

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) 臨床第一相試験

—(1) 単回筋肉および静脈内投与の検討—

渡辺健太郎・小山 優・飯島 福生

東京共済病院内科

中 沢 久・中 平 和 男

ビーチャム薬品株式会社試験研究所

BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤の clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) との 1:15 の注射用配合製剤である。BRL 28500, potassium clavulanate (CVA-K) 単独 および TIPC 単独 を健康成人男子志願者に投与し、第一相試験として筋注および静注時の安全性ならびに吸収・排泄に関する検討を行い、次の成績を得た。

1. 安全性における副作用の臨床症状として、シリーズ3の CVA-K 0.2 g 静注時の1例にむくみを伴う潮紅がみられた。その他には臨床症状および臨床検査値において、薬剤に起因すると思われる異常は認められなかった。
2. BRL 28500 0.8 g を筋注したとき、最高血清中濃度は TIPC で 23.20 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA では 1.12 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、投与後8時間までに投与された TIPC の 69%、CVA の 41% が尿中に回収された。
3. BRL 28500 0.8 g、1.6 g および 3.2 g を静脈内投与したとき、TIPC と CVA の5分後の血清中濃度と AUC は用量にほぼ比例し、半減期は用量にかかわらずほとんど同じであった。
4. TIPC 単独 3.0 g、CVA-K 単独 0.2 g および BRL 28500 3.2 g を cross over 法で静注したとき、薬剤相互作用は認められなかった。

BRL 28500 は、clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質製剤である (Fig. 1)。CVA は英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く単独で臨床応用することはできないが、耐性菌の産生する β -lactamase (特にペニシラーゼ型、オキシイミノセファロスポリナーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。TIPC はすでに広く臨床に供されており、グラム陽性・陰性菌に対して強い殺菌力を有する penicillin 系抗生物質で忍容性が良好であるため、主として中等度から重度の感染症に使用され、その有用性・安全性が確認されている。

BRL 28500 の前臨床試験を詳細に検討した結果、TIPC とほぼ同等の安全性が推定されたので、予想される臨床使用量の範囲内で健康成人男子志願者に BRL 28500 とその組成成分である TIPC および potassium clavulanate (CVA-K) を投与し、安全性ならびに血清中濃度、尿中排泄について検討した。

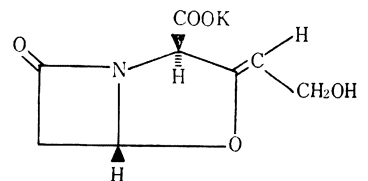
I. 試験方法

1. 対象

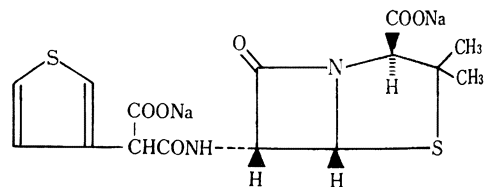
被験者は Table 1 に示す男子 34 名で、平均年齢 34.8

歳 (24~50 歳)、平均体重 63.9 kg (50~80 kg)、平均身長は 169.2 cm (160~178 cm) であった。試験に先立ち志願者は、投与一週間前に BRL 28500 の皮内反応試験および末梢血・尿の一般検査、血液生化学検査、出血素

Fig. 1 Chemical structures of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

Table 1 Administration and volunteers

Series	Administration	Volunteer			
		No./Name	Age (year)	Body weight (kg)	Height (cm)
I	I. M. BRL28500 0.8g/2ml (0.5% Lidocaine)	1 T.K.	32	59	173
		2 H.W.	50	63	174
		3 M.W.	29	63	168
		4 S.K.	42	62	167
		5 M.T.	26	71	174
		6 H.I.	30	54	169
		7 K.K.	40	63	170
		8 H.F.	39	64	174
		9 K.S.	32	64	169
		10 Y.S.	28	59	164
		Average		34.8	62.2
II	I. V. BRL28500 0.8g/10ml (Sterile water) 1.6g/10ml (Sterile water) 3.2g/10ml (Sterile water)	11 H.T.	28	65	175
		12 W.S.	30	65	175
		13 T.K.	28	75	166
		14 Y.T.	32	65	169
		15 Y.O.	36	71	169
		16 M.M.	24	50	160
		17 K.N.	33	61	167
		18 T.T.	50	65	168
		19 K.T.	37	66	167
		20 Y.M.	42	55	165
		21 M.M.	34	65	172
		22 K.S.	41	58	167
Average		34.6	63.4	168.3	
III	I. V. TIPC 3.0g/20ml (Sterile water) CVA-K 0.2g/20ml (Sterile water) BRL28500 3.2g/20ml (Sterile water) (cross over method)	23 Y.K.	36	78	172
		24 S.K.	26	63	178
		25 K.H.	31	54	165
		26 K.T.	30	70	171
		27 Y.A.	29	64	172
		28 M.N.	33	67	173
		29 N.A.	42	80	168
		30 S.M.	39	60	168
		31 Y.K.	37	64	163
		32 Y.T.	44	64	169
		33 H.I.	33	64	169
		34 N.H.	40	63	164
Average		35	65.9	169.3	

Table 2 Laboratory findings

1. Haematology	RBC, WBC, Ht, Hb, Platelet, Segmentation, PT, APTT
2. Blood chemistry	GOT, GPT, Al-P, Total bilirubin, Creatinin, Total cholesterol Total protein, A/G ratio, Glucose, ZTT, BUN, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ Coombs (direct, indirect), CRP, Albumin, Globulin (α_1 , α_2 , γ), CPK*
3. Urinalysis	Spec. gravity, pH, Protein, Glucose, Blood, Sediment (WBC, RBC)
4. Clinical monitoring	Blood pressure, Pulse, Respiration rate, Body temperature, ECG, ESR (1, 2hr)
5. Others	General symptoms

* : Only for series 1

Table 3 Laboratory findings in Series I : BRL28500 (0.8g. IM)

