

## 成人における BAY o 9867 (Ciprofloxacin) 経口投与時の 糞便内細菌叢への影響

本廣 孝・荒巻雅史・川上 晃・田中耕一  
古賀達彦・島田 康・富田尚文・阪田保隆  
藤本 保・西山 亨・久田直樹・石本耕治  
富永 薫・山下文雄  
久留米大学医学部小児科学教室

新しく開発されたキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤である BAY o 9867 を 20~25 歳、体重 53~80 kg の健康男性 20 例中各 10 例に 1 日 100 mg 錠を食直後 3 回か 200 mg 錠を食直後 3 回、5 日間経口投与し、投与開始前 5、1 日、投与開始 4 日後、投与終了 1、3、6、10 日後における全糞便と一部糞便につき糞便内細菌叢に対する影響をみるとともに Bioassay 法と HPLC 法で糞便中濃度を測定、同じ糞便から分離した種々の細菌に対する接種菌量  $10^6$  cells/ml での薬剤感受性を実施、副作用および種々の臨床検査値への影響について検討したところ、次のような成績が得られた。

1. 10 例に 1 日量 100 mg  $\times$  3、5 日間投与した場合の全糞便における *Enterobacteriaceae* は投与開始 4 日後は全例から分離されず、投与終了 1、3 日後は 1 例のみが  $10^4$  cells/g か  $10^5$  cells/g を示し、投与終了 10 日後平均菌数では  $10^7$  cells/g 台で、投与開始前の菌数に回復したが、個々例、そして菌種別にみた場合には回復しているとはいえず、投与開始前に比べ投与終了 10 日後に *Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp. および *Enterobacter* sp. の分離例が多くなる傾向にあり、その他のグラム陰性桿菌は検出例が少なく変化をみる事ができなかった。グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は著しい変化はなく、*Enterococcus* sp. は投与開始 4 日後、投与終了 1、3 日後分離されないか、投与開始前に比べ有意に減少する例が多く、投与終了 6 日後より平均では投与開始前の菌数に回復したが、個々にみた場合には投与終了 10 日後も投与開始前と類似の菌数を示さない例があり、*Candida* sp. は著しい変化を認めなかった。嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. および総嫌気性菌数は全体的にみた場合著しい違いはなく、*C. difficile* は全例から検出されなかった。一部糞便での細菌叢は *Enterobacteriaceae* 中投与終了 6、10 日後 *Klebsiella* sp. のみの分離例が多くなる傾向を呈し、その他の菌種への影響は全糞便に類似し、攪拌しない一部糞便でも腸内細菌叢の検索に役立つと考えられた。

2. 10 例に 1 日量 200 mg  $\times$  3、5 日間投与した場合の全糞便では *Enterobacteriaceae* は投与開始 4 日後 1 例のみが  $10^4$  cells/g 台を示し、投与終了 1、3 日後は全例から分離されず、投与終了 10 日後には平均菌数  $10^7$  cells/g 台で、投与開始前の菌数に回復したが、個々例、そして菌種別にみた場合回復しているとはいえず、投与開始前に比べ投与終了 6、10 日後に *Klebsiella* sp. の分離例が多くなる傾向にあり、その他のグラム陰性桿菌は検出例がなく、変化をみる事ができなかった。グラム陽性菌では *Staphylococcus* sp. が投与開始 4 日後から投与終了 3 日後の 3 検査日で分離されないか有意の減少を示す例が多く、*Enterococcus* sp. は平均ではいずれの検査日も  $10^7 \sim 10^8$  cells/g 台で変化はなかったが、個々にみた場合投与開始 4 日後から投与終了 6 日後の 4 検査日で検出されないか有意に減少する例があり、*Candida* sp. は著しい変化を認めなかった。嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. および総嫌気性菌数は全体的にみた場合著しい違いはなく、*C. difficile* は全例から分離されず、一部糞便での細菌叢も全糞便での変化に類似し、やはり攪拌しない一部糞便でも腸内細菌叢の検索に役立つと考えられた。

3. Bioassay 法による 1 日 100 mg  $\times$  3 投与群 10 例の糞便中濃度は投与開始 4 日後、投与終了 1、3、6、10 日後各々平均 222.7、248.9、42.0、2.1、0.1  $\mu$ g/g で、投与終了 1 日後が最も高濃度を示し、1 日 200 mg  $\times$  3 投与群 10 例での平均濃度は各々 496.5、553.7、104.0、1.7、0.05  $\mu$ g/g で、やはり投与終了 1 日後が最も高く、両投与群間に Dose response がみられた。

4. 前述の2投与量群中各5例におけるHPLC法での糞便中濃度では1日100 mg × 3投与群の投与開始4日後、投与終了1, 3, 6日後の平均は各々213.6, 322.6, 44.0, 2.8 μg/gで、投与終了1日後が最も高い濃度で、投与終了10日後は全例が検出限界以下、1日200 mg × 3投与群は投与開始4日後、投与終了1, 3日後の平均は各々616.4, 636.6, 58.2 μg/gで、やはり投与終了1日後が最も高く、投与終了6, 10日後は全例検出限界以下であったが、両投与群間にDose responseがあり、全体的にみるとBioassay法に比べやや高い値を呈する傾向にあった。

5. 本剤投与例の糞便から分離された種々の細菌に対する接種菌量 $10^6$  cells/mlでの本剤の薬剤感受性では、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌ともに今日までの報告と同様に優れたMICを示し、分離株を各菌種ごとにわけ投与開始前、投与中、投与終了後のMICの違いをみたが、比較できる範囲内では差はなかった。

6. 副作用は1日量100 mg × 3投与群で胸やけ、腹部違和感、下痢が各1例、200 mg × 3投与群で腹部違和感、軟便が各1例に出現、種々の臨床検査値への影響では100 mg × 3投与群の1例にGOTの軽度異常上昇がみられた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツのバイエル社で開発された新しいキノロンカルボン酸系の合成抗菌剤である。その化学名は1-cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline carboxylic acid-hydrochloride-monohydrateで、Fig. 1に示した構造式を持ちNorfloxacin (NFLX) に類似している。本剤はグラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)、グラム陰性球菌の *Neisseria gonorrhoeae*、グラム陰性桿菌の *Haemophilus influenzae*、*Escherichia coli* (*E. coli*)、*Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) や嫌気性菌の *Bacteroides fragilis* などに対し幅広く優れた抗菌力を有し、ほとんどの菌種で同系統の合成抗菌剤であるNFLX, Ofloxacin, Enoxacinより抗菌力が2~4倍<sup>11-12,17</sup>強く、成人に経口投与した場合の血中半減期は3~5時間と長い特徴がある<sup>17</sup> (Fig. 1)。

本邦では既に1984年の第32回日本化学療法学会西日本支部総会において新薬シンポジウムにとりあげられ、その基礎的検討および成人での臨床評価が論じられている<sup>17</sup>。私たちはBAY o 9867の抗菌力と胆汁中への移行および尿中回収率の成績より<sup>13-17</sup>、本剤をヒトに投与した場合糞便内細菌叢への影響が十分考えられることから、健康成人に経口投与し、糞便内細菌叢の変動を観察、本剤の糞便中濃度および種々の分離株に対する薬剤感受性測定を実施するとともに副作用を検討したので、その成績を報告する。

## I. 実験材料および方法

### 1. 糞便内細菌叢の変動

#### 1) 対象者

20歳から25歳、体重53 kgから80 kgの健康男性20例を対象とした。

### 2) 使用薬剤と投与方法

対象者20例を任意に10例ずつ2群にわけ、I群はBAY o 9867 100 mg錠、II群にはBAY o 9867 200 mg錠を使用し、各群とも1回1錠を1日3回(毎食直後)、5日間連続経口投与した。

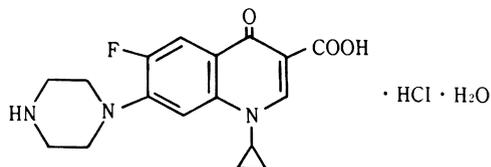
### 3) 糞便内細菌数測定日

測定日は両投与量群ともに投与開始前5, 1日、投与開始4日後、投与終了1, 3, 6, 10日後とした。

### 4) 糞便内細菌数測定方法

排便後直ちに糞便の1部0.3 gを採取し、残りの全糞便を氷冷下でよく攪拌し、その0.3 gを別々に光岡の培地 [Brain heart infusion broth (Difco) 37 g, Resazurin 0.1% alcoholic solution (Wako) 1.0 ml, L-Cystein-HCl · H<sub>2</sub>O (Wako) 0.5 g, Bacto agar (Difco) 1.0 g, Deionized water 1,000 ml] の9.7 mlに入れ、よく混和後、いずれの検体もDilution buffer A (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> special grade (Wako) 4.5 g, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> special grade (Wako) 6.0 g, L-Cystein-HCl · H<sub>2</sub>O (Wako) 0.5 g, Polysorbate-80 (Katayama) 0.5 g, Resazurin 0.1% alcoholic solution (Wako) 1.0 ml, Bacto agar (Difco) 1.0 g, Deionized water 1,000 ml) で100倍段階希釈し、両検体ともその各々0.1 mlを5%家兔脱繊維血液加PEA agar (BBL), *Staphylococcus* agar No. 110 (Eiken), 1.5% Bacto agar (Difco)加SF broth (Eiken), DHL agar (Eiken), NAC agar (Eiken), *Candida* GE agar (Nissui)にそれぞれ

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867 (Ciprofloxacin)



塗抹し、30℃、48時間好気培養、GAM agar (Nissui)、Bacteroides agar (Nissui) にも塗抹して、30℃、48時間嫌気培養し、種々の細菌につき菌数の測定を行うとともに菌種の同定を実施したが、嫌気性菌は *Bacteroides* sp. までの同定にとどめた。なお同時に CCFA (Eiken) を用い嫌気性下で37℃、48時間培養し *Clostridium difficile* (*C. difficile*) の分離を試みた。

## 2. 糞便中薬剤濃度測定

### 1) 対象

糞便内細菌数測定と同一の20例につき菌数測定と同じ日、すなわち投与開始前5、1日、投与開始4日後、投与終了1、3、6、10日後の菌数測定と同じ糞便につき BAY o 9867 の濃度を測定するとともに、2投与量群の各5例について HPLC 法でも濃度の測定を行った。

### 2) 測定方法

糞便内細菌数測定に用いた糞便すなわち全糞便を氷冷下でよく攪拌したもの1gに0.1Mクエン酸緩衝液(pH 7.0) 9.0 mlを加えよく混和後、4℃で遠心分離(3,000 r.p.m., 10分)し、その上清を0.45 μmの Millipore filter で濾過、その濾液を被検体とし、後述の薬剤濃度測定方法に従った。

#### (1) Bioassay 法

*E. coli* Kp を検定菌とする Agar well 法で、培地は Heart infusion agar (Difco) を使用し、標準曲線は BAY o 9867 を0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)で希釈し作成、被検体も同液で定量範囲内に入る濃度まで希釈して測定後、糞便1gにおける BAY o 9867 の濃度を算出した。

#### (2) HPLC 法

HPLC 法による尿中濃度の測定に準じた<sup>17)</sup>。すなわち被検体0.05 mlに25 mMリン酸水溶液を10%水酸化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム水溶液でpH 3に調整した Solvent A を加え、その10 μlを高速液体クロマトグラフ(機種:島津製作所 CTO-2A型, カラム: Waters社 充填カラムのマイクロボンダバック C<sub>18</sub> ステンレス管 3.9 mm i.d. × 30 cm, 移動相: Solvent A と Solvent B すなわちアセトニトリルを9対1にしたもの)に注入し測定した。

## 3. 薬剤感受性試験

分離株中 *Candida* sp. および嫌気性菌については薬剤感受性は測定せず、その他の菌種では BAY o 9867 の1日投与量300 mg および600 mg 投与群ともに投与開始前5、1日、投与開始4日後、投与終了1、3、6、10日後に分離された種々の菌種中1株を at random に選び BAY o 9867 の感受性を測定した。

### 1) 対象株

(1) BAY o 9867 1日量100 mg × 3投与群

グラム陽性球菌は *S. aureus* 33株, Coagulase-negative staphylococci 36株, *E. faecalis* 76株, *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) 20株, *Micrococcus* sp. 16株の計181株, グラム陰性桿菌では *E. coli* 65株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 14株, *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) 1株, *Klebsiella ozaenae* (*K. ozaenae*) 1株, *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) 16株, *Citrobacter diversus* (*C. diversus*) 4株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 9株, *Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*) 6株, *Morganella morganii* (*M. morganii*) 2株, *Hafnia alvei* (*H. alvei*) 2株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 4株, *Serratia liquefaciens* (*S. liquefaciens*) 4株, *Serratia rubidaea* (*S. rubidaea*) 1株, *Pseudomonas* sp. 9株, *Acinetobacter* sp. 1株, 計139株, 総計320株を対象とした。

(2) BAY o 9867 1日量200 mg × 3投与群

グラム陽性球菌は *S. aureus* 24株, Coagulase-negative staphylococci 41株, *E. faecalis* 54株, *E. faecium* 34株, *Micrococcus* sp. 7株の計160株, グラム陰性桿菌では *E. coli* 65株, *K. pneumoniae* 25株, *K. ozaenae* 1株, *C. freundii* 25株, *C. diversus* 3株, *E. cloacae* 3株, *E. aerogenes* 7株, *M. morganii* 4株, *H. alvei* 2株, *S. marcescens* 1株, *S. rubidaea* 1株, *Plesiomonas shigelloides* (*P. shigelloides*) 1株, *Pseudomonas* sp. 2株, *Acinetobacter* sp. 1株, 計141株, 総計301株を対象とした。

### 2) 薬剤感受性測定方法

日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法で測定した。すなわちいずれの菌種も増菌培地は Mueller-Hinton Broth (Difco), 感受性測定培地は Mueller-Hinton Ager (Difco) を使用し、各菌種の接種菌量は10<sup>6</sup> cells/mlのみでの感受性を実施した。

## 4. 副作用および臨床検査

BAY o 9867 投与20例につき投与開始日から投与終了10日後までの副作用の有無を観察するとともに、投与開始前と投与終了翌日の早朝空腹時に一般検血(赤血球数, ヘモグロビン量(Hb), ヘマトクリット値(Ht), 白血球数, 白血球百分率, 血小板数), プロトロンビン時間, クームス試験(直接, 間接), 血清生化学的検査(総蛋白, A/G比, 総ビリルビン, 総コレステロール, トリグリセライド, GOT, GPT, γ-GTP, Al-P, LDH, BUN, Creatinine, 血清電解質(Na, K, Cl, Ca), 血糖), および尿検査(pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣)を実施し、臨床検査値への影響をチェックした。

## II. 成績

### 1. 糞便内細菌叢の変動

1) 1日量100 mg × 3投与例

(1) 全糞便

## a) 投与開始前5日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* はなぜか1例から分離できず、他9例は $1.0 \times 10^4 \sim 4.0 \times 10^7$  cells/g域にあり、平均 $1.8 \times 10^7$  cells/g、*Klebsiella* sp. は1例のみが $2.8 \times 10^5$  cells/g、*Citrobacter* sp. は2例が各々 $4.0 \times 10^4$ 、 $2.2 \times 10^5$ を示し、*Enterobacter* sp.、*Hafnia* sp. および *Serratia* sp. は各1例から検出されそれぞれ $9.6 \times 10^3$ 、 $1.7 \times 10^6$ 、 $3.0 \times 10^6$  cells/gであった。*Enterobacteriaceae* 全体で見ると全例が $4.2 \times 10^5 \sim 6.4 \times 10^7$  cells/g域にあり、平均 $1.9 \times 10^7$  cells/gで、その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* sp. が2例に $1.7 \times 10^3$  か  $3.0 \times 10^4$  cells/g 分離された。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は7例から検出され $6.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/gを呈し、平均 $1.1 \times 10^5$  cells/g、*Enterococcus* sp. は全例が $2.7 \times 10^5 \sim 1.4 \times 10^8$  cells/g域にあり平均 $3.4 \times 10^7$  cells/g、*Micrococcus* sp. は3例のみから分離され $1.0 \times 10^2 \sim 4.0 \times 10^4$  cells/g、*Candida* sp. は7例から検出され、 $2.0 \times 10^2 \sim 5.0 \times 10^4$  cells/g、平均 $1.3 \times 10^4$  cells/gであった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $7.0 \times 10^8 \sim 9.8 \times 10^9$  cells/g、平均 $4.9 \times 10^9$  cells/gで、*C. difficile* は検出されず、総嫌気性菌数はすべてが $2.5 \times 10^9 \sim 2.0 \times 10^{10}$  cells/g域を示し、平均 $1.1 \times 10^{10}$  cells/gであった (Table 1, Fig. 2)。

## b) 投与開始前1日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始前5日に分離されなかった1例が $6.4 \times 10^6$  cells/gを示し、全例が $1.4 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、投与開始前5日に分離された9例中1例は2段階高い菌数、1例は2段階低い菌数、平均は $2.1 \times 10^7$  cells/gで投与開始前5日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は投与開始前5日に検出された1例のみが2段階高い菌数の $2.1 \times 10^7$  cells/gを呈し、*Citrobacter* sp.、*Enterobacter* sp. および *Proteus* sp. が各1例から分離され、それぞれ $9.5 \times 10^5$ 、 $1.1 \times 10^7$ 、 $2.7 \times 10^6$  cells/gで、*Hafnia* sp. と *Serratia* sp. は検出されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体で見ると全例が $1.4 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、1例は投与開始前5日に比べ2段階高い菌数、他9例は同台か類似の菌数を示し、平均は $2.4 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前5日の平均と同じオーダーの菌数であった。その他のグラム陰性桿菌では投与開始前5日に分離された *Pseudomonas* sp. の2例中1例のみが $1.4 \times 10^3$  cells/gを呈し、同台の菌数であった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前検出された7例中4例からのみの分離にとどまり、そのうち1例は投与開始前5日に比べ2段階高い菌数、2例は2段

階以上低い菌数、1例は類似の菌数であった。*Enterococcus* sp. は全例が $1.6 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^9$  cells/g域にあり、投与開始前5日に比べ2例が2段階高い菌数、1例が3段階低い菌数、他7例は同台か類似の菌数で、平均 $1.3 \times 10^8$  cells/gを示し、投与開始前の平均菌数に類似した。*Micrococcus* sp. は投与開始前5日と異なった1例のみが $1.0 \times 10^6$  cells/gを呈し、*Candida* sp. は投与開始前5日に検出できなかった2例を加えた9例から分離され、 $1.0 \times 10^2 \sim 1.1 \times 10^4$  cells/g、平均 $4.8 \times 10^3$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. 全例が $1.2 \times 10^8 \sim 1.5 \times 10^{10}$  cells/gで、投与開始前5日に比べ1例が2段階高い菌数、9例が同台か類似の菌数、平均は $3.3 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は分離されなかった。総嫌気性菌数はすべてが $7.0 \times 10^8 \sim 2.3 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、投与開始前5日に比べ1例が2段階低い菌数、9例が同台か類似の菌数、平均は $8.5 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数に類似した (Table 2, Fig. 2)。

## c) 投与開始4日後

*Enterobacteriaceae* は全例から分離されず、その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* sp. が投与開始前の2検査日に検出できなかった1例のみ $4.0 \times 10^2$  cells/gを示した。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に分離された4例中1例と他4例が $5.0 \times 10^2 \sim 6.0 \times 10^6$  cells/gで、前者は投与開始前1日より3段階高い菌数を呈し、平均は $7.1 \times 10^5$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台、*Enterococcus* sp. は1例から検出されず、他9例は $1.0 \times 10^2 \sim 1.1 \times 10^8$  cells/gを示し、この9例中1例が投与開始前1日に比べ2段階高い菌数、5例が3段階以上低い菌数、3例が類似の菌数、平均は $1.1 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数に類似、*Micrococcus* sp. は投与開始前1日に分離された1例と他2例のみが $2.0 \times 10^4 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/gを呈し、前者は投与開始前と同台の菌数、*Candida* sp. は投与開始前1日に検出された9例中2例から分離できず、他7例は投与開始前1日と同台か類似の菌数であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $1.0 \times 10^8 \sim 9.4 \times 10^9$  cells/g域にあり、投与開始前1日に比べ1例が2段階低い菌数であったが、投与開始前5日とは同台の菌数、平均は $3.2 \times 10^9$  cells/gを示し、投与開始1日と同台の菌数で、*C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数はすべてが $5.0 \times 10^8 \sim 1.4 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、投与開始前1日に比べ1例が2段階低い菌数であったが投与開始前5日の菌数とは類似し、平均菌数は $5.4 \times 10^9$  cells/g

Table 1 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867(100mg × 3)  
(5days before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	Mean
Age(y.),Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*1.3×10 <sup>7</sup>		4.2×10 <sup>5</sup>	5.2×10 <sup>7</sup>	4.0×10 <sup>7</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	6.4×10 <sup>7</sup>	5.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	1.8×10 <sup>7</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.	2.8×10 <sup>5</sup>									2.2×10 <sup>5</sup>	2.8×10 <sup>4</sup>
<i>Citrobacter</i> sp.	4.0×10 <sup>4</sup>										2.6×10 <sup>4</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.							9.6×10 <sup>3</sup>				9.6×10 <sup>2</sup>
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.										1.7×10 <sup>6</sup>	1.7×10 <sup>5</sup>
<i>Serratia</i> sp.		3.0×10 <sup>6</sup>									3.0×10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	1.3×10 <sup>7</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	4.2×10 <sup>5</sup>	5.2×10 <sup>7</sup>	4.0×10 <sup>7</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	6.4×10 <sup>7</sup>	5.0×10 <sup>6</sup>	1.9×10 <sup>6</sup>	1.9×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.	1.7×10 <sup>3</sup>		3.0×10 <sup>4</sup>								3.2×10 <sup>3</sup>
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.		8.0×10 <sup>2</sup>			1.0×10 <sup>4</sup>	4.0×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>	6.0×10 <sup>2</sup>	1.1×10 <sup>5</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	1.4×10 <sup>8</sup>	2.8×10 <sup>7</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>	6.5×10 <sup>7</sup>	1.1×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>7</sup>	2.7×10 <sup>5</sup>	2.7×10 <sup>6</sup>	3.7×10 <sup>5</sup>	7.2×10 <sup>7</sup>	3.4×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.	3.0×10 <sup>2</sup>						1.0×10 <sup>2</sup>		4.0×10 <sup>4</sup>		4.0×10 <sup>3</sup>
<i>Candida</i> sp.	5.2×10 <sup>3</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>		2.0×10 <sup>4</sup>	5.0×10 <sup>4</sup>		2.0×10 <sup>2</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	1.3×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	6.0×10 <sup>9</sup>	5.4×10 <sup>9</sup>	9.8×10 <sup>9</sup>	9.5×10 <sup>9</sup>	1.5×10 <sup>9</sup>	2.7×10 <sup>9</sup>	3.0×10 <sup>9</sup>	2.9×10 <sup>9</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>	7.0×10 <sup>8</sup>	4.9×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	1.2×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	2.0×10 <sup>10</sup>	4.3×10 <sup>9</sup>	1.8×10 <sup>10</sup>	3.8×10 <sup>9</sup>	1.9×10 <sup>10</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>	2.5×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>

\* : cells/g

Fig. 2 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered  
BAY o 9867 (100mg × 3, 5days) (N = 10)

