

新しい経口セフェム剤 S-1108 の細菌学的検討

井上邦雄・井上栄子・浜名洋子・三橋 進
エビゾーム研究所*

経口セフェム剤 S-1108 の抗菌力試験を S-1006 を用い、対照薬 Cefteram (CFTM), Cefixime (CFIX), Cefotiam (CTM), Cefaclor (CCL) と比較検討を行なった。

1. S-1006 は広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有していた。Staphylococcus 属 Streptococcus 属などのグラム陽性菌に対し S-1006 は CTM, CFTM とほぼ同等で CFIX, CCL より強い抗菌力を示した。Pseudomonas aeruginosa, Xanthomonas maltophilia を除くグラム陰性菌に対して S-1006 は CFIX より弱いものの CFTM とほぼ同等の抗菌力を有し、CTM, CCL よりも強かった。

2. S-1006 は各菌種に対して対照薬と同様強い殺菌作用を示した。

3. S-1006 は PCase, CSase に高い安定性を示したが、CXase には不安定であった。

4. マウス感染実験系における S-1108 の防御効果は、CCL に比べ劣る結果であったが、CFTM-PI, CFIX よりは優れた治療効果を示した。

key words : S-1108, 細菌学的検討, β -lactamase

S-1108 は、塩野義製薬で開発された新しい経口セフェム剤である。S-1006 の 4 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合することにより、経口投与によって消化管吸収を高めたプロドラッグである (Fig. 1)。S-1108 は腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が加水分解され抗菌活性体である S-1006 に代謝される。今回、抗菌力試験に S-1006、動物感染治療実験は S-1108 を用い本薬剤の細菌学的検討を行なったので報告する。なお、比較薬剤として cefixime (CFIX), cefteram (CFTM), cefotiam (CTM), cefaclor (CCL) を用いた。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

S-1108, S-1006 および CCL は塩野義製薬株式会社から、CFIX は藤沢薬品工業株式会社、CFTM は富山化学工業株式会社、CTM は武田薬品工業株式会社からそれぞれ分与されたものを使用した。また、cephaloridin (CER), penicillin G (PCG) は市販品を用いた。

2. 使用菌株

化学療法学会設定の標準菌株¹⁾、各種臨床分離菌株、 β -lactamase 産生菌株および動物感染菌は当研

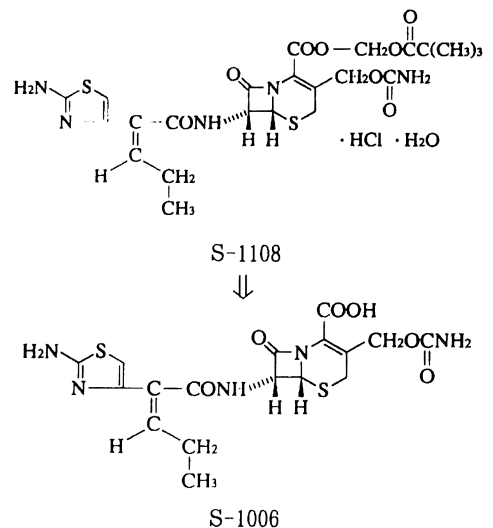


Fig. 1. Chemical structure

究所保存株を用いた。なお、臨床分離菌株は主に 1985~1988 年に日本各地の医療施設で分離されたものを使用した。

3. 使用培地と薬剤感受性測定法

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は日本化学療法学会²⁾に準じて行なった。使用培地は試験菌種によっ

*干371-01 群馬県勢多郡富士見村小暮2220

て異なるため、Table 1にまとめた。*Staphylococcus aureus* の場合は 30°C ⁴⁾、その他の菌種は 37°C で、一夜静置培養した菌液を約 2×10^6 cells/ml になるように Buffered Saline Gelatin (BSG) で希釈し、その約 $5 \mu\text{l}$ (10^4 cells/plate) をマイクロプランター (佐久間製作所) を用いて薬剤含有寒天平板上に接種した。 37°C 、18~24 時間培養後、MIC を判定した。*Haemophilus influenzae* の培養はロウソク培養で行なった。

4. 殺菌効果の測定

1) 最小殺菌濃度 (MBC)

試験菌を STB 培地にて一夜培養し、その培養菌液をもう一度新鮮 STB で 4~5 時間培養する。この菌液を希釈して薬剤添加の同培地に最終濃度が、約 5×10^5 cells/ml になるように接種した。 37°C 、18 時間培養後、肉眼で濁度の認められない最小濃度を MIC とした。MIC 以上の濃度を含む培地から各 $50 \mu\text{l}$ 採取して残存菌数を測定した。接種菌数の 99.9% 以上を殺菌した最小薬剤濃度を MBC とした。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

STB 培地を用い、試験菌の一夜培養液を新鮮 STB に接種し、 37°C で振盪培養した。菌数が、 10^6 cells/ml 前後に達した時に薬剤 (1/16, 1/4, 1, 4 MIC) を加え、さらに振盪培養を継続し、1, 3, 6, 24 時間後に菌液を採取して、生菌数を測定した。

5. β -lactamase に対する安定性測定

β -lactamase は -40°C に保存されている精製標品を用いた⁴⁾。各薬剤 (100 μM) の β -lactamase による加水分解速度は spectrophotometric assay⁵⁾ により 30°C で測定した。cephalosporinase (CSase) および oxyiminocephalosporinase (CXase) は

CER を 100 とし、penicillinase (PCase) は PCG を 100 とした相対加水分解速度で表わした。

6. マウス実験感染における治療効果

雄マウス (SPF) Slc : ICR (18 g \pm 1 g) を 1 群 10 匹使用した。試験菌は、Brain heart infusion (BHIB, Difco) で 37°C 18 時間培養した後、BSG で目的の菌量に調整した。ただし *S. aureus* Smith の場合は、5% Mucin (半井化学) で調整した。調整菌をマウス腹腔内に感染させ、1 時間後に薬剤を 0.5% carboxymethyl cellulose に懸濁し、経口投与した。感染 5 日後の生存率から Litchfield-wilcoxon 法⁶⁾ に基づき、ED₅₀ 値および 95% 信頼限界を求めた。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトラム

S-1006 の標準菌株に対する抗菌力を CFTM, CFIX, CTM, CCL と比較し、Table 2 に示した。S-1006 は 6 種類のグラム陽性菌と *Pseudomonas aeruginosa* を除く 16 種類のグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを示した。この時の MIC 値はグラム陽性菌で 0.0125~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、グラム陰性菌で ≤ 0.0063 ~0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示した。この傾向は一部の菌種を除き対照薬剤の CFTM, CFIX, CTM, CCL とほぼ同等か、あるいは若干上回る抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株の 22 種類の菌に対する S-1006 の抗菌力を各菌種ごとに MIC₅₀ および MIC₉₀ として Table 3 に示した。

methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 58 株に対する S-1006 の感受性ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に

Table 1. Media used for preculture and MIC determination

| Media | Organisms |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| For preculture | |
| BHIB | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| BHIB + 5% horse blood | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| BHIB + 5% Fildes, Enrichment (Difco) | <i>Haemophilus influenzae</i> |
| STB + 0.4% KNO ₃ | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| STB | Other organisms |
| For MIC determination | |
| BHIA | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| SDA-N + 5% horse blood | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| SDA-N + 5% Fildes, Enrichment (Difco) | <i>Haemophilus influenzae</i> |
| SDA-N | Other organisms |

Abbreviations : BHIB, Brain heart infusion broth (Difco) ; STB, Sensitivity test broth (Nissui) ; SDA-N, Sensitivity disk agar-N (Nissui).

Table 2. Antibacterial activity of S-1006 against standard strains of bacteria

| Standard strains | MIC (μg/ml)* | | | | |
|--|--------------|---------|----------|----------|---------|
| | S-1006 | coferam | cofixime | cofotiam | cofador |
| <i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209PJ-1 | 1.56 | 6.25 | 25 | 0.39 | 3.13 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Terajima | 0.78 | 0.78 | 12.5 | 0.1 | 0.05 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> MS353 | 0.39 | 3.13 | 6.25 | 0.39 | 1.56 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> Cook | 0.0125 | 0.0125 | 0.1 | 0.05 | 0.0125 |
| <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 | 1.56 | 0.39 | 50 | 0.2 | 0.1 |
| <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 | 0.0125 | 0.05 | 1.56 | 0.39 | 0.025 |
| <i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 1.56 |
| <i>Escherichia coli</i> K-12 C600 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.05 | 1.56 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> 963 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 100 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048 | 0.78 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 100 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602 | ≤0.0063 | ≤0.0063 | ≤0.0063 | 0.05 | 0.39 |
| <i>Salmonella typhimurium</i> IID 971 | 0.2 | 0.2 | 0.025 | 0.1 | 0.78 |
| <i>Salmonella typhi</i> 901 | 0.39 | 0.39 | 0.0125 | 0.05 | 0.39 |
| <i>Salmonella paratyphi</i> 1015 | ≤0.0063 | 0.0125 | ≤0.0063 | 0.05 | 0.78 |
| <i>Salmonella schottmuelleri</i> 8006 | 0.39 | 0.1 | 0.025 | 0.05 | 0.39 |
| <i>Salmonella enteritidis</i> G14 | 0.025 | 0.025 | ≤0.0063 | 0.05 | 0.78 |
| <i>Serratia marcescens</i> IAM 1184 | 0.78 | 0.78 | 0.025 | 3.13 | 100 |
| <i>Morganella morgani</i> IFO 3848 | ≤0.0063 | ≤0.0063 | ≤0.0063 | 0.1 | 100 |
| <i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849 | 0.2 | 0.2 | ≤0.0063 | 0.78 | 3.13 |
| <i>Proteus vulgaris</i> OX-19 | ≤0.0063 | ≤0.0063 | ≤0.0063 | 0.39 | 25 |
| <i>Proteus vulgaris</i> HX-19 | ≤0.0063 | 0.1 | ≤0.0063 | 0.2 | 1.56 |
| <i>Providencia rettgeri</i> IFO 3850 | 0.0125 | ≤0.0063 | ≤0.0063 | 0.025 | 1.56 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445 | 12.5 | 100 | 50 | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490 | 6.25 | 50 | 12.5 | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO 1 | 12.5 | >100 | 100 | >100 | >100 |

* By the agar dilution method (Inoculum size: 10^6 cells/ml)

存在し、この値はCTMに比べ若干弱いもののCCL, CFTM (3.13 μg/ml), CFIX (12.5~25 μg/ml) より強い抗菌力を示した。

一方、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 48株に対してはいずれの薬剤も弱い抗菌力を示し、MIC₉₀値はどの薬剤も100 μg/ml以上であった。

Staphylococcus epidermidis 67株に対しては、5剤とも幅広いMIC分布を示し明確な感受性ピークは見られない。しかし、MIC₉₀で比較するとその抗菌力はCTMが最も強く、次いで本剤の順であった。

Streptococcus pyogenes 96株、*Streptococcus pneumoniae* 27株に対する抗菌力は5剤とも優れた抗菌力を示した。その中でもS-1006とCFTMの抗菌力が最も強く、0.05 μg/mlの濃度ですべての菌株の発育を抑えた。

Enterococcus faecalis 95株に対するS-1006の抗菌力はCFTMと共にMIC₅₀値が3.13 μg/mlを示した。この値はCFIX, CTM, CCLより上回る抗菌力であったがMIC₉₀値になるとどの薬剤も≥100 μg/mlであった。

一方、グラム陰性菌の*Escherichia coli* 108株に対するS-1006のMIC₉₀値は0.78 μg/mlに存在し、この値はCCLに比べ3管(8倍)強い抗菌力を示したが、CTMに2管、CFIX, CFTMに1管程度及ばなかった。

Enterobacter cloacae 104株、*Citrobacter freundii* 94株に対してS-1006は対照薬と同様に幅広いMIC分布を示している。S-1006は1.56 μg/mlで約60%の菌株の発育を抑えたが、残りの約40%は6.25~100 μg/mlに分布していた。一方、対照薬はS-1006と同等かあるいは若干劣る成績であった。