Items	Normal range	1. T.K.		2. H.W.		3. M.W.		4. S.K.			
		Before	1week after	Before	1week after	Before	1week after	Before	1week after		
Haematology	RBC	476 ± 60 × 10 ⁴ /mm ³	525	518	452	457	533	539	389	396	
	WBC	63 ± 21 × 10 ² /mm ³	51	51	60	54	98	108	36	40	
	Ht	43.4 ± 5.3%	46.0	45.5	42.5	42.5	48.0	48.0	39.5	40.5	
	Hb	15.7 ± 2.0g/dl	16.4	16.2	14.7	14.4	17.0	16.9	13.7	13.8	
	Platelet	13 ~ 35 × 10 ⁴ /mm ³	22.6	21.6	24.3	25.1	25.9	26.7	18.7	19.8	
	Segmentation	Stab.	8.3 ± 6.9%	4	3	1	2	16	4	8	8
		Seg	45.1 ± 15.5%	66	54	53	51	48	62	54	55
		Eosino.	2.7 ± 4.4%	2	8	4	8	0	3	2	7
		Baso.	0.8 ± 1.0%	1	2	1	0	0	1	1	0
		Mono.	4.4 ± 2.7%	4	4	7	7	7	6	4	5
	Lympho	38.7 ± 14.6%	23	29	34	32	29	24	31	25	
	Bleeding time	1~3min.	1'00"	1'00"	1'30"	2'30"	2'00"	2'30"	3'00"	1'30"	
	P.T.	70~130"	80	70	88	>100	100	99	85	80	
	APTT	(25~40)	28.9'	30.6'	29.8'	29.0'	36.3'	38.3'	30.4'	28.4'	
Fbg	200~400mg/dl	185	233	215	273	314	314	242	242		
Blood chemistry	Glucose	60~105mg/dl	64	89	66	80	71	79	68	68	
	T.protein	6.6~8.2g/dl	7.5	7.5	6.9	7.0	7.8	8.0	7.0	7.2	
	A/G ratio	1.4~2.4	2.37	2.17	2.54	2.27	2.15	2.20	2.71	2.46	
	T.cholesterol	150~250mg/dl	143	167	232	242	193	200	145	154	
	T.bilirubin	0.1~1.0mg/dl	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	0.8	0.8	0.7	
	D.bilirubin	0.1~0.5mg/dl	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.3	0.3	0.3	
	L.bilirubin		0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	
	ZTT	3~11u.	5	5	6	6	5	5	5	5	
	GOT	5~20u/L	13	10	16	17	9	13	6	15	
	GPT	2~19u/L	7	8	17	17	7	9	5	12	
	Al-P	2.7~10K-A	7.4	8.8	10.1	11.8	6.3	6.9	5.0	5.0	
	BUN	7~22mg/dl	15.6	17.8	13.6	14.4	9.5	8.0	11.9	13.8	
	Creatinin	0.7~1.3mg/dl	0.7	1.2	0.9	1.2	1.0	1.0	1.0	0.8	
	Na ⁺	134~148mEq/L	141	144	142	141	143	140	141	141	
	K ⁺	3.5~5.0mEq/L	4.1	4.0	4.0	4.7	4.1	4.4	4.3	4.3	
	Cl ⁻	98~108mEq/L	104	109	106	108	105	106	104	102	
	Coombs(direct)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Albumin	62~72%	70.3	68.5	71.8	69.4	68.3	68.8	73.0	71.1	
	α ₁ -globulin	1.8~3.7%	1.2	2.2	1.6	2.5	1.8	2.8	1.6	2.0	
	α ₂ -globulin	6.3~10.6%	6.4	6.7	7.7	8.3	9.0	9.7	6.5	6.6	
	β-globulin	6.1~10.0%	6.6	6.6	7.3	7.9	6.9	6.6	6.4	6.2	
	γ-globulin	9.8~20.5%	15.5	16.1	11.7	11.8	13.9	12.2	12.6	14.1	
	IgG	714~1322mg/dl	969.5	990.9	770.4	764.2	973.9	916.6	777.5	796.2	
IgA	87~343mg/dl	260.0	266.4	103.9	106.1	213.2	203.4	203.4	209.1		
IgM	41~190mg/dl	119.3	111.6	86.8	81.7	116.3	102.2	208.2	218.3		
CPK	5~50u/L	42	43	54	74	32	30	39	28		
Urinalysis	Spec. gravity	1.000~1.030	1.030	1.026	1.030	1.024	1.030	1.025	1.020	1.017	
	pH	4.8~7.5	6.0	5.0	6.0	5.0	6.0	5.0	6.0	5.0	
	Protein	-- ±	±	±	-	-	±	±	-	-	
	Glucose	-- ±	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	0~2.0mg/day	0.1	0.1	0.1	0.1	1.0	0.1	1.0	1.0	
	Sed.	WBC	0~4	1~2	5~9	5~9	1~2	2~3	1~2	0~1	0~1
		RBC	0~4	2~3	2~3	1~2	0~1	2~3	2~3	0~1	2~3
	Others	Blood pressure	mmHg	74/104	70/104	80/108	70/98	76/114	72/120	76/112	76/118
Pulse		/min.	88	90	68	66	72	63	66	67	
Respiration rate		/min.	14	16	18	18	18	18	18	18	
Body temperature		°C	36.1	36.4	35.2	35.3	36.0	36.2	36.4	36.6	
EKG		-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ESR(1hr)		1~10/hr	2	4	11	16	10	9	10	9	

Table 3-2

	5. M.T.		6. H.I.		7. K.K.		8. H.F.		9. K.S.		10. Y.S.	
	Before	1week after	Before	1week after	Before	1week after	Before	1week after	Before	1week after	Before	1week after
Haematology	508	473	505	487	431	432	504	495	459	419	488	481
	54	57	58	62	70	62	72	90	49	51	48	58
	47.5	43.5	47.5	45.0	45.0	45.0	48.5	47.5	41.5	38.0	46.0	44.5
	16.6	15.1	16.0	15.6	15.6	15.4	17.1	16.9	14.8	13.5	16.3	15.7
	20.7	21.3	23.1	23.9	17.1	19.2	23.9	24.3	24.4	24.4	24.3	23.2
	3	3	6	3	9	10	3	8	8	4	1	0
	39	46	46	51	61	64	45	59	63	47	57	56
	5	4	2	3	0	0	2	0	0	1	1	3
	3	2	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0
	4	9	7	1	5	3	7	6	3	5	3	4
	46	36	38	42	25	23	43	26	24	43	38	37
	300'	330'	200'	230'	330'	100'	300'	200'	130'	330'	230'	200'
	92	88	64	77	64	59	80	77	92	>100	100	>100
	33.7'	35.7'	39.8'	42.3'	34.1'	36.8'	33.3'	34.4'	29.4'	30.9'	30.8'	32.8'
	195	215	203	195	245	273	205	205	273	227	162	227
Blood chemistry	71	71	67	81	73	80	66	71	71	85	79	91
	8.0	7.6	7.7	7.7	6.7	6.9	7.1	6.9	7.9	7.6	7.5	7.3
	2.17	1.76	2.26	2.39	2.38	2.30	2.40	2.83	1.99	2.27	2.30	2.65
	149	162	172	167	172	182	133	141	149	151	193	189
	0.5	0.7	0.8	0.6	0.3	0.8	0.8	0.7	1.0	0.5	0.4	0.4
	0.2	0.3	0.2	0.4	0.1	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.1	0.2
	0.3	0.4	0.6	0.2	0.2	0.5	0.5	0.5	0.7	0.3	0.3	0.2
	8	7	6	6	5	5	6	6	8	8	5	5
	16	21	8	10	12	24	8	12	22	19	12	12
	10	10	9	9	10	15	10	13	17	11	11	9
	6.1	6.5	5.6	6.3	7.7	8.4	7.9	8.7	5.1	5.6	5.3	5.4
	16.0	13.9	12.9	11.8	18.6	14.8	13.6	11.3	16.1	13.5	13.5	14.6
	0.9	0.9	1.1	1.1	1.2	1.1	0.5	1.1	1.0	1.1	1.1	1.2
	143	144	141	139	143	140	140	140	141	142	142	141
	3.9	3.7	4.0	3.9	3.8	4.3	3.9	3.8	3.8	4.1	4.1	4.1
	104	107	103	108	109	108	106	108	103	111	102	106
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	68.4	63.8	69.3	70.5	70.4	69.7	70.6	73.9	66.6	69.4	69.7	72.6
	1.2	3.9	1.6	2.5	1.5	2.4	2.5	1.9	1.4	1.9	1.9	1.9
7.0	7.0	7.6	7.7	8.3	10.0	6.2	7.3	7.5	7.6	6.7	6.9	
6.7	7.4	6.8	6.5	7.2	7.5	7.9	6.4	7.8	6.1	8.7	7.0	
16.6	17.9	14.6	12.8	12.6	10.4	12.9	10.5	16.7	15.1	13.0	11.6	
1278.0	1198.2	1003.3	1009.3	755.1	791.5	777.0	764.4	1186.5	646.3	901.3	876.4	
336.9	310.5	201.6	196.7	113.8	121.7	274.4	281.4	228.7	230.3	268.4	287.2	
74.5	61.2	227.0	191.2	166.4	167.2	196.5	169.7	177.9	149.0	254.2	225.0	
28	26	37	34	69	54	39	21	50	38	51	54	
1.025	1.030	1.025	1.010	1.030	1.007	1.030	1.018	1.020	1.019	1.030	1.027	
6.0	5.0	6.0	5.0	6.0	5.5	6.0	6.5	6.0	5.0	6.0	5.0	
-	±	±	-	±	-	±	-	-	-	±	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	
0~1	2~3	2~3	1~2	1~2	0~1	5~9	2~3	2~3	1~2	10~19	1~2	
0~1	1~2	1~2	0~1	2~3	0~1	1~2	1~2	1~2	1~2	2~3	2~3	
78/136	84/140	78/116	70/116	84/118	80/110	84/120	74/124	78/118	80/118	88/120	78/112	
64	72	68	69	66	66	60	75	66	66	72	72	
16	18	17	17	17	19	19	17	18	18	18	18	
36.0	36.0	35.9	36.4	36.2	36.1	36.2	36.5	35.6	36.0	35.8	35.6	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	8	6	8	10	13	3	3	14	14	5	6	

