NAD および酵母エキス加 CAMHB を用いた。接種菌量は 5×10⁴ CFU/well とし, 35℃ で 20～24 時間培養した。

*埼玉県川越市南台 1-3-2

MICは菌の発育を完全に抑制する最小の抗菌薬濃度とした¹⁰⁾。

4. β -lactamase 活性の測定

H. influenzae の β -lactamase 活性はニトロセフィン法により測定した¹¹⁾。

5. DNAの単離および *ermAM* および *mefA/E* 遺伝子の検出

アクロモペプチターゼにより *S. pneumoniae* 株を溶菌した後、フェノール/クロロホルムによりDNAを抽出した。*ermAM* および *mefA/E* 遺伝子の有無はPCR法により検出した^{13,14)}。*ermAM* の primer として、5'-TCAACCAAATAATAAAACAA-3' および 5'-AATCC-TTCTTCAACAATCAG-3' を、*mefA/E* の primer として、5'-AGTATCATTAATCACTAGTGC-3' および 5'-TTCTTCTGGTACTAAAAGTGG-3' を用いた。0.5 μ M primer set, 0.625 units Taq DNA polymerase および 0.2 mM dNTP 混液 (dATP, dCTP, dTTP, dGTP) を含む反応液 25 μ L を調製した。反応は、1 st denaturing (93°C 4分) 行った後、extension (72°C 1分), denaturing (93°C 30秒), annealing (54°C 1分) サイクルを 35 回繰り返し、最後に最終 extension (72°C 7分) を行った。PCR 産物はアガロースゲル電気泳動により分離した。

II. 結 果

1. *S. pneumoniae* の抗菌薬感受性

1999~2001年に日本で行われた TEL の第II相および第III相臨床試験において分離された *S. pneumoniae*

の EM 耐性および耐性遺伝子の分布を Table 1 に示した。

各年の *S. pneumoniae* 分離株の数には相違はあるが、EM 耐性 (EM の MIC が 0.5 μ g/mL 以上) は 60.0% から 81.6% に徐々に増加する傾向にあった。2000年および2001年に分離された *S. pneumoniae* のそれぞれ、57.1 および 58.4% は *ermAM* 遺伝子を保有していた。一方、*mefA/E* 遺伝子保有株は 9.5 および 25.0% であった。EM 耐性 *S. pneumoniae* のうち、*ermAM* と *mefA/E* の両方の遺伝子を有する株が 2 株、両方の遺伝子とも保有していない株が 2 株認められた。

これらの株に対して、TEL は強い抗菌活性を示し、3年間でその MIC₅₀ (0.03~0.06 μ g/mL) にほとんど変

Table 1. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated between 1999 and 2001 to erythromycin A and distribution of *ermAM* and *mefA/E* genes among them

Isolates	Number (%) of isolates		
	isolated year		
	1999	2000	2001
Erythromycin A-susceptible	4 (40.0)	6 (28.6)	14 (19.4)
Erythromycin A-resistant			
<i>ermAM</i> -/ <i>mefA/E</i> -	1 (10.0)	1 (4.8)	0
<i>ermAM</i> +/ <i>mefA/E</i> -	0	12 (57.1)	40 (55.6)
<i>ermAM</i> -/ <i>mefA/E</i> +	5 (50.0)	2 (9.5)	16 (22.2)
<i>ermAM</i> +/ <i>mefA/E</i> +	0	0	2 (2.8)
Total	10	21	72

Table 2. Antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* isolated in 1999, 2000 or 2001