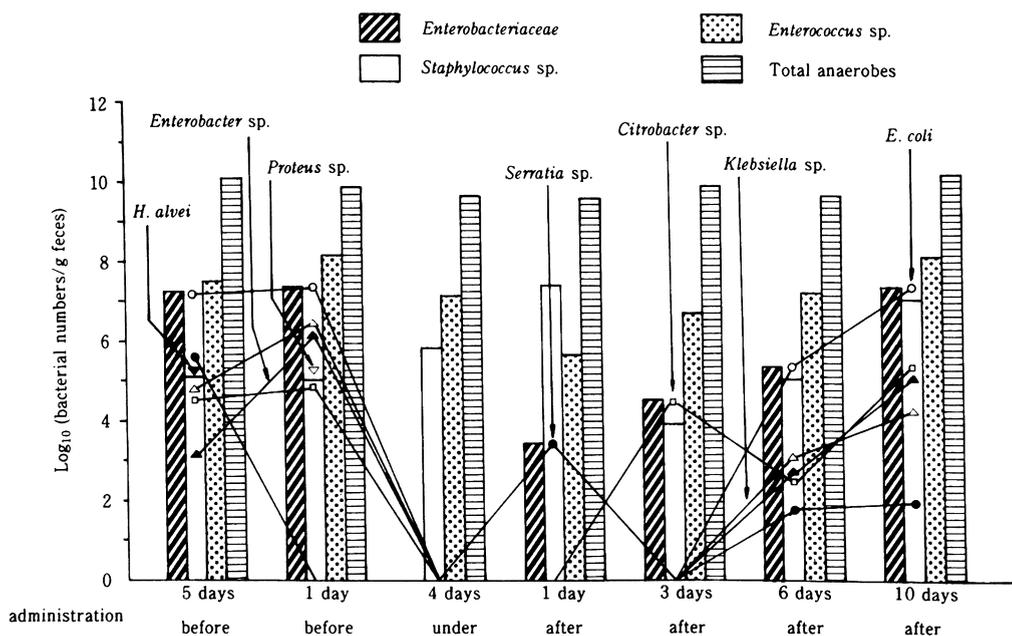


Table 2 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867(100mg × 3)  
(1day before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	Mean
Age(y.),Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*9.6×10 <sup>5</sup>	6.4×10 <sup>6</sup>	4.6×10 <sup>5</sup>	5.1×10 <sup>7</sup>	4.4×10 <sup>7</sup>	1.4×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	3.4×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	8.3×10 <sup>5</sup>	
<i>Klebsiella sp.</i>	2.1×10 <sup>7</sup>										2.1×10 <sup>6</sup>
<i>Citrobacter sp.</i>	9.5×10 <sup>5</sup>										9.5×10 <sup>4</sup>
<i>Enterobacter sp.</i>	1.1×10 <sup>7</sup>										1.1×10 <sup>6</sup>
<i>Proteus sp.</i>							2.7×10 <sup>6</sup>				2.7×10 <sup>5</sup>
<i>Hafnia sp.</i>											
<i>Serratia sp.</i>											
<i>Enterobacteriaceae</i>	3.4×10 <sup>7</sup>	6.4×10 <sup>6</sup>	4.6×10 <sup>5</sup>	5.1×10 <sup>7</sup>	4.4×10 <sup>7</sup>	1.4×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	3.4×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	8.3×10 <sup>5</sup>	2.4×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas sp.</i>											
<i>Pseudomonas sp.</i>	1.4×10 <sup>3</sup>										1.4×10 <sup>2</sup>
<i>Acinetobacter sp.</i>											
<i>Staphylococcus sp.</i>					1.0×10 <sup>6</sup>		7.0×10 <sup>2</sup>	1.5×10 <sup>3</sup>		1.8×10 <sup>3</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Enterococcus sp.</i>	3.3×10 <sup>5</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>	3.3×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	9.0×10 <sup>6</sup>	1.5×10 <sup>8</sup>	8.9×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	1.6×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>9</sup>	1.3×10 <sup>8</sup>
<i>Micrococcus sp.</i>						1.0×10 <sup>6</sup>					1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Candida sp.</i>	3.7×10 <sup>3</sup>		2.7×10 <sup>3</sup>	1.0×10 <sup>2</sup>	2.4×10 <sup>3</sup>	1.1×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	1.2×10 <sup>3</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	6.5×10 <sup>3</sup>	4.8×10 <sup>3</sup>
<i>Bacteroides sp.</i>	4.0×10 <sup>8</sup>	5.0×10 <sup>8</sup>	3.0×10 <sup>9</sup>	4.0×10 <sup>9</sup>	3.9×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>8</sup>	6.0×10 <sup>8</sup>	1.3×10 <sup>9</sup>	3.8×10 <sup>9</sup>	1.5×10 <sup>10</sup>	3.3×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	7.0×10 <sup>8</sup>	1.7×10 <sup>9</sup>	3.8×10 <sup>9</sup>	6.9×10 <sup>9</sup>	6.2×10 <sup>9</sup>	3.5×10 <sup>9</sup>	1.0×10 <sup>9</sup>	2.2×10 <sup>10</sup>	1.6×10 <sup>10</sup>	2.3×10 <sup>10</sup>	8.5×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

Table 3 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867(100mg × 3)  
(4days under administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	Mean
Age(y.),Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella sp.</i>											
<i>Citrobacter sp.</i>											
<i>Enterobacter sp.</i>											
<i>Proteus sp.</i>											
<i>Hafnia sp.</i>											
<i>Serratia sp.</i>											
<i>Enterobacteriaceae</i>											
<i>Plesiomonas sp.</i>											
<i>Pseudomonas sp.</i>								*4.0×10 <sup>2</sup>			4.0×10
<i>Acinetobacter sp.</i>											
<i>Staphylococcus sp.</i>	5.0×10 <sup>2</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	8.0×10 <sup>4</sup>						1.0×10 <sup>6</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>	7.1×10 <sup>5</sup>
<i>Enterococcus sp.</i>		1.0×10 <sup>5</sup>	6.1×10 <sup>3</sup>	1.0×10 <sup>2</sup>	1.1×10 <sup>8</sup>	1.7×10 <sup>5</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>	2.2×10 <sup>3</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>	6.9×10 <sup>5</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus sp.</i>						3.0×10 <sup>6</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>		2.0×10 <sup>8</sup>		2.0×10 <sup>7</sup>
<i>Candida sp.</i>	3.0×10 <sup>4</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>	1.8×10 <sup>5</sup>		3.1×10 <sup>3</sup>	4.0×10 <sup>4</sup>	3.4×10 <sup>3</sup>	2.8×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides sp.</i>	6.8×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>9</sup>	5.7×10 <sup>9</sup>	9.4×10 <sup>9</sup>	6.7×10 <sup>9</sup>	2.0×10 <sup>8</sup>	5.0×10 <sup>8</sup>	1.2×10 <sup>9</sup>	5.0×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	3.2×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	7.1×10 <sup>9</sup>	4.1×10 <sup>9</sup>	9.1×10 <sup>9</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	5.0×10 <sup>8</sup>	1.5×10 <sup>9</sup>	4.8×10 <sup>9</sup>	7.9×10 <sup>8</sup>	2.5×10 <sup>9</sup>	5.4×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

g で、投与開始前1日の平均と同じオーダーの菌数であった (Table 3, Fig. 2)。

d) 投与終了1日後

*Enterobacteriaceae* では1例から *Serratia* sp. が  $3.0 \times 10^4$  cells/g 分離されたのみで、他のグラム陰性桿菌も検出されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に分離された4例中2例と他の2例が  $1.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g を示し、前者の2例中1例は投与開始前1日より5段階高い菌数、1例は類似の菌数、*Enterococcus* sp. は2例から検出できず、他8例は  $4.6 \times 10^3 \sim 2.5 \times 10^6$  cells/g で、この8例中6例が投与開始前1日に比べ2段階以上低い菌数、2例が同台か類似の菌数、平均は  $3.9 \times 10^5$  cells/g で投与開始前1日に比べ3段階低い菌数を呈し、投与開始前5日と比較しても2段階低い菌数であった。*Micrococcus* sp. は投与開始前1日とは異なった2例から検出され各々  $3.0 \times 10^2$ ,  $1.6 \times 10^5$  cells/g, *Candida* sp. は投与開始前1日に分離された9例中1例から分離できず、他の8例中1例は投与開始日に比べ2段階高い菌数、1例が2段階低い菌数、6例が同台か類似の菌数を示した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $9.0 \times 10^4 \sim 7.9 \times 10^9$  cells/g 域にあり、投与開始前1日に比べ2例が3段

階以上低い菌数、8例が同台か類似の菌数、投与開始前5日と比較しても同様で、平均菌数は  $3.7 \times 10^9$  cells/g を示し、投与開始前1日の平均菌数と同台であり、*C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数はすべてが  $7.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始前1日に比べ1例が2段階低い菌数を呈したが、投与開始5日の菌数とは類似し、平均は  $5.0 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前1日の平均と同じオーダーの菌数であった (Table 4, Fig. 2)。

e) 投与終了3日後

*Enterobacteriaceae* では *Citrobacter* sp. が1例から  $3.3 \times 10^5$  cells/g 分離されたのみで、その他のグラム陰性桿菌は検出されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に分離された4例中2例と他4例から検出され、 $1.0 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^4$  cells/g で、前者の2例中1例は投与開始前1日に比べ2段階高い菌数、1例は類似の菌数、平均  $7.0 \times 10^3$  cells/g, *Enterococcus* sp. は1例から分離されず、他9例は  $2.1 \times 10^3 \sim 3.0 \times 10^7$  cells/g 域にあり、この9例中1例は投与開始前1日に比べ2段階高い菌数、4例が2段階以上低い菌数、4例が類似の菌数、平均は  $5.2 \times 10^6$  cells/g で、投与開始前1日の平均菌数に比べ2段階低かったが、投与開始前5日の平均菌数とは類似した。

Table 4 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867(100mg × 3)  
(1day after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	
Age(y.),Sex	22.M.	21.M.	22.M.	25.M.	21.M.	21.M.	21.M.	20.M.	21.M.	23.M.	Mean
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.				* $3.0 \times 10^4$							$3.0 \times 10^3$
<i>Enterobacteriaceae</i>				$3.0 \times 10^4$							$3.0 \times 10^3$
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.				$1.0 \times 10^2$		$1.0 \times 10^8$		$1.0 \times 10^8$		$3.0 \times 10^2$	$2.0 \times 10^7$
<i>Enterococcus</i> sp.		$3.0 \times 10^4$	$1.9 \times 10^4$		$1.0 \times 10^5$	$1.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^5$	$1.0 \times 10^6$	$4.6 \times 10^3$	$2.5 \times 10^6$	$3.9 \times 10^5$
<i>Micrococcus</i> sp.					$3.0 \times 10^2$					$1.6 \times 10^5$	$1.6 \times 10^4$
<i>Candida</i> sp.	$1.7 \times 10^5$		$1.3 \times 10^4$		$1.5 \times 10^3$	$1.3 \times 10^5$	$1.0 \times 10^2$	$7.8 \times 10^3$	$2.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^4$	$3.6 \times 10^4$
<i>Bacteroides</i> sp.	$6.0 \times 10^8$	$2.4 \times 10^9$	$7.9 \times 10^9$	$7.6 \times 10^9$	$4.1 \times 10^9$	$5.5 \times 10^9$	$2.1 \times 10^9$	$3.0 \times 10^6$	$9.0 \times 10^4$	$6.5 \times 10^9$	$3.7 \times 10^9$
Total anaerobes	$1.5 \times 10^9$	$8.7 \times 10^9$	$7.9 \times 10^9$	$7.6 \times 10^9$	$4.1 \times 10^9$	$5.5 \times 10^9$	$2.1 \times 10^9$	$2.3 \times 10^9$	$7.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^{10}$	$5.0 \times 10^9$

\* : cells/g

*Micrococcus* sp. は投与開始前の2検査日に検出された例とは異なった1例のみが $1.0 \times 10^2$  cells/gを示し, *Candida* sp. は投与開始前の2検査日に分離されなかった1例と投与開始前1日に検出された9例中7例から分離され,  $4.0 \times 10^2 \sim 1.1 \times 10^5$  cells/gで, 後者の7例はすべて投与開始前1日の菌数と同台か類似, 平均は $1.9 \times 10^4$  cells/gで, 投与開始前1日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $9.0 \times 10^8 \sim 7.1 \times 10^9$  cells/g域にあり, いずれも投与開始前1日と同台か類似の菌数, 平均は $4.6 \times 10^9$  cells/gで投与開始前1日の平均菌数と同台を呈し, *C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数はすべてが $2.2 \times 10^9 \sim 1.7 \times 10^{10}$  cells/g域にあり, いずれも投与開始前1日の菌数と同台か類似, 平均 $9.7 \times 10^9$  cells/gで, 投与開始前1日平均と同じオーダーの菌数であった (Table 5, Fig. 2)。

#### f) 投与終了6日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は3例から分離されたにとどまり $2.0 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^6$  cells/gで, この3例中1例は投与開始前1日に比べ3段階低い菌数, 他2例は類似の菌数, *Klebsiella* sp. は投与開始前の2検査日に検出された1例と他2例が $1.5 \times 10^3 \sim 6.2 \times 10^3$  cells/gを示し, 前者は投与開始前1日に比べ4段階低い菌数で, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp. および *Serratia* sp. は各1例か

らそれぞれ $2.7 \times 10^3$ ,  $3.4 \times 10^3$ ,  $6.0 \times 10^2$  cells/g分離された。*Enterobacteriaceae* 全体でみると3例からは検出されず, 他7例は $2.0 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^6$  cells/g域で, この7例中5例は投与開始前1日の菌数に比べ3段階以上低く, 平均は $2.0 \times 10^5$  cells/gを呈し, 投与開始前1日の平均菌数に比べ2段階低く, 投与開始前5日の平均菌数と比べても同様で, その他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に検出された4例中3例と他5例から分離され, この8例は $1.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/gを示し, 前者の3例中1例は投与開始前1日に比べ4段階高い菌数, 2例は同台か類似の菌数で, 平均 $1.0 \times 10^5$  cells/gであった。*Enterococcus* sp. は全例が $2.0 \times 10^4 \sim 1.2 \times 10^8$  cells/g域にあり, 投与開始前1日に比べ3例が2段階以上低い菌数, 7例が同台か類似の菌数, 平均は $1.4 \times 10^7$  cells/gで, 投与開始前1日の平均菌数に類似した。*Micrococcus* sp. は投与開始前1日に検出された例とは異なった2例のみから分離され各々 $3.0 \times 10^2$ ,  $5.0 \times 10^2$  cells/g, *Candida* sp. は投与開始前1日に検出された9例中6例から分離され, この6例はいずれも投与開始前1日と同台か類似の菌数, 平均 $1.8 \times 10^4$  cells/gで投与開始前1日の平均菌数に類似した。

Table 5 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867(100mg  $\times$  3)  
(3days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	
Age(y.),Sex	22.M.	21.M.	22.M.	25.M.	21.M.	21.M.	21.M.	20.M.	21.M.	23.M.	Mean
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.					* $3.3 \times 10^5$						$3.3 \times 10^4$
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>					$3.3 \times 10^5$						$3.3 \times 10^4$
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.	$1.0 \times 10^4$		$2.0 \times 10^4$			$1.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^4$		$2.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^2$	$7.0 \times 10^3$
<i>Enterococcus</i> sp.	$3.0 \times 10^7$	$2.1 \times 10^3$	$2.8 \times 10^5$	$3.0 \times 10^4$	$1.4 \times 10^7$		$3.0 \times 10^6$	$3.0 \times 10^4$	$2.8 \times 10^6$	$2.0 \times 10^6$	$5.2 \times 10^6$
<i>Micrococcus</i> sp.								$1.0 \times 10^2$			$1.0 \times 10^4$
<i>Candida</i> sp.	$5.0 \times 10^4$	$4.0 \times 10^2$	$7.7 \times 10^3$		$1.0 \times 10^4$	$1.1 \times 10^5$		$6.0 \times 10^2$	$1.3 \times 10^4$	$2.8 \times 10^3$	$1.9 \times 10^4$
<i>Bacteroides</i> sp.	$3.2 \times 10^9$	$5.2 \times 10^9$	$3.8 \times 10^9$	$6.1 \times 10^9$	$9.0 \times 10^8$	$5.8 \times 10^9$	$5.9 \times 10^9$	$5.4 \times 10^9$	$7.1 \times 10^9$	$2.7 \times 10^9$	$4.6 \times 10^9$
Total anaerobes	$3.2 \times 10^9$	$9.2 \times 10^9$	$1.7 \times 10^{10}$	$1.6 \times 10^{10}$	$2.2 \times 10^9$	$1.1 \times 10^{10}$	$1.1 \times 10^{10}$	$1.1 \times 10^{10}$	$1.3 \times 10^{10}$	$2.9 \times 10^9$	$9.7 \times 10^9$

\* : cells/g

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $7.0 \times 10^6 \sim 1.1 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり投与開始前に比べ1例が2段階高い菌数であったが投与開始前5日の菌数に類似, 1例が3段階低い菌数で, 投与開始前5日の菌数と比較しても同様であり, 平均は  $3.6 \times 10^9$  cells/g を呈し, 投与開始前1日の平均菌数と同台で, *C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数はすべてが  $1.4 \times 10^9 \sim 1.8 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり, いずれも投与開始前1日の菌数と同台か類似, 平均は  $8.7 \times 10^9$  cells/g で, 投与開始1日の平均と同じオーダーの菌数であった (Table 6, Fig. 2)。

g) 投与終了10日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は3例から分離できず, 他7例は  $4.0 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり, この7例中2例は投与開始前1日の菌数に比べ3段階低い菌数, 他5例は同台か類似の菌数, 平均は  $2.0 \times 10^7$  cells/g で, 投与開始前1日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は投与開始前検出された1例と他2例が  $1.0 \times 10^4 \sim 1.4 \times 10^5$  cells/g を示し, 前者は投与開始前1日の菌数に比べ3段階低く, *Citrobacter* sp. は投与開始前の2検査日に分離された例とは異なった4例が  $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/g, *Enterobacter* sp. は投与開始前の2検査日に検出された1例と他4例が  $9.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/g

g, 平均  $1.1 \times 10^5$  cells/g を呈し, 前者は投与開始前1日の菌数に比べ3段階低く, *Serratia* sp. が投与開始前5日に分離された同一の例に  $9.0 \times 10^2$  cells/g 検出された。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $4.2 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり, 投与開始前1日に比べ5例が2段階以上低い菌数, 5例が同台か類似の菌数, 平均は  $2.0 \times 10^7$  cells/g で, 投与開始前1日の平均と同じオーダーの菌数であった。その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* sp. が投与開始前の2検査日に検出された例とは異なった1例から  $1.0 \times 10^8$  cells/g 分離された。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に検出された4例と他2例が  $1.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g を示し, 前者の4例中1例は投与開始前1日の菌数に比べ5段階高く, 1例は4段階低く, 2例は同台か類似し, 平均  $1.0 \times 10^7$  cells/g であった。*Enterococcus* sp. は全例が  $2.1 \times 10^5 \sim 1.1 \times 10^9$  cells/g 域にあり, 投与開始前1日の菌数に比べ2例が3段階高く, 3例が2段階以上低い菌数, 平均は  $1.2 \times 10^8$  cells/g で, 投与開始前1日の平均菌数と同台で, *Micrococcus* sp. は投与開始前の2検査日に分離された例とは異なった1例が  $1.0 \times 10^4$  cells/g を呈した。*Candida* sp. は投与開始前1日に検出された9例中6例と他1例が  $7.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^4$  cells/g を示し, 前者の6例は投与開始前1日の菌数と同台か類似,

Table 6 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867(100mg × 3)  
(6days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	
Age(y),Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	Mean
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>			$1.0 \times 10^4$		$2.0 \times 10^6$					$2.0 \times 10^2$	$2.0 \times 10^5$
<i>Klebsiella</i> sp.	$6.2 \times 10^3$	$2.4 \times 10^3$		$1.5 \times 10^3$							$1.0 \times 10^3$
<i>Citrobacter</i> sp.							$2.7 \times 10^3$				$2.7 \times 10^2$
<i>Enterobacter</i> sp.							$3.4 \times 10^3$				$3.4 \times 10^2$
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.	$6.0 \times 10^2$										$6.0 \times 10$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$6.8 \times 10^3$	$2.4 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$	$1.5 \times 10^3$	$2.0 \times 10^6$		$6.1 \times 10^3$			$2.0 \times 10^2$	$2.0 \times 10^5$
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.	$9.0 \times 10^2$		$1.3 \times 10^4$	$1.0 \times 10^2$		$1.5 \times 10^3$	$1.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^2$	$1.2 \times 10^3$	$1.2 \times 10^3$	$1.0 \times 10^5$
<i>Enterococcus</i> sp.	$4.2 \times 10^6$	$2.0 \times 10^4$	$2.4 \times 10^5$	$2.7 \times 10^5$	$5.0 \times 10^6$	$3.0 \times 10^4$	$3.9 \times 10^6$	$3.0 \times 10^6$	$2.3 \times 10^4$	$1.2 \times 10^8$	$1.4 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> sp.					$3.0 \times 10^2$				$5.0 \times 10^2$		$8.0 \times 10$
<i>Candida</i> sp.	$4.0 \times 10^4$		$1.0 \times 10^4$		$1.0 \times 10^4$	$6.0 \times 10^4$			$3.0 \times 10^4$	$2.5 \times 10^4$	$1.8 \times 10^4$
<i>Bacteroides</i> sp.	$8.0 \times 10^8$	$1.2 \times 10^9$	$7.1 \times 10^9$	$4.0 \times 10^8$	$3.0 \times 10^9$	$1.1 \times 10^{10}$	$5.9 \times 10^9$	$1.5 \times 10^9$	$7.0 \times 10^6$	$5.3 \times 10^9$	$3.6 \times 10^9$
Total anaerobes	$3.7 \times 10^9$	$4.9 \times 10^9$	$1.5 \times 10^{10}$	$1.4 \times 10^9$	$9.1 \times 10^9$	$1.8 \times 10^{10}$	$9.6 \times 10^9$	$4.6 \times 10^9$	$3.6 \times 10^9$	$1.7 \times 10^{10}$	$8.7 \times 10^9$

\* : cells/g

平均は $3.8 \times 10^3$  cells/g で、投与開始前1日の平均菌数と同台であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $3.8 \times 10^9 \sim 1.1 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、全例投与開始前1日の菌数と同台か類似、平均は $6.0 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前1日の平均菌数と同台を呈し、*C. difficile* は分離されなかった。総嫌気性菌数はすべてが $5.8 \times 10^9 \sim 2.1 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、1例が投与開始前1日に比べ2段階高い菌数を示したが、投与開始前5日の菌数は同台で、他9例は投与開始前1日の菌数と同台か類似、平均は $1.3 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始前1日の平均菌数に類似した (Table 7, Fig. 2)。

(2) 一部糞便

a) 投与開始前5日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全糞便で分離されなかった同じ1例から検出できず、他9例は $2.4 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、平均 $2.1 \times 10^7$  cells/g で、*Klebsiella* sp. は分離できず *Citrobacter* sp. は2例が各々 $5.7 \times 10^5$ ,  $1.8 \times 10^5$  cells/g を示し、*Enterobacter* sp. は検出されず、*Hafnia* sp. は1例のみが $1.2 \times 10^6$  cells/g, *Serratia* sp. は2例から分離され、各々 $1.6 \times 10^6$ ,  $9.2 \times 10^6$  cells/g であった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が $3.1 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、平均 $2.3 \times 10^7$  cells/g, そ