Serratia marcescens 98株に対してもCCLを除く4剤は幅広いMIC分布を示し、明確なMICピークは認められなかった。S-1006のMIC₅₀値はCFTMと同等6.25 μg/mlで、CFIXに2管程度及ばなかったもののCTM, CCLよりは強い抗菌活性を示した。MIC₉₀値はどの薬剤も>100 μg/mlであった。

Klebsiella pneumoniae 106株に対し、S-1006のMIC₉₀値は0.78 μg/mlを示し、CCLよりも1管程度良好な抗菌力を示したが他の3剤には及ばなかった。

Table 3 - 1. Antibacterial activity of S-1006 and reference compounds against clinical isolates

| Organism (No. of isolates) | Drug | Range | MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a | |
|---|----------|------------------------|---------------------------------------|--------|
| | | | 50% | 90% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-resistant (48) | S-1006 | 6.25 - >100 | 100 | >100 |
| | cefteram | 12.5 - >100 | >100 | >100 |
| | cefixime | 50 - >100 | >100 | >100 |
| | cefotiam | 1.56 - >100 | 50 | >100 |
| | cefaclor | 12.5 - >100 | >100 | >100 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-susceptible (58) | S-1006 | 0.78 - 12.5 | 1.56 | 1.56 |
| | cefteram | 3.13 - 25 | 3.13 | 6.25 |
| | cefixime | 6.25 - >100 | 12.5 | 25 |
| | cefotiam | 0.39 - 12.5 | 0.78 | 1.56 |
| | cefaclor | 1.56 - >100 | 3.13 | 6.25 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (67) | S-1006 | 0.1 - >100 | 1.56 | 12.5 |
| | cefteram | 0.78 - >100 | 12.5 | 100 |
| | cefixime | 1.56 - >100 | 25 | >100 |
| | cefotiam | 0.39 - 50 | 1.56 | 3.13 |
| | cefaclor | 0.39 - >100 | 6.25 | 50 |
| | | | | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (96) | S-1006 | ≤ 0.0063 - 0.0125 | 0.0125 | 0.0125 |
| | cefteram | ≤ 0.0063 - 0.0125 | ≤ 0.0063 | 0.0125 |
| | cefixime | 0.05 - 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| | cefotiam | 0.0125 - 0.05 | 0.0125 | 0.025 |
| | cefaclor | 0.2 - 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (27) | S-1006 | ≤ 0.0063 - 0.025 | 0.0125 | 0.025 |
| | cefteram | 0.0125 - 0.05 | 0.0125 | 0.025 |
| | cefixime | 0.1 - 0.78 | 0.2 | 0.2 |
| | cefotiam | 0.025 - 0.2 | 0.05 | 0.2 |
| | cefaclor | 0.78 - 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (95) | S-1006 | 0.78 - >100 | 3.13 | >100 |
| | cefteram | 1.56 - >100 | 3.13 | 100 |
| | cefixime | 3.13 - >100 | 12.5 | >100 |
| | cefotiam | 12.5 - >100 | 50 | 100 |
| | cefaclor | 6.25 - >100 | 100 | 100 |
| <i>Escherichia coli</i> (108) | S-1006 | 0.1 - 3.13 | 0.39 | 0.78 |
| | cefteram | 0.05 - 1.56 | 0.2 | 0.39 |
| | cefixime | 0.0125 - 12.5 | 0.2 | 0.39 |
| | cefotiam | 0.025 - 0.78 | 0.1 | 0.2 |
| | cefaclor | 0.78 - 100 | 1.56 | 6.25 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (104) | S-1006 | 0.1 - >100 | 1.56 | 50 |
| | cefteram | 0.1 - >100 | 1.56 | >100 |
| | cefixime | 0.025 - >100 | 1.56 | >100 |
| | cefotiam | 0.2 - >100 | 12.5 | >100 |
| | cefaclor | 1.56 - >100 | >100 | >100 |
| | | | | |
| <i>Citrobacter freundii</i> (94) | S-1006 | 0.39 - 100 | 1.56 | 50 |
| | cefteram | 0.2 - >100 | 1.56 | >100 |
| | cefixime | 0.1 - >100 | 1.56 | >100 |
| | cefotiam | 0.1 - >100 | 1.56 | >100 |
| | cefaclor | 0.78 - >100 | 100 | >100 |

^a MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar. Inoculum size : 1 loopful of bacterial suspension (1×10^6 cells/ml).

Table 3-2. Antibacterial activity of S-1006 and reference compounds against clinical isolates