Test strains	No. of strains	Drug	MIC (μ g/mL)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Isolates in 1999	10	telithromycin	0.015 - 0.25	0.03	0.06
		erythromycin A	0.06 - 8	2	4
		clarithromycin	0.03 - 4	0.5	2
		azithromycin	0.12 - 16	0.5	4
		clindamycin	0.015 - 0.25	0.03	0.06
		cefdinir	0.06 - 4	0.5	4
		levofloxacin	0.5 - 1	1	1
		penicillin G	0.015 - 2	0.12	1
Isolates in 2000	21	telithromycin	0.015 - 0.25	0.03	0.06
		erythromycin A	0.03 - >64	>64	>64
		clarithromycin	0.015 - >64	32	>64
		azithromycin	0.06 - >16	>16	>16
		clindamycin	0.015 - >64	32	>64
		cefdinir	0.03 - 16	0.5	4
		levofloxacin	0.5 - 2	1	1
		penicillin G	0.008 - 4	0.12	1
Isolates in 2001	72	telithromycin	0.015 - 0.25	0.06	0.25
		erythromycin A	0.03 - >64	>64	>64
		clarithromycin	0.015 - >64	>64	>64
		azithromycin	0.03 - >16	>16	>16
		clindamycin	0.015 - >64	32	>64
		cefdinir	0.06 - 8	0.25	4
		levofloxacin	0.5 - 2	1	1
		penicillin G	0.008 - 2	0.06	1

Table 3. Relationship between the macrolide-resistant gene in *Streptococcus pneumoniae* and antimicrobial activity

Test strains	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> <i>ermAM</i> - / <i>mefA/E</i> -	26	telithromycin	0.015 - 0.03	0.03	0.03
		erythromycin A	0.03 - 2	0.06	0.12
		clarithromycin	0.015 - 1	0.06	0.06
		azithromycin	0.03 - 8	0.12	0.25
		clindamycin	0.015 - 0.25	0.06	0.12
		cefdinir	0.03 - 4	0.25	2
		levofloxacin	0.5 - 2	1	1
		penicillin G	0.008 - 2	0.03	1
<i>S. pneumoniae</i> <i>ermAM</i> + / <i>mefA/E</i> -	52	telithromycin	0.03 - 0.25	0.06	0.12
		erythromycin A	32 - >64	>64	>64
		clarithromycin	16 - >64	>64	>64
		azithromycin	>16 - >16	>16	>16
		clindamycin	16 - >64	>64	>64
		cefdinir	0.12 - 8	0.5	4
		levofloxacin	0.5 - 2	1	2
		penicillin G	0.015 - 2	0.06	2
<i>S. pneumoniae</i> <i>ermAM</i> - / <i>mefA/E</i> +	23	telithromycin	0.03 - 0.25	0.12	0.25
		erythromycin A	0.5 - 8	2	4
		clarithromycin	0.06 - 4	2	4
		azithromycin	0.5 - 16	2	4
		clindamycin	0.015 - 0.06	0.06	0.06
		cefdinir	0.12 - 16	2	4
		levofloxacin	0.5 - 1	1	1
		penicillin G	0.03 - 4	1	1
<i>S. pneumoniae</i> <i>ermAM</i> + / <i>mefA/E</i> +	2	telithromycin	0.015 - 0.03	0.015	0.03
		erythromycin A	16 - >64	16	>64
		clarithromycin	4 - >64	4	>64
		azithromycin	>16 - >16	>16	>16
		clindamycin	16 - >64	16	>64
		cefdinir	0.25 - 0.25	0.25	0.25
		levofloxacin	1 - 1	1	1
		penicillin G	0.03 - 0.03	0.03	0.03

化はなかった (Table 2)。2001 年に分離された *S. pneumoniae* に対する TEL の MIC₉₀ は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、1999 年、2000 年の分離株に対する MIC₉₀ よりも 4 倍高かった。しかしながら、各年分離菌に対する TEL の MIC 範囲はいずれも 0.015 から 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方、EM, CAM, AZM, CLDM 耐性は年の経過とともに増加した。特に、CAM, AZM および CLDM の MIC₅₀ は、1999 年分離株に対してそれぞれ 0.5, 0.5 および 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったものが、2000 年分離株に対しては 32, >16 および 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2001 年分離株に対しては >64, >16 および 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と著しく増加していた。対照的に、CFDN, LVFX および PCG への感受性は 3 年間で変化はほとんどなかった。103 株のうち、38 株が PCG 中等度耐性菌、4 株が PCG 耐性菌であった。*ermAM* もしくは *mefA/E* 遺伝子を有する EM 耐性 *S. pneumoniae* に対する TEL の MIC₉₀ はそれぞれ 0.12 もしくは 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、耐性遺伝子を保有しない株に対する MIC₉₀ に比べて 4 から 8 倍高かった (Table 3)。両耐性遺伝子を保有する株 2 株に対する TEL の MIC は