他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* sp. が1例のみ $4.0 \times 10^4$  cells/g を呈した。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は6例から検出され $6.6 \times 10^2 \sim 7.9 \times 10^3$  cells/g, 平均 $1.5 \times 10^3$  cells/g, *Enterococcus* sp. は全例が $4.5 \times 10^4 \sim 7.3 \times 10^7$  cells/g 域にあり、平均 $1.7 \times 10^7$  cells/g, *Micrococcus* sp. は1例のみが $1.0 \times 10^4$  cells/g, *Candida* sp. は4例に分離されず、他6例は $1.7 \times 10^3 \sim 6.0 \times 10^4$  cells/g, 平均 $1.1 \times 10^4$  cells/g であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $2.0 \times 10^8 \sim 1.1 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、平均 $3.5 \times 10^9$  cells/g で、*C. difficile* は検出できず、総嫌気性菌数はすべてが $8.0 \times 10^8 \sim 2.6 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、平均 $1.3 \times 10^{10}$  cells/g で、全体的にみると全糞便の成績に類似した (Table 8, Fig. 3)。

b) 投与開始前1日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始前に分離されなかった1例を加えた全例が $3.1 \times 10^5 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、後者の9例中1例が投与開始前5日の菌数に比べ2段階高く、2例が2段階低く、平均は $3.5 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前5日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は1例のみから検出され $5.0 \times 10^6$  cells/g, *Citrobacter* sp. は投与開始前5日に分離された2例中1

Table 7 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867(100mg  $\times$  3)  
(10days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	
Age(y.).Sex	22.M.	21.M.	22.M.	25.M.	21.M.	21.M.	21.M.	20.M.	21.M.	23.M.	Mean
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	* $1.0 \times 10^4$	$1.2 \times 10^3$	$4.0 \times 10^2$		$2.0 \times 10^8$	$3.6 \times 10^5$			$2.0 \times 10^6$	$1.3 \times 10^5$	$2.0 \times 10^7$
<i>Klebsiella</i> sp.	$1.0 \times 10^4$						$1.4 \times 10^5$	$1.0 \times 10^4$			$1.6 \times 10^4$
<i>Citrobacter</i> sp.		$1.0 \times 10^4$		$1.0 \times 10^6$			$1.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^4$			$2.0 \times 10^5$
<i>Enterobacter</i> sp.	$1.0 \times 10^4$			$9.0 \times 10^2$	$1.0 \times 10^6$			$2.0 \times 10^4$		$2.0 \times 10^4$	$1.1 \times 10^5$
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.		$9.0 \times 10^2$									$9.0 \times 10$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$3.0 \times 10^4$	$1.2 \times 10^4$	$4.2 \times 10^2$	$1.0 \times 10^6$	$2.0 \times 10^8$	$3.6 \times 10^5$	$1.1 \times 10^6$	$4.2 \times 10^4$	$2.0 \times 10^6$	$1.5 \times 10^5$	$2.0 \times 10^7$
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.					$1.0 \times 10^8$						$1.0 \times 10^7$
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.					$2.0 \times 10^2$	$6.0 \times 10^2$	$1.0 \times 10^2$	$1.0 \times 10^4$	$2.5 \times 10^3$	$1.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^7$
<i>Enterococcus</i> sp.	$1.0 \times 10^8$	$9.0 \times 10^6$	$8.8 \times 10^5$	$6.7 \times 10^5$	$1.1 \times 10^9$	$2.1 \times 10^5$	$7.6 \times 10^6$	$2.5 \times 10^6$	$4.4 \times 10^5$	$1.4 \times 10^6$	$1.2 \times 10^8$
<i>Micrococcus</i> sp.										$1.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^3$
<i>Candida</i> sp.	$1.0 \times 10^4$	$7.0 \times 10^2$	$1.8 \times 10^3$		$3.4 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$			$1.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^3$	$3.8 \times 10^3$
<i>Bacteroides</i> sp.	$4.7 \times 10^9$	$6.3 \times 10^9$	$8.6 \times 10^9$	$6.0 \times 10^9$	$2.1 \times 10^9$	$7.1 \times 10^9$	$3.8 \times 10^9$	$5.5 \times 10^9$	$4.9 \times 10^9$	$1.1 \times 10^{10}$	$6.0 \times 10^9$
Total anaerobes	$1.2 \times 10^{10}$	$1.1 \times 10^{10}$	$1.9 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^{10}$	$5.8 \times 10^9$	$1.9 \times 10^{10}$	$8.2 \times 10^9$	$2.1 \times 10^{10}$	$1.3 \times 10^{10}$	$1.4 \times 10^{10}$	$1.3 \times 10^{10}$

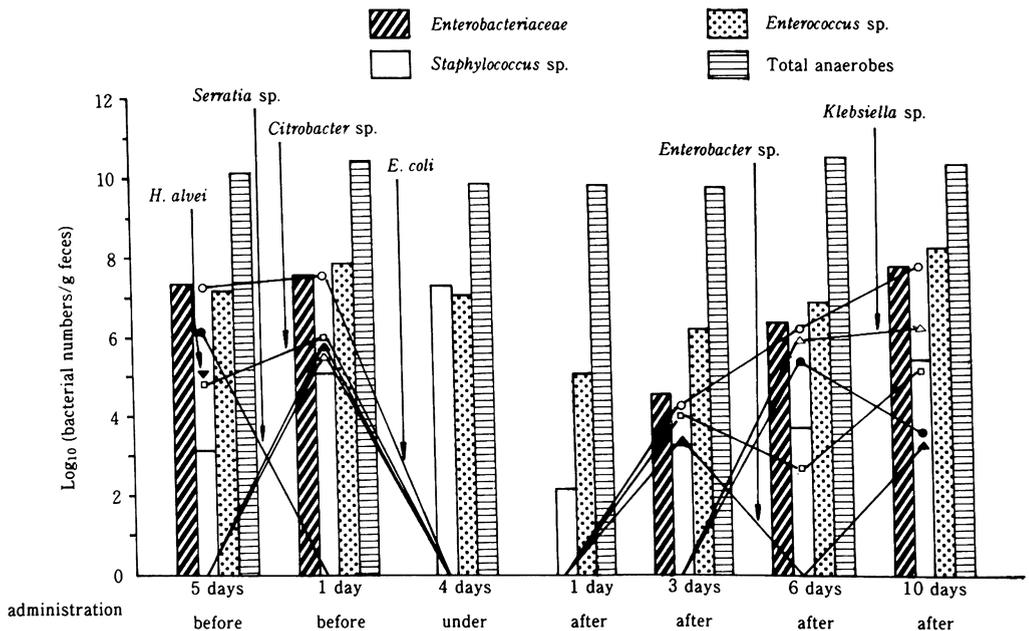
\* : cells/g

Table 8 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (100mg×3) (5days before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	
Age(y.),Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	Mean
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*3.3×10 <sup>7</sup>		2.4×10 <sup>5</sup>	4.0×10 <sup>5</sup>	6.6×10 <sup>7</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	3.1×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	2.1×10 <sup>7</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.								5.7×10 <sup>5</sup>		1.8×10 <sup>5</sup>	7.5×10 <sup>4</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.										1.2×10 <sup>6</sup>	1.2×10 <sup>5</sup>
<i>Serratia</i> sp.		1.6×10 <sup>6</sup>								9.2×10 <sup>6</sup>	1.1×10 <sup>6</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	3.3×10 <sup>7</sup>	1.6×10 <sup>6</sup>	2.4×10 <sup>5</sup>	4.0×10 <sup>5</sup>	6.6×10 <sup>7</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	3.1×10 <sup>5</sup>	1.2×10 <sup>7</sup>	2.3×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.				4.0×10 <sup>4</sup>							4.0×10 <sup>3</sup>
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.	1.7×10 <sup>3</sup>		6.6×10 <sup>2</sup>			1.7×10 <sup>3</sup>		2.5×10 <sup>3</sup>	7.9×10 <sup>3</sup>	6.6×10 <sup>2</sup>	1.5×10 <sup>3</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	2.1×10 <sup>5</sup>	7.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	7.3×10 <sup>7</sup>	2.1×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>7</sup>	1.4×10 <sup>5</sup>	1.3×10 <sup>5</sup>	4.5×10 <sup>4</sup>	6.0×10 <sup>7</sup>	1.7×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.				1.0×10 <sup>4</sup>							1.0×10 <sup>3</sup>
<i>Candida</i> sp.	6.9×10 <sup>3</sup>		7.3×10 <sup>3</sup>		1.7×10 <sup>3</sup>	6.0×10 <sup>4</sup>			2.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	1.1×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	1.3×10 <sup>9</sup>	5.3×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>	3.7×10 <sup>9</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	5.7×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>9</sup>	2.0×10 <sup>8</sup>	4.6×10 <sup>9</sup>	1.5×10 <sup>9</sup>	3.5×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	1.2×10 <sup>10</sup>	1.5×10 <sup>10</sup>	2.6×10 <sup>10</sup>	2.5×10 <sup>10</sup>	1.9×10 <sup>9</sup>	2.4×10 <sup>10</sup>	1.8×10 <sup>9</sup>	8.0×10 <sup>8</sup>	1.7×10 <sup>10</sup>	2.1×10 <sup>9</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>

\* : cells/g

Fig. 3 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (100mg × 3, 5days) (N = 10)



例と他1例が各々 $8.0 \times 10^6$ ,  $5.0 \times 10^5$  cells/gで、前者は投与開始前5日の菌数に類似、*Enterobacter* sp. は1例のみが $5.8 \times 10^6$  cells/gを示し、*Hafnia* sp. と *Serratia* sp. は検出されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が $3.1 \times 10^5 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、平均 $3.7 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前5日の平均と同じオーダーの菌数を呈し、その他のグラム陰性桿菌は *Pseudomonas* sp. が投与開始前5日と異なった1例のみに $3.0 \times 10^6$  cells/g分離された。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前5日に検出された6例中2例と他1例が $6.6 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/gで、前者の2例中1例は投与開始前5日の菌数より4段階高く、1例に類似し、*Enterococcus* sp. は全例が $1.7 \times 10^3 \sim 5.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、投与開始前5日の菌数に比べ1例が3段階低い菌数、9例が同台か類似し、平均 $6.3 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数と同台であった。*Micrococcus* sp. は投与開始前5日と異なった2例が各々 $1.0 \times 10^6$ ,  $3.3 \times 10^3$  cells/gを呈し、*Candida* sp. は投与開始前5日に分離された6例中5例と他2例が $3.3 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^4$  cells/gで、前者はいずれも投与開始前の菌数と同台か類似、平均 $8.1 \times 10^3$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $1.0 \times 10^8 \sim 9.8 \times$

$10^9$  cells/g域にあり、すべてが投与開始前5日の菌数と同台か類似、平均 $2.7 \times 10^9$  cells/gで、総嫌気性菌数は投与開始前5日の菌数に比べ1例が2段階高い菌数、1例が2段階低い菌数、平均は $2.8 \times 10^{10}$  cells/gで、投与開始前5日の平均と同じオーダーの菌数を示し、全体ではやはり全糞便の成績と類似の傾向にあった (Table 9, Fig. 3)。

#### c) 投与開始4日後

全糞便と同じく *Enterobacteriaceae* は分離されず、その他のグラム陰性桿菌も検出できなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に分離された3例中1例と他1例が各々 $2.0 \times 10^8$ ,  $3.3 \times 10^2$  cells/gで、前者は投与開始前1日に比べ2段階高い菌数を示し、*Enterococcus* sp. は全例が $3.3 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g域で、投与開始前1日の菌数に比べ6例が2段階以上低く、4例が同台か類似、平均は $1.0 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台を呈し、*Micrococcus* sp. は分離されず、*Candida* sp. は投与開始前検出された7例中6例と他1例が $2.3 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/gを示し、前者の中の1例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階高い菌数、5例は同台か類似の菌数、平均は $1.1 \times 10^5$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数より2段階高かったが、投与開始前5日の平均菌数には類

Table 9 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (100mg $\times$ 3)  
(1day before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	
Age(y),Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	Mean
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	* $3.0 \times 10^6$	$1.4 \times 10^6$	$1.1 \times 10^6$	$2.0 \times 10^7$	$3.0 \times 10^8$	$3.1 \times 10^5$	$1.8 \times 10^7$	$3.6 \times 10^6$	$3.0 \times 10^6$	$2.0 \times 10^6$	$3.5 \times 10^7$
<i>Klebsiella</i> sp.	$5.0 \times 10^6$										$5.0 \times 10^5$
<i>Citrobacter</i> sp.	$5.0 \times 10^5$							$8.0 \times 10^6$			$8.5 \times 10^5$
<i>Enterobacter</i> sp.	$5.8 \times 10^6$										$5.8 \times 10^5$
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.4 \times 10^7$	$1.4 \times 10^6$	$1.1 \times 10^6$	$2.0 \times 10^7$	$3.0 \times 10^8$	$3.1 \times 10^5$	$1.8 \times 10^7$	$1.2 \times 10^7$	$3.0 \times 10^6$	$2.0 \times 10^6$	$3.7 \times 10^7$
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.							$3.0 \times 10^6$				$3.0 \times 10^5$
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.							$6.6 \times 10^2$	$8.0 \times 10^4$		$1.0 \times 10^6$	$1.1 \times 10^5$
<i>Enterococcus</i> sp.	$1.0 \times 10^4$	$1.4 \times 10^7$	$1.7 \times 10^3$	$1.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^7$	$1.0 \times 10^8$	$4.0 \times 10^6$	$5.5 \times 10^5$	$1.2 \times 10^5$	$5.0 \times 10^8$	$6.3 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> sp.		$1.0 \times 10^6$			$3.3 \times 10^3$						$1.0 \times 10^5$
<i>Candida</i> sp.	$2.0 \times 10^4$				$9.9 \times 10^2$	$1.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^4$	$3.3 \times 10^2$	$2.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^4$	$8.1 \times 10^3$
<i>Bacteroides</i> sp.	$2.0 \times 10^8$	$2.0 \times 10^8$	$2.5 \times 10^9$	$4.1 \times 10^9$	$1.5 \times 10^9$	$2.3 \times 10^9$	$7.0 \times 10^8$	$5.2 \times 10^9$	$9.8 \times 10^9$	$1.0 \times 10^8$	$2.7 \times 10^9$
Total anaerobes	$3.0 \times 10^8$	$1.4 \times 10^9$	$5.1 \times 10^9$	$5.4 \times 10^9$	$3.1 \times 10^9$	$4.1 \times 10^9$	$9.0 \times 10^8$	$1.3 \times 10^{10}$	$2.5 \times 10^{11}$	$1.3 \times 10^9$	$2.8 \times 10^{10}$

\* : cells/g

似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $3.0 \times 10^8 \sim 9.1 \times 10^9$  cells/g 域にあり、すべてが投与開始前1日の菌数と同台か類似、平均は  $4.3 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前1日と同台の菌数を呈し、*C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数は全例が  $1.6 \times 10^9 \sim 2.6 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始前1日に比べ1例が2段階低い菌数であったが投与開始前5日とは類似の菌数で、平均  $7.9 \times 10^9$  cells/g を示し、投与開始前1日の平均菌数に類似、全体的にみると全糞便の成績に類似の傾向にあった (Table 10, Fig. 3)。

d) 投与終了1日後

投与開始4日後と同じく *Enterobacteriaceae* とその他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に検出された3例中1例のみが  $1.3 \times 10^3$  cells/g を示し、この1例は投与開始前1日の菌数に類似、*Enterococcus* sp. は4例から分離されず、6例は  $1.3 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/g で、後者の6例は投与開始前1日に比べ1例を除きいずれも2段階以上低い菌数、平均は  $1.1 \times 10^5$  cells/g で、投与開始前1日に比べ2段階低い菌数、投与開始前5日と比べても同様で、*Micrococcus* sp. は投与開始前1日に検出された2例中1例のみが  $1.3 \times 10^3$  cells/g を

呈し、この1例は投与開始前1日の菌数と同台であった。*Candida* sp. は投与開始前1日に分離された7例中6例と他1例が  $6.9 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/g を示し、前者の中の1例は投与開始前1日に比べ2段階高い菌数、5例は同台か類似の菌数、平均は  $1.3 \times 10^5$  cells/g で、投与開始前1日より2段階高い菌数であったが、投与開始前5日と類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $4.0 \times 10^8 \sim 8.7 \times 10^9$  cells/g 域にあり、すべてが投与開始前の菌数と同台か類似、平均  $3.5 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前の平均菌数と同台で、*C. difficile* は検出されず、総嫌気性菌数は全例が  $5.0 \times 10^8 \sim 1.2 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始前の菌数に比べ1例が2段階低い菌数であったが、投与開始前5日の菌数に類似、平均は  $5.9 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前の平均菌数とも類似し、全糞便での成績と同様の傾向を示した (Table 11, Fig. 3)。

e) 投与終了3日後

*Enterobacteriaceae* は全糞便で *Citrobacter* sp. が分離された1例のみが *E. coli*, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp. で各々  $1.4 \times 10^5$ ,  $1.3 \times 10^5$ ,  $1.0 \times 10^4$  cells/g を示し、その他のグラム陰性桿菌は検出されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に検出された例とは異なった3例のみが  $1.3 \times 10^3 \sim 1.0 \times$

Table 10 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (100mg×3)  
(4days under administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	Mean
Age(y.),Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>											
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.				$3.3 \times 10^2$ *						$2.0 \times 10^8$	$2.0 \times 10^7$
<i>Enterococcus</i> sp.	$1.0 \times 10^4$	$7.0 \times 10^4$	$3.3 \times 10^2$	$3.3 \times 10^2$	$1.0 \times 10^8$	$2.2 \times 10^5$	$6.0 \times 10^4$	$9.9 \times 10^3$	$3.0 \times 10^4$	$8.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> sp.					$2.3 \times 10^3$	$1.0 \times 10^6$		$4.0 \times 10^3$	$2.4 \times 10^4$	$4.0 \times 10^3$	$1.1 \times 10^5$
<i>Candida</i> sp.	$2.0 \times 10^4$		$1.0 \times 10^4$					$4.0 \times 10^3$	$2.4 \times 10^4$	$4.0 \times 10^3$	$1.1 \times 10^5$
<i>Bacteroides</i> sp.	$9.1 \times 10^9$	$5.0 \times 10^8$	$8.3 \times 10^9$	$6.5 \times 10^9$	$6.7 \times 10^9$	$1.7 \times 10^9$	$3.0 \times 10^8$	$2.2 \times 10^9$	$7.0 \times 10^9$	$4.0 \times 10^8$	$4.3 \times 10^8$
Total anaerobes	$9.1 \times 10^9$	$3.9 \times 10^9$	$2.6 \times 10^{10}$	$1.3 \times 10^{10}$	$8.0 \times 10^9$	$3.1 \times 10^9$	$1.6 \times 10^9$	$4.4 \times 10^9$	$7.0 \times 10^9$	$2.6 \times 10^9$	$7.9 \times 10^9$

\* : cells/g

$10^4$  cells/g を示し, *Enterococcus* sp. は全例が $1.0 \times 10^4 \sim 5.0 \times 10^6$  cells/g 域にあり, 投与開始前 1 日に比べ 2 例が 2 段階高い菌数, 4 例が 2 段階以上低い菌数, 4 例が同台か類似の菌数を呈し, 平均は $1.3 \times 10^6$  cells/g で, 投与開始前 1 日の平均菌数に類似した。*Micrococcus* sp. は投与開始前 1 日に分離された 2 例中 1 例と他 2 例が $6.6 \times 10^2 \sim 5.0 \times 10^3$  cells/g で, 前者の 1 例は投与開始前 1 日に比べ 3 段階低い菌数を示し, *Candida* sp. は投与開始前 1 日に検出された 7 例中 5 例と他 2 例が $3.3 \times 10^2 \sim 4.0 \times 10^4$  cells/g で, 前者の 5 例はいずれも投与開始前 1 日の菌数と同台か類似, 平均は $1.1 \times 10^4$  cells/g で投与開始前 1 日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $1.1 \times 10^8 \sim 1.4 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり, いずれも投与開始前と同台か類似の菌数, 平均は $5.1 \times 10^9$  cells/g で, 投与開始前 1 日の平均菌数と同台を呈し, *C. difficile* は分離されなかった。総嫌気性菌数はすべてが $1.6 \times 10^9 \sim 1.4 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり, いずれも投与開始前 1 日の菌数と同台か類似, 平均は $7.1 \times 10^9$  cells/g で, 投与開始前 1 日の平均菌数に類似し, 全糞便と同様の傾向を示した (Table 12, Fig. 3)。

#### f) 投与終了 6 日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は 1 例のみから分離され $1.1 \times 10^7$  cells/g で, 投与開始前 1 日の菌数と類似かほぼ同台, *Klebsiella* sp. は投与開始前 1 日に検出された 1 例と他 3 例が $3.3 \times 10^2 \sim 9.0 \times 10^6$  cells/g を示し, 前者は投与開始前 1 日と同台の菌数, *Citrobacter* sp. は投与開始前 1 日と異なった 2 例が各々 $3.3 \times 10^3$ ,  $3.3 \times 10^2$  cells/g, *Serratia* sp. は 1 例から $2.0 \times 10^6$  cells/g 分離された。*Enterobacteriaceae* 全体でみると 4 例から検出されず, 6 例が $3.3 \times 10^2 \sim 1.1 \times 10^7$  cells/g 域を呈し, この 6 例は投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 例が同台か類似, 4 例が 2 段階以上低い菌数, 平均は $2.2 \times 10^6$  cells/g で, 投与開始前の平均菌数に類似した。その他のグラム陰性桿菌は *Pseudomonas* sp. が投与開始前 1 日に分離された例とは異なった 1 例と *Acinetobacter* sp. が 1 例から検出され各々 $1.0 \times 10^6$ ,  $8.0 \times 10^6$  cells/g を呈した。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に分離された 3 例中 2 例と他 5 例から検出され,  $3.3 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^4$  cells/g を呈し, 前者の 2 例中 1 例が投与開始前 1 日の菌数に比べ 4 段階低い菌数, 1 例が類似の菌数, 平均は $3.2 \times 10^3$  cells/g であった。*Enterococcus* sp. は 1 例から分離されず, 他の 9 例は $6.6 \times 10^2 \sim 2.2 \times 10^7$  cells/g 域にあり, この 9 例は投与開始前 1 日に比べ 2 例が 2 段階高い菌数, 1 例が 5 段階低い菌数, 6 例が同台か類似の菌数で, 平均は $5.5 \times 10^6$  cells/g を示し, 投

与開始前 1 日の平均菌数に類似した。*Micrococcus* sp. は投与開始前 1 日に分離された例とは異なった 1 例が $1.3 \times 10^3$  cells/g を呈し, *Candida* sp. は投与開始前 1 日に検出された 7 例中 5 例と他 1 例から分離され, この 6 例は $1.3 \times 10^3 \sim 6.0 \times 10^4$  cells/g を呈し, 前者の 5 例は投与開始前 1 日の菌数と同台か類似, 平均は $1.5 \times 10^4$  cells/g で, 投与開始前 1 日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $8.0 \times 10^8 \sim 1.7 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり, 投与開始前 1 日に比べ 1 例が 2 段階高い菌数を示したが, 投与開始前 5 日の菌数には類似, 他 9 例は投与開始前 1 日の菌数と同台か類似, 平均菌数は $5.4 \times 10^9$  cells/g で, 投与開始前 1 日の平均菌数と同台を呈し, *C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数は全例が $4.0 \times 10^9 \sim 2.6 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり, 投与開始前 1 日に比べ 2 例が 2 段階高い菌数であったが, いずれも投与開始前 5 日の菌数には類似し, 他 8 例は同台か類似の菌数, 平均は $3.5 \times 10^{10}$  cells/g で, 投与開始前 1 日の平均と同じオーダーの菌数を呈し, 全糞便と類似の傾向にあった (Table 13, Fig. 3)。