Table 4 Laboratory findings in Series II : BRL28500 (0.8g.1.6g.3.2g.IV bolus)

Items	Normal range	11. H.T.				12. W.S.						
		0.8g	1.6g	3.2g		0.8g	1.6g	3.2g				
		Before	Before	Before	1 week after	Before	Before	Before	1 week after			
Haematology	RBC	4.76 ± 60 × 10 ⁴ /mm ³		516	539	517	488	555	567	551	552	
	WBC	63 ± 21 × 10 ³ /mm ³		73	79	69	70	49	52	53	54	
	Ht	43.4 ± 5.3%		47.0	47.5	47.5	45.0	49.5	50.0	49.5	49.0	
	Hb	15.7 ± 2.0g/dl		16.2	16.8	16.3	15.3	16.7	17.1	16.6	16.6	
	Platelet	13 ~ 35 × 10 ⁴ /mm ³		23.0	27.9	25.1	25.9	22.6	26.8	24.1	24.4	
	Segmentation	Stab.	8.3 ± 6.9%		9	3	7	10	8	6	3	4
		Seg.	45.1 ± 15.5%		46	63	48	50	42	47	54	57
		Eosino.	2.7 ± 4.4%		1	2	3	2	5	3	3	4
		Baso.	0.8 ± 1.0%		0	0	1	1	0	1	1	0
		Mono.	4.4 ± 2.7%		5	6	5	9	8	2	5	6
	Lympho.	38.7 ± 14.6%		39	26	36	28	37.0	41.0	34	29	
	Bleeding time	1~3min.		3'00"	3'00"	1'30"	3'00"	1'00"	1'00"	1'00"	2'30"	
	P.T.	70~130%		77	99	100	100	80	77	85	85	
	APTT	(25~40)		39.8'	38.0'	36.2'	39.4'	35.7'	36.5'	37.2'	35.5'	
Fbg	200~400mg/dl		160	195	227	184	186	205	205	225		
Blood chemistry	Glucose	60~105mg/dl		73	70	84	72	65	70	77	70	
	T.protein	6.6~8.2g/dl		7.0	7.6	7.3	6.9	7.2	7.6	7.3	7.1	
	A/G ratio	1.4~2.4		2.39	3.20	2.35	2.69	2.45	2.66	2.82	2.94	
	T.cholesterol	150~250mg/dl		161	162	155	136	174	175	162	174	
	T.bilirubin	0.1~1.0mg/dl		0.8	0.8	1.0	0.7	1.8	0.9	1.0	1.1	
	D.bilirubin	0.1~0.5mg/dl		0.4	0.6	0.5	0.2	0.5	0.3	0.4	0.3	
	I.bilirubin			0.4	0.2	0.5	0.5	1.3	0.6	0.6	0.8	
	ZTT	3~11u		5	5	5	5	4	4	4	4	
	GOT	5~20u/L		8	11	10	6	12	11	9	10	
	GPT	2~19u/L		7	8	6	4	11	8	8	6	
	Al-P	2.7~10K-A		6.0	7.4	5.4	5.9	5.8	6.8	6.0	6.4	
	BUN	7~22mg/dl		12.2	12.9	7.3	12.6	16.4	11.8	12.9	11.9	
	Creatinin	0.7~1.3mg/dl		0.8	0.9	1.1	0.9	1.2	1.1	1.2	1.0	
	Na ⁺	134~148mEq/L		140	137	140	138	140	140	139	140	
	K ⁺	3.5~5.0mEq/L		4.0	3.6	4.5	4.4	3.7	3.9	4.2	3.8	
	Cl	98~108mEq/L		104	101	105	102	105	102	100	101	
	Coombs(direct)	-		-	-	-	-	-	-	-	-	
	CRP	-		-	-	-	-	-	-	-	-	
	Albumin	62~72%		70.5	76.2	70.2	72.9	71.0	72.6	73.8	74.6	
	α ₁ -globulin	1.8~3.7%		2.9	2.1	2.8	2.1	3.0	2.3	1.9	1.9	
α ₂ -globulin	6.3~10.6%		7.2	6.1	8.5	7.6	6.9	6.6	7.3	7.6		
β-globulin	6.1~10.0%		6.9	6.3	7.2	6.9	7.9	8.0	7.2	6.7		
γ-globulin	9.8~20.5%		12.4	9.3	11.4	10.5	11.1	10.5	9.8	9.1		
IgG	714~1322mg/dl		710.7	715.1	901.5	891.3	631.0	714.6	854.2	843.7		
IgA	87~343mg/dl		302.0	305.2	337.2	333.8	200.5	199.3	227.9	227.8		
IgM	41~190mg/dl		157.6	164.6	219.7	177.2	86.1	93.7	105.3	98.2		
CPK	5~50u/L			36	589			57	81			
Urinalysis	Spec. gravity	1.000~1.030		1.021	1.023	1.010	1.021	1.010	1.012	1.010	1.013	
	pH	4.8~7.5		5.0	5.0	7.5	5.0	5.5	5.0	6.5	6.5	
	Protein	-- ±		-	±	-	-	-	-	-	-	
	Glucose	-- ±		-	-	-	-	-	-	-	-	
	Blood	-		-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bilirubin	-		-	-	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	0~2.0mg/day		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
	Sed.	WBC	0~4		0~1	1~2	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1
		RBC	0~4		1~2	1~2	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1
	Others	Blood pressure	/mmHg		76/120	88/138	84/138	68/116	76/114	84/128	70/109	74/106
Pulse		/min.		66	84	82	72	68	78	71	76	
Respiration rate		/min.		17	20	22	16	18	22	20	20	
Body temperature		°C		36.1	35.9	36.4	35.7	36.4	36.2	36.3	35.8	
ECG		-		-	-	-	-	-	-	-	-	
ESR	1~10/hr		2	4	4	2	1	1	1	2		