Table 4. Susceptibility of *Haemophilus influenzae* isolated between 1999 and 2001 to ampicillin and distribution of β -lactamase

Isolates	Number (%) of isolates		
	isolated year		
	1999	2000	2001
Ampicillin-susceptible	20 (90.9)	19 (73.1)	92 (73.6)
Ampicillin-resistant			
β -lactamase +	0	2 (7.7)	10 (8.0)
β -lactamase - (BLNAR)	2 (9.1)	5 (19.2)	23 (18.4)
Total	22	26	125

0.015 および 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方、EM, CAM および AZM の MIC₉₀ は *mefA/E* 遺伝子のみを有する株に対しては 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *ermAM* 遺伝子のみを有する株に対して >16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、TEL の抗菌活性は菌の PCG 感受性とは相関しなかった。

2. *H. influenzae* の抗菌薬感受性

1999, 2000 および 2001 年に分離された *H. influenzae* の ABPC 耐性率はそれぞれ、9.1, 26.9 および 26.4

Table 5. Antimicrobial activity against *Haemophilus influenzae* isolated in 1999, 2000 or 2001

Test strains	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Isolates in 1999	22	telithromycin	0.5 – 8	4	8
		erythromycin A	1 – 16	8	16
		clarithromycin	2 – 32	16	32
		azithromycin	0.5 – 8	4	8
		clindamycin	2 – 64	8	64
		cefdinir	0.12 – 8	0.5	2
		levofloxacin	0.015 – 2	0.03	0.03
		ampicillin	0.12 – 8	0.25	1
Isolates in 2000	26	telithromycin	2 – 8	4	4
		erythromycin A	4 – 16	8	16
		clarithromycin	4 – 16	16	16
		azithromycin	1 – 4	4	4
		clindamycin	2 – 64	8	16
		cefdinir	0.25 – 16	0.5	4
		levofloxacin	0.015 – 0.12	0.03	0.03
		ampicillin	0.12 – 64	0.5	8
Isolates in 2001	125	telithromycin	1 – 16	4	8
		erythromycin A	2 – 32	8	16
		clarithromycin	2 – 64	16	32
		azithromycin	0.5 – 8	4	4
		clindamycin	1 – 64	8	32
		cefdinir	0.12 – 64	1	8
		levofloxacin	0.015 – 0.12	0.03	0.03
		ampicillin	0.12 – >64	0.5	8

Table 6. Antimicrobial activity against β -lactamase positive isolates and β -lactamase negative ampicillin resistant isolates of *Haemophilus influenzae*

Test strains	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>H. influenzae</i> β -lactamase (-) ampicillin susceptible strains	131	telithromycin	0.5 – 16	4	4
		erythromycin A	1 – 32	8	16
		clarithromycin	2 – 64	16	32
		azithromycin	0.5 – 8	4	4
		clindamycin	1 – 64	8	32
		cefdinir	0.12 – 16	0.5	2
		levofloxacin	0.015 – 2	0.03	0.03
		ampicillin	0.12 – 1	0.25	1
<i>H. influenzae</i> β -lactamase (-) ampicillin resistant strains (BLNAR)	30	telithromycin	1 – 16	4	8
		erythromycin A	4 – 32	8	32
		clarithromycin	8 – 64	16	32
		azithromycin	2 – 8	4	8
		clindamycin	4 – 32	8	32
		cefdinir	2 – 64	8	16
		levofloxacin	0.015 – 0.03	0.03	0.03
		ampicillin	2 – 16	4	8
<i>H. influenzae</i> β -lactamase (+) ampicillin resistant strains	12	telithromycin	2 – 16	4	8
		erythromycin A	4 – 16	8	16
		clarithromycin	8 – 32	16	32
		azithromycin	2 – 4	4	4
		clindamycin	2 – 32	8	32
		cefdinir	0.25 – 4	1	4
		levofloxacin	0.015 – 0.03	0.03	0.03
		ampicillin	32 – >64	64	64