#### g) 投与開始 10 日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は 2 例から分離されず, 他の 8 例は $1.0 \times 10^4 \sim 5.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり, この 8 例中 5 例は投与開始前 1 日の菌数に比べいずれも 2 段階低く, 3 例は同台か類似し, 平均は $5.1 \times 10^7$  cells/g で, 投与開始前 1 日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は投与開始前 1 日に検出された例とは異なった 3 例から $3.3 \times 10^4 \sim 9.0 \times 10^6$  cells/g 分離され, *Citrobacter* sp. は投与開始前 1 日に検出された 2 例中 1 例と他 1 例が各々 $1.3 \times 10^3$ ,  $1.0 \times 10^6$  cells/g で, 前者は投与開始前 1 日の菌数に比べ 3 段階低く, *Enterobacter* sp. は投与開始前 1 日に分離された 1 例と他 2 例が $4.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^4$  cells/g で, 前者は投与開始前 1 日に比べ 3 段階低い菌数, *Serratia* sp. は 2 例が各々 $2.0 \times 10^4$ ,  $1.0 \times 10^4$  cells/g を示した。*Enterobacteriaceae* 全体でみると 1 例からは検出されず, 他 9 例は $1.4 \times 10^4 \sim 5.1 \times 10^8$  cells/g 域にあり, この 9 例中 4 例は投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 段階以上低い菌数, 5 例は同台か類似の菌数, 平均は $5.3 \times 10^7$  cells/g で, 投与開始前 1 日の平均と同じオーダーの菌数で, その他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に検出された 3 例中 2 例と他 3 例が $2.0 \times 10^3 \sim 2.0 \times 10^6$  cells/g を呈し, 前者の 2 例はいずれも投与開始前 1 日の菌数に類似, 平均は $2.4 \times 10^5$  cells/g であった。

*Enterococcus* sp. は全例が $3.1 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^9$  cells/g 域にあり, 投与開始前 1 日に比べ, 3 例が 2 段階以上高

Table 11 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (100mg×3)  
(1day before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T. M.	K. N.	M. H.	A. Y.	M. M.	T. A.	T. S.	Y. M.	S. I.	K. Y.	
Age(y.),Sex	22, M.	21, M.	22, M.	25, M.	21, M.	21, M.	21, M.	20, M.	21, M.	23, M.	Mean
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>											
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.								*1.3×10 <sup>3</sup>			1.3×10 <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.		2.0×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>		3.0×10 <sup>4</sup>		5.0×10 <sup>4</sup>	1.3×10 <sup>3</sup>		1.0×10 <sup>6</sup>	1.1×10 <sup>5</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.					1.3×10 <sup>3</sup>						1.3×10 <sup>2</sup>
<i>Candida</i> sp.	1.0×10 <sup>4</sup>		5.0×10 <sup>4</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>	1.8×10 <sup>5</sup>		6.9×10 <sup>3</sup>	9.9×10 <sup>3</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	1.3×10 <sup>5</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	4.0×10 <sup>8</sup>	2.0×10 <sup>9</sup>	5.0×10 <sup>9</sup>	3.2×10 <sup>9</sup>	4.3×10 <sup>9</sup>	8.7×10 <sup>9</sup>	1.5×10 <sup>9</sup>	1.5×10 <sup>9</sup>	2.2×10 <sup>9</sup>	5.7×10 <sup>9</sup>	3.5×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	5.0×10 <sup>8</sup>	8.7×10 <sup>9</sup>	5.0×10 <sup>9</sup>	7.0×10 <sup>9</sup>	4.3×10 <sup>9</sup>	8.7×10 <sup>9</sup>	3.5×10 <sup>9</sup>	4.2×10 <sup>9</sup>	5.3×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	5.9×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

Table 12 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (100mg×3)  
(3days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	T. M.	K. N.	M. H.	A. Y.	M. M.	T. A.	T. S.	Y. M.	S. I.	K. Y.	
Age(y.),Sex	22, M.	21, M.	22, M.	25, M.	21, M.	21, M.	21, M.	20, M.	21, M.	23, M.	Mean
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>					*1.4×10 <sup>5</sup>						1.4×10 <sup>4</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.					1.3×10 <sup>5</sup>						1.3×10 <sup>4</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.					1.0×10 <sup>4</sup>						1.0×10 <sup>3</sup>
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>					2.8×10 <sup>5</sup>						2.8×10 <sup>4</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.	1.0×10 <sup>4</sup>				1.3×10 <sup>3</sup>				3.3×10 <sup>3</sup>		1.5×10 <sup>3</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	4.0×10 <sup>6</sup>	6.1×10 <sup>5</sup>	1.6×10 <sup>5</sup>	6.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	7.0×10 <sup>4</sup>	1.3×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	5.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	1.3×10 <sup>6</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.		1.3×10 <sup>3</sup>		6.6×10 <sup>2</sup>				5.0×10 <sup>3</sup>			7.0×10 <sup>2</sup>
<i>Candida</i> sp.	3.4×10 <sup>4</sup>	3.3×10 <sup>2</sup>	4.0×10 <sup>4</sup>		3.6×10 <sup>3</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>		9.9×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>		1.1×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	2.7×10 <sup>9</sup>	4.1×10 <sup>9</sup>	4.6×10 <sup>9</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>	1.0×10 <sup>9</sup>	8.0×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>8</sup>	4.8×10 <sup>9</sup>	9.5×10 <sup>9</sup>	2.2×10 <sup>9</sup>	5.1×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	4.1×10 <sup>9</sup>	6.2×10 <sup>9</sup>	4.6×10 <sup>9</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>	1.6×10 <sup>9</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	1.6×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>	2.9×10 <sup>9</sup>	7.1×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

Table 13 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (100mg×3)  
(6days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	
Age(y.)Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>					*1.1×10 <sup>7</sup>						1.1×10 <sup>6</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.	9.0×10 <sup>6</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>	3.3×10 <sup>2</sup>						9.9×10 <sup>2</sup>	9.0×10 <sup>5</sup>
<i>Citrobacter</i> sp.							3.3×10 <sup>3</sup>			3.3×10 <sup>2</sup>	3.6×10 <sup>2</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.	2.0×10 <sup>6</sup>										2.0×10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	1.1×10 <sup>7</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>	3.3×10 <sup>2</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>		3.3×10 <sup>3</sup>			1.3×10 <sup>3</sup>	2.2×10 <sup>6</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.					1.0×10 <sup>6</sup>						1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Acinetobacter</i> sp.	8.0×10 <sup>6</sup>										8.0×10 <sup>5</sup>
<i>Staphylococcus</i> sp.	2.0×10 <sup>3</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	3.3×10 <sup>2</sup>		9.9×10 <sup>2</sup>	5.6×10 <sup>3</sup>		2.0×10 <sup>3</sup>		9.9×10 <sup>2</sup>	3.2×10 <sup>3</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	8.9×10 <sup>6</sup>	6.6×10 <sup>2</sup>	1.5×10 <sup>5</sup>	3.9×10 <sup>5</sup>	1.7×10 <sup>7</sup>		2.5×10 <sup>6</sup>	4.0×10 <sup>6</sup>	1.9×10 <sup>4</sup>	2.2×10 <sup>7</sup>	5.5×10 <sup>6</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.							1.3×10 <sup>3</sup>				1.3×10 <sup>2</sup>
<i>Candida</i> sp.	5.0×10 <sup>4</sup>		2.0×10 <sup>4</sup>		1.3×10 <sup>3</sup>	6.0×10 <sup>4</sup>			3.6×10 <sup>3</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	1.5×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	2.4×10 <sup>9</sup>	1.9×10 <sup>9</sup>	6.6×10 <sup>9</sup>	8.0×10 <sup>8</sup>	6.2×10 <sup>9</sup>	1.7×10 <sup>10</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	2.4×10 <sup>9</sup>	1.4×10 <sup>9</sup>	5.3×10 <sup>9</sup>	5.4×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	4.3×10 <sup>9</sup>	2.6×10 <sup>11</sup>	9.1×10 <sup>9</sup>	4.0×10 <sup>9</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>	1.7×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	6.0×10 <sup>9</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	1.5×10 <sup>10</sup>	3.5×10 <sup>10</sup>

\* : cells/g

Table 14 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (100mg×3)  
(10days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean
Name	T.M.	K.N.	M.H.	A.Y.	M.M.	T.A.	T.S.	Y.M.	S.I.	K.Y.	
Age(y.)Sex	22,M.	21,M.	22,M.	25,M.	21,M.	21,M.	21,M.	20,M.	21,M.	23,M.	
Body weight(kg)	75	80	72	67	73	72	60	65	63	65	
Daily dose(mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*1.0×10 <sup>4</sup>	4.0×10 <sup>4</sup>		7.4×10 <sup>5</sup>	5.0×10 <sup>8</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>	1.4×10 <sup>5</sup>	9.0×10 <sup>4</sup>	5.1×10 <sup>7</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.					7.0×10 <sup>6</sup>		9.0×10 <sup>6</sup>	3.3×10 <sup>4</sup>			1.6×10 <sup>6</sup>
<i>Citrobacter</i> sp.							1.0×10 <sup>6</sup>	1.3×10 <sup>3</sup>			1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.	4.0×10 <sup>3</sup>							7.6×10 <sup>3</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>	2.2×10 <sup>3</sup>
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.		2.0×10 <sup>4</sup>						1.0×10 <sup>4</sup>			3.0×10 <sup>3</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	1.4×10 <sup>4</sup>	6.0×10 <sup>4</sup>		7.4×10 <sup>5</sup>	5.1×10 <sup>8</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>7</sup>	6.2×10 <sup>4</sup>	1.4×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>	5.3×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.					2.0×10 <sup>6</sup>	2.0×10 <sup>3</sup>		2.3×10 <sup>5</sup>	4.0×10 <sup>4</sup>	1.6×10 <sup>5</sup>	2.4×10 <sup>5</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	4.4×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>8</sup>	5.0×10 <sup>6</sup>	4.8×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>9</sup>	1.3×10 <sup>6</sup>	4.5×10 <sup>6</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>	3.1×10 <sup>5</sup>	2.5×10 <sup>6</sup>	1.3×10 <sup>8</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.							3.0×10 <sup>6</sup>				3.0×10 <sup>5</sup>
<i>Candida</i> sp.	4.0×10 <sup>4</sup>		6.6×10 <sup>2</sup>	1.3×10 <sup>3</sup>	9.9×10 <sup>2</sup>				4.0×10 <sup>4</sup>	6.6×10 <sup>2</sup>	8.4×10 <sup>3</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	1.1×10 <sup>10</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>	4.6×10 <sup>9</sup>	3.4×10 <sup>10</sup>	7.7×10 <sup>9</sup>	6.6×10 <sup>9</sup>	1.4×10 <sup>9</sup>	9.8×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>
Total anaerobes	2.5×10 <sup>10</sup>	2.1×10 <sup>10</sup>	2.5×10 <sup>10</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>	3.9×10 <sup>10</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	2.0×10 <sup>10</sup>	2.6×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	2.0×10 <sup>10</sup>

\* : cells/g

い菌数、2例が2段階低い菌数、5例が同台か類似の菌数で、平均 $1.3 \times 10^8$  cells/gを示し、投与開始前1日の平均菌数に類似、*Micrococcus* sp. は投与開始前1日に分離された例とは異なった1例のみが $3.0 \times 10^6$  cells/gを呈した。*Candida* sp. は投与開始前1日に検出された7例中4例と他2例から分離され、前者の4例中1例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階低く、3例は同台で、平均 $8.4 \times 10^9$  cells/gを示し、投与開始前1日の平均菌数と同台であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $1.4 \times 10^9 \sim 3.4 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、2例が投与開始前1日の菌数に比べ2段階高かったが、いずれも投与開始前5日の菌数には類似、他8例は同台か類似、平均は $1.1 \times 10^{10}$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数に類似、*C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数は全例が $1.0 \times 10^{10} \sim 3.9 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、投与開始前1日に比べ2例が2段階高かったが、いずれも投与開始前5日の菌数とは同台か類似し、平均は $2.0 \times 10^{10}$  cells/gで、投与開始前1日の平均と同じオーダーの菌数を示し、全糞便と類似の傾向にあった (Table 14, Fig. 3)。

## 2) 1日量200 mg×3投与例

### (1) 全糞便

#### a) 投与開始前5日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が $1.6 \times 10^6 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、平均 $5.4 \times 10^7$  cells/gを示し、*Klebsiella* sp. は1例のみが $1.0 \times 10^6$  cells/g、*Citrobacter* sp. と *Enterobacter* sp. は各々3例から分離され、それぞれ $1.0 \times 10^2 \sim 4.2 \times 10^6$  cells/g、 $3.0 \times 10^4 \sim 2.0 \times 10^6$  cells/gを呈した。*Enterobacteriaceae* 全体でみるとすべてが $2.3 \times 10^6 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、平均 $5.5 \times 10^7$  cells/gで、その他のグラム陰性桿菌は検出されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は6例から分離され、この6例は $4.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/gを示し、平均 $1.0 \times 10^7$  cells/g、*Enterococcus* sp. は1例から検出されず、他9例は $1.4 \times 10^5 \sim 1.1 \times 10^8$  cells/g域にあり、平均 $2.3 \times 10^7$  cells/gで、*Micrococcus* sp. は1例のみから $3.1 \times 10^3$  cells/g分離された。*Candida* sp. は3例から検出されず、7例が $3.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g、平均 $1.0 \times 10^7$  cells/gであった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $8.0 \times 10^8 \sim 1.2 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、平均 $4.4 \times 10^9$  cells/gで、*C. difficile* は検出されず、総嫌気性菌数はすべてが $6.0 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、平均 $9.5 \times 10^9$  cells/gであった (Table 15, Fig. 4)。

#### b) 投与開始前1日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が $1.9 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、投与開始前5日に比べ1例が2段階高い菌数、1例が2段階低い菌数、8例が同台か類似の菌数を示し、平均 $5.1 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は全例から分離されず、*Citrobacter* sp. は投与開始5日に検出された2例と他1例が $1.0 \times 10^4 \sim 4.5 \times 10^5$  cells/gを呈し、前者の2例中1例は投与開始前5日の菌数に比べ3段階高く、1例は2段階低く、*Enterobacter* sp. は全例から分離されず、*Proteus* sp. と *Serratia* sp. が各1例からそれぞれ $3.3 \times 10^5$ 、 $3.3 \times 10^5$  cells/g検出された。*Enterobacteriaceae* 全体でみるとすべてが $1.9 \times 10^6 \sim 2.1 \times 10^8$  cells/g域にあり、投与開始前5日に比べ10例中8例が同台か類似の菌数で、平均 $5.1 \times 10^7$  cells/gを示し、投与開始前5日の平均と同じオーダーの菌数であった。その他のグラム陰性桿菌は *Plesiomonas* sp. と *Pseudomonas* sp. が各1例からそれぞれ $1.0 \times 10^6$ 、 $2.0 \times 10^4$  cells/g分離された。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前5日に検出された6例中5例と他3例が $8.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/gを呈し、前者の5例中1例は投与開始前5日の菌数に比べ2段階高く、1例は2段階低く、3例は同台で、平均は $1.5 \times 10^4$  cells/gを示し、投与開始前5日の平均より3段階低い菌数であった。*Enterococcus* sp. は投与開始前5日に分離されなかった1例を加えた全例が $3.0 \times 10^4 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、投与開始前5日に検出されなかった1例以外の9例は投与開始前の菌数に比べ1例が2段階高く、1例が2段階低く、他7例は同台か類似し、平均は $3.7 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数と同台であった。*Micrococcus* sp. は分離されず、*Candida* sp. は投与開始前5日に検出された7例中5例に分離され、この5例は投与開始前に比べ1例が2段階高い菌数、2例が2段階低い菌数、2例が同台の菌数を示し、平均は $1.0 \times 10^5$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数に比べ2段階低かった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $2.1 \times 10^9 \sim 1.5 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、すべてが投与開始前5日と同台か類似の菌数、平均は $8.3 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前5日の平均と同台の菌数を呈し、*C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数は全例が $4.9 \times 10^9 \sim 2.1 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、やはりすべてが投与開始前5日と同台か類似の菌数を示し、平均菌数は $1.4 \times 10^{10}$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数に類似した (Table 16, Fig. 4)。

#### c) 投与開始4日後

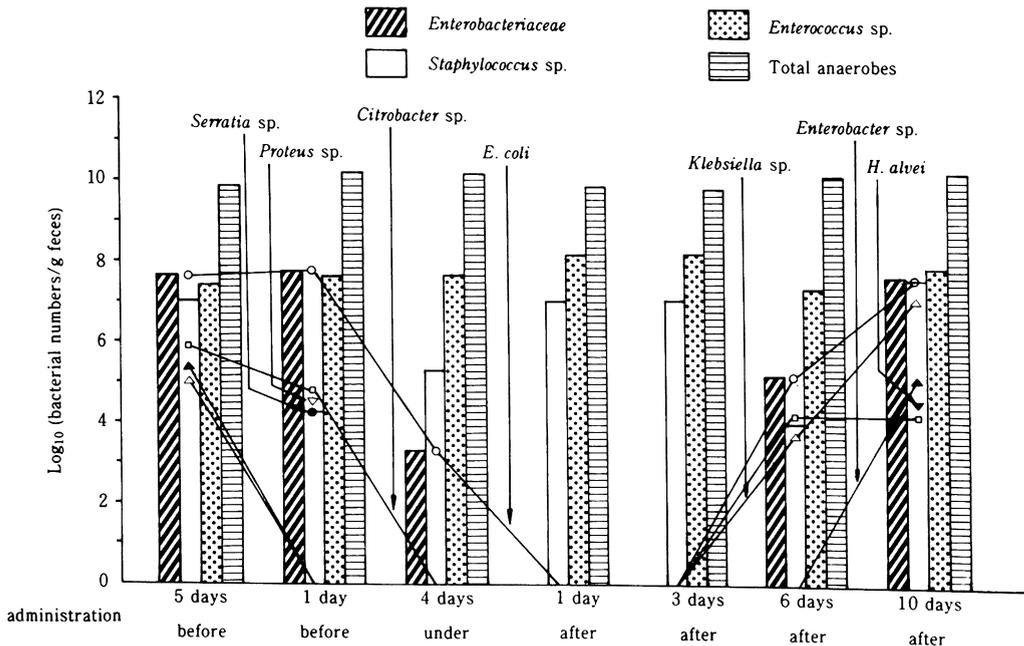
*Enterobacteriaceae* は1例からのみ *E. coli* が $2.0 \times 10^4$

Table 15 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(5days before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	Mean
Age(y).Sex	20.M.	20.M.	23.M.	22.M.	22.M.	22.M.	22.M.	23.M.	22.M.	23.M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*4.3×10 <sup>7</sup>	2.3×10 <sup>6</sup>	2.2×10 <sup>7</sup>	5.0×10 <sup>6</sup>	4.4×10 <sup>7</sup>	1.1×10 <sup>8</sup>	3.0×10 <sup>8</sup>	9.0×10 <sup>6</sup>	1.6×10 <sup>6</sup>	4.0×10 <sup>6</sup>	
<i>Klebsiella</i> sp.					1.0×10 <sup>6</sup>						1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Citrobacter</i> sp.						4.2×10 <sup>6</sup>		3.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>2</sup>		7.2×10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.	3.0×10 <sup>4</sup>								2.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>	2.1×10 <sup>5</sup>
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>	4.3×10 <sup>7</sup>	2.3×10 <sup>6</sup>	2.2×10 <sup>7</sup>	5.0×10 <sup>6</sup>	4.5×10 <sup>7</sup>	1.1×10 <sup>8</sup>	3.0×10 <sup>8</sup>	1.2×10 <sup>7</sup>	3.6×10 <sup>6</sup>	4.1×10 <sup>6</sup>	5.5×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.		2.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	6.0×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	4.0×10 <sup>2</sup>				4.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>7</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	1.0×10 <sup>6</sup>	3.8×10 <sup>5</sup>		1.4×10 <sup>5</sup>	1.5×10 <sup>7</sup>	1.2×10 <sup>6</sup>	5.0×10 <sup>5</sup>	1.1×10 <sup>8</sup>	1.2×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	2.3×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.							3.1×10 <sup>3</sup>				3.1×10 <sup>2</sup>
<i>Candida</i> sp.	1.0×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	5.0×10 <sup>2</sup>	5.0×10 <sup>2</sup>	8.0×10 <sup>4</sup>				3.0×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>7</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	8.0×10 <sup>8</sup>	6.1×10 <sup>9</sup>	4.3×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	5.0×10 <sup>8</sup>	1.8×10 <sup>9</sup>	4.3×10 <sup>9</sup>	8.7×10 <sup>9</sup>	3.7×10 <sup>9</sup>	1.6×10 <sup>9</sup>	4.4×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	3.0×10 <sup>9</sup>	1.5×10 <sup>10</sup>	6.9×10 <sup>9</sup>	2.4×10 <sup>10</sup>	6.0×10 <sup>8</sup>	6.5×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>	1.5×10 <sup>10</sup>	7.8×10 <sup>9</sup>	5.3×10 <sup>9</sup>	9.5×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

Fig. 4 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered  
BAY o 9867 (200mg × 3, 5days) (N = 10)



cells/g 分離され、その他のグラム陰性桿菌は検出されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に分離された 8 例中 3 例から検出され  $1.0 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^6$  cells/g で、この 3 例中 1 例は投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 段階高く、2 例は 2 段階低く、*Enterococcus* sp. は 2 例から分離されず、他の 8 例は  $3.0 \times 10^2 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、この 8 例中 1 例は投与開始前に比べ 1 例が 2 段階高い菌数、1 例が 3 段階低い菌数、6 例が同台か類似の菌数、平均は  $4.1 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前 1 日の菌数と同台を示し、*Micrococcus* sp. は分離されなかった。*Candida* sp. は投与開始前 1 日に検出された 5 例中 4 例と他 4 例から分離され、この 8 例は  $2.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/g で、前者の 4 例中 1 例は投与開始前 1 日に比べ 2 段階高い菌数、3 例は同台か類似の菌数、平均は  $1.1 \times 10^5$  cells/g で、投与開始前 1 日と同台の菌数であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $2.0 \times 10^8 \sim 4.1 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、すべてが投与開始前 1 日と同台か類似の菌数、平均は  $8.4 \times 10^9$  cells/g を呈し、投与開始前 1 日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数は全例が  $1.7 \times 10^9 \sim 6.8 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、すべてが投与開始前 1 日と同台か類似の菌数を示し、平均は  $1.3 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均と同じオーダーの菌数であった (Table 17, Fig. 4)。

#### d) 投与終了 1 日後

全例から *Enterobacteriaceae* とその他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に検出された 8 例中 3 例に分離され、いずれも投与開始前 1 日の菌数より 2 段階以上高く、*Enterococcus* sp. は 2 例から検出されず、他 8 例は  $4.0 \times 10^2 \sim 7.0 \times 10^8$  cells/g を示し、この中の 1 例は投与開始前 1 日に比べ 4 段階高い菌数、1 例は 4 段階低い菌数、6 例は同台か類似の菌数、平均は  $1.0 \times 10^8$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数に類似し、*Micrococcus* sp. は 1 例のみが  $8.0 \times 10^2$  cells/g を呈した。*Candida* sp. は投与開始前 1 日に分離された 5 例中 4 例と他 3 例が  $7.0 \times 10^2 \sim 4.0 \times 10^6$  cells/g を示し、前者の 4 例中 2 例は投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 段階高く、2 例は同台か類似、平均は  $4.1 \times 10^5$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数と同台であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $1.6 \times 10^9 \sim 1.1 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始前 1 日と同台か類似の菌数、平均は  $5.1 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前 1 日と同台の菌数を呈し、*C. difficile* は検出されなかつ

た。総嫌気性菌数は全例が  $3.1 \times 10^9 \sim 1.3 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、すべてが投与開始前の菌数と同台か類似、平均は  $8.5 \times 10^9$  cells/g で投与開始前 1 日の平均菌数に類似した (Table 18, Fig. 4)。