Table 4-2

	13. T.K.				14. Y.T.				15. Y.O.				16. M.M.			
	0.8g	1.6g	3.2g		0.8g	1.6g	3.2g		0.8g	1.6g	3.2g		0.8g	1.6g	3.2g	
	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after
Haematology	524	518	514	483	494	481	472	461	511	507	496	511	451	482	467	429
	69	58	72	58	84	100	90	156	49	48	46	54	40	64	52	55
	49.5	48.5	48.5	46.0	46.0	44.0	44.5	43.5	46.0	45.5	44.5	45.5	40.0	42.5	41.0	38.0
	16.9	16.8	16.4	15.8	15.6	15.1	15.0	14.8	16.3	16.1	15.6	16.2	13.0	14.1	13.7	12.5
	25.2	25.5	23.9	19.3	26.3	27.6	26.8	25.9	25.5	25.3	24.2	27.0	31.0	31.6	32.0	33.1
	10	7	5	9	10	6	8	9	8	10	8	6	7	5	7	9
	37	49	56	52	40	53	58	59	41	38	37	39	47	53	52	61
	4	7	8	5	2	0	2	3	1	3	3	2	2	2	3	2
	1	1	2	0	2	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0
	10	3	2	4	6	4	9	4	7	1	8	8	5	2	5	4
	38	33	27	30	40	37	22	24	42	47	43	45	39	37	32	24
	2'00"	1' 0"	2'30"	1'00"	1'00"	1'00"	2'30"	2'30"	2'00"	2'00"	2'00"	4'00"	1'00"	2'30"	30"	1'30"
	88	>100	>100	>100	100	92	92	85	>100	>100	100	100	68	85	88	85
	31.6"	30.4"	29.4"	30.5"	39.3"	39.0"	40.6"	40.6"	27.0"	26.3"	27.3"	24.9"	38.4"	35.0"	37.5"	37.6"
	197	205	215	245	253	215	195	185	220	227	290	256	154	205	256	240
78	76	90	81	84	77	77	72	90	84	90	80	76	76	76	72	
7.7	7.6	7.5	7.0	7.5	7.3	7.3	7.1	7.6	7.6	7.7	7.7	7.1	7.8	7.6	6.9	
2.67	2.44	2.75	2.80	2.58	2.52	2.46	2.80	2.54	2.24	2.31	2.26	3.04	2.32	2.30	2.66	
259	253	254	254	199	182	188	181	212	215	212	230	158	167	165	133	
0.5	0.8	1.3	1.1	0.5	0.8	0.7	0.9	0.7	0.5	0.5	1.0	0.5	0.2	0.4	0.8	
0.2	0.3	0.5	0.4	0.2	0.3	0.3	0.4	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.1	0.2	0.2	
0.3	0.5	0.8	0.7	0.3	0.5	0.4	0.6	0.5	0.3	0.2	0.6	0.3	0.1	0.2	0.6	
3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	5	3	3	3	3	
15	21	14	13	7	9	7	6	14	11	8	12	11	9	8	6	
23	29	26	17	6	7	6	4	14	12	13	11	5	5	5	2	
9.4	10.1	8.2	8.1	6.7	6.4	5.7	5.8	5.2	5.0	5.1	5.9	6.6	8.6	6.9	8.5	
16.2	13.9	13.4	13.1	16.0	16.3	15.9	12.8	13.4	12.6	12.1	14.7	16.7	13.9	16.8	17.0	
1.2	0.9	1.2	1.0	1.0	1.0	0.8	0.8	1.1	1.0	1.2	1.0	1.2	1.0	1.2	1.0	
140	141	141	141	138	138	139	140	140	140	141	142	140	141	141	142	
3.7	4.7	4.1	4.0	4.1	4.3	4.2	4.2	4.1	4.5	4.3	4.1	4.7	4.8	4.7	4.7	
108	106	105	104	103	102	104	101	106	103	102	101	106	102	99	102	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
72.7	70.9	73.3	73.7	72.0	71.6	71.1	73.7	71.8	69.1	69.8	69.3	75.3	69.9	69.7	72.7	
2.6	1.7	1.8	1.9	1.8	1.7	1.8	1.8	1.8	2.4	2.0	2.0	1.7	2.2	2.0	2.3	
7.3	8.8	8.1	8.4	9.5	8.8	8.9	8.7	9.2	7.2	9.0	9.1	7.3	7.6	8.2	8.9	
7.7	7.5	7.2	7.8	7.8	8.5	7.4	6.7	7.2	8.7	7.3	7.9	6.2	7.8	7.8	6.8	
9.6	11.1	9.6	8.2	9.0	9.4	10.8	9.1	10.1	12.6	12.0	11.8	9.5	12.4	12.3	9.4	
590.5	647.2	755.5	729.1	591.3	630.2	793.8	806.0	680.0	713.0	691.8	1014.4	636.8	681.4	919.5	802.3	
232.4	225.8	264.4	256.0	208.0	203.1	236.8	242.1	268.7	277.1	317.5	357.1	115.9	132.6	159.2	133.1	
139.0	149.2	182.4	165.4	76.1	75.8	104.4	112.4	85.3	80.0	91.0	103.8	76.1	90.8	105.5	92.8	
	39	60			44	48			34	34			45	76		
1.024	1.018	1.025	1.021	1.020	1.025	1.020	1.018	1.020	1.019	1.015	1.021	1.027	1.029	1.025	1.029	
5.0	5.0	5.5	5.0	5.0	5.0	5.5	6.0	5.0	4.5	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	
±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	+	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.1	1.0	1.0	1.0	0.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
2~3	1~2	0~1	1~2	1~2	2~3	0~1	(#)	0~1	2~3	0~1	1~2	0~1	3~4	1~2	0~1	
0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	1~2	2~3	1~2	0~1	0~1	0~1	2~3	2~3	1~2	2~3	4~5	
84/118	94/120	84/128	72/120	88/130	78/122	72/124	70/122	74/108	80/118	74/112	74/116	68/116	74/122	68/114	72/104	
80	66	74	76	68	70	68	76	75	73	72	73	65	70	70	70	
20	16	19	17	16	18	18	18	24	19	20	15	18	18	18	16	
35.7	35.8	35.7	35.5	36.1	36.0	36.0	35.9	36.6	36.0	36.0	36.3	36.2	36.2	36.2	36.2	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	3	2	2	8	7	4	4	6	7	11	9	7	7	12	17	

Table 5 Laboratory findings in Series II : BRL28500 (0.8g,1.6g,3.2g,IV bolus)

Items	Normal range	17. K.N.				18. T.T.				
		0.8g	1.6g	3.2g		0.8g	1.6g	3.2g		
		Before	Before	Before	1 week after	Before	Before	Before	1 week after	
RBC	476 ± 60 × 10 ⁴ /mm ³	508	515	470	479	476	463	467	470	
WBC	63 ± 21 × 10 ³ /mm ³	46	51	47	40	58	58	54	62	
Ht	43.4 ± 5.3%	44.0	44.5	41.0	42.0	43.5	42.0	43.0	44.0	
Hb	15.7 ± 2.0g/dl	15.5	15.4	14.2	14.5	15.2	14.6	14.7	14.9	
Platelet	13 ~ 35 × 10 ⁴ /mm ³	23.0	25.2	23.3	22.7	24.2	21.1	34.2	25.0	
Haematology	Stab.	8.3 ± 6.9%	6	7	3	4	3	4	2	
	Seg.	45.1 ± 15.5%	38	31	44	42	50	53	55	
	Eosino	2.7 ± 4.4%	5	3	2	4	3	2	1	
	Baso.	0.8 ± 1.0%	1	0	0	0	1	0	1	
	Mono.	4.4 ± 2.7%	6	4	1	3	5	5	10	
	Lympho.	38.7 ± 14.6%	44	55	50	47	38	36	36	
Bleeding time	1 ~ 3min.	300*	330*	200*	230*	200*	130*	100*	100*	
P.T.	70 ~ 130%	88	85	80	77	74	88	80	77	
APTT	(25' ~ 40')	36.1*	34.2*	35.1*	35.9*	26.5	25.7	25.9*	24.8*	
Fbg	200 ~ 400mg/dl	200	205	162	180	186	205	195	395	
Blood chemistry	Glucose	60 ~ 105mg/dl	84	76	78	79	87	83	85	
	T.protein	6.6 ~ 8.2g/dl	7.7	7.8	7.5	7.4	7.1	7.2	7.1	
	A/G ratio	1.4 ~ 2.4	2.22	2.17	2.41	2.48	2.43	1.84	2.21	
	T.cholesterol	150 ~ 250mg/dl	152	150	149	147	159	166	168	
	T.bilirubin	0.1 ~ 1.0mg/dl	0.6	0.6	0.6	0.9	0.6	1.2	0.4	
	D.bilirubin	0.1 ~ 0.5mg/dl	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.8	0.2	
	I.bilirubin		0.4	0.4	0.3	0.6	0.4	0.4	0.2	
	ZTT	3 ~ 11u	6	6	6	7	5	6	5	
	GOT	5 ~ 20u/L	13	14	8	10	9	20	6	
	GPT	2 ~ 19u/L	14	9	8	6	6	6	5	
	Al-P	2.7 ~ 10K-A	7.2	6.5	5.7	6.0	6.8	13.2	6.7	
	BUN	7 ~ 22mg/dl	16.5	19.8	17.4	14.2	20.2	19.9	16.2	
	Creatinin	0.7 ~ 1.3mg/dl	1.3	1.2	1.3	1.1	1.2	1.2	1.2	
	Na ⁺	134 ~ 148mEq/L	140	140	141	140	140	139	141	
	K ⁺	3.5 ~ 5.0mEq/L	3.7	4.3	4.0	3.9	3.6	5.3	3.8	
	Cl ⁻	98 ~ 108mEq/L	106	101	103	102	105	103	107	
	Coombs(direct)	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Albumin	62 ~ 72%	69.0	68.4	70.7	71.2	70.8	64.8	68.8	
	α ₁ -globulin	1.8 ~ 3.7%	1.8	2.1	2.1	1.7	1.8	2.1	2.1	
	α ₂ -globulin	6.3 ~ 10.6%	7.8	6.5	6.2	7.0	6.9	6.3	5.7	
	β-globulin	6.1 ~ 10.0%	6.7	6.9	6.5	6.3	6.4	10.9	7.5	
	γ-globulin	9.8 ~ 20.5%	14.8	16.1	14.4	13.8	14.1	15.9	15.9	
IgG	714 ~ 1322mg/dl	877.2	940.9	1082.4	960.0	762.8	798.3	922.7		
IgA	87 ~ 343mg/dl	242.5	224.1	236.8	253.9	148.0	156.1	210.5		
IgM	41 ~ 190mg/dl	160.2	165.8	190.9	183.0	32.9	32.2	46.5		
CPK	5 ~ 50u/L		60	49			66	28		
Urinalysis	Spec. gravity	1.000 ~ 1.030	1.023	1.025	1.025	1.014	1.010	1.013	1.010	
	pH	4.8 ~ 7.5	5.0	6.5	5.5	6.5	5.0	4.5	5.0	
	Protein	- ~ ±	±	±	±	-	-	-	-	
	Glucose	- ~ ±	-	-	-	-	-	-	-	
	Blood	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	0 ~ 2.0mg/day	1.0	1.0	0.1	1.0	1.0	1.0	0.1	
	Sed.	WBC	0 ~ 4	0 ~ 1	3 ~ 4	2 ~ 3	1 ~ 2	0 ~ 1	1 ~ 2	0 ~ 1
		RBC	0 ~ 4	1 ~ 2	1 ~ 2	0 ~ 1	1 ~ 2	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1
	Others	Blood pressure	mmHg	82/124	90/124	78/108	72/114	86/120	86/124	80/118
Pulse		/min	64	67	80	66	66	60	66	
Respiration rate		/min.	17	17	18	17	18	24	18	
Body temperature		°C	36.2	36.2	36.3	35.8	36.0	35.6	35.9	
ECG		-	-	-	-	-	-	-	-	
ESR	1 ~ 10/hr	12	9	7	5	5	5	4		