%であり (Table 4), MIC₉₀ は 1, 8 および 8 µg/mL であった (Table 5)。BLNAR は β-lactamase 陽性 ABPC 耐性株よりも多かった。一方, 他の抗菌薬に対する感受性には 3 年間で変化はなかった。TEL の *H. influenzae* に対する抗菌活性は ABPC への感受性に関係なく, AZM と同等で EM, CAM および CLDM よりも強く, その MIC₅₀ は 4 µg/mL, MIC₉₀ は 4 または 8 µg/mL であった。

III. 考 察

本試験において, 日本で臨床分離された *S. pneumoniae* の EM 耐性率は高く, 年代とともに増加する傾向にあった。加えて, *ermAM* 遺伝子を有する EM 耐性 *S. pneumoniae* が *mefA/E* 遺伝子を含むものよりも多かった。肺炎球菌では, *mef* 遺伝子はマクロライド軽度耐性に関与し, *erm* 遺伝子はマクロライド-リンコサミド-ストレプトグラミン B (MLS_B) 高度耐性に関与していると報告されている¹⁴⁾。それゆえ, *ermAM* 陽性菌の増加は呼吸器感染症の MLS_B 薬での治療を困難に示す。

TEL は分離年度, 耐性遺伝子型に関係なく, EM 耐性 *S. pneumoniae* に対して抗菌活性を示した。これらの結果は, 世界の各国で分離された菌に対する TEL の *in vitro* 抗菌活性に関する報告と一致するものであった^{5,6,14)}。この TEL の EM 耐性菌に対する強い活性は MLS_B 耐性の誘導能の欠落および結合部位である 23 S RNA のドメイン II のヘアピループへの強い親和性による細菌リボソームへの強い結合によるものと考えられる¹⁵⁾。

日本における臨床試験において, 市中呼吸器感染症に対して TEL 600 mg または 800 mg を 1 日 1 回投与による臨床有効率は 92% 以上であった⁷⁻⁹⁾。PCG および EM 耐性 *S. pneumoniae* に対しても TEL の臨床有効率は 93.3% であった⁹⁾。それゆえ, 本試験の結果は, これらの臨床試験の結果とよく一致していた。

H. influenzae に対して, ABPC 耐性は 3 年間の間にも増加していたが, TEL, EM, CAM および AZM の MIC は変化しなかった。この試験において, TEL の *H. influenzae* に対する効果は AZM と同等であり, CAM よりも強かった。CAM および AZM は, 血液から肺や食細胞への移行性がよいため *in vivo* では治療効果を示すことが報告されている¹⁶⁾。TEL は炎症組織に同様に移行性が高いことが報告されている¹⁷⁾。日本での臨床試験における, TEL の *H. influenzae* による呼吸器感染症に対する高い有効率 (93.3%) は CAM や AZM と同様に感染部位への優れた移行性によるものかもしれない。

以上, TEL は 1999~2001 年に日本で臨床分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対して効果を示した。また, 3 年間の臨床試験の間に TEL 耐性菌の出現は認められなかった。