| Organism (No. of isolates) | Drug | Range | MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a | |
|--|----------|-----------------------|---------------------------------------|--------|
| | | | 50% | 90% |
| <i>Serratia marcescens</i> (98) | S-1006 | 1.56 - >100 | 6.25 | >100 |
| | cefteram | 0.78 - >100 | 6.25 | >100 |
| | cefixime | 0.05 - >100 | 1.56 | >100 |
| | cefotiam | 1.56 - >100 | >100 | >100 |
| | cefaclor | 100 - >100 | >100 | >100 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (106) | S-1006 | 0.05 - 6.25 | 0.39 | 0.78 |
| | cefteram | 0.05 - 3.13 | 0.2 | 0.39 |
| | cefixime | ≤ 0.0063 - 0.78 | 0.025 | 0.05 |
| | cefotiam | 0.1 - 3.13 | 0.2 | 0.39 |
| | cefaclor | 0.39 - 25 | 0.78 | 1.56 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> (104) | S-1006 | 0.025 - 1.56 | 0.2 | 0.39 |
| | cefteram | 0.025 - 3.13 | 0.1 | 0.2 |
| | cefixime | ≤ 0.0063 - 0.39 | 0.0125 | 0.025 |
| | cefotiam | 0.025 - 25 | 0.1 | 0.39 |
| | cefaclor | 0.39 - >100 | 0.78 | 1.56 |
| <i>Proteus mirabilis</i> (99) | S-1006 | 0.025 - 1.56 | 0.1 | 0.2 |
| | cefteram | 0.0125 - 0.39 | 0.05 | 0.1 |
| | cefixime | ≤ 0.0063 - 0.025 | ≤ 0.0063 | 0.0125 |
| | cefotiam | 0.1 - 6.25 | 0.2 | 0.39 |
| | cefaclor | 0.39 - 25 | 3.13 | 3.13 |
| <i>Proteus vulgaris</i> (95) | S-1006 | 0.05 - 12.5 | 0.2 | 0.78 |
| | cefteram | ≤ 0.05 - 6.25 | 0.2 | 0.39 |
| | cefixime | ≤ 0.0063 - 0.39 | 0.0125 | 0.025 |
| | cefotiam | 0.39 - >100 | >100 | >100 |
| | cefaclor | 1.56 - >100 | >100 | >100 |
| <i>Providencia rettgeri</i> (57) | S-1006 | ≤ 0.0063 - 3.13 | 0.1 | 0.39 |
| | cefteram | ≤ 0.0063 - 12.5 | 0.025 | 0.78 |
| | cefixime | ≤ 0.0063 - 3.13 | ≤ 0.0063 | 0.2 |
| | cefotiam | ≤ 0.0063 - 50 | 0.1 | 6.25 |
| | cefaclor | 0.39 - >100 | >100 | >100 |
| <i>Morganella morganii</i> (67) | S-1006 | 0.1 - 12.5 | 0.39 | 6.25 |
| | cefteram | 0.05 - 50 | 0.2 | 12.5 |
| | cefixime | 0.05 - 100 | 1.56 | 50 |
| | cefotiam | 0.2 - >100 | 6.25 | 100 |
| | cefaclor | 1.56 - >100 | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (114) | S-1006 | 3.13 - >100 | 12.5 | >100 |
| | cefteram | 50 - >100 | >100 | >100 |
| | cefixime | 12.5 - >100 | >100 | >100 |
| | cefotiam | >100 | >100 | >100 |
| | cefaclor | >100 | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas cepacia</i> (45) | S-1006 | 0.39 - 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| | cefteram | 3.13 - 25 | 12.5 | 25 |
| | cefixime | 0.1 - 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| | cefotiam | 50 - >100 | >100 | >100 |
| | cefaclor | 12.5 - >100 | >100 | >100 |

^a MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar.
Inoculum size : 1 loopful of bacterial suspension (1×10^6 cells/ml).

Table 3-3. Antibacterial activity of S-1006 and reference compounds against clinical isolates

| Organism (No. of isolates) | Drug | Range | MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a | |
|--|----------|----------------------|---------------------------------------|-------|
| | | | 50% | 90% |
| <i>Xanthomonas maltophilia</i> (50) | S-1006 | 0.78 - >100 | 50 | >100 |
| | cefteram | 12.5 - >100 | >100 | >100 |
| | cefixime | 1.56 - >100 | >100 | >100 |
| | cefotiam | >100 | >100 | >100 |
| | cefaclor | >100 | >100 | >100 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (84) | S-1006 | ≤ 0.0063 - 0.2 | 0.025 | 0.05 |
| | cefteram | ≤ 0.0063 - 0.05 | 0.025 | 0.025 |
| | cefixime | ≤ 0.0063 - 0.39 | 0.05 | 0.05 |
| | cefotiam | 0.1 - 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| | cefaclor | 0.78 - 12.5 | 3.13 | 6.25 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (35) | S-1006 | 6.25 - 100 | 25 | 50 |
| | cefteram | 25 - >100 | 50 | 100 |
| | cefixime | 0.78 - >100 | 12.5 | 100 |
| | cefotiam | 25 - >100 | 100 | >100 |
| | cefaclor | 12.5 - >100 | 100 | >100 |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> (41) | S-1006 | 0.025 - 3.13 | 0.1 | 0.78 |
| | cefteram | 0.05 - 6.25 | 0.39 | 1.56 |
| | cefixime | 0.025 - 3.13 | 0.1 | 0.2 |
| | cefotiam | 0.1 - 3.13 | 0.78 | 0.78 |
| | cefaclor | 0.39 - 12.5 | 0.78 | 1.56 |

^a MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar. Inoculum size: 1 loopful of bacterial suspension (1×10^6 cells/ml).

Klebsiella oxytoca 104 株に対しても S-1006 は MIC₉₀値が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で CCL よりも優れたものの他の 3 剤にはおよばなかった。

Proteus mirabilis 99 株に対する S-1006 の MIC₉₀値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力が認められ、この抗菌力の強さは CFIX, CFTM に次ぐものであった。

Proteus vulgaris 95 株に対して S-1006 の MIC₉₀値は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CFIX, および CFTM には及ばなかったものの強い抗菌力が認められた。CTM, CCL は MIC₅₀値は >100 $\mu\text{g/ml}$ と S-1006 よりもかなり劣った成績であった。

Providencia rettgeri 57 株に対する抗菌力は 5 剤とも MIC 領域の差が広く明確な感受性ピークは見られなかった。しかし、MIC₉₀値でその抗菌力の強さを比較すると S-1006 は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CFIX (0.2 $\mu\text{g/ml}$) に次ぐものであった。以降、CFTM (0.78 $\mu\text{g/ml}$), CTM (6.25 $\mu\text{g/ml}$), CCL (>100 $\mu\text{g/ml}$) の順であった。

Morganella morganii 67 株に対する S-1006 の抗菌力は、CFTM に比べやや劣るものの、その MIC₉₀

値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、他の薬剤 CFIX (1.56 $\mu\text{g/ml}$), CTM (6.25 $\mu\text{g/ml}$) より 2~4 管強い抗菌力を示した。CCL は調べた菌株の 95% が、>100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌であった。

P. aeruginosa 114 株, *Xanthomonas maltophilia* 50 株に対して 5 剤ともほとんど抗菌力を示さなかった。

Pseudomonas cepacia 45 株に対する S-1006 の MIC₉₀値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に存在し、この値は CFIX に比べ 1 管程度及ばなかったものの CFTM, CCL, CTM より上回る成績であった。

H. influenzae 84 株に対して S-1006 は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で、試験菌の 90% 前後を抑え CFTM と同様、非常に強い抗菌力が認められた。他の 3 剤も良好であったが S-1006 には及ばなかった。

Acinetobacter calcoaceticus 35 株に対してはいずれの薬剤も弱い抗菌力を示し、S-1006 の MIC₉₀値は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Branhamella catarrhalis 41 株に対し、S-1006 の MIC₉₀値は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し良好な抗菌力を示した。S-1006 は CFIX とほぼ同等で CFTM, CTM, CCL に比べ優れた抗菌活性を有していた。