Table 5-2

	19. K.T.				20. Y.M.				21. M.M.				22. K.S.			
	0.8g	1.6g	3.2g		0.8g	1.6g	3.2g		0.8g	1.6g	3.2g		0.8g	1.6g	3.2g	
	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after
Haematology	491	503	471	464	460	459	458	452	499	525	515	478	401	406	402	398
	34	42	35	57	67	46	56	52	69	69	66	67	79	99	70	74
	43.0	44.0	41.5	41.0	44.0	44.0	44.0	43.5	44.5	46.5	45.5	42.5	43.0	43.5	43.0	43.5
	15.0	15.6	14.7	14.5	14.9	14.9	15.0	14.8	15.4	16.2	15.9	15.1	14.5	14.7	14.5	14.5
	28.0	26.1	27.1	29.7	20.7	22.6	21.1	22.9	25.7	24.8	25.2	22.6	23.5	24.8	25.5	25.2
	1	3	4	2	9	6	6	12	6	0	8	5	7	6	6	8
	54	45	49	64	51	42	47	53	24	45	38	41	56	64	63	62
	3	1	3	4	3	2	0	1	3	2	6	4	0	0	0	0
	1	1	0	6	0	2	1	1	3	0	2	1	0	1	0	2
	2	5	4	24	8	3	5	3	7	3	3	5	6	4	6	5
	39	45	40		29	45	41	30	57	50	43	44	31	25	25	23
	300"	100"	130"	130"	300"	330"	300"	130"	100"	330"	200"	130"	130"	200"	130"	100"
	99	>100	>100	>100	68	>100	>100	>100	68	61	74	64	80	92	85	74
	27.2'	25.1'	26.2'	25.6'	37.6'	28.4'	26.7'	26.9'	37.6'	37.2'	36.7'	36.2'	35.8'	31.9'	32.2'	32.4'
	176	242	215	273	178	215	207	196	178	195	227	195	160	242	230	193
84	84	87	80	83	87	90	75	76	78	76	76	79	79	72	73	
7.5	8.0	7.6	7.5	7.6	7.8	7.9	7.5	7.6	7.7	7.9	7.1	6.8	7.3	7.0	6.8	
2.52		2.33		3.03	2.54	2.62	2.64	2.02	1.85	1.83	2.01	3.43	3.20	3.06	3.26	
183	199	183	174	135	157	168	147	154	153	153	141	125	154	141	141	
0.6	0.9	0.5	0.4	1.2	1.0	0.8	1.2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.8	
0.2	0.3	0.3	0.2	0.5	0.4	0.3	0.5	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.4	
0.4	0.6	0.2	0.2	0.7	0.6	0.5	0.7	0.3	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	0.3	0.4	
6	6	7	6	4	4	5	5	8	8	9	8	4	4	4	4	
21	22	16	16	13	12	13	17	11	12	9	8	15	15	12	11	
24	27	26	14	13	11	16	14	8	8	9	6	6	7	6	4	
4.5	4.4	3.9	4.4	3.5	3.7	3.9	3.9	7.9	8.2	7.6	7.4	9.0	8.7	7.9	8.1	
12.1	13.9	12.4	12.5	25.2	17.4	16.9	16.0	13.5	13.1	13.9	13.8	12.1	13.0	12.3	12.2	
1.0	0.9	1.0	0.9	1.3	1.3	1.3	1.1	1.0	0.9	1.0	0.9	1.0	0.9	1.1	1.1	
139	137	138	138	141	139	140	141	141	141	141	141	140	140	141	141	
3.8	4.5	4.0	3.9	3.7	4.0	4.1	3.7	3.8	3.8	4.2	4.0	3.8	4.6	3.9	4.1	
105	101	102	103	105	103	102	102	107	105	102	103	107	103	105	103	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
71.6	68.3	69.9	69.9	75.2	71.8	72.3	72.6	66.9	64.9	64.7	66.7	77.4	76.2	75.4	76.5	
1.9	2.1	2.3	2.0	1.5	1.7	2.4	1.6	2.0	2.3	2.1	1.7	1.8	2.1	2.7	2.4	
7.8	7.1	6.3	8.7	6.3	6.4	5.8	7.7	6.9	6.3	6.4	7.8	6.9	6.1	6.0	7.0	
6.3	7.5	7.4	6.8	6.8	8.5	7.9	7.3	6.3	6.9	7.0	6.6	5.2	6.3	6.1	5.9	
12.5	14.9	14.0	12.6	10.3	11.5	11.5	10.7	17.9	19.6	19.7	17.1	8.7	9.3	9.8	8.1	
864.7	745.9	1035.1	1045.2	754.0	737.1	951.1	900.9	1127.0	1089.9	1398.1	1314.7	619.5	558.8	741.7	612.6	
152.3	151.7	173.3	184.1	294.7	279.3	339.6	341.6	209.4	177.3	255.5	212.2	76.9	72.7	95.1	90.3	
78.3	87.8	92.0	97.0	82.0	93.7	108.1	104.3	163.5	189.7	225.6	187.5	43.2	45.0	55.4	55.2	
	63	67			47	45			27	45			73	69		
1.020	1.019	1.020	1.019	1.027	1.019	1.010	1.016	1.027	1.029	1.030	1.018	1.020	1.014	1.015	1.020	
5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.5	5.5	5.0	5.0	5.0	5.5	5.5	5.0	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1.0	1.0	0.1	1.0	1.0	1.0	0.1	1.0	1.0	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	
0~1	2~3	1~2	0~1	0~1	1~2	0~1	1~2	3~4	5~9	0~1	2~3	0~1	1~2	0~1	0~1	
0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	0~1	
92/108	92/118	78/102	86/128	88/130	86/124	80/124	80/132	74/108	74/106	70/108	72/116	84/116	84/122	78/116	80/126	
75	90	78	90	78	83	86	82	72	70	72	66	72	72	73	72	
17	18	20	24	20	19	20	19	19	18	18	18	18	18	18	17	
36.0	36.0	36.1	36.1	35.4	35.3	35.8	36.0	36.1	36.4	35.9	35.8	36.1	36.2	36.3	36.3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	6	7	12	5	6	5	9	8	6	7	6	5	2	7	5	