文 献

- 1) Jacobs M R, Appelbaum P C: Antibiotic-resistant pneumococci. *Rev. Med. Microbiol.* 6: 77~93, 1995
- 2) Doern G V, Brueggemann A B, Pierce G, et al.: Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of β-lactamase-positive strains resistant to ampicillin-clavulanate: Results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 292~297, 1997
- 3) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, et al.: Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. *Chemotherapy* 45: 15~21, 1999
- 4) Sahm D F, Jones M E, Hickey M L, et al.: Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997-1998. *J. Antimicrob. Chemother.* 45: 457~466, 2000
- 5) Leckerq R: Overcoming antimicrobial resistance: profile of a new ketolide antibacterial, telithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 48: Topic T 1, 9~23, 2001
- 6) Nagai K, Appelbaum P C, Davies T A, et al.: Susceptibilities to telithromycin and six other agents and prevalence of macrolide resistance due to L 4 ribosomal protein mutation among 992 pneumococci from 10 central and eastern European countries. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 371~377, 2002
- 7) Aoki N, Niki Y, Watanabe A, et al.: The efficacy and safety of telithromycin administered once daily for five days at a dose of 600 mg in patients with respiratory tract infections. 2002: The 12 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. abstr. P 894, p. 192~193, 2002
- 8) Niki Y, Aoki N, Watanabe A, et al.: The efficacy and safety of telithromycin administered once daily at 600 mg or 800 mg in patients with pneumonia. 2002; The 12 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. abstr. P 896, p.193, 2002
- 9) Watanabe A, Niki Y, Aoki N, et al.: Comparative study of the efficacy and safety of oral telithromycin 600 mg once daily versus oral levofloxacin 100 mg three-times daily in adult subjects with community-acquired pneumonia (CAP). 2002; The 12 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. abstr. P 895, p.193, 2002
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically-Fifth edition; Approved Standard M 7-A 4. NCCLS, Villanova, PA.
- 11) Swenson J M, Hindler J A, Peterson L R: Special tests for detecting antibacterial resistance. In Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, et al., eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 6 th ed. Washington DC: American Society for Microbiology: 1356~

- 1367, 1995
- 12) Sutcliffe J, Grebe T, Tait-Kamradt A, et al.: Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2562~2566, 1996
- 13) Shortridge V D, Flamm R K, Ramer N, et al.: Novel mechanism of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn. Microbial. Infect. Dis.* 26: 73~78, 1996
- 14) Morosini M I, Canton R, Loza E, et al.: *In vitro* activity of telithromycin against Spanish *Streptococcus pneumoniae* isolates with characterized macrolide resistance mechanisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 2427~2431, 2001
- 15) Douthwaite S, Champney W S: Structure of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. *J. Antimicrob. Chemother.* 48: Topic T 1, 1~8, 2001
- 16) Conte J E Jr, Golden J, Duncan S, et al.: Single-dose intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, and cefuroxime in volunteer subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 1617~1622, 1996
- 17) Yassin H M, Dever L L: Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 10: 353~367, 2001

Susceptibility of telithromycin against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* strains isolated in phase II and III clinical studies in Japan

Hiroki Okamoto¹⁾, Susumu Arai¹⁾, Yumie Sato²⁾ and Intetsu Kobayashi²⁾

¹⁾Lead Optimization, Drug innovation & Approval Division, Aventis Pharma, Minamidai, 1-3-2, Kawagoe, Saitama, Japan

²⁾Mitsubishikagaku Bio-Clinical Laboratories

Phase II and III clinical studies of telithromycin (TEL) in Japan were conducted in 1999–2001. The susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* (103 strains) and *Haemophilus influenzae* (174 strains) to TEL, erythromycin A (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), clindamycin (CLDM), cefdinir (CFDN), levofloxacin (LVFX) and penicillin G (PCG) or ampicillin (ABPC) were investigated. *S. pneumoniae* strains were examined for the presence or absence of the *ermAM* and *mefA/E* resistant genes. Resistance of *S. pneumoniae* to CAM, AZM and clindamycin (CLDM) markedly increased (MIC₅₀: vs. 1999 isolates, 0.5, 0.5 and 0.03 µg/mL; vs. 2000 isolates, 32, >16 and 32 µg/mL; and vs. 2001 isolates, >64, >16 and 32 µg/mL, respectively). On the other hand, against the strains isolated in the 3 years, TEL showed potent antibacterial activity irrespective of presence of the *ermAM* and/or *mefA/E* resistant genes, and its MIC range remained almost unchanged during the 3 years (0.015–0.25 µg/mL). *H. influenzae* strains developed resistance to ABPC (MIC₉₀: 1, 8 and 8 µg/mL in the 3 years, respectively). Antibacterial activity of TEL against *H. influenzae* including β-lactamase negative ABPC resistant isolates (BLNAR: ABPC MIC ≥ 2 µg/mL) was comparable to that of AZM and more potent than that of CAM. The result supported that *S. pneumoniae* and *H. influenzae* with resistance to TEL did not emerge during the clinical trial conducted in Japan in 1999–2001.