3. 殺菌作用

1) MIC と MBC

標準菌株に対する S-1006 および対照薬剤の MIC/MBC を Table 4 に示した。S-1006 はすべての試験菌に対して、MIC と MBC の差が同じあるいは 1 管程度の差であった。また、対照薬剤も S-1006 とほぼ同様であった。

2) 殺菌力を細菌の増殖曲線に及ぼす影響

S. aureus Smith, *S. pyogenes* E-771, *E. coli* ML4707 に対する S-1006 の影響を CFTM, CCL と比較した (Fig. 2~4)。*S. aureus* Smith に対し S-1006, CFTM, CCL は 1 MIC 以上の添加で 6 時間目まで生菌数の減少がみられたが 24 時間後にはどの薬剤も 4 MIC でわずかながら再増殖がみられた。

S. pyogenes E-771 に対して、S-1006, CFTM, CCL は 4 MIC 添加で 6 時間目まで生菌数の減少がみられた。その後、CCL を除く S-1006, CFTM の 4 MIC は 24 時間後まで再増殖を抑制した。

E. coli ML4707 に対し、S-1006, CFTM, CCL は 1 MIC 以上の添加で 3 時間目まで生菌数が減少し、その後、3 剤の 4 MIC のみ 6 時間目まで継続された。また、24 時間後では S-1006 の 4 MIC のみ再増殖を抑制した。

4. β -lactamase に対する安定性1) β -lactamase 産生菌株に対する S-1006 の抗菌力

Table 5 は各菌種の β -lactamase 産生菌株に対す

る S-1006 の抗菌力を示している。PCase 産生菌株に対し、S-1006 の MIC 値は CFTM とほぼ同様 0.1~0.78 μ g/ml であり、この値は CFIX, CTM に比べやや劣ったものの CCL より 2~5 管強い抗菌力を示した。CSase, CXase 産生菌に対しても S-1006 の抗菌力は *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *X. maltophilia* を除く殆どの株に対し、強い抗菌力を示し、特に CTM, CCL に無効な株に対し良好なものであった。

2) 各種の β -lactamase に対する安定性

S-1006 の PCase, CSase, CXase に対する安定性を CFTM, CFIX, CCL と比較検討し、Table 6 に示した。S-1006 は 5 種の CSase に対し、CFIX と同様安定であったが、わずかに *S. marcescens* の酵素に加水分解されたものの、その分解速度は CFIX 6.7 に比べ約 7 倍高い安定を示した。一方、4 種類 CXase の内、S-1006 は *K. oxytoca*, *Xanthomonas maltophilia* (L-2) の酵素に対し、わずかながら加水分解を受けた。しかし、*Flavobacterium odoratum*, *X. maltophilia* (L-1) の酵素に S-1006 は CFIX と同様全く不安定であった。プラスミド由来の PCase に対し、S-1006 は II 型の酵素に若干加水分解を受けたものの、他の 4 種類の酵素に対しては全く安定であった。

5. マウス感染治療実験

S. aureus Smith, *E. coli* ML4707, *K. pneumoniae* GN6445 を用い、S-1108 の治療効果をマウス感染症に対する感染防御効果で比較検討した (Table 7)。*S. aureus* Smith に対する S-1108 の

Table 4. Bactericidal activity (MIC/MBC) of S-1006

| Organism | MIC*/MBC** (μ g/ml) | | | | |
|------------------------------|--------------------------|-------------|---------------|-------------|-----------|
| | S-1006 | cefteram | cefixime | cefotiam | cefaclor |
| <i>S. aureus</i> FDA209PC-2 | 1.56/3.13 | 12.5/12.5 | 100/100 | 0.78/1.56 | 6.25/12.5 |
| <i>S. aureus</i> Terajima | 0.78/1.56 | 3.13/3.13 | 12.5/25 | 0.39/0.39 | 0.78/1.56 |
| <i>S. aureus</i> Smith | 1.56/1.56 | 3.13/6.25 | 25/25 | 0.78/0.78 | 1.56/1.56 |
| <i>S. epidermidis</i> IID866 | 0.39/0.78 | 1.56/3.13 | 6.25/12.5 | 0.39/0.78 | 1.56/3.13 |
| <i>B. subtilis</i> ATCC6633 | 6.25/6.25 | 1.56/3.13 | >100/>100 | 1.56/1.56 | 0.78/0.78 |
| <i>E. coli</i> NIHJ JC-2 | 3.13/3.13 | 1.56/1.56 | 1.56/1.56 | 0.78/0.78 | 25/25 |
| <i>E. coli</i> K-12 | 3.13/3.13 | 3.13/3.13 | 3.13/3.13 | 1.56/1.56 | 12.5/12.5 |
| <i>E. cloacae</i> 963 | 6.25/6.25 | 6.25/6.25 | 50/50 | >100/>100 | >100/>100 |
| <i>S. marcescens</i> IAM1184 | 0.78/0.78 | 0.78/0.78 | 0.1/0.2 | 6.25/>50 | >100/>100 |
| <i>K. pneumoniae</i> PCI602 | 0.0125/0.0125 | 0.025/0.025 | 0.05/0.05 | 0.1/0.1 | 0.78/1.56 |
| <i>P. mirabilis</i> IFO3849 | 0.2/0.2 | 0.1/0.2 | 0.0125/0.0125 | 0.78/0.78 | 1.56/3.13 |
| <i>M. morgani</i> IFO3848 | 0.2/0.2 | >12.5/>12.5 | 0.78/1.56 | >12.5/>12.5 | 100/100 |
| <i>P. vulgaris</i> OX-19 | 0.2/0.39 | 0.2/0.2 | 0.025/0.025 | >12.5/>12.5 | 100/100 |

* Broth dilution method : $9.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^7$ cells/ml.