Table 6 Laboratory findings in Series III : BRL28500 3.2g. TIPC 3.0g. CVA 0.2g (IV bolus)

Items	Normal range	23. Y.K.				24. S.K.					
		TIPC	BRL	CVA		TIPC	BRL	CVA			
		Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after		
Haematology	RBC	476 ± 60 × 10 ⁴ /mm ³	500	501	491	487	523	502	502	500	
	WBC	63 ± 21 × 10 ³ /mm ³	47	41	42	49	39	37	34	37	
	Ht	43.4 ± 5.3%	43.5	44.0	43.0	42.9	47.5	45.5	45.5	44.5	
	Hb	15.7 ± 2.0g/dl	15.5	15.5	15.0	15.1	16.3	15.6	15.6	15.7	
	Platelet	13 ~ 35 × 10 ⁴ /mm ³	18.8	19.5	18.5	18.2	21.7	17.9	19.0	20.8	
	Segmen- tation	Stab.	8.3 ± 6.9%	9	0	5	3	6	4	11	7
		Seg.	45.1 ± 15.5%	33	46	38	29	38	44	44	35
		Eosino.	2.7 ± 4.4%	1	2	1	3	1	1	3	2
		Baso.	0.8 ± 1.0%	0	2	1	1	0	0	0	0
		Mono.	4.4 ± 2.7%	3	5	3	0	3	9	4	3
	Lympho.	38.7 ± 14.6%	54	45	52	64	52	42	38	53	
	Bleeding time	1 ~ 3min.	3'00"	3'30"	3'00"	5'30"	2'30"	2'00"	1'00"	2'30"	
	P.T.	70 ~ 130%	88	80	88	80	77	66	66	70	
	APTT	(25 ~ 40')	29.8'	29.9'	29.6'	28.4"	32.5"	32.9'	34.3'	30.7'	
Fbg	200 ~ 400mg/dl	185	178	170	162	170	195	169	178		
Blood chemistry	Glucose	60 ~ 105mg/dl	74	72	87	81	64	73	73	69	
	T.protein	6.6 ~ 8.2g/dl	8.2	8.1	8.1	8.3	7.6	7.3	7.2	7.6	
	A/G ratio	1.4 ~ 2.4	2.26	2.32	2.35	2.41	3.03	3.05	3.31	3.18	
	T.cholesterol	150 ~ 250mg/dl	186	184	187	197	158	150	144	160	
	T.bilirubin	0.1 ~ 1.0mg/dl	0.7	0.8	0.5	0.9	0.5	0.8	0.6	1.0	
	D.bilirubin	0.1 ~ 0.5mg/dl	0.2	0.3	0.1	0.3	0.1	0.2	0.2	0.4	
	I.bilirubin		0.5	0.5	0.4	0.6	0.4	0.6	0.4	0.6	
	ZTT	3 ~ 11u	10	11	10	11	5	5	5	6	
	GOT	5 ~ 20u/L	7	13	12	11	8	12	13	12	
	GPT	2 ~ 19u/L	4	13	5	8	1	7	5	2	
	Al-P	2.7 ~ 10K-A	3.9	4.1	4.0	3.8	4.3	3.8	3.7	3.7	
	BUN	7 ~ 22mg/dl	17.0	14.6	14.0	11.7	14.2	14.8	13.4	13.6	
	Creatinin	0.7 ~ 1.3mg/dl	1.1	1.1	1.1	1.0	0.9	1.1	1.2	1.1	
	Na ⁺	134 ~ 148mEq/L	138	137	140	139	140	140	141	141	
	K ⁺	3.5 ~ 5.0mEq/L	3.9	3.9	4.0	3.8	4.0	3.5	3.6	4.1	
	Cl ⁻	98 ~ 108mEq/L	101	100	103	101	101	102	103	103	
	Coombs(direct)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Albumin	62 ~ 72%	69.4	69.9	70.2	70.7	75.2	75.3	77.8	76.0	
	α ₁ -globulin	1.8 ~ 3.7%	2.1	1.6	2.0	1.7	2.4	1.8	1.9	1.8	
	α ₂ -globulin	6.3 ~ 10.6%	5.1	5.0	5.5	5.1	5.2	5.4	5.9	5.3	
	β-globulin	6.1 ~ 10.0%	6.0	6.1	5.9	5.8	5.8	5.9	5.4	6.1	
γ-globulin	9.8 ~ 20.5%	17.5	17.4	16.5	16.7	11.4	11.5	10.0	10.8		
IgG	714 ~ 1322mg/dl	1479.6	1549.7	1310.2	1537.5	640.3	931.6	902.6	972.1		
IgA	87 ~ 343mg/dl	110.8	123.0	113.8	106.6	125.0	125.6	131.2	112.6		
IgM	41 ~ 190mg/dl	59.4	58.0	63.4	57.4	70.5	66.7	77.0	68.8		
Urinalysis	Spec. gravity	1.000 ~ 1.030	1.019	1.010	1.020	1.013	1.023	1.020	1.027	1.025	
	pH	4.8 ~ 7.5	5.0	5.0	5.0	7.0	5.0	5.0	5.0	6.5	
	Protein	-- ±	-	-	-	-	-	±	-	-	
	Glucose	-- ±	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	0 ~ 2.0mg/day	1.0	1.0	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	
	Sed.	WBC	0 ~ 4	0 ~ 1	0 ~ 1	1 ~ 2	1 ~ 2	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1	1 ~ 2
		RBC	0 ~ 4	1 ~ 2	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1	1 ~ 2
	Others	Blood pressure	mmHg	86/110	92/120	84/120	80/112	70/102	76/120	84/110	68/110
Pulse		/min.	64	70	68	68	60	60	56	60	
Respiration rate		/min.	17	14	14	14	18	18	16	18	
Body temperature		°C	36.2	36.7	36.3	36.6	36.5	36.7	36.4	36.5	
ECG		-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ESR(1hr)		1 ~ 10/hr	8	5	5	5	16	2	2	2	