#### e) 投与終了 3 日後

投与終了 1 日後と同じく *Enterobacteriaceae* とその他のグラム陰性桿菌は全例から分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に検出された 8 例中 2 例から検出され、各々  $1.0 \times 10^8$ ,  $1.0 \times 10^6$  cells/g で、両者ともに投与開始前 1 日の菌数に比べ 4 段階高く、*Enterococcus* sp. は 1 例から分離されず、他 9 例は  $1.0 \times 10^2 \sim 1.5 \times 10^9$  cells/g 域にあり、この 9 例中 1 例は投与開始前 1 日に比べ 3 段階高い菌数、1 例は 3 段階低い菌数、7 例は同台か類似の菌数を示し、平均  $1.6 \times 10^8$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数に類似し、*Micrococcus* sp. は検出されなかった。*Candida* sp. は投与開始前 1 日に分離された 5 例中 4 例と他の 4 例が  $5.0 \times 10^2 \sim 6.9 \times 10^5$  cells/g を呈し、前者の 4 例中 2 例は投与開始前 1 日の菌数に比べいずれも 2 段階高く、2 例は類似、平均は  $9.8 \times 10^4$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $1.2 \times 10^9 \sim 1.8 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始前 1 日と同台か類似の菌数、平均は  $6.0 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は検出されず、総嫌気性菌は全例が  $2.4 \times 10^9 \sim 1.8 \times 10^{10}$  cells/g 域を示し、いずれも投与開始前 1 日と同台か類似の菌数、平均は  $7.3 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前の平均菌数に類似した (Table 19, Fig. 4)。

#### f) 投与終了 6 日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は 1 例のみから分離され  $1.1 \times 10^6$  cells/g で、投与開始前 1 日は検出されなかった *Klebsiella* sp. が 6 例から分離され、 $1.0 \times 10^2 \sim 1.1 \times 10^4$  cells/g を示し、平均  $3.8 \times 10^3$  cells/g、*Citrobacter* sp. は投与開始前 1 日に検出された 2 例中 1 例と他 1 例が各々  $2.0 \times 10^4$ ,  $1.2 \times 10^5$  cells/g を呈し、前者は投与開始前 1 日と同台の菌数で、*Proteus* sp. と *Serratia* sp. は分離されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると 3 例から検出されず、7 例は  $1.0 \times 10^2 \sim 1.1 \times 10^6$  cells/g 域にあり、この 7 例中 6 例は投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 段階以上低い菌数、1 例は同台の菌数、平均は  $1.2 \times 10^5$  cells/g で、投与開始前の 2 検査日における平均菌数に比べ 2 段階低く、その他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に検出された 8 例中 5 例と他 1 例が  $2.0 \times 10^2 \sim 4.0 \times 10^4$

Table 16 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(1day before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	Mean
Age(y.),Sex	20,M.	20,M.	23,M.	22,M.	22,M.	22,M.	22,M.	23,M.	22,M.	23,M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*2.1×10 <sup>8</sup>	4.2×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>7</sup>	9.0×10 <sup>6</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>	1.9×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	8.0×10 <sup>6</sup>	3.7×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	5.1×10 <sup>7</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.		3.5×10 <sup>4</sup>				1.0×10 <sup>4</sup>			4.5×10 <sup>5</sup>		5.0×10 <sup>4</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.	3.3×10 <sup>5</sup>										3.3×10 <sup>4</sup>
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.	3.3×10 <sup>5</sup>										3.3×10 <sup>4</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	2.1×10 <sup>8</sup>	4.2×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>7</sup>	9.0×10 <sup>6</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>	1.9×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	8.0×10 <sup>6</sup>	3.7×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	5.1×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.		1.0×10 <sup>6</sup>									1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Pseudomonas</i> sp.									2.0×10 <sup>4</sup>		2.0×10 <sup>3</sup>
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.		2.0×10 <sup>4</sup>		8.0×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	1.9×10 <sup>3</sup>	9.0×10 <sup>2</sup>	1.5×10 <sup>4</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	4.4×10 <sup>5</sup>	4.9×10 <sup>5</sup>	8.5×10 <sup>5</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>	2.1×10 <sup>7</sup>	6.4×10 <sup>5</sup>	3.4×10 <sup>7</sup>	3.0×10 <sup>8</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>	3.1×10 <sup>6</sup>	3.7×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.											
<i>Candida</i> sp.	1.0×10 <sup>2</sup>	4.6×10 <sup>3</sup>			1.0×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>				1.0×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	3.4×10 <sup>9</sup>	6.1×10 <sup>9</sup>	5.2×10 <sup>9</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>	2.1×10 <sup>9</sup>	4.3×10 <sup>9</sup>	1.5×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	9.7×10 <sup>9</sup>	8.3×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	1.4×10 <sup>10</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>	1.5×10 <sup>10</sup>	1.9×10 <sup>10</sup>	4.9×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>	1.8×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	2.1×10 <sup>10</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>

\* : cells/g

Table 17 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(4days under administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	Mean
Age(y.),Sex	20,M.	20,M.	23,M.	22,M.	22,M.	22,M.	22,M.	23,M.	22,M.	23,M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>									*2.0×10 <sup>4</sup>		2.0×10 <sup>3</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>									2.0×10 <sup>4</sup>	—	2.0×10 <sup>3</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.					2.0×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>2</sup>		1.0×10 <sup>2</sup>			2.0×10 <sup>5</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	1.2×10 <sup>5</sup>	3.0×10 <sup>2</sup>	5.0×10 <sup>4</sup>		6.0×10 <sup>6</sup>	6.0×10 <sup>4</sup>		3.0×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	2.3×10 <sup>5</sup>	4.1×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.											
<i>Candida</i> sp.	4.0×10 <sup>4</sup>	4.0×10 <sup>4</sup>	3.0×10 <sup>2</sup>	1.4×10 <sup>3</sup>		1.0×10 <sup>6</sup>		6.2×10 <sup>2</sup>	2.0×10 <sup>2</sup>	5.0×10 <sup>2</sup>	1.1×10 <sup>5</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	6.0×10 <sup>9</sup>	1.7×10 <sup>9</sup>	2.0×10 <sup>8</sup>	6.8×10 <sup>9</sup>	7.0×10 <sup>8</sup>	4.1×10 <sup>10</sup>	5.0×10 <sup>9</sup>	3.5×10 <sup>9</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>	8.4×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	7.0×10 <sup>9</sup>	1.7×10 <sup>9</sup>	2.3×10 <sup>9</sup>	6.8×10 <sup>9</sup>	4.2×10 <sup>9</sup>	6.8×10 <sup>10</sup>	8.2×10 <sup>9</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>	1.7×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>

\* : cells/g

Table 18 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(1day after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	
Age(y.),Sex	20,M.	20,M.	23,M.	22,M.	22,M.	22,M.	22,M.	23,M.	22,M.	23,M.	Mean
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>											
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.		*1.0×10 <sup>8</sup>			1.0×10 <sup>6</sup>					1.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>7</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	3.0×10 <sup>4</sup>	6.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>		7.0×10 <sup>8</sup>	4.0×10 <sup>2</sup>		1.0×10 <sup>8</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.										8.0×10 <sup>2</sup>	8.0×10
<i>Candida</i> sp.	1.0×10 <sup>4</sup>	4.9×10 <sup>3</sup>	4.0×10 <sup>6</sup>	7.0×10 <sup>2</sup>		1.2×10 <sup>5</sup>		7.0×10 <sup>2</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>	4.1×10 <sup>5</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	1.1×10 <sup>10</sup>	8.4×10 <sup>9</sup>	2.1×10 <sup>9</sup>	2.8×10 <sup>9</sup>	2.5×10 <sup>9</sup>	3.2×10 <sup>9</sup>	1.6×10 <sup>9</sup>	7.5×10 <sup>9</sup>	5.8×10 <sup>9</sup>	5.6×10 <sup>9</sup>	5.1×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	1.1×10 <sup>10</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	3.1×10 <sup>9</sup>	3.6×10 <sup>9</sup>	6.2×10 <sup>9</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	4.5×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	9.9×10 <sup>9</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	8.5×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

Table 19 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(3days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	
Age(y.),Sex	20,M.	20,M.	23,M.	22,M.	22,M.	22,M.	22,M.	23,M.	22,M.	23,M.	Mean
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>											
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.					*1.0×10 <sup>8</sup>					1.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>7</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	1.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>2</sup>	9.5×10 <sup>3</sup>		6.5×10 <sup>5</sup>	8.1×10 <sup>6</sup>	1.5×10 <sup>9</sup>	2.1×10 <sup>6</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>	1.6×10 <sup>8</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.											
<i>Candida</i> sp.	2.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	6.9×10 <sup>5</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>		2.1×10 <sup>5</sup>	5.0×10 <sup>2</sup>	1.1×10 <sup>3</sup>		1.4×10 <sup>4</sup>	9.8×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	3.3×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>9</sup>	2.2×10 <sup>9</sup>	2.9×10 <sup>9</sup>	1.8×10 <sup>9</sup>	1.8×10 <sup>10</sup>	7.4×10 <sup>9</sup>	6.5×10 <sup>9</sup>	8.8×10 <sup>9</sup>	8.0×10 <sup>9</sup>	6.0×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	6.9×10 <sup>9</sup>	2.4×10 <sup>9</sup>	7.1×10 <sup>9</sup>	2.9×10 <sup>9</sup>	3.4×10 <sup>9</sup>	1.8×10 <sup>10</sup>	7.4×10 <sup>9</sup>	6.9×10 <sup>9</sup>	9.8×10 <sup>9</sup>	8.0×10 <sup>9</sup>	7.3×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

cells/g で、前者の 5 例中 1 例は投与開始前に比べ 2 段階高い菌数、1 例は 3 段階低い菌数、3 例は同台か類似の菌数を示し、平均は  $8.5 \times 10^3$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数に類似、*Enterococcus* sp. は全例が  $1.0 \times 10^4 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 例が 2 段階高く、1 例が 2 段階低く、7 例が同台か類似し、平均は  $2.4 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前の平均菌数と同台を呈し、*Micrococcus* sp. は検出されなかった。*Candida* sp. は投与開始前 1 日に分離された 5 例中 4 例と他の 4 例が  $2.0 \times 10^2 \sim 3.0 \times 10^4$  cells/g を示し、前者の 4 例中 1 例は投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 段階高く、1 例が 2 段階低く、2 例が類似し、平均は  $1.0 \times 10^4$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $8.0 \times 10^6 \sim 8.9 \times 10^9$  cells/g 域にあり、1 例が投与開始前 5 日と投与開始前 1 日の菌数に比べ 3 段階か 2 段階低く、9 例は同台か類似、平均は  $3.8 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数と同台を呈し、*C. difficile* は分離されなかった。総嫌気性菌数は全例が  $3.7 \times 10^9 \sim 1.9 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始前 1 日の菌数と同台か類似、平均は  $1.2 \times 10^{10}$  cells/g を示し、投与開始前 1 日の平均と同じオーダーの菌数であった (Table 20, Fig. 4)。

### g) 投与終了 10 日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が  $1.0 \times 10^4 \sim 1.2 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始前 1 日に比べ 1 例が 2 段階高い菌数、3 例が 2 段階以上低い菌数、6 例が同台か類似の菌数を示し、平均は  $2.7 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数と同台であった。投与開始前 1 日には検出されなかった *Klebsiella* sp. は 4 例が  $9.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g を呈し、*Citrobacter* sp. は投与開始前 1 日に分離された 3 例中 1 例と他 3 例が  $5.0 \times 10^3 \sim 8.0 \times 10^4$  cells/g で、前者の 1 例は投与開始前 1 日に比べ 2 段階低い菌数、*Enterobacter* sp. は 3 例が  $4.9 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/g を示し、*Hafnia* sp. が 1 例のみから  $2.0 \times 10^5$  cells/g 検出された。*Enterobacteriaceae* 全体でみるとすべてが  $1.0 \times 10^4 \sim 1.2 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 例が 2 段階高く、3 例が 2 段階以上低く、5 例が同台か類似、平均は  $3.7 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均と同じオーダーの菌数で、その他のグラム陰性桿菌は *Acinetobacter* sp. 1 例のみから  $2.0 \times 10^6$  cells/g 分離された。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に検出された 8 例中 6 例と他 1 例が  $4.9 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g を呈し、前者の 6 例中 2 例は投与開始前 1 日に比べ 4 段階高い菌数、1 例が 2 段階低い菌数、3 例が同

Table 20 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3) (6days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	
Age(y),Sex	20.M.	20.M.	23.M.	22.M.	22.M.	22.M.	22.M.	23.M.	22.M.	23.M.	Mean
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>						* $1.1 \times 10^5$					$1.1 \times 10^5$
<i>Klebsiella</i> sp.	$3.0 \times 10^2$	$8.0 \times 10^3$	$1.0 \times 10^2$	$1.1 \times 10^4$		$8.9 \times 10^3$			$1.0 \times 10^4$		$3.8 \times 10^3$
<i>Citrobacter</i> sp.						$2.0 \times 10^4$	$1.2 \times 10^5$				$1.4 \times 10^4$
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>	$3.0 \times 10^2$	$8.0 \times 10^3$	$1.0 \times 10^2$	$1.1 \times 10^4$		$1.1 \times 10^6$	$1.2 \times 10^5$		$1.0 \times 10^4$		$1.2 \times 10^5$
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.	$4.0 \times 10^2$			$2.0 \times 10^2$		$3.6 \times 10^3$	$5.0 \times 10^2$		$4.0 \times 10^4$	$4.0 \times 10^4$	$8.5 \times 10^3$
<i>Enterococcus</i> sp.	$3.0 \times 10^4$	$5.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^4$	$1.1 \times 10^6$	$1.1 \times 10^7$	$1.5 \times 10^7$	$4.3 \times 10^6$	$2.0 \times 10^8$	$6.0 \times 10^4$	$2.4 \times 10^6$	$2.4 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> sp.											
<i>Candida</i> sp.	$3.0 \times 10^4$	$3.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^2$	$2.0 \times 10^2$		$3.0 \times 10^4$	$1.9 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$		$2.6 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$
<i>Bacteroides</i> sp.	$7.1 \times 10^9$	$8.9 \times 10^9$	$4.7 \times 10^9$	$8.0 \times 10^6$	$1.5 \times 10^9$	$2.5 \times 10^9$	$2.7 \times 10^9$	$2.0 \times 10^9$	$4.1 \times 10^9$	$4.1 \times 10^9$	$3.8 \times 10^9$
Total anaerobes	$1.5 \times 10^{10}$	$8.9 \times 10^9$	$1.9 \times 10^{10}$	$3.7 \times 10^9$	$1.8 \times 10^{10}$	$1.8 \times 10^{10}$	$9.8 \times 10^9$	$1.1 \times 10^{10}$	$1.1 \times 10^{10}$	$6.1 \times 10^9$	$1.2 \times 10^{10}$

\* : cells/g

台か類似の菌数、平均は $3.0 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数に比べ3段階高かったが、投与開始前5日の平均菌数とは同台であった。*Enterococcus* sp.は全例が $2.0 \times 10^5 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、投与開始前1日に比べ4例が2段階以上高い菌数、6例が同台か類似の菌数、平均は $5.9 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台で、*Micrococcus* sp.1例のみから $2.0 \times 10^8$  cells/g分離された。*Candida* sp.は投与開始前1日に検出された5例中4例と他4例が $1.0 \times 10^2 \sim 2.2 \times 10^5$  cells/gで、前者の4例中1例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階高く、3例は類似、平均は $2.7 \times 10^4$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $5.0 \times 10^6 \sim 5.5 \times 10^9$  cells/g域にあり、2例が投与開始前1日の菌数に比べ2段階以上低かったが、投与開始前5日の菌数と比べると1例は類似、1例は4段階低く、他8例は同台か類似、平均 $2.1 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は分離されなかった。総嫌気性菌数は全例が $4.0 \times 10^9 \sim 4.6 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、すべてが投与開始前1日の菌数と同台か類似、平均は $1.3 \times 10^{10}$  cells/gで、投与開始前1日の平均と同じオーダーの菌数を示した (Table 21, Fig. 4)。

## (2) 一部糞便

## a) 投与開始前5日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が $3.5 \times 10^5 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、平均 $6.1 \times 10^7$  cells/g、*Klebsiella* sp. は8例から分離されず、2例がいずれも $2.0 \times 10^6$  cells/g、*Citrobacter* sp. は7例から検出されず、3例が $1.3 \times 10^4 \sim 1.3 \times 10^7$  cells/g、*Enterobacter* sp. は2例のみが各々 $1.2 \times 10^4$ 、 $1.0 \times 10^6$  cells/g、*Proteus* sp. も2例がそれぞれ $1.0 \times 10^8$ 、 $9.9 \times 10^5$  cells/gを示し、*Enterobacteriaceae* 全体でみるとすべてが $1.3 \times 10^6 \sim 2.1 \times 10^8$  cells/g域にあり、平均 $7.3 \times 10^7$  cells/gで、その他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は6例から検出されず、4例が $2.0 \times 10^4 \sim 2.2 \times 10^7$  cells/g、*Enterococcus* sp. は全例が $2.0 \times 10^4 \sim 4.4 \times 10^7$  cells/g域にあり、平均 $7.1 \times 10^6$  cells/gで、*Micrococcus* sp. は1例のみが $9.0 \times 10^4$  cells/gを呈した。*Candida* sp. は4例から分離されず、他6例は $6.6 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/g、平均 $1.0 \times 10^5$  cells/gであった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $3.0 \times 10^8 \sim 1.9 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、平均 $5.1 \times 10^9$  cells/gで、*C. difficile* は検出されず、総嫌気性菌数は全例が $9.0 \times 10^8 \sim$

Table 21 Bacterial flora in total feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3) (10days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	
Age(y),Sex	20.M.	20.M.	23.M.	22.M.	22.M.	22.M.	22.M.	23.M.	22.M.	23.M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	* $1.0 \times 10^7$	$1.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^4$	$1.7 \times 10^7$	$2.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	$3.0 \times 10^6$	$9.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^8$	$3.0 \times 10^6$	$2.7 \times 10^7$
<i>Klebsiella</i> sp.	$1.0 \times 10^6$			$8.3 \times 10^5$		$1.0 \times 10^8$	$9.0 \times 10^4$				$1.0 \times 10^7$
<i>Citrobacter</i> sp.	$1.0 \times 10^4$			$8.0 \times 10^4$					$5.0 \times 10^3$	$6.0 \times 10^4$	$1.6 \times 10^4$
<i>Enterobacter</i> sp.		$4.9 \times 10^2$			$3.0 \times 10^4$					$1.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^5$
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.					$2.0 \times 10^5$						$2.0 \times 10^4$
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.1 \times 10^7$	$1.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^4$	$1.8 \times 10^7$	$2.2 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$	$3.1 \times 10^6$	$9.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^8$	$4.1 \times 10^6$	$3.7 \times 10^7$
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.	$2.0 \times 10^6$										$2.0 \times 10^5$
<i>Staphylococcus</i> sp.		$4.9 \times 10^2$	$1.0 \times 10^4$		$7.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^8$	$1.7 \times 10^5$	$1.0 \times 10^8$	$5.0 \times 10^4$		$3.0 \times 10^7$
<i>Enterococcus</i> sp.	$2.0 \times 10^5$	$1.1 \times 10^7$	$7.1 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	$3.5 \times 10^7$	$1.1 \times 10^8$	$7.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^8$	$2.0 \times 10^6$	$3.0 \times 10^8$	$5.9 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> sp.						$2.0 \times 10^8$					$2.0 \times 10^7$
<i>Candida</i> sp.	$2.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^2$	$1.0 \times 10^2$		$2.2 \times 10^5$	$1.2 \times 10^4$		$1.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^3$	$2.7 \times 10^4$
<i>Bacteroides</i> sp.	$1.0 \times 10^8$	$2.9 \times 10^9$	$1.7 \times 10^8$	$5.0 \times 10^6$	$9.0 \times 10^8$	$5.5 \times 10^9$	$9.0 \times 10^8$	$3.8 \times 10^9$	$3.0 \times 10^9$	$3.9 \times 10^9$	$2.1 \times 10^9$
Total anaerobes	$9.2 \times 10^9$	$8.6 \times 10^9$	$4.6 \times 10^{10}$	$9.8 \times 10^9$	$9.0 \times 10^9$	$1.4 \times 10^{10}$	$4.0 \times 10^9$	$1.3 \times 10^{10}$	$7.8 \times 10^9$	$9.5 \times 10^9$	$1.3 \times 10^{10}$

\* : cells/g

$3.9 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、平均  $9.9 \times 10^9$  cells/g で、全糞便と類似の傾向にあった (Table 22, Fig. 5)。

#### b) 投与開始前 1 日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が  $1.0 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始前 5 日に比べ 1 例が 3 段階低い菌数、9 例が同台か類似の菌数、平均は  $5.7 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前 5 日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は投与開始前 5 日に分離された 2 例中 1 例と他の 1 例が各々  $2.0 \times 10^4$ ,  $6.0 \times 10^4$  cells/g で、前者の 1 例は投与開始前 5 日の菌数に比べ 2 段階低く、*Citrobacter* sp. は投与開始前 5 日に検出された 3 例中 2 例と他 3 例が  $5.0 \times 10^3 \sim 3.0 \times 10^6$  cells/g で、前者の 2 例は投与開始前 5 日の菌数と同台か類似、*Enterobacter* sp. は分離されず、*Proteus* sp. は投与開始前 5 日に検出された 2 例中 1 例のみが  $6.6 \times 10^2$  cells/g で、この 1 例は投与開始前 5 日に比べ 3 段階低い菌数であった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $1.0 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始前 5 日に比べ 1 例が 3 段階低い菌数、9 例が同台か類似の菌数、平均は  $5.8 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前 5 日の平均と同じオーダーの菌数で、その他のグラム陰性桿菌は *Pseudomonas* sp. が 1 例のみから  $1.4 \times 10^4$  cells/g 分離された。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 5 日に検出された 4 例中 2 例と他 5 例が  $3.3 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells/g を示し、前者の 2 例は投与開始前 5 日の菌数と同台か類似、平均  $1.1 \times 10^5$  cells/g であった。*Enterococcus* sp. は全例が  $2.6 \times 10^3 \sim 8.2 \times 10^7$  cells/g 域にあり、投与開始前 5 日に比べ 2 例が 2 段階高い菌数、1 例が 4 段階低い菌数、7 例が同台か類似の菌数、平均は  $1.4 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前 5 日の平均菌数に類似、*Micrococcus* sp. は投与開始前 5 日に分離された 1 例とは異なった 2 例が各々  $4.0 \times 10^4$ ,  $1.1 \times 10^5$  cells/g を呈した。*Candida* sp. は投与開始前 5 日に検出された 6 例中 3 例と他 1 例が  $3.3 \times 10^2 \sim 1.2 \times 10^4$  cells/g で、前者の 3 例中 1 例は投与開始前 5 日に比べ 3 段階低い菌数、2 例は同台か類似の菌数であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $2.0 \times 10^7 \sim 9.4 \times 10^9$  cells/g 域にあり、投与開始前 5 日に比べ 1 例が 2 段階低い菌数、9 例が同台か類似の菌数、平均は  $4.0 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前 5 日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は分離されなかった。総嫌気性菌数は全例がすべて  $1.7 \times 10^9 \sim 3.4 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始前 5 日の菌数に比べ 1 例が 2 段階高い菌数、9 例が同台か類似の菌数、平均は  $1.2 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始前 5 日の平均菌数に類似し、全糞便と同様の傾向を示した (Table 23, Fig. 5)。