** $\geq 99.9\%$ killing.

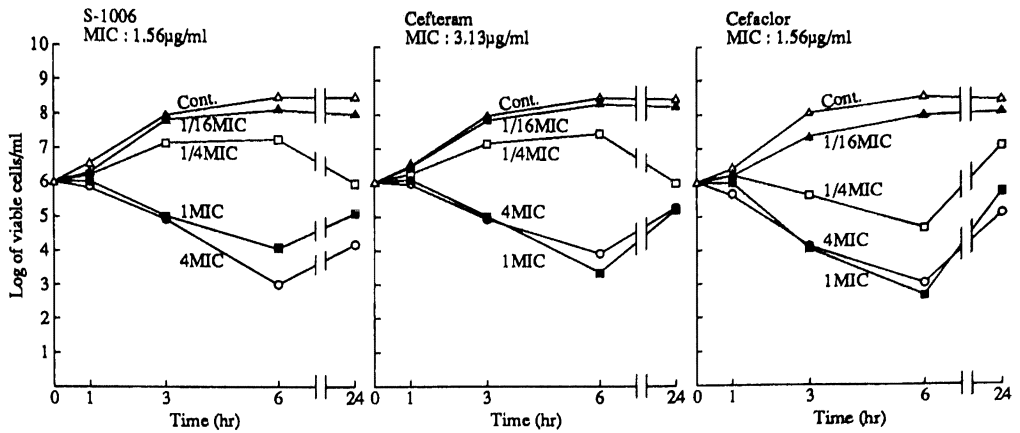


Fig. 2. Bactericidal activity of S-1006 against *Staphylococcus aureus* Smith.

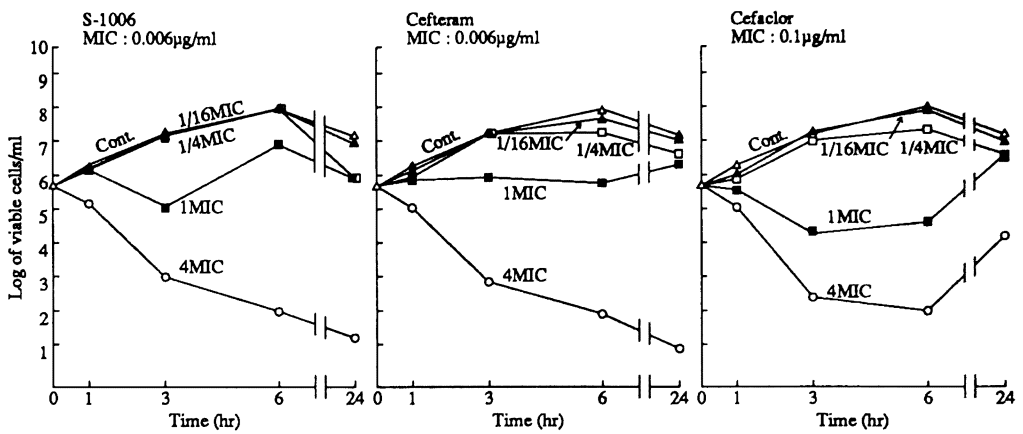


Fig. 3. Bactericidal activity of S-1006 against *Streptococcus pyogenes* E-771.

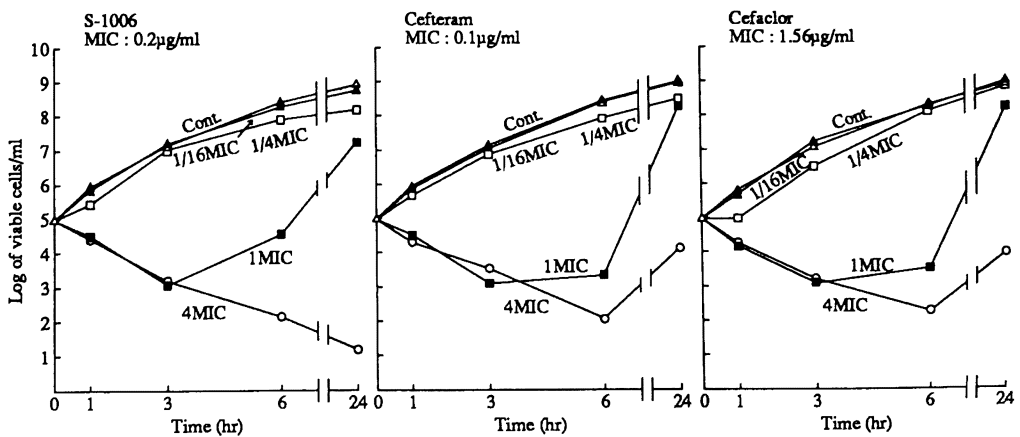


Fig. 4. Bactericidal activity of S-1006 against *Escherichia coli* ML4707.

Table 5. Antibacterial activity of S-1006 against β -lactamase-producing bacteria