Table 6-2

	25. K.H.				26. K.T.				27. Y.A.				28. M.N.			
	TIPC	BRL	CVA		TIPC	BRL	CVA		CVA	TIPC	BRL		CVA	TIPC	BRL	
	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after
Haematology	458	469	465	465	515	510	505	490	499	481	502	479	465	416	427	397
	50	56	48	46	57	52	56	48	46	40	47	47	60	45	37	37
	44.5	45.0	44.5	44.5	45.0	44.5	43.5	42.0	42.5	41.5	42.5	40.5	45.5	41.5	42.5	39.0
	15.5	15.9	15.6	15.5	15.7	15.7	16.0	14.8	15.2	14.9	15.2	14.6	16.5	14.7	15.1	14.2
	19.1	19.3	19.6	19.7	22.4	23.4	22.3	23.1	34.3	34.3	32.9	31.9	24.7	24.0	23.3	22.8
	5	9	3	5	1	1	3	3	13	7	5	6	5	7	7	2
	57	56	51	46	60	53	53	51	45	49	45	36	35	44	43	54
	5	3	4	0	0	1	1	0	1	4	4	4	2	5	3	2
	2	2	1	1	2	2	1	2	0	1	0	0	0	2	1	0
	4	4	8	6	2	4	3	5	5	3	1	6	7	3	3	6
	27	26	34	42	35	39	39	39	36	36	45	48	51	39	43	36
	1'00"	2'00"	2'30"	2'30"	2'00"	2'30"	4'30"	3'00"	1'30"	2'00"	4'00"	1'30"	1'00"	3'30"	2'00"	2'30"
	77	70	74	70	80	80	85	77	61	63	68	63	92	>100	100	92
	37.1'	39.1'	37.1'	36.8'	29.6'	31.5'	28.3'	29.7'	39.1'	39.2'	37.2'	37.9'	34.7'	38.3'	35.3'	35.2'
	205	178	205	185	156	137	169	162	195	169	195	195	227	195	185	185
78	76	86	77	82	79	87	84	67	68	78	75	87	70	82	79	
7.8	7.4	7.8	7.9	7.9	7.8	8.2	7.8	8.2	7.5	7.7	7.7	8.6	7.1	7.3	7.3	
2.69	2.95	3.12	3.04	2.61	2.68	2.54	2.79	2.95	3.19	2.94	3.05	2.52	2.85	2.65	2.88	
181	171	169	171	177	180	192	173	144	143	146	144	189	143	163	156	
0.7	0.5	1.0	0.8	0.8	0.8	0.5	0.8	0.9	0.5	0.8	1.0	0.8	0.6	0.8	0.8	
0.2	0.1	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	
0.5	0.4	0.8	0.5	0.6	0.5	0.3	0.5	0.6	0.4	0.6	0.7	0.6	0.4	0.5	0.6	
5	5	5	6	8	7	6	7	6	5	5	5	8	6	6	7	
5	9	8	6	9	14	13	11	11	13	16	14	14	12	15	12	
2	8	5	4	5	12	10	6	6	15	12	11	10	14	11	10	
5.9	5.9	6.4	5.7	8.8	12	9.6	8.7	6.8	8.4	6.4	6.5	6.7	6.7	6.1	6.3	
10.5	14.1	10.1	10.5	16.6	15.3	17.2	13.0	13.7	11.6	13.9	14.6	12.9	14.4	14.7	11.0	
1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.0	1.1	1.1	1.2	1.0	
139	139	141	140	138	138	140	137	138	138	139	138	138	139	139	137	
3.5	3.9	3.7	3.8	3.7	4.5	3.9	4.0	4.1	3.9	4.2	4.1	4.4	4.2	4.7	3.9	
109	102	103	103	102	102	105	102	102	101	103	102	101	102	103	103	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
72.9	74.7	75.7	75.2	72.3	72.9	71.8	73.6	74.7	76.1	74.6	75.3	71.6	74.0	72.6	74.3	
2.7	1.8	2.1	1.8	2.1	1.2	1.9	1.4	2.2	1.4	2.1	1.7	2.2	1.4	1.8	1.6	
6.2	6.2	6.1	5.8	5.9	7.1	7.2	6.0	5.8	5.8	6.7	6.2	5.5	5.8	6.8	5.8	
6.2	5.7	5.5	5.7	6.0	5.7	6.3	5.9	6.3	6.1	6.3	6.6	6.4	6.1	6.1	6.5	
12.0	11.7	10.5	11.4	13.6	13.1	12.9	13.1	11.0	10.6	10.3	10.2	14.3	12.6	12.6	11.8	
967.6	764.5	841.3	1059.2	1195.9	1238.4	1091.6	1156.1	863.4	966.8	914.1	907.4	1136.0	1091.3	985.3	1008.3	
112.7	118.0	135.0	110.3	178.2	178.9	209.4	184.8	52.9	94.7	72.9	61.2	179.8	155.7	180.5	145.9	
86.3	83.2	100.0	83.3	84.6	82.0	89.6	76.1	226.7	225.0	225.9	199.0	80.7	75.9	78.5	66.9	
1.021	1.025	1.025	1.020	1.028	1.030	1.026	1.020	1.021	1.025	1.027	1.027	1.016	1.025	1.017	1.010	
5.5	5.5	5.5	5.5	5.0	5.0	4.5	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	7.5	5.5	6.0	5.5	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1.0	1.0	0.1	0.1	1.0	0.1	0.1	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	
1~2	0~1	0~1	1~2	1~2	2~3	0~1	2~3	2~3	5~9	3~4	2~3	0~1	2~3	0~1	0~1	
0~1	2~3	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	2~3	0~1	1~2	0~1	2~3	0~1	0~1	
90/110	84/110	90/106	86/103	80/118	82/120	88/128	76/110	80/122	76/118	74/120	74/122	78/136	78/114	78/104	76/112	
68	80	80	84	72	80	80	74	60	60	66	64	72	70	68	72	
14	14	16	16	22	18	20	22	18	16	18	15	20	18	16	12	
36.1	36.5	35.8	36.4	36.2	36.3	36.7	36.7	35.6	35.7	35.4	35.8	36.7	36.3	36.2	36.2	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	2	2	1	5	3	3	3	8	3	3	4	4	2	2	2	

Table 7 Laboratory findings in Series III : BRL 28500 3.2g, TIPC 3.0g, CVA 0.2g (IVbolus)

Items	Normal range	29. N.A.				30. S.M.					
		CVA	TIPC	BRL		CVA	TIPC	BRL			
		Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after		
Haematology	RBC	476 ± 60 × 10 ⁴ /mm ³	496	481	470	468	488	481	479	458	
	WBC	63 ± 21 × 10 ³ /mm ³	64	60	63	64	66	78	69	77	
	Ht	43.4 ± 5.3%	44.5	44.0	42.5	42.0	46.5	46.5	45.0	43.5	
	Hb	15.7 ± 2.0g/dl	15.7	15.4	15.1	15.1	16.1	15.9	16.5	15.2	
	Platelet	13 ~ 35 × 10 ⁴ /mm ³	28.7	26.4	26.9	27.9	26.9	28.9	26.8	26.6	
	Segmentation	Stab.	8.3 ± 6.9%	3	9	1	2	6	8	11	6
		Seg.	45.1 ± 15.5%	67	52	62	43	48	51	38	57
		Eosino.	2.7 ± 4.4%	1	1	1	3	1	1	3	2
		Baso.	0.8 ± 1.0%	0	2	3	1	0	0	0	1
		Mono.	4.4 ± 2.7%	3	3	3	4	9	9	7	3
	Lympho.	38.7 ± 14.6%	26	33	30	47	36	31	41	31	
	Bleeding time	1 ~ 3min	2'30"	3'00"	4'00"	3'30"	1'30"	3'30"	2'00"	2'30"	
	P.T.	70 ~ 130%	88	>100	92	80	>100	>100	>100	>100	
APTT	(25' ~ 40')	34.3'	37.9'	36.9'	36.9'	30.7'	32.0'	30.6'	29.8'		
Fbg	200 ~ 400mg/dl	290	256	242	256	227	227	215	256		
Blood chemistry	Glucose	60 ~ 105mg/dl	88	80	94	87	79	77	83	76	
	T.protein	6.6 ~ 8.2g/dl	8.3	7.7	8.0	7.9	7.8	7.6	7.6	7.6	
	A/G ratio	1.4 ~ 2.4	2.18	2.57	2.56	2.52	2.11	2.31	2.47	2.28	
	T.cholesterol	150 ~ 250mg/dl	256	238	257	259	224	216	234	228	
	T.bilirubin	0.1 ~ 1.0mg/dl	1.0	0.6	0.7	1.0	0.8	0.4	0.7	0.5	
	D.bilirubin	0.1 ~ 0.5mg/dl	0.3	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2	0.1	0.2	
	I.bilirubin		0.7	0.4	0.5	0.6	0.6	0.2	0.6	0.3	
	ZTT	3 ~ 11u	4	6	6	6	4	4	3	4	
	GOT	5 ~ 20u/L	12	17	20	14	10	12	12	13	
	GPT	2 ~ 19u/L	13	24	23	20	10	16	13	12	
	Al-P	2.7 ~ 10K-A	5.9	5.9	5.8	5.7	7.5	8.6	7.7	7.8	
	BUN	7 ~ 22mg/dl	19.6	16.6	19.1	19.3	14.7	14.9	17.4	14.9	
	Creatinin	0.7 ~ 1.3mg/dl	1.0	1.1	1.0	1.2	1.1	1.3	1.1	1.2	
	Na ⁺	134 ~ 148mEq/L	140	140	141	141	138	139	140	138	
	K ⁺	3.5 ~ 5.0mEq/L	3.8	4.1	4.1	3.9	4.4	4.2	4.2	4.2	
	Cl ⁻	98 ~ 108mEq/L	103	103	105	102	101	102	103	102	
	Coombs(direct)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CRP	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
	Albumin	62 ~ 72%	68.6	72.0	71.9	71.6	67.8	69.7	71.1	69.5	
	α ₁ -globulin	1.8 ~ 3.7%	2.4	1.7	1.9	1.8	2.6	1.8	2.1	2.0	
	α ₂ -globulin	6.3 ~ 10.6%	6.9	7.1	7.8	7.4	9.5	10.2	9.1	9.8	
	β-globulin	6.1 ~ 10.0%	7.9	7.4	6.9	8.0	7.1	7.0	7.4	7.5	
γ-globulin	9.8 ~ 20.5%	14.2	11.9	11.5	11.2	13.0	11.3	10.3	11.2		
IgG	714 ~ 1,322mg/dl	1,094.6	975.9	1,058.4	1,028.5	684.8	868.3	922.7	921.9		
IgA	87 ~ 343mg/dl	307.3	246.0	306.8	258.8	351.2	320.3	350.3	308.9		
IgM	41 ~ 190mg/dl	114.7	103.1	123.6	100.1	76.4	74.4	77.6	65.1		
Urinalysis	Spec. gravity	1.000 ~ 1.030	1.027	1.030	1.027	1.025	1.008	1.010	1.015	1.005	
	pH	4.8 ~ 7.5	4.5	5.0	5.0	5.0	6.0	6.0	6.0	6.0	
	Protein	- ~ ±	+	±	±	+	-	-	±	-	
	Glucose	- ~ ±	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Blood	-	-	-	-	-	-	-	-	±	
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	0 ~ 2.0mg/day	1.0	1.0	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
	Sed.	WBC	0 ~ 4	5 ~ 9	1 ~ 2	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 3	0 ~ 1	0 ~ 1	1 ~ 2
RBC	0 ~ 4	1 ~ 2	0 ~ 1	0 ~ 1	1 ~ 2	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1		
Others	Blood pressure	mmHg	88/126	94/128	94/122	78/115	78/116	80/114	78/110	72/108	
	Pulse	/min.	72	57	62	62	72	71	68	70	
	Respiration rate	/min.	16	17	20	18	16	16	17	16	
	Body temperature	°C	36.4	36.1	36.2	36.2	36.2	35.8	35.7	36.5	
	ECG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ESR(1hr)	1 ~ 10/hr.	15	9	7	10	14	13	11	16		