#### c) 投与開始 4 日後

*Enterobacteriaceae* とその他のグラム陰性桿菌は全例から分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に検出された 7 例中 2 例と他 1 例が  $1.0 \times 10^4 \sim 7.0 \times 10^4$  cells/g を示し、前者の 2 例はいずれも投与開始前 1 日の菌数に類似、*Enterococcus* sp. は 2 例から分離されず、他の 8 例は  $3.3 \times 10^2 \sim 6.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、この 8 例中 4 例は投与開始前 1 日に比べ 2 段階以上低い菌数、4 例は同台か類似の菌数、平均は  $6.1 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数と同台で、*Micrococcus* sp. は投与開始前 1 日に検出された 2 例中 1 例のみが  $2.3 \times 10^5$  cells/g を呈し、投与開始前 1 日の菌数と同台であった。*Candida* sp. は投与開始前 1 日に分離された 4 例中 3 例と他 1 例が  $3.3 \times 10^2 \sim 2.4 \times 10^5$  cells/g を示し、前者の 3 例はいずれも投与開始前 1 日の菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $3.0 \times 10^8 \sim 1.6 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始前に比べ 1 例が 2 段階高い菌数であったが、投与開始前 5 日とは同台の菌数を呈し、他 9 例は投与開始 1 日の菌数と同台か類似、平均は  $4.8 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数は全例が  $5.0 \times 10^8 \sim 2.8 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始前 1 日に比べ 1 例が 2 段階低い菌数を示したが、投与開始前 5 日とは類似の菌数で、他 9 例は投与開始前 1 日の菌数と同台か類似、平均は  $7.6 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数に類似し、全糞便と同様の傾向を呈した (Table 24, Fig. 5)。

#### d) 投与終了 1 日後

全糞便の投与終了 1 日後および一部糞便の投与開始前 4 日後と同じく全例から *Enterobacteriaceae* とその他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前 1 日に検出された 1 例のみが  $1.7 \times 10^3$  cells/g を示し、この 1 例は投与開始前 1 日の菌数に類似、*Enterococcus* sp. は 2 例から分離されず、他 8 例は  $6.6 \times 10^2 \sim 7.0 \times 10^6$  cells/g 域にあり、この 8 例中 4 例は投与開始前 1 日に比べ 2 段階以上低い菌数、4 例は類似の菌数を示し、平均は  $2.1 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前 1 日の平均菌数と同台で、*Micrococcus* sp. は検出されなかった。*Candida* sp. は投与開始前 1 日に分離された 4 例中 3 例と他 1 例が  $3.3 \times 10^2 \sim 8.0 \times 10^4$  cells/g で、前者の 3 例中 1 例は投与開始前 1 日の菌数に比べ 2 段階高く、2 例は同台を呈し、平均は  $1.2 \times 10^4$  cells/g で、投与開始前 5 日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が  $5.0 \times 10^8 \sim 1.6 \times$

Table 22 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(5days before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A. K.	S. N.	K. T.	T. K.	T. O.	M. K.	T. N.	K. K.	K. N.	A. K.	Mean
Age(y.),Sex	20, M.	20, M.	23, M.	22, M.	22, M.	22, M.	22, M.	23, M.	22, M.	23, M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*1.0×10 <sup>8</sup>	3.5×10 <sup>5</sup>	8.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	2.0×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>	6.1×10 <sup>7</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.					2.0×10 <sup>6</sup>					2.0×10 <sup>6</sup>	4.0×10 <sup>5</sup>
<i>Citrobacter</i> sp.	1.3×10 <sup>4</sup>					1.3×10 <sup>7</sup>		1.0×10 <sup>6</sup>			1.4×10 <sup>6</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.	1.2×10 <sup>4</sup>					1.0×10 <sup>6</sup>					1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Proteus</i> sp.	1.0×10 <sup>8</sup>	9.9×10 <sup>5</sup>									1.0×10 <sup>7</sup>
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>	2.0×10 <sup>8</sup>	1.3×10 <sup>6</sup>	8.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	2.1×10 <sup>8</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	4.0×10 <sup>6</sup>	7.3×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.		4.0×10 <sup>4</sup>			5.0×10 <sup>4</sup>				2.2×10 <sup>7</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	2.2×10 <sup>6</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	1.9×10 <sup>5</sup>	4.4×10 <sup>7</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	1.6×10 <sup>7</sup>	1.9×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	9.0×10 <sup>6</sup>	5.0×10 <sup>4</sup>	6.6×10 <sup>5</sup>	7.1×10 <sup>6</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.					9.0×10 <sup>4</sup>						9.0×10 <sup>3</sup>
<i>Candida</i> sp.	6.3×10 <sup>3</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>		6.6×10 <sup>2</sup>		2.0×10 <sup>4</sup>			3.6×10 <sup>3</sup>	6.6×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	3.0×10 <sup>8</sup>	5.0×10 <sup>9</sup>	3.7×10 <sup>9</sup>	1.9×10 <sup>10</sup>	3.0×10 <sup>8</sup>	1.4×10 <sup>9</sup>	2.7×10 <sup>9</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>	8.2×10 <sup>9</sup>	2.3×10 <sup>9</sup>	5.1×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	9.0×10 <sup>8</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>	5.5×10 <sup>9</sup>	3.9×10 <sup>10</sup>	4.4×10 <sup>9</sup>	2.5×10 <sup>9</sup>	7.0×10 <sup>9</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>	1.6×10 <sup>10</sup>	4.7×10 <sup>9</sup>	9.9×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

Fig. 5 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered  
BAY o 9867 (200mg × 3, 5days) (N = 10)

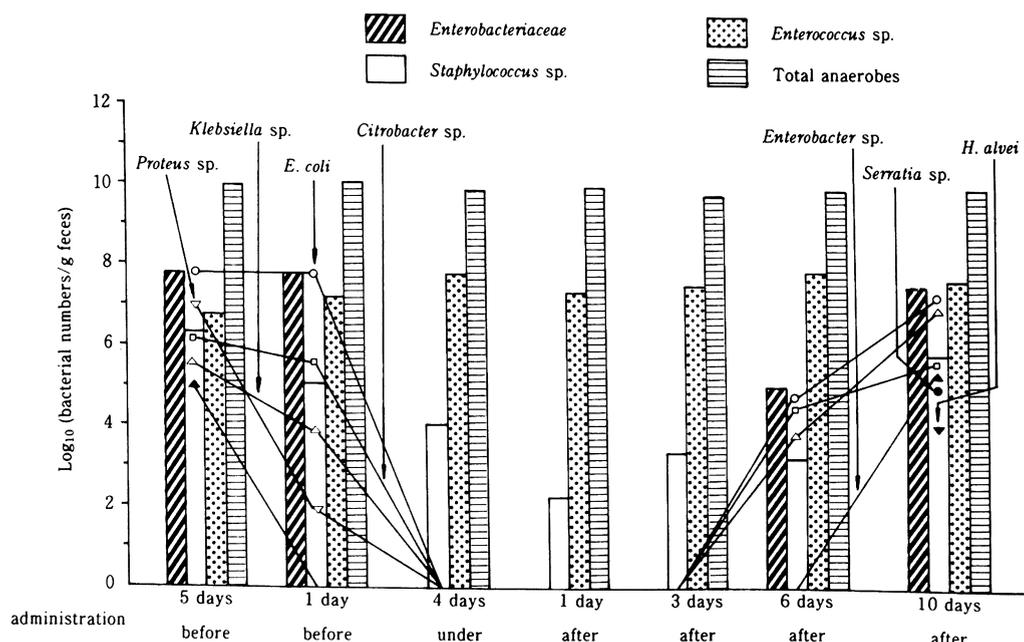


Table 23 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(1day before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	Mean
Age(y.)Sex	20.M.	20.M.	23.M.	22.M.	22.M.	22.M.	22.M.	23.M.	22.M.	23.M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*3.1×10 <sup>8</sup>	2.4×10 <sup>6</sup>	3.3×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	1.8×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>7</sup>	7.0×10 <sup>6</sup>	8.5×10 <sup>7</sup>	8.0×10 <sup>6</sup>	
<i>Klebsiella</i> sp.								6.0×10 <sup>4</sup>		2.0×10 <sup>4</sup>	8.0×10 <sup>3</sup>
<i>Citrobacter</i> sp.	2.0×10 <sup>4</sup>	5.0×10 <sup>3</sup>						1.4×10 <sup>5</sup>	2.1×10 <sup>5</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	3.4×10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.		6.6×10 <sup>2</sup>									6.6×10
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>	3.1×10 <sup>8</sup>	2.4×10 <sup>6</sup>	3.3×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	1.8×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>7</sup>	7.2×10 <sup>6</sup>	8.5×10 <sup>7</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>	5.8×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.									1.4×10 <sup>4</sup>		1.4×10 <sup>3</sup>
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.	1.0×10 <sup>6</sup>	2.3×10 <sup>3</sup>	5.0×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>3</sup>	6.0×10 <sup>4</sup>	3.3×10 <sup>2</sup>	5.6×10 <sup>3</sup>				1.1×10 <sup>5</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	2.0×10 <sup>6</sup>	4.0×10 <sup>3</sup>	6.5×10 <sup>5</sup>	2.6×10 <sup>3</sup>	2.3×10 <sup>7</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>	7.0×10 <sup>6</sup>	8.2×10 <sup>7</sup>	4.1×10 <sup>6</sup>	8.1×10 <sup>6</sup>	1.4×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.								4.0×10 <sup>4</sup>		1.1×10 <sup>5</sup>	1.5×10 <sup>4</sup>
<i>Candida</i> sp.	3.3×10 <sup>2</sup>	1.3×10 <sup>3</sup>				1.2×10 <sup>4</sup>	3.3×10 <sup>2</sup>				1.4×10 <sup>3</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	3.4×10 <sup>9</sup>	8.0×10 <sup>8</sup>	7.7×10 <sup>9</sup>	9.4×10 <sup>9</sup>	1.9×10 <sup>9</sup>	2.3×10 <sup>9</sup>	7.7×10 <sup>9</sup>	2.0×10 <sup>7</sup>	2.0×10 <sup>9</sup>	5.1×10 <sup>9</sup>	4.0×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	1.6×10 <sup>10</sup>	4.2×10 <sup>9</sup>	1.4×10 <sup>10</sup>	1.6×10 <sup>10</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	4.3×10 <sup>9</sup>	7.7×10 <sup>9</sup>	1.7×10 <sup>9</sup>	3.4×10 <sup>10</sup>	8.6×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>

\* : cells/g

Table 24 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(4days under administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	Mean
Age(y.)Sex	20.M.	20.M.	23.M.	22.M.	22.M.	22.M.	22.M.	23.M.	22.M.	23.M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>											
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.		*4.0×10 <sup>4</sup>					1.0×10 <sup>4</sup>	7.0×10 <sup>4</sup>			1.2×10 <sup>4</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	2.0×10 <sup>6</sup>		6.6×10 <sup>2</sup>		4.0×10 <sup>6</sup>	6.6×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	6.0×10 <sup>8</sup>	3.3×10 <sup>2</sup>	3.2×10 <sup>5</sup>	6.1×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.										2.3×10 <sup>5</sup>	2.3×10 <sup>4</sup>
<i>Candida</i> sp.	7.9×10 <sup>3</sup>	6.0×10 <sup>4</sup>		3.3×10 <sup>2</sup>		2.4×10 <sup>5</sup>					3.1×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	4.0×10 <sup>9</sup>	7.0×10 <sup>9</sup>	5.0×10 <sup>8</sup>	5.4×10 <sup>9</sup>	4.0×10 <sup>8</sup>	3.0×10 <sup>8</sup>	5.8×10 <sup>9</sup>	3.4×10 <sup>9</sup>	5.1×10 <sup>9</sup>	1.6×10 <sup>10</sup>	4.8×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	4.0×10 <sup>9</sup>	7.0×10 <sup>9</sup>	5.0×10 <sup>8</sup>	5.6×10 <sup>9</sup>	2.1×10 <sup>9</sup>	2.5×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	7.4×10 <sup>9</sup>	6.6×10 <sup>9</sup>	2.8×10 <sup>10</sup>	7.6×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

$10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始前1日に比べ2例がいずれも2段階高い菌数を示したが、投与開始前5日の菌数とは同台か類似、平均は $5.2 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台で、*C. difficile*は検出されなかった。総嫌気性菌数は全例が $2.5 \times 10^9 \sim 1.7 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始前1日の菌数と同台か類似、平均は $8.8 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数に類似し、全糞便と同様の傾向にあった (Table 25, Fig. 5)。

e) 投与終了3日後

全糞便の投与終了1, 3日後、および一部糞便の投与開始4日後、投与終了1日後と同じく、全例から *Enterobacteriaceae* とグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に検出された8例中3例と他1例に分離され、 $9.9 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^4$  cells/gで、前者の3例中1例は投与開始前の菌数に比べ4段階低く、2例は同台か類似、*Enterococcus* sp. は全例が $1.4 \times 10^4 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始前1日の菌数に比べ1例が2段階高く、2例が2段階以上低く、7例が同台か類似、平均は $3.3 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台を示し、*Micrococcus* sp. は分離されなかった。*Candida* sp. は投与開始前1日に検出された4例中3例と他5例が $9.9 \times 10^2$

$\sim 4.1 \times 10^5$  cells/gを呈し、前者の3例中1例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階高く、2例は同台か類似、平均は $9.0 \times 10^4$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数とはほぼ同台であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $3.3 \times 10^5 \sim 1.7 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始前1日に比べ2例が2段階高い菌数であったが、投与開始前5日の菌数とは類似、2例が投与開始前1日の菌数に比べ4段階低く、投与開始前5日の菌数と比べても同様で、平均は $4.5 \times 10^9$  cells/gを示し、投与開始前1日の平均菌数と同台、*C. difficile* は分離されなかった。総嫌気性菌数は全例が $3.7 \times 10^5 \sim 1.7 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、2例が投与開始前1日の菌数に比べ4段階以上低く、この2例は投与開始前5日の菌数と比べても同様で、平均は $6.0 \times 10^9$  cells/gを呈し、投与開始前1日の平均菌数に類似し、全糞便と同様の傾向を示した (Table 26, Fig. 5)。

f) 投与終了6日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は1例のみが $6.1 \times 10^5$  cells/gを示し、この1例は投与開始前1日の菌数と同台、*Klebsiella* sp. は投与開始前1日とは異なった4例から分離され、 $3.3 \times 10^2 \sim 2.8 \times 10^4$  cells/g、*Citrobacter* sp. は投与開始前1日に検出された5例中1例と他2例が $6.6 \times 10^2 \sim 3.5 \times 10^5$  cells/gで、前者の1例は投与開

Table 25 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg $\times$ 3) (1 day before administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	Mean
Age(y.),Sex	20,M.	20,M.	23,M.	22,M.	22,M.	22,M.	22,M.	23,M.	22,M.	23,M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>											
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.						$*1.7 \times 10^3$					$1.7 \times 10^2$
<i>Enterococcus</i> sp.	$1.0 \times 10^4$	$4.5 \times 10^4$	$2.2 \times 10^4$		$7.0 \times 10^6$		$9.9 \times 10^2$	$2.0 \times 10^8$	$6.6 \times 10^2$	$1.0 \times 10^4$	$2.1 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> sp.											
<i>Candida</i> sp.	$3.0 \times 10^4$	$4.0 \times 10^3$		$3.3 \times 10^2$		$8.0 \times 10^4$				$1.0 \times 10^4$	$1.2 \times 10^4$
<i>Bacteroides</i> sp.	$4.1 \times 10^9$	$1.6 \times 10^{10}$	$5.0 \times 10^8$	$1.6 \times 10^9$	$3.3 \times 10^9$	$3.9 \times 10^9$	$2.3 \times 10^9$	$4.1 \times 10^9$	$7.5 \times 10^9$	$8.2 \times 10^9$	$5.2 \times 10^9$
Total anaerobes	$4.1 \times 10^9$	$1.7 \times 10^{10}$	$4.6 \times 10^9$	$2.5 \times 10^9$	$7.9 \times 10^9$	$1.5 \times 10^{10}$	$7.2 \times 10^9$	$9.2 \times 10^9$	$9.7 \times 10^9$	$1.1 \times 10^{10}$	$8.8 \times 10^9$

\* : cells/g

Table 26 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(3days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	
Age(y.),Sex	20.M.	20.M.	23.M.	22.M.	22.M.	22.M.	22.M.	23.M.	22.M.	23.M.	Mean
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>											
<i>Klebsiella</i> sp.											
<i>Citrobacter</i> sp.											
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>											
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.	*9.9×10 <sup>2</sup>	1.7×10 <sup>3</sup>	5.9×10 <sup>3</sup>							1.0×10 <sup>4</sup>	1.9×10 <sup>3</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	1.5×10 <sup>5</sup>	1.7×10 <sup>5</sup>	4.2×10 <sup>4</sup>	1.7×10 <sup>3</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>	1.4×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>7</sup>	3.0×10 <sup>8</sup>	7.0×10 <sup>4</sup>	1.4×10 <sup>6</sup>	3.3×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.											
<i>Candida</i> sp.	1.0×10 <sup>4</sup>	7.0×10 <sup>4</sup>	4.0×10 <sup>5</sup>	9.9×10 <sup>2</sup>		4.1×10 <sup>5</sup>		9.9×10 <sup>2</sup>	1.3×10 <sup>3</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	9.0×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	8.0×10 <sup>9</sup>	1.7×10 <sup>10</sup>	1.8×10 <sup>9</sup>	6.6×10 <sup>9</sup>	1.3×10 <sup>9</sup>	4.6×10 <sup>9</sup>	2.4×10 <sup>9</sup>	2.8×10 <sup>9</sup>	3.3×10 <sup>5</sup>	3.7×10 <sup>5</sup>	4.5×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	1.3×10 <sup>10</sup>	1.7×10 <sup>10</sup>	5.3×10 <sup>9</sup>	8.2×10 <sup>9</sup>	5.6×10 <sup>9</sup>	4.7×10 <sup>9</sup>	2.9×10 <sup>9</sup>	2.8×10 <sup>9</sup>	3.8×10 <sup>5</sup>	3.7×10 <sup>5</sup>	6.0×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

始前1日の菌数に比べ4段階低く、*Enterobacteriaceae*全体でみると4例から分離されず、6例が $3.3 \times 10^2 \sim 6.4 \times 10^5$  cells/g域にあり、この例は投与開始前1日の菌数に比べ5例が2段階以上低く、1例が同台で、平均は $1.0 \times 10^5$  cells/gを示し、投与開始前の2検査日における平均菌数に比べ2段階低く、その他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に検出された7例中2例と他1例が $6.6 \times 10^2 \sim 1.2 \times 10^4$  cells/gを呈し、前者の2例中1例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階高く、1例は同台で、*Micrococcus* sp. は分離されなかった。*Candida* sp. は投与開始前1日に検出された4例中3例と他1例が $9.9 \times 10^2 \sim 5.0 \times 10^4$  cells/gを呈し、前者の3例中1例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階高く、2例は同台か類似、平均は $1.1 \times 10^4$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数とはほぼ同台であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $5.0 \times 10^7 \sim 9.8 \times 10^9$  cells/g域にあり、1例が投与開始前の2検査日の菌数に比べ2段階高く、1例が2段階低く、他8例は同台か類似、平均は $3.5 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は分離されなかった。総嫌気性菌数は全例が $1.3 \times 10^9 \sim 1.6 \times 10^{10}$  cells/g域にあ

り、投与開始前1日の菌数と同台か類似、平均は $9.1 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数に類似し、全糞便と同様の傾向にあった (Table 27, Fig. 5)。

#### g) 投与終了10日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は7例から分離され、この7例は投与開始前1日に比べ1例が2段階低い菌数、6例が同台か類似の菌数を示し、平均 $2.0 \times 10^7$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は投与開始前1日に検出された1例と他4例が $1.8 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/gを呈し、前者の1例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階高く、平均 $1.1 \times 10^7$  cells/gであった。*Citrobacter* sp. は投与開始前1日に分離された5例中1例と他3例が $4.0 \times 10^4 \sim 3.0 \times 10^6$  cells/gを示し、前者の1例は投与開始前1日の菌数と同台、*Enterobacter* sp. は投与開始前1日に検出された例とは異なった2例が各々 $7.0 \times 10^4$ 、 $2.0 \times 10^6$  cells/gを呈し、*Hafnia* sp. と *Serratia* sp. が各1例のみからそれぞれ $1.0 \times 10^5$ 、 $1.0 \times 10^6$  cells/g分離された。*Enterobacteriaceae* 全体でみるとすべてが $4.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、投与開始前1日に比べ1例が3段階高い菌数、2例が2段階以上低い菌数、7例が類似の菌数、平均は $3.1 \times 10^7$  cells/gを示し、投与開始前1日の平均と同じオーダーの菌数、その他のグラム陰性桿菌は検出されなかった。

Table 27 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(6days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	Mean
Age(y.),Sex	20,M.	20,M.	23,M.	22,M.	22,M.	22,M.	22,M.	23,M.	22,M.	23,M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>						*6.1×10 <sup>5</sup>					6.1×10 <sup>4</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.	3.3×10 <sup>2</sup>	2.8×10 <sup>4</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>		2.0×10 <sup>4</sup>					5.8×10 <sup>3</sup>
<i>Citrobacter</i> sp.						1.0×10 <sup>4</sup>	3.5×10 <sup>5</sup>			6.6×10 <sup>2</sup>	3.6×10 <sup>4</sup>
<i>Enterobacter</i> sp.											
<i>Proteus</i> sp.											
<i>Hafnia</i> sp.											
<i>Serratia</i> sp.											
<i>Enterobacteriaceae</i>	3.3×10 <sup>2</sup>	2.8×10 <sup>4</sup>		1.0×10 <sup>4</sup>		6.4×10 <sup>5</sup>	3.5×10 <sup>5</sup>			6.6×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Plesiomonas</i> sp.											
<i>Pseudomonas</i> sp.											
<i>Acinetobacter</i> sp.											
<i>Staphylococcus</i> sp.		2.6×10 <sup>3</sup>				1.2×10 <sup>4</sup>		6.6×10 <sup>2</sup>			1.5×10 <sup>3</sup>
<i>Enterococcus</i> sp.	3.0×10 <sup>4</sup>	2.3×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	8.0×10 <sup>6</sup>	6.0×10 <sup>6</sup>	7.1×10 <sup>6</sup>	7.0×10 <sup>8</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>	4.6×10 <sup>6</sup>	7.3×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus</i> sp.											
<i>Candida</i> sp.	1.0×10 <sup>4</sup>	5.0×10 <sup>4</sup>			9.9×10 <sup>2</sup>	5.0×10 <sup>4</sup>				2.0×10 <sup>3</sup>	1.1×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides</i> sp.	7.2×10 <sup>8</sup>	9.8×10 <sup>9</sup>	5.0×10 <sup>7</sup>	7.0×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>9</sup>	4.2×10 <sup>9</sup>	4.8×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>9</sup>	2.9×10 <sup>9</sup>	2.9×10 <sup>9</sup>	3.5×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	1.3×10 <sup>9</sup>	1.6×10 <sup>10</sup>	4.1×10 <sup>9</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	4.5×10 <sup>9</sup>	1.1×10 <sup>10</sup>	1.6×10 <sup>10</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	6.1×10 <sup>9</sup>	8.2×10 <sup>9</sup>	9.1×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前1日に分離された7例中6例と他1例が $1.7 \times 10^3 \sim 4.0 \times 10^6$  cells/gを呈し、前者の6例中2例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階以上高く、1例が3段階低く、3例が同台か類似、平均は $6.2 \times 10^5$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台であった。*Enterococcus* sp. は全例が $5.0 \times 10^4 \sim 3.0 \times 10^8$  cells/g域にあり、投与開始前1日に比べ3例が2段階以上高い菌数、2例が2段階低い菌数、5例が同台か類似の菌数で、平均は $4.7 \times 10^7$  cells/gを示し、投与開始前1日の平均菌数と同台で、*Micrococcus* sp. は投与開始前1日に分離された例とは異なった1例から $3.0 \times 10^4$  cells/g検出された。*Candida* sp. は投与開始前1日に分離された4例と他2例が $3.3 \times 10^2 \sim 3.2 \times 10^5$  cells/gを呈し、前者の4例はいずれも投与開始前1日の菌数に類似、平均は $3.4 \times 10^4$  cells/gで、投与開始前5日の平均菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全例が $9.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、投与開始前1日の菌数と同台か類似、平均 $4.3 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は検出されなかった。総嫌気性菌数は全例がいずれも $2.8 \times 10^9 \sim 1.7 \times 10^{10}$  cells/g域にあり、すべてが投与開始前1日の菌数と同台か類似、平均は $9.5 \times 10^9$  cells/gで、投与開始前1日の平均菌数