| Standard strains | MIC (μ g/ml)* | | | | |
|--|--------------------|----------|--------------|----------|----------|
| | S-1006 | cefteram | cefixime | cefotiam | cefactor |
| <i>Escherichia coli</i> GN5482 | 0.78 | 0.78 | 12.5 | 0.78 | >100 |
| <i>Escherichia coli</i> GN14929 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.10 | 6.25 |
| <i>Escherichia coli</i> GN14930 | 1.56 | 1.56 | 12.5 | 0.78 | 100 |
| <i>Citrobacter freundii</i> GN346 | 12.5 | 100 | >100 | 100 | >100 |
| <i>Citrobacter freundii</i> GN7391 | 50 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> GN5797 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | >100 | >100 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> GN7467 | 6.25 | 12.5 | 50 | >100 | >100 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> GN7471 | 6.25 | 12.5 | 50 | 100 | >100 |
| <i>Serratia marcescens</i> GN10857 | 6.25 | 100 | 12.5 | >100 | >100 |
| <i>Serratia marcescens</i> GN14931 | 0.20 | 1.56 | 0.78 | 100 | >100 |
| <i>Serratia marcescens</i> GN14932 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | >100 |
| <i>Morganella morganii</i> GN5307 | 0.10 | 0.05 | 0.10 | 1.56 | 100 |
| <i>Morganella morganii</i> GN5375 | 0.10 | 0.05 | 0.10 | 0.39 | 100 |
| <i>Morganella morganii</i> GN5407 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 0.39 | >100 |
| <i>Proteus rettgeri</i> GN4430 | 0.05 | 0.025 | \leq 0.006 | 0.05 | 25 |
| <i>Proteus rettgeri</i> GN4762 | 0.39 | 0.39 | \leq 0.006 | 3.13 | >100 |
| <i>Proteus rettgeri</i> GN5284 | 0.05 | 0.05 | \leq 0.006 | 0.10 | 100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> GN918 | 25 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> GN10362 | 12.5 | >100 | 100 | >100 | >100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> GN10367 | 25 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> GN10650 | 0.39 | 3.13 | 0.05 | 25 | >100 |
| <i>Proteus vulgaris</i> GN76 | 0.10 | 0.10 | \leq 0.006 | 12.5 | >100 |
| <i>Proteus vulgaris</i> GN4413 | 25 | 0.78 | 0.20 | >100 | >100 |
| <i>Proteus vulgaris</i> GN7919 | 6.25 | 12.5 | 0.20 | 100 | >100 |
| <i>Xanthomonas maltophilia</i> GN12873 | 50 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 3.13 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms212 I | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 3.13 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms213 II | 0.39 | 0.78 | 0.20 | 0.20 | 3.13 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/Rte16 III | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.39 | 3.13 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms149 IV | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 3.13 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/TEM-1 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 3.13 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/TEM-2 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.39 | 12.5 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/OXA-1 | 0.39 | 0.78 | 0.20 | 0.20 | 1.56 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/OXA-2 | 0.39 | 0.78 | 0.20 | 3.13 | 12.5 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/PSE-1 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 3.13 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/PSE-3 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 3.13 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4901/SHV-1 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 6.25 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> GN69 | 0.20 | 0.10 | 0.025 | 0.10 | 0.78 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> MS15009 | 0.10 | 0.39 | 3.13 | 0.10 | 0.78 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> MS15009/p1258 | 0.78 | 3.13 | 6.25 | 0.39 | 3.13 |

*Inoculum size : 1 loopful of bacterial suspension (10^6 cells/ml)

ED₅₀値は 2.83 mg/kg であり CCL の 0.05 mg/kg に比べかなり弱かったものの CFTM-PI の約 15 倍、CFIX よりも 35 倍以上強い治療効果が認められた。*E. coli* ML4707 に対する S-1108 の ED₅₀値は 8.2 mg/kg を示し、CCL 6.5 mg/kg、CFIX、CFTM-PI 2.0 mg/kg のいずれの薬剤よりも弱い治療効果であった。また、*K. pneumoniae* GN6445 に対しても S-1108 の ED₅₀値が 26 mg/kg で CCL、CFTM-PI、CFIX のいずれの薬剤にも及ばなかった。

III. 考 察

S-1006 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、バランスのとれた幅広い抗菌スペクトラムを有した。この結果は、各菌種の臨床分離株に対しても同様であった。MRSA を除く *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属などのグラム陽性菌に対し、S-1006 は CTM、CFTM とほぼ同等で CFIX および CCL よりは優れた抗菌力を示した。一方、*P. aeruginosa*、*X. maltophilia* を除くグラム陰性菌に対して S-1006

Table 6. Stability of S-1006 against β -lactamase

| Enzyme source | Relative rate of hydrolysis | | | | |
|---|-----------------------------|----------|----------|----------|----------------------|
| | S-1006 | cefteram | cefixime | cefaclor | cephaloridin peni. G |
| Cephalosporinase¹⁾ | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> GN5482 | 0.2 | 0.1 | 1.1 | 356 | 100 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> GN7471 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 85 | 100 |
| <i>Citrobacter freundii</i> GN7391 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 31 | 100 |
| <i>Serratia marcescens</i> GN10857 | 1.0 | 6.7 | 6.4 | 239 | 100 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> GN10362 | < 0.1 | 0.2 | 0.9 | 133 | 100 |
| Cefuroximase¹⁾ | | | | | |
| <i>Klebsilla oxytoca</i> GN10650 | 1.2 | 0.2 | 6.7 | 116 | 100 |
| <i>Flavobacterium odoratum</i> GN14053 | 833 | 244 | 156 | 261 | 100 |
| <i>Xanthomonas maltophilia</i> GN12873 (L-1) | 328 | 70 | 64 | 179 | 100 |
| <i>Xanthomonas maltophilia</i> GN12873 (L-2) | 2.3 | 3.1 | 6.5 | 33 | 100 |
| Penicillinase²⁾ | | | | | |
| Type I <i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms212 | 0.4 | < 0.1 | 0.3 | 5.5 | 100 |
| Type II <i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms213 | 1.6 | < 0.1 | 30 | 24 | 100 |
| Type III <i>Escherichia coli</i> ML4901/Rte16 | 0.2 | < 0.1 | < 0.1 | 46 | 100 |
| Type IV <i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms149 | < 0.1 | < 0.1 | < 0.1 | 0.4 | 100 |
| Type V <i>Staphylococcus aureus</i> ML15009/pl258 | 0.3 | < 0.1 | < 0.1 | 11 | 100 |

Method : Spectrophotometric method.

¹⁾ Cephaloridine hydrolysis rate equals 100.²⁾ Penicillin G hydrolysis rate equals 100.Table 7. A comparison of the *in vivo* antibacterial activity of S-1108, cefixime, ceftam pivoxil and cefaclor against systemic infection

| Challenge organism | Challenge dose (cells/mouse) | Antibiotic | MIC (μ g/ml) | ED ₅₀ ** (mg/Kg) | 95% confidence limit |
|-------------------------------------|--|------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> Smith | 1.0 × 10 ⁷ *** (3.9 LD ₅₀) | S-1108 | 3.13* | 2.83 | 1.7- 4.08 |
| | | cefixime | 50 | >100 | >100 |
| | | ceftam-PI | 6.25* | 43 | 32.7-57.9 |
| | | cefaclor | 3.13 | 0.05 | 0.3- 0.47 |
| <i>Escherichia coli</i> ML4707 | 1.4 × 10 ⁷ (2.2 LD ₅₀) | S-1108 | 0.39* | 8.2 | 5.7- 13.2 |
| | | cefixime | 0.39 | 2.0 | 1.0- 3.5 |
| | | ceftam-PI | 0.20* | 2.0 | 1.1- 3.8 |
| | | cefaclor | 3.13 | 6.5 | 3.4- 11.8 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> GN6445 | 7.2 × 10 ⁶ (8.0 LD ₅₀) | S-1108 | 0.78* | 26.0 | 15.3- 79.8 |
| | | cefixime | 0.10 | 0.9 | 0.6- 1.2 |
| | | ceftam-PI | 0.20* | 11.3 | 8.6- 15.0 |
| | | cefaclor | 1.56 | 15.4 | 8.5- 43.3 |

* MIC of S-1006 and ceftam.

** Single oral administration 1 h after inoculation.

***With 5% mucin.

は CFIX より弱いものの CFTM とほぼ同等の抗菌力を有し、CTM、CCL よりも強かった。

S-1006 の MIC と MBC の値を比較したところ両者の間には大きな差が認められなかった。また、増殖曲線に及ぼす影響から S-1006 は短時間内で殺菌作用を

示した。このことは、本剤が *S. aureus*, *S. pneumoniae* 及びグラム陰性桿菌のペニシリン結合蛋白に対する結合親和性が非常に高いことから⁷⁾ 殺菌的な作用を及ぼし優れた殺菌力を発揮したと考えられる。

S-1006 は β -lactamase を産生する MSSA、腸内

細菌科, *P. cepacia*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* などの菌種に対し比較的良好な抗菌力を示した。このことは本剤が PCase および CSase に加水分解されにくいことが、上記菌種に S-1006 が良好な抗菌活性を示す一因であろう。なお、S-1006 は CXase によって加水分解を受けたことが分かった。*X. maltophilia* に対する抗菌力の弱さはこの CXase (L-1) によるものと考えられた。

臨床分離株 *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* および *M. morgani* に対する S-1006 の抗菌力の結果、それぞれの菌種の中から MIC 値の高い菌株が 15~30% の割合で分離された。これらの菌株は構造的に大量の CSase を産生するものと誘導によって大量の酵素が作られる⁸⁾。この事により S-1006 は CSase に安定であったものの大量に作られた β -lactamase と結合親和性が高いため⁷⁾ 一部はトラッピング (薬剤補捉) により一部は遅速加水分解により耐性を生じるものと考えられた。

マウス感染治療実験における S-1108 の治療効果は、試験菌種 *S. aureus* Smith, *E. coli* ML4707, *K. pneumoniae* GN6445 共に対照薬 CCL に比べ劣る ED₅₀ 値を示した。これには *in vitro* 抗菌力 (MIC) が反映されなかった。この理由は現在不明である。五島⁹⁾ らは経口セフェム剤の体内動態は動物種によって大きな差がある。また、宮崎^{10, 11)} らは、食餌、投与時の溶媒の違いによって血中濃度パターンが変動し、治療効果に影響するものと報告されている。従って、S-1108 の治療効果は、上記条件を考慮することによって有効性が異なることも当然予想される。

以上の細菌学的検討から本剤はグラム陽性菌にもグラム陰性菌にも平等に優れた抗菌活性を有し、種々の β -ラクタマーゼに安定であったことから今後、注目される薬剤であろう。

文 献

- 1) 三橋 進, 井上松久: 測定用標準菌株. *Chemotherapy* 27: 561, 1979
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) Tamura A, Mitsuhashi S, Okubo T, Inoue M: Antibacterial activity of β -Lactam antibiotics against *Staphylococcus aureus*: effect of inoculum size and β -lactamase stability. *Chemotherapy* 37: 1~4, 1988
- 4) Mitsuhashi S, Inoue M: Mechanism of resistance to β -lactam antibiotics. *β -Lactam Antibiotics* (Mitsuhashi, S., ed.), Japan Scientific Societies Press: 41~56, 1981
- 5) Waley S G: A spectrophotometric assay of beta-lactamase action on penicillin. *Biochem J* 139: 780~789, 1974
- 6) Litchfield J T, Wilcoxon F: A simple method of evaluating dose effect experiments. *J Pharmacol* 92: 99~113, 1948
- 7) 由良二郎, 齋藤 篤: 第 40 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. S-1108, 名古屋, 1992
- 8) 井上邦雄, 三橋 進, 井上松久: 経口セファロsporin cefetamet pivoxil の細菌学的検討. *Chemotherapy* 38 (S-1): 1~11, 1990
- 9) Goto S, Ogawa M, Kaneko Y, Kuwahara S: Antibacterial activity of FK-482, a new orally active cephalosporin. 28th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, abstract (199), 1988
- 10) 宮崎修一, 石田佳久, 勝田光大, 金子康子, 五島瑳智子: 各種経口抗菌薬の投与方法による治療効果への影響に関する実験的研究. *Chemotherapy* 38(5): 453~460, 1990
- 11) 宮崎修一, 原田祐輔, 辻 明良, 五島瑳智子: マウス実験感染モデルにおける lactoferrin と各種抗菌薬との併用効果の解析. *Chemotherapy* 39(9): 829~835, 1991

In vitro and *in vivo* antibacterial activity of S-1108

Kunio Inoue, Eiko Inoue, Yohko Hamana and Susumu Mitsuhashi
Episome Institute
2220 Kogure, Fujimi-mura, Seta-gun, Gunma 371-01, Japan

S-1108 is a pivalate ester of S-1006 and a new cephem antibiotic. The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of S-1108 (S-1006) was investigated and compared with that of ceftoram (CFTM), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM) and cefaclor (CCL).

1. S-1006 proved to have a broad antibacterial spectrum, and its *in vitro* activity against *Staphylococcus* and *Streptococcus* was the same as that of CTM and CFTM, and stronger than that of CFIX and CCL. Against the *Enterobacteriaceae* family and glucose-nonfermenting bacteria, except *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia*, S-1006 was slightly less potent than CFIX, but had the same or greater potency than CTM or CCL.

2. S-1006 showed strong bactericidal activity against various species of bacteria.

3. S-1006 is quite stable to various penicillinases (PCase) and cephalosporinases (CSase), but unstable to oxyiminocephalosporinases (CXase).

4. As to the protective effects in experimental infections with *Staphylococcus aureus* Smith, S-1108 was more effective than CFTM-PI and CFIX but not as effective as CCL.