に類似し、全糞便と同様の傾向を示した (Table 28, Fig. 5)。

## 2. 糞便中薬剤濃度

### 1) Bioassay 法

#### (1) 1日量100 mg×3投与例

BAY o 9867 を1日100 mg, 3回, 5日間経口投与し、糞便内細菌叢の変動をみた同じ10例について、投与開始前のチェックとして投与開始前1日に糞便中濃度を測定したが、いずれの例からも *E. coli* Kp で測定できる薬剤は検出限界以下であった。投与開始後の糞便中の測定では投与開始4日後に4例、投与終了1日後に6例が最高濃度を示し、投与開始1日後は $120 \sim 358 \mu\text{g/g}$ 、平均 $222.7 \mu\text{g/g}$ 、投与終了4日後は $41 \sim 351 \mu\text{g/g}$ 、平均 $248.9 \mu\text{g/g}$ を呈し、投与終了1日後が全測定日中平均では最も高濃度で、投与終了3日後は $0.3 \sim 226 \mu\text{g/g}$ 、平均 $42.0 \mu\text{g/g}$ 、投与終了6日後は3例が $1 \sim 13 \mu\text{g/g}$ 、7例が検出限界以下、投与終了10日は1例のみが $1 \mu\text{g/g}$ を示し、長く糞便内に残存したが、この例は投与終了後の測定日以外は排便がなく便秘のためと考えられた (Table 29, Fig. 6)。

#### (2) 1日量200 mg×3投与例

BAY o 9867 を1日200 mg, 3回, 5日間経口投与し、糞便内細菌叢の変動をみた同じ10例について、1日量

Table 28 Bacterial flora in partial feces of healthy volunteers administered BAY o 9867 (200mg×3)  
(10days after administration)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean
Name	A.K.	S.N.	K.T.	T.K.	T.O.	M.K.	T.N.	K.K.	K.N.	A.K.	
Age(y.)Sex	20,M.	20,M.	23,M.	22,M.	22,M.	22,M.	22,M.	23,M.	22,M.	23,M.	
Body weight(kg)	85	53	54	67	55	57	68	65	53	68	
Daily dose(mg)	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	*6.0×10 <sup>6</sup>	6.6×10 <sup>7</sup>		1.0×10 <sup>7</sup>	7.0×10 <sup>6</sup>	4.0×10 <sup>6</sup>		1.0×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>		2.0×10 <sup>7</sup>
<i>Klebsiella sp.</i>	1.8×10 <sup>3</sup>			1.0×10 <sup>6</sup>		1.0×10 <sup>8</sup>	5.0×10 <sup>4</sup>			4.0×10 <sup>6</sup>	1.1×10 <sup>7</sup>
<i>Citrobacter sp.</i>			4.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>			3.0×10 <sup>6</sup>			2.1×10 <sup>6</sup>	6.1×10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacter sp.</i>					7.0×10 <sup>4</sup>					2.0×10 <sup>6</sup>	2.1×10 <sup>5</sup>
<i>Proteus sp.</i>											
<i>Hafnia sp.</i>					1.0×10 <sup>5</sup>						1.0×10 <sup>4</sup>
<i>Serratia sp.</i>									1.0×10 <sup>6</sup>		1.0×10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	6.0×10 <sup>6</sup>	6.6×10 <sup>7</sup>	4.0×10 <sup>4</sup>	1.2×10 <sup>7</sup>	7.2×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	1.0×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	8.1×10 <sup>6</sup>	3.1×10 <sup>7</sup>
<i>Plesiomonas sp.</i>											
<i>Pseudomonas sp.</i>											
<i>Acinetobacter sp.</i>											
<i>Staphylococcus sp.</i>	1.8×10 <sup>3</sup>	1.7×10 <sup>3</sup>	3.0×10 <sup>4</sup>		1.3×10 <sup>5</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>6</sup>			4.0×10 <sup>6</sup>	6.2×10 <sup>5</sup>
<i>Enterococcus sp.</i>	5.0×10 <sup>4</sup>	2.1×10 <sup>7</sup>	8.3×10 <sup>5</sup>	3.0×10 <sup>6</sup>	2.4×10 <sup>7</sup>	2.0×10 <sup>7</sup>	1.0×10 <sup>8</sup>	3.0×10 <sup>8</sup>	9.0×10 <sup>4</sup>	1.0×10 <sup>6</sup>	4.7×10 <sup>7</sup>
<i>Micrococcus sp.</i>				3.0×10 <sup>4</sup>							3.0×10 <sup>3</sup>
<i>Candida sp.</i>	7.6×10 <sup>3</sup>	1.0×10 <sup>4</sup>				3.2×10 <sup>5</sup>	3.6×10 <sup>3</sup>		3.3×10 <sup>2</sup>	2.3×10 <sup>3</sup>	3.4×10 <sup>4</sup>
<i>Bacteroides sp.</i>	2.0×10 <sup>9</sup>	3.3×10 <sup>9</sup>	1.0×10 <sup>10</sup>	2.1×10 <sup>9</sup>	9.0×10 <sup>8</sup>	7.7×10 <sup>9</sup>	2.1×10 <sup>9</sup>	8.5×10 <sup>9</sup>	5.2×10 <sup>9</sup>	1.4×10 <sup>9</sup>	4.3×10 <sup>9</sup>
Total anaerobes	7.3×10 <sup>9</sup>	1.5×10 <sup>10</sup>	1.2×10 <sup>10</sup>	4.5×10 <sup>9</sup>	8.9×10 <sup>9</sup>	1.7×10 <sup>10</sup>	6.0×10 <sup>9</sup>	1.3×10 <sup>10</sup>	8.7×10 <sup>9</sup>	2.8×10 <sup>9</sup>	9.5×10 <sup>9</sup>

\* : cells/g

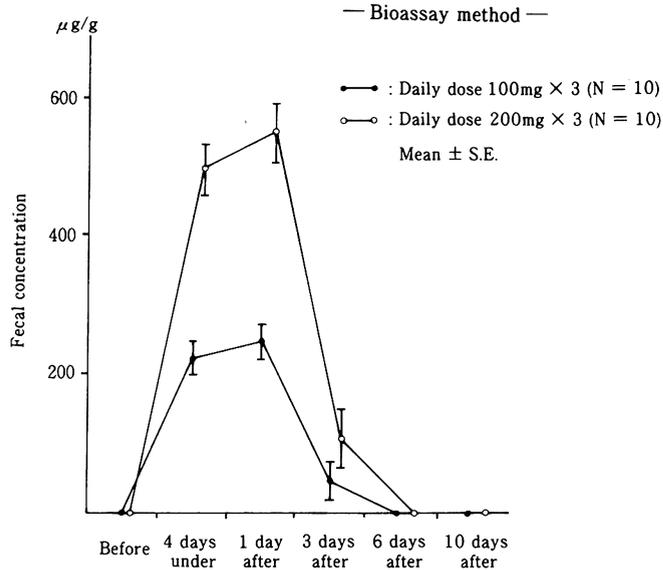
Table 29 Fecal concentrations of BAY o 9867 (100mg ×3) in healthy volunteers

— Bioassay method —

Case No.	Name	Age (y.)	Sex	Body weight (kg)	Fecal concentration (μg/g)					
					before	4 days under	1 day after	3 days after	6 days after	10 days after
1	T.M.	22	M.	75	N.D.	121	230	25.3	N.D.	N.D.
2	K.N.	21	M.	80	N.D.	175	254	145	13	1
3	M.H.	22	M.	72	N.D.	278	302	0.3	N.D.	N.D.
4	A.Y.	25	M.	67	N.D.	120	351	6.9	N.D.	N.D.
5	M.M.	21	M.	73	N.D.	238	206	1.3	N.D.	N.D.
6	T.A.	21	M.	72	N.D.	222	256	2.5	N.D.	N.D.
7	T.S.	21	M.	60	N.D.	305	348	8.1	N.D.	N.D.
8	Y.M.	20	M.	65	N.D.	244	216	226	7.2	N.D.
9	S.I.	21	M.	63	N.D.	358	285	1	1	N.D.
10	K.Y.	23	M.	65	N.D.	166	41	3.7	N.D.	N.D.
Mean ± S.E.					N.D.	222.7 ± 24.8	248.9 ± 28.1	42.0 ± 24.8	2.1 ± 1.4	0.1 ± 0.1

N.D. : Not detected

Fig. 6 Fecal concentrations of BAY o 9867 in healthy volunteers

Table 30 Fecal concentrations of BAY o 9867 (200mg  $\times$  3) in healthy volunteers

— Bioassay method —

Case No.	Name	Age (y.)	Sex	Body weight (kg)	Fecal concentration ( $\mu$ g/g)					
					before	4 days under	1 day after	3 days after	6 days after	10 days after
1	A.K.	20	M.	85	N.D.	508	599	82.3	N.D.	N.D.
2	S.N.	20	M.	53	N.D.	361	529	0.3	N.D.	N.D.
3	K.T.	23	M.	54	N.D.	592	455	187	0.8	N.D.
4	T.K.	22	M.	67	N.D.	805	534	8.1	0.2	N.D.
5	T.O.	22	M.	55	N.D.	532	805	42.6	1.3	N.D.
6	M.K.	22	M.	57	N.D.	416	605	51	N.D.	N.D.
7	T.N.	22	M.	68	N.D.	459	530	189	1	N.D.
8	K.K.	23	M.	65	N.D.	469	560	398	0.8	N.D.
9	K.N.	22	M.	53	N.D.	449	282	17	0.4	N.D.
10	A.K.	23	M.	68	N.D.	374	638	65	12.4	0.5
Mean $\pm$ S.E.					N.D.	496.5 $\pm$ 40.8	553.7 $\pm$ 42.2	104.0 $\pm$ 39.0	1.7 $\pm$ 1.2	0.05 $\pm$ 0.05

N.D. : Not detected

100 mg, 3回, 5日間経口投与例と同じく投与開始前のチェックとして投与開始前1日に糞便中の濃度を測定したが、いずれの例からも *E. coli* Kp で測定できる薬剤は検出限界以下であった。投与開始日の糞便中濃度の測定では投与開始4日後3例, 投与終了1日後7例が最高濃度を示し, 投与開始4日後は361~805  $\mu$ g/g, 平均496.5  $\mu$ g/g, 投与終了1日後は282~805  $\mu$ g/g, 平均553.7  $\mu$ g/gで, 後者が平均では全測定日中最も高濃度で, 投

与終了3日後は0.3~398  $\mu$ g/g, 平均104.0  $\mu$ g/gと減少し, 投与6日後3例が検出限界以下で, 7例が0.2~12.4  $\mu$ g/g, 平均1.7  $\mu$ g/g, 投与終了10日後は1例のみが0.5  $\mu$ g/gを呈したが, この例がなぜ投与終了10日後にも検出されたかの原因は不明であったが, 1日量100 mg  $\times$  3投与群との間に Dose response が認められた (Table 30, Fig. 6)。

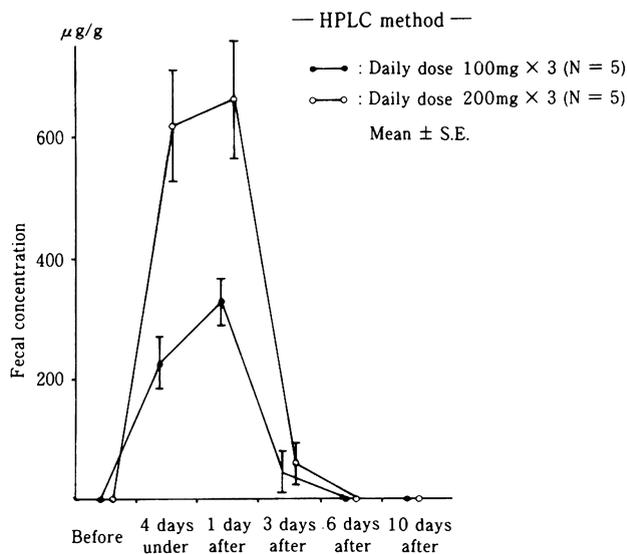
Table 31 Fecal concentrations of BAY o 9867 (100mg × 3) in healthy volunteers

— HPLC method —

Case No.	Name	Age (y.)	Sex	Body weight (kg)	Fecal concentration ( $\mu\text{g/g}$ )					
					before	4 days under	1 day after	3 days after	6 days after	10 days after
1	T.M.	22	M.	75	N.D.	83	283	22	N.D.	N.D.
2	K.N.	21	M.	80	N.D.	211	269	191	14	N.D.
3	M.H.	22	M.	72	N.D.	331	348	N.D.	N.D.	N.D.
4	A.Y.	25	M.	67	N.D.	154	463	7	N.D.	N.D.
5	M.M.	21	M.	73	N.D.	289	250	N.D.	N.D.	N.D.
Mean $\pm$ S.E.					N.D.	213.6 $\pm$ 44.8	322.6 $\pm$ 38.8	44.0 $\pm$ 37.0	2.8 $\pm$ 2.8	N.D.

N.D. : Not detected

Fig. 7 Fecal concentrations of BAY o 9867 in healthy volunteers



## 2) HPLC 法

## (1) 1 日量100 mg × 3 投与例

Bioassay 法で濃度測定をした10例中 Case 1 から Case 5 の5例について糞便中濃度を測定したが、投与開始前の糞便からはいずれの例からも本法で検出できる薬剤は検出限界以下であった。5例は Bioassay 法での測定と同じく投与開始4日後に1例、投与終了1日後に4例が最高濃度で、前者は83~331  $\mu\text{g/g}$ 、平均213.6  $\mu\text{g/g}$ 、後者は250~463  $\mu\text{g/g}$ 、平均322.6  $\mu\text{g/g}$ を示し、平均では Bioassay と同じく投与終了1日後が最も高い濃度で、投与終了3日後は2例が検出限界以下、3例が7~191  $\mu\text{g/g}$ 、平均44.0  $\mu\text{g/g}$ 、投与終了6日後は1例のみが14  $\mu\text{g/g}$ を呈し、投与終了10日後は Bioassay 法で

投与終了10日後に1  $\mu\text{g/g}$  検出された1例を含め全例が検出限界以下で、全体的にみると Bioassay 法の濃度に比べやや高い値を示した (Table 31, Fig. 7)。

## (2) 1 日量200 mg × 3 投与例

Bioassay 法で濃度測定をした10例中 Case 1 から Case 5 の5例について測定したが、投与開始前の糞便からはいずれも本法で検出できる薬剤は検出限界以下であった。5例は Bioassay 法と同じく投与開始4日後2例、投与終了1日後に3例が最高濃度を示し、前者は370~903  $\mu\text{g/g}$ 、平均616.4  $\mu\text{g/g}$ 、後者は484~999  $\mu\text{g/g}$ 、平均636.6  $\mu\text{g/g}$ で、平均では後者が全測定日中最も高濃度で、投与終了3日後は1例が検出限界以下、4例が7~195  $\mu\text{g/g}$ を呈し、平均58.2  $\mu\text{g/g}$ 、投与終了6、10

日後はいずれの例も検出限界以下で、全体的にみると1日量100 mg × 3投与例と同じく Bioassay 法の濃度に比べやや高い濃度推移を示し、1日量100 mg × 3投与群との間に Dose response が認められた (Table 32, Fig. 7)。

### 3. 薬剤感受性試験

#### 1) 1日量100 mg × 3投与例

##### (1) グラム陽性球菌

*S. aureus* 33株は全株が MIC 0.05~1.56 μg/ml 域にあり、MIC 0.39 μg/ml を示した株が最も多く19株57.6%、次いで MIC 0.2 μg/ml 10株30.3%、Coagulase-negative staphylococci 36株はすべてが MIC 0.05~0.78 μg/g に分布し、*S. aureus* と同じく MIC 0.39 μg/ml を呈した株が最も多く18株50.0%、次いで MIC 0.2 μg/ml 12株33.3%であった。*E. faecalis* 76株は MIC 0.39~6.25 μg/ml 域にあり、MIC 0.78 μg/ml を示した株が最も多く42株55.3%、次いで MIC 1.56 μg/ml 22株29.0%、*E. faecium* 20株は *E. faecalis* と同じく MIC 0.39~6.25 μg/ml に分布し、MIC 0.39, 1.56 μg/ml を呈した株が最も多くいずれも7株35.0%、*Micrococcus* sp. 16株は MIC 0.05~1.56 μg/ml 域にあり、MIC 0.39 μg/ml を示した株が最も多く6株37.5%、次いで MIC 0.2 μg/ml 5株31.3%で投与開始前、投与中および投与終了後に分離された菌種で MIC の比較できたものでは差はなかった (Table 33)。

##### (2) グラム陰性桿菌

*E. coli* 65株は全株が MIC 0.025 μg 以下から0.39 μg/ml 域にあり、MIC 0.025 μg/ml 以下を示した株が最も多く53株81.5%、次いで MIC 0.05 μg/ml 9株13.8%、*K. pneumoniae* 14株はすべてが MIC 0.025 μg/ml 以下か0.05 μg/ml で、後者が13株92.9%を占め、*K. oxytoca* と *K. ozaenae* の各1株はそれぞれ MIC 0.025 μg/ml 以下か0.05 μg/ml を呈した。*C. freundii* 16株は全株が MIC 0.025 μg/ml 以下から0.39 μg/ml に分布し、MIC 0.025 μg/ml 以下を呈した株が最も多く6株37.5%、次いで MIC 0.05 μg/ml 4株25.0%、*C. diversus* の4株はすべて MIC 0.025 μg/ml 以下であった。*E. cloacae* 9株、*E. aerogenes* 6株、*M. morgani* 2株、*H. alvei* 2株、*S. marcescens* 4株、*S. liquefaciens* 4株はいずれも MIC 0.025 μg/ml 以下から0.1 μg/ml 域にあり、*S. rubidaea* の1株は MIC 1.56 μg/ml、*Pseudomonas* sp. の9株は全株が MIC 0.05~1.56 μg/ml に分布し、*Acinetobacter* sp. の1株は MIC 0.39 μg/ml で、各菌種とも投与開始前、投与中および投与終了後に MIC の比較できたものでは差はなかった (Table 34)。

#### 2) 1日量200 mg × 3投与例

##### (1) グラム陽性球菌

*S. aureus* 24株は全株が MIC 0.1~0.39 μg/ml 域にあり、1日量100 mg、3回投与群と同じく MIC 0.39 μg/ml を示した株が最も多く18株75.0%、次いで MIC 0.2 μg/ml 4株16.7%、Coagulase-negative staphylococci 41株はすべてが MIC 0.1~3.13 μg/ml に分布し、やはり1日量100 mg、3回投与群と同様に MIC 0.39 μg/ml を呈した株が最も多く22株53.7%、次いで MIC 0.2 μg/ml、13株31.7%であった。*E. faecalis* 54株は全株が MIC 0.39~12.5 μg/ml 域にあり、1日量100 mg、3回投与群と同様に MIC 0.78 μg/ml を示した株が最も多く27株50.0%、*E. faecium* 34株は *E. faecalis* と同じくすべてが MIC 0.39~12.5 μg/ml に分布し、MIC 0.39 μg/ml を呈した株が最も多く15株44.1%で、*Micrococcus* sp. の7株は全株が MIC 0.39~3.13 μg/ml 域にあり、投与開始前、投与中および投与終了後で MIC の比較できた菌種では差はなかった (Table 35)。

##### (2) グラム陰性桿菌

*E. coli* 65株は全株が MIC 0.025 μg/ml 以下か0.05 μg/ml で、各々38株58.5%、27株41.5%を示し、*K. pneumoniae* 25株はすべてが MIC 0.025 μg/ml 以下から0.1 μg/ml 域にあり、1日量100 mg、3回投与群と同じく MIC 0.05 μg/ml を呈した株が最も多く22株88.0%で、*K. ozaenae* の1株は MIC 0.05 μg/ml であった。*C. freundii* 25株は MIC 0.025 μg/ml 以下から0.2 μg/ml に分布し、MIC 0.1 μg/ml を示した株が最も多く9株36.0%、次いで MIC 0.05か0.2 μg/ml が各々7株28.0%で、*C. diversus* の3株はすべて MIC 0.025 μg/ml 以下か0.05 μg/ml であった。*E. cloacae* 3株、*E. aerogenes* 7株、*M. morgani* 4株、*H. alvei* 2株、*S. marcescens* 1株、*S. rubidaea* 1株、*P. shigeroides* 1株、*Pseudomonas* sp. 2株、*Acinetobacter* sp. 1株はいずれも MIC 0.025 μg/ml 以下から0.39 μg/ml 域に分布し、投与開始前、投与中、および投与終了後に分離された菌種の中で MIC の比較できたものでは差はなかった (Table 36)。

### 4. 副作用および臨床検査値異常

#### 1) 副作用

BAY o 9867 を20例中各10例に1日量100 mg か200 mg を3回、5日間経口投与しての副作用では、2投与量群ともに発疹、発熱などの出現はなかったが、1日量100 mg × 3投与群中1例に投与開始2日後1日間胸やけの訴えがあったが投与継続にもかかわらずその翌日には消退、1例に投与開始翌日より腹部違和感が出現、投与終了7日後まで持続、1例に投与終了翌日のみ下痢が3回出現、止痢剤の投与をせずに便性は正常化した。これら3例は本剤との関連が疑われた。1日量200 mg × 3投与群では1例に投与開始翌日より投与終了翌日ま



Table 35 Susceptibility of BAY o 9867 against Gram-positive cocci in feces administered BAY o 9867 (200mg × 3)

Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Organism	Strains	MIC (μg/ml)												
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤
<i>S. aureus</i>	24			2	4	18								
Coagulase-negative staphylococci	41			3	13	22	2		1					
<i>E. faecalis</i>	54					7	27	8	11		1			
<i>E. faecium</i>	34					15	7	4	1	4	3			
<i>Micrococcus</i> sp.	7					3	2	1	1					

Table 36 Susceptibility of BAY o 9867 against Gram-negative bacilli in feces administered BAY o 9867 (200mg × 3)

Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Organism	Strains	MIC (μg/ml)												
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤
<i>E. coli</i>	65	38	27											
<i>K. pneumoniae</i>	25	1	22	2										
<i>K. ozaenae</i>	1		1											
<i>C. freundii</i>	25	2	7	9	7									
<i>C. diversus</i>	3	2	1											
<i>E. cloacae</i>	3	2	1											
<i>E. aerogenes</i>	7	3	3			1								
<i>M. morgani</i>	4	3				1								
<i>H. alvei</i>	2	2												
<i>S. marcescens</i>	1	1												
<i>S. rubidaea</i>	1					1								
<i>P. shigeloides</i>	1	1												
<i>Pseudomonas</i> sp.	2				2									
<i>Acinetobacter</i> sp.	1				1									

で腹部違和感が持続，1例に投与開始3日後より軟便が出現し，投与終了翌日には正常便に回復したが，この2例も本剤との関連が疑われた。

## 2) 臨床検査異常

前述の同じ20例につき，投与開始前と投与終了翌日に一般検血（赤血球数，Hb，Ht，白血球数，白血球百分率，血小板数），プロトロンビン時間，クームス試験（直接，間接），血清生化学的検査〔総蛋白，A/G比，総ビリルビン，総コレステロール，トリグリセライド，GOT，GPT，γ-GTP，Al-P，LDH，BUN，Creatinine，血清電解質（Na，K，Cl，Ca），血糖〕および尿検査（pH，蛋白，糖，ウロビリノーゲン，沈渣）を実施し，投与前，後のGOT，GPT，Al-P，LDH，BUN，CreatinineのみをTable 37とTable 38に示したが，1日量100mg × 3投与群の10例中1例でGOTが投与開始前11 K.U.から投与終了後43 K.U.と軽度異常上昇し，その後の

チェックはなされていないことから経過は不明であったが，本剤との関連が疑われ，1日量200mg × 3投与群ではこれらの項目で異常値を示した例はなく，その他ではいずれの検査も異常値を来した例はなかった（Table 37，38）。

## Ⅲ. 考 察

抗菌剤をヒトに投与した場合，その副作用の一つとして下痢がある。その原因は腸内細菌叢のみだれや菌交代，場合によっては*C. difficile*が関与するといわれているが，その他の細菌も関係する可能性がある」と述べられている<sup>10)</sup>。

そこで新しく開発されたBAY o 9867もこの面での検討が必要であり，20～25歳，体重53～80kgの健康男性20例中各10例に本剤の100mg錠か200mg錠を1日3回（毎食直後），5日間経口投与し，投与開始前5，1日，投与開始4日後，投与終了1，3，6，10日後にお

Table 37 Laboratory findings before and after BAY o 9867 (100mg × 3) administration

Case No.	GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		Al-P (mu. /ml)		LDH (W. U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	27	29	25	31	257	260	266	259	14.9	12.5	1.3	1.1
2	14	12	9	9	122	123	253	196	11.7	10.5	1.2	1.2
3	15	13	21	14	151	151	236	240	12.7	11.2	0.7	1.0
4	14	16	14	12	164	157	267	272	14.3	11.0	1.4	1.1
5	24	21	24	16	168	163	296	308	18.5	12.6	1.1	1.0
6	43	15	40	17	200	191	303	311	12.2	12.8	1.0	1.0
7	20	17	17	13	216	201	252	281	13.3	13.9	1.2	1.2
8	18	16	7	8	184	184	371	340	10.8	14.3	1.1	1.0
9	12	12	19	20	145	139	248	254	12.5	11.2	1.0	0.9
10	11	43	7	18	162	177	225	403	15.0	11.9	1.1	1.3

Table 38 Laboratory findings before and after BAY o 9867 (200mg × 3) administration

Case No.	GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		Al-P (mu. /ml)		LDH (W. U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	14	12	9	9	213	218	256	217	15.0	17.3	1.1	1.2
2	20	20	15	21	150	177	250	248	14.7	11.9	1.0	1.0
3	18	17	15	20	230	186	266	242	13.5	13.9	1.1	1.1
4	18	17	19	17	203	192	281	279	15.6	16.3	1.2	1.2
5	15	14	11	8	187	175	273	259	14.1	9.5	1.1	1.0
6	15	22	17	17	149	145	267	286	12.7	16.4	1.2	1.1
7	14	36	6	12	180	199	235	429	10.0	11.9	1.0	1.0
8	13	18	14	19	184	197	262	303	9.7	12.1	1.1	1.0
9	9	14	7	15	128	144	165	223	16.9	18.6	1.0	1.1
10	12	19	10	13	169	174	203	239	11.4	16.5	1.0	1.1

ける全糞便と一部糞便につき細菌叢の変動を観察し、糞便中濃度を測定、分離株に対する薬剤感受性試験を実施するとともに副作用および臨床検査値への影響を検討した。

まず1日量100 mg × 3投与群の全糞便では *Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始前5日に1例から分離されず、平均 $10^7$  cells/g 台、投与開始前1日は全例が検出され平均 $10^7$  cells/g 台で、平均菌数は両検査日とも同台であった。投与開始4日後および投与終了1, 3日後はすべての例から分離されず、投与終了6日後は3例、投与終了10日後は7例に検出され、後者の平均は $2.0 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前の2検査日における平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は投与開始前の2検査日と同一例のみから検出されたが、*E. coli* と同じく投与開始4日後および投与終了1, 3日後はすべてから分離されず、投与終了6, 10日後はいずれも3例から検出され、

投与開始前に比べやや分離例が多くなる傾向を示した。*Citrobacter* sp. は投与開始前5, 1日に各々2, 1例から検出されたが、投与開始4日後および投与終了1日後はすべてから分離されず、投与終了3, 6, 10日後各々1, 1, 4例に検出され、投与開始前に比べ分離例は増加、*Enterobacter* sp. は投与開始前の2検査日は各1例に検出され、投与開始4日後および投与終了1, 3日後は全例から分離されず、投与終了6, 10日後は各々1, 5例から検出され、*Klebsiella* sp. および *Citrobacter* sp. と同じく、投与終了10日後には分離例が多くなる傾向を呈した。*Proteus* sp. と *Hafnia* sp. は7検査日中それぞれ投与開始前1日と投与開始前5日のみ1例から検出されるにとどまり、*Serratia* sp. は投与開始前5日および投与終了1, 6, 10日後各1例のみの検出であった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると投与開始前の2検査日はいずれも平均菌数 $10^7$  cells/g 台で、投与開始4日後はいずれ

からも分離されず、投与終了1, 3日後は各1例のみがそれぞれ $10^4$ ,  $10^5$  cells/g 台、投与終了6日後は3例から分離されず、平均は $10^5$  cells/g 台で、投与開始前における2検査日の平均菌数に比べ2段階低く、投与終了10日後は全例から検出され、平均 $10^7$  cells/g 台で、投与開始前の2検査日の平均と同じオーダー菌数を示したが、5例は投与開始前1日の菌数より2段階以上低かった。その他のグラム陰性桿菌は *Pseudomonas* sp. が投与開始前5, 1日と投与開始4日後、投与終了10日後に各々2, 1, 1, 1例に分離され、投与終了1日, 3日および6日後では全例から検出されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は著しい変化はなく、*Enterococcus* sp. は投与開始前の2検査日とも全例から分離され、平均菌数は $10^7 \sim 10^8$  cells/g 台で、投与開始4日後は1例から検出されず、5例が投与開始前1日の菌数に比べ3段階以上低い菌数であったが、平均は $10^7$  cells/g 台で投与開始前の平均菌数に類似した。投与終了1日後は2例から分離されず、6例が投与開始1日の菌数より2段階以上低く、平均は $10^5$  cells/g 台で、投与開始前における2検査日の平均菌数より2~3段階低く、投与終了6日後は、3例が投与開始前1日の菌数に比べ2段階以上低く、平均は $10^7$  cells/g 台で、投与開始前1日の平均菌数に類似した。投与終了10日後は投与開始前1日の菌数より3例が2段階以上低かったが、平均は $10^8$  cells/g 台で、投与開始前の2検査日の平均菌数に類似した。*Micrococcus* sp. は投与開始前5, 1日、投与開始4日後、投与終了1, 3, 6, 10日後各々3, 1, 3, 2, 1, 2, 1例の検出で変化はなく、*Candida* sp. も著しい変化は認められなかった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全検出日ともすべてから分離され、平均はいずれも $10^9$  cells/g で、個々にみた場合投与終了1日後2例が $10^6$  cells/g 台か $10^4$  cells/g 台を呈し、投与開始前の2検査日における菌数に比べ各々3, 5段階低かった以外は変化がなく、*C. difficile* は全検査日とも全例から検出されなかった。総嫌気性菌数は7検査日とも平均 $10^9 \sim 10^{10}$  cells/g 台で変化はなく、個々にみても影響は認められなかった。

一部糞便で全糞便の成績と異なったことは後者で投与終了後に *Enterobacteriaceae* 中 *Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp. および *Enterobacter* sp. の分離例が増す傾向を示したが、*Citrobacter* sp. と *Enterobacter* sp. では同様の傾向はなく、*Klebsiella* sp. は投与開始前5日は全例から検出されず、投与開始前1日は1例のみからの分離で、投与開始4日後および投与終了1, 3日後はすべてから検出されなかったが、投与終了6, 10日後は各々4, 3例と分離が増加し、全糞便に類似し、その他の菌種についての

影響は全糞便と著しい違いはなかった。

1日量200mg × 3投与群の全糞便では *Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始前の2検査日とも全例から分離され、いずれも平均は $10^7$  cells/g 台で、投与開始4日後は1例のみが $2.0 \times 10^4$  cells/g、投与終了1, 3日後はすべてから検出されず、投与終了6日後は1例のみが $10^6$  cells/g 台、投与終了10日後は全例から分離されたが、3例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階以上低く、平均は $10^7$  cells/g 台で、投与開始前の2検査日における平均菌数と同台であった。*Klebsiella* sp. は投与開始前5日に1例から検出されたが、投与開始前1日、投与開始4日後および投与終了1, 3日後はすべてから分離されず、投与終了6, 10日後は各々6, 4例から分離され、1日量100 mg × 3投与群と同じく、投与終了後検出例が多くなった。*Citrobacter* sp. は投与開始前5, 1日とも3例から分離され、投与開始4日後および投与終了1, 3日後は検出されず、投与終了6, 10日後は各々2, 4例からの分離で、1日量100 mg × 3投与群のように検出例が多くなるとはいえず、*Enterobacter* sp. は投与開始前5日は3例から分離され、投与開始前1日、投与開始4日後および投与終了1, 3, 6日後は検出されず、投与終了10日後は3例からの分離にとどまり、やはり検出例が増加するとはいえなかった。*Proteus* sp., *Serratia* sp. は7検査日中投与開始前1日のみに各1例から検出され、*Hafnia* sp. は投与終了10日後のみに1例から検出された。*Enterobacteriaceae* 全体でみると投与開始前の2検査日はいずれも平均菌数 $10^7$  cells/g 台で、投与開始4日後は1例のみが $10^4$  cells/g 台、投与終了1, 3日後はいずれからも分離されず、投与終了6日後は3例から検出されず、平均は $10^5$  cells/g 台で、投与開始前における2検査日の平均菌数に比べ2段階低く、投与終了10日後は全例から分離され、平均は $10^7$  cells/g 台で、投与開始前の2検査日の平均と同じオーダーの菌数を示したが、個々にみた場合3例は投与開始前1日の菌数に比べ2段階以上低かった。その他のグラム陰性桿菌は *Plesiomonas* sp. と *Pseudomonas* sp. が投与開始前1日に各1例のみ検出されたにとどまった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp. は投与開始前5, 1日に各々6, 8例から分離され、平均はそれぞれ $10^7$ ,  $10^4$  cells/g 台を呈し、投与開始4日後、投与終了1, 3日後は各々3, 3, 2例と検出例は減少し、投与終了6, 10日後は各々6, 7例と分離例数は多くなり、投与開始前の2検査日に類似、平均はそれぞれ $10^3$ ,  $10^7$  cells/g 台であった。*Enterococcus* sp. は投与開始前5日に1例から検出されず、投与開始前1日は全例から分離され、平均はいずれも $10^7$  cells/g 台で、投与開始4日後の平均は

10<sup>7</sup> cells/g 台で、投与開始前の2検査日の平均菌数と同台であったが、2例に検出されず、1例が投与開始前の2検査日の菌数より2段階低く、投与終了1日後は平均10<sup>8</sup> cells/g 台で、投与開始前の2検査日の平均菌数に類似したが、2例から分離できず、1例が投与開始前1日に比べ3段階低い菌数、投与終了10日後は平均10<sup>7</sup> cells/g 台であったが、4例が投与開始前1日に比べ2段階以上高い菌数、6例は類似の菌数を示した。*Micrococcus* sp. は投与開始前5日、投与終了1、10日後に各1例から分離され一定の傾向はなく、*Candida* sp. も著しい変化はなかった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* sp. は全検査日ともすべてから検出され、平均はいずれも10<sup>9</sup> cells/g 台で、個々にみた場合投与終了6、10日後に同一の1例が10<sup>6</sup> cells/g 台と投与開始前における2検査日の菌数に比べ4段階低かったが、その原因は不明で、*C. difficile* はいずれの検査日とも全例から検出されず、総嫌気性菌数は7検査日とも平均10<sup>9</sup> ~ 10<sup>10</sup> cells/g 台で変化はなく、個々にみても影響は認められなかった。

一部糞便では *Enterobacteriaceae* とその他のグラム陰性桿菌、グラム陽性球菌、嫌気性菌とも全糞便の成績に類似の傾向を示した。

BAY o 9867 投与20例についての Bioassay 法による糞便中濃度は1日量100 mg × 3投与の10例では投与開始4日後全例が120~358 μg/g、平均222.7 μg/g、投与終了1日後はすべてが41~351 μg/g、平均248.9 μg/g で、平均では最高濃度を示し、投与終了3日後も全例に測定でき0.3~226 μg/g、平均42.0 μg/g、投与終了6日後は検出限界以下から13 μg/g、平均2.1 μg/g であった。投与終了10日後は1例のみが1 μg/g と長く糞便中に残存したが、この原因は便秘によるものと考えられた。1日量200 mg × 3投与の10例は投与開始日全例が361~805 μg/g、平均496.5 μg/g、投与終了1日後はすべてが282~805 μg/g、平均553.7 μg/g で、1日100 mg × 3投与群と同じく平均では最も高い濃度を呈した。投与終了3日後も全例に測定でき0.3~398 μg/g、平均104.0 μg/g、投与終了6日後は検出限界以下から12.4 μg/g、平均1.7 μg/g、投与終了10日後は1例が0.5 μg/g を示し、残存がみられたが、この原因は不明であった。

HPLC 法で前述の各10例中5例について測定したところ、1日量100 mg × 3投与の5例は投与開始4日後全例が83~331 μg/g、平均213.6 μg/g、投与終了1日後はすべてが250~463 μg/g、平均322.6 μg/g で、平均では最高濃度を示し、投与終了3日後は検出限界以下から191 μg/g、平均44.0 μg/g、投与終了6日後は1例のみが14 μg/g を呈し、投与終了10日後はいずれも検出限界

以下であった。1日量200 mg × 3投与の5例は投与開始4日後全例が370~903 μg/g、平均616.4 μg/g、投与終了1日後は484~999 μg/g、平均636.6 μg/g で、平均では最も高い濃度を呈し、投与終了3日後は検出限界以下から195 μg/g、平均58.2 μg/g で、投与終了6、10日後は全例が検出限界以下で、Bioassay 法と同じく両投与量群間に Dose response がみられ、両投与群ともに Bioassay 法に比べやや高い濃度を示した。

次に前述の糞便内細菌叢への影響をみた20例の糞便から分離された種々の細菌の接種菌量10<sup>6</sup> cells/g における BAY o 9867 の薬剤感受性を2投与群につきみると、1日量100 mg × 3投与群のグラム陽性球菌中 *S. aureus* 33株は MIC 0.05~1.56 μg/ml 域にあり、MIC 0.39 μg/ml を示した株が最も多く57.6%、Coagulase-negative *Staphylococci* 36株は MIC 0.05~0.78 μg/ml に分布し、MIC 0.39 μg/ml を示した株が最も多く50.0%、*E. faecalis* 76株は MIC 0.39~6.25 μg/ml 域にあり、MIC 0.78 μg/ml であった株が最も多く55.3%で、*E. faecium* 20株と *Micrococcus* sp. 16株は各々 MIC 0.39~6.25、0.05~1.56 μg/ml に分布した。グラム陰性桿菌中 *E. coli* 65株は MIC 0.025 μg/ml 以下から0.39 μg/ml 域にあり、MIC 0.025 μg/ml 以下を示した株が最も多く81.5%、*K. pneumoniae* 14株は MIC 0.025 μg/ml 以下か0.05 μg/ml を呈し、後者が92.9%を占め、*K. oxytoca* 1株、*K. ozaenae* 1株、*C. freundii* 16株、*C. diversus* 4株、*E. cloacae* 9株、*E. aerogenes* 6株、*M. morgani* 2株、*H. alvei* 2株、*S. marcescens* 4株、*S. liquefaciens* 4株、*S. rubidaea* 1株、*Pseudomonas* sp. 9株、*Acinetobacter* sp. 1株はいずれも MIC 0.025 μg/ml 以下から1.56 μg/ml に分布し、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌ともにこれまでの報告に類似した<sup>11-12,17)</sup>。

1日量200 mg × 3投与群のグラム陽性球菌中 *S. aureus* 24株は MIC 0.1~0.39 μg/ml 域にあり、MIC 0.39 μg/ml を示した株が最も多く75.0%、Coagulase-negative *staphylococci* 41株は MIC 0.1~3.13 μg/ml に分布し、MIC 0.39 μg/ml を示した株が最も多く53.7%、*E. faecalis* 54株は MIC 0.39~12.5 μg/ml 域にあり、MIC 0.78 μg/ml を示した株が最も多く50.0%、*E. faecium* 34株と *Micrococcus* sp. 7株は各々 MIC 0.39~12.5、0.39~3.13 μg/ml に分布し、いずれの菌種も1日量100 mg × 3投与群の MIC に類似した。グラム陰性桿菌中 *E. coli* 65株は MIC 0.025 μg/ml 以下か0.05 μg/ml を示し、前者が58.5%を占め、*K. pneumoniae* 25株は MIC 0.025 μg/ml 以下から0.1 μg/ml にあり、MIC 0.05 μg/ml を示した株が最も多く88.0%で、*K. ozaenae* 1株、*C. freundii* 25株、*C. diversus* 3株、*H. alvei* 2株、*S. marcescens* 1株、

*S. rubidaea* 1株, *P. shigeloides* 1株, *Pseudomonas* sp. 2株, *Acinetobacter* sp. 1株はいずれも MIC 0.025  $\mu$ g/ml 以下から0.39  $\mu$ g/ml 域にあり, 1日量100 mg  $\times$  3投与群の MIC に類似, グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌ともにこれまでの報告に類似<sup>11-12,17)</sup>し, 全分離株を菌種ごとに投与開始前, 投与中, 投与終了後の3群に分け MIC の違いをみたが, 比較できた範囲内では差はなかった。

副作用は1日量100 mg  $\times$  3投与群の10例中1例が投与開始2日後の1日のみ胸やけ, 1例に投与開始翌日より投与終了7日後まで腹部違和感, 1例で投与終了翌日のみ下痢が出現, 1日量200 mg  $\times$  3投与群の10例では1例に投与開始翌日より投与終了翌日まで腹部違和感, 1例で投与開始3日後から投与終了日まで軟便が出現し, いずれも本剤との関連が疑われた。

これら20例につき本剤投与開始前, 後の一般検血, プロトロンビン時間, クームス試験, 血清生化学的検査および尿検査を実施したところ, 1日量100 mg  $\times$  3投与群の1例に GOT が投与開始前11 K. U. から投与終了日43 K. U. へ軽度異常上昇がみられたが, その後のチェックはしていないことから経過は不明であった。

#### 文 献

- 1) WISE, R. ; J. M. ANDREWS & L. J. EDWARDS : *In vitro* activity of BAY o 9867, a new quinoline derivative, compared with those of other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 : 559~564, 1983
- 2) BAUERNEFELD, A. & C. PETERMULLER : *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2 : 111~115, 1983
- 3) MUYTJENS, H. L. ; J. VAN DER ROS-VAN DE REPE & G. VAN VELDHIJZEN : Comparative activities of ciprofloxacin (BAY o 9867), norfloxacin, pipemidic acid, and nalidixic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 302~304, 1983
- 4) FASS, R. J. : *In vitro* activity of ciprofloxacin (BAY o 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 568~574, 1983
- 5) CHIN, N.-X. & H. NEU : Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 319~326, 1984
- 6) ELIOPOULOS, G. M. ; A. GARDELLA & R. C. MOELLER, JR : *In vitro* activity of ciprofloxacin, a new carboxy-quinoline antimicrobial agent. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 331~335, 1984
- 7) CAEKENBERGHE, D. L. & S. R. PATTYN : *In vitro* activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted quinoline derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 518~521, 1984
- 8) BARRY, A. L. ; R. N. JONES, C. THORNSBERRY, L. W. AYERS, E. H. GERLACH & H. M. SOMMERS : Antibacterial activities of ciprofloxacin, norfloxacin, oxolinic acid, cinoxacin, and nalidixic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 633~637, 1984
- 9) KING, A. ; K. SHANNON & I. PHILLIPS : The *in vitro* activity of ciprofloxacin compared with that of norfloxacin and nalidixic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 : 325~331, 1984
- 10) REEVES, D. S. ; M. J. BYWATER, H. A. HOLT & L. O. WHITE : *In vitro* studies with ciprofloxacin, a new 4-quinolone compound. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 : 333~346, 1984
- 11) BARRY, A. L. & R. N. JONES : Cross-resistance among Cinoxacin, Ciprofloxacin, DJ-6783, Enoxacin, Nalidixic acid, Norfloxacin and Oxolinic acid after *in vitro* selection of resistant populations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 775~777, 1984
- 12) SHRIRE, L. ; J. SAUNDERS, R. TRAYNOR & H. J. KOORNHOF : A laboratory assessment of ciprofloxacin and comparable antimicrobial agents. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 : 328~332, 1984
- 13) CRUMP, B. ; R. WISE & J. DENT : Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 784~786, 1983
- 14) WINGENDER, W. ; K. H. GRAEFE, W. GAU, D. FÖRSTER, D. BEERMANN & P. SCHACHT : Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and intravenous administration in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 : 335~359, 1984
- 15) HÖFFLER, D. ; A. DALHOFF, W. GAU, D. BEERMANN & A. MICHl : Dose- and sex-independent disposition of ciprofloxacin. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 : 363~366, 1984
- 16) GONZALEZ, M. A. ; F. URIBE, S. D. MOISEN, A. P. FUSTER, A. SELEN, P. G. WELLING & PAINTEL : Multiple-dose pharmacokinetics and safety of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26 : 741~744, 1984.
- 17) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シ

ンポジウム I。BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984

18) 坂崎利一：下痢-腸炎と腸内菌叢。最新医学：2030-2033, 1978

## EFFECT OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN), A NEW QUINOLONE ANTIBACTERIAL AGENT, ON HUMAN FECAL FLORA

TAKASHI MOTOHIRO, MASAFUMI ARAMAKI, AKIRA KAWAKAMI, KÔICHI TANAKA,  
TATSUHIKO KOGA, YASUSHI SHIMADA, SHÔBUN TOMITA, YASUTAKA SAKATA,  
TAMOTSU FUJIMOTO, TOHRU NISHIYAMA, NAOKI KUDA, KÔJI ISHIMOTO,  
KAORU TOMINAGA and FUMIO YAMASHITA

Department of Pediatrics, Kurume University, School of Medicine

BAY o 9867, a newly developed synthetic antibacterial agent, was orally administered to 20 healthy male volunteers (divided into two groups of 10 each) 100 mg or 200 mg t. i. d. for 5 days. Changes in bacterial flora of whole feces and portion of feces, fecal levels of the drug, changes in the susceptibility of isolated microbes to the drug before, during and after the administration, adverse drug reactions were studied, and following results were obtained:

1. Bacterial floras of whole feces showed marked effect of the drug on *Enterobacteriaceae* in both of the 100 mg dose group and 200 mg dose group. Trends of return to preadministration levels of bacterial count were seen 10 days after completion of the administration.

Compared with preadministration levels, *Klebsiella* sp. detection rate increased and transient *Enterococcus* sp. negativity rate decreased in many cases. Scarcely any effect was observed on other strains and *C. difficile* was not detected at all in any cases throughout the whole course of the study.

2. Changes in bacterial floras of portion of feces, were similar to those of whole feces. The portion of feces method, therefore, was considered useful as a simplified method of bacterial detection.

3. Average fecal levels of the drug by bioassay method peaked one day after completion of the administration in both groups ... 248.9  $\mu\text{g/g}$  (100 mg group) and 553.7  $\mu\text{g/g}$  (200 mg group) ... indicating the presence of dose response.

4. The drug sensitivity to 621 strains isolated from feces in both groups obtained before, during and after the administration was compared, but no change was observed.

5. One case each of heart burn, feeling of foreign body in the abdomen and diarrhea developed in the 100 mg groups, and one case each of abdominal discomfort and soft stool developed in the 200 mg group. Abnormal elevation of GOT value was observed in one case after treatment.