Table 7-2

	31. Y.K.				32. Y.T.				33. H.I.				34. N.H.			
	BRL	CVA	TIPC		BRL	CVA	TIPC		BRL	CVA	TIPC		BRL	CVA	TIPC	
	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after	Before	Before	Before	1week after
Haematology	527	517	521	501	512	485	504	485	483	487	490	472	505	476	485	489
	38	36	32	31	51	48	55	45	54	54	63	56	60	60	66	53
	48.0	47.0	47.0	45.5	49.5	46.5	48.5	46.0	45.5	46.5	46.0	44.5	47.5	44.5	45.0	45.0
	16.4	16.0	16.1	15.6	17.3	16.4	16.8	16.1	15.4	15.6	15.7	15.3	16.7	15.7	16.3	16.3
	25.4	23.6	23.0	26.8	13.5	12.7	15.1	14.5	23.5	23.5	24.9	23.7	18.1	19.8	19.5	21.7
	5	6	14	3	6	8	12	4	5	9	2	4	9	15	10	4
	50	53	51	54	56	51	47	56	52	48	53	58	55	52	50	40
	2	2	1	1	0	2	0	1	1	0	2	3	2	2	2	7
	1	0	0	3	1	2	3	3	1	0	2	2	0	0	0	2
	6	4	9	6	1	9	7	4	3	7	3	5	6	4	7	4
	36	35	25	33	36	28	31	32	38.0	36.0	38.0	28.0	28	27	31	43
	1'30"	2'30"	1'30"	3'30"	3'00"	1'00"	1'30"	2'30"	1'30"	5'30"	2'00"	4'00"	1'30"	1'00"	1'00"	2'00"
	>100	>100	99	85	100	99	100	92	74	74	64	66	99	85	80	64
	24.8"	25.9"	25.8"	24.5"	31.8"	33.5"	32.2"	31.8"	30.8"	32.4"	30.6"	32.4"	30.2"	31.7"	29.9"	29.4"
	178	195	150	156	215	205	185	242	195	242	178	150	169	150	145	162
82	77	81	81	87	79	93	83	70	60	75	61	87	79	93	88	
8.2	7.8	7.9	7.9	8.0	7.4	7.5	7.5	7.9	7.6	7.6	7.6	7.6	6.8	7.1	7.7	
2.50	2.85	2.91	2.71	2.39	2.52	2.42	2.46	2.18	2.17	2.28	2.28	2.95	3.15	3.44	2.76	
258	263	240	258	265	236	267	271	157	157	169	169	198	183	185	219	
0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	0.6	0.7	0.7	0.9	0.6	0.6	0.9	0.6	0.5	0.4	0.9	
0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3	0.2	0.1	0.2	0.4	0.2	0.2	0.1	0.4	
0.6	0.6	0.7	0.6	0.5	0.5	0.5	0.4	0.7	0.5	0.4	0.5	0.4	0.3	0.3	0.5	
7	4	4	4	2	4	4	5	7	7	7	8	2	3	3	3	
17	29	21	18	4	14	12	12	8	12	11	11	14	14	22	18	
12	31	20	20	8	15	11	9	2	8	5	3	10	18	25	20	
7.2	6.8	6.4	6.6	8.8	9.4	9.0	9.0	10.0	10.7	10.6	10.3	6.4	6.1	6.9	7.3	
18.4	14.8	12.8	16.0	17.9	13.7	13.9	15.6	13.7	13.9	15.4	15.3	12.3	11.7	12.0	12.5	
1.0	1.2	1.3	1.2	1.0	1.2	1.1	1.2	0.9	1.1	1.0	1.1	0.9	0.9	1.0	1.0	
140	139	141	140	139	139	141	140	137	139	140	138	138	138	140	141	
4.2	4.1	4.4	4.2	4.1	3.9	5.2	4.1	4.4	4.4	4.3	4.2	3.8	3.8	4.1	3.8	
101	101	104	101	100	99		102	97	100	102	99	99	102	102	101	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
71.4	74.0	74.4	73.0	70.5	71.6	70.7	71.1	68.6	68.4	69.5	69.5	74.7	75.9	77.5	73.4	
2.7	1.5	2.4	1.8	1.3	1.6	1.4	1.2	2.7	2.0	1.7	1.7	2.4	1.4	1.2	1.8	
7.7	7.9	8.1	8.0	8.2	7.5	8.0	7.8	6.8	7.6	7.2	6.8	7.2	7.3	7.2	8.1	
7.8	7.6	7.6	7.4	7.9	7.8	7.7	8.1	7.9	8.3	8.1	8.6	7.3	7.1	6.3	7.5	
10.4	8.9	7.5	9.8	12.2	11.5	12.1	11.8	13.9	13.7	13.5	13.4	8.4	8.3	7.8	9.1	
863.1	834.0	850.8	824.2	627.6	800.0	489.8	912.5	1,192.9	1,132.9	1,121.3	987.5	816.5	668.3	733.4	753.1	
230.1	179.5	194.7	174.6	359.4	287.8	339.5	272.2	361.5	317.7	353.7	302.4	130.9	122.0	144.6	127.0	
70.3	52.2	67.2	57.8	117.1	103.0	116.5	103.8	89.1	72.2	93.1	81.9	41.1	35.8	41.6	40.7	
1.026	1.020	1.018	1.010	1.020	1.010	1.018	1.010	1.010	1.025	1.024	1.010	1.011	1.015	1.014	1.005	
4.5	5.5	5.0	5.5	4.5	7.0	5.0	6.0	6.5	5.5	5.0	5.5	5.0	5.5	5.0	5.5	
-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	0.1	0.1	1.0	1.0	1.0	0.1	0.1	0.1	
0~1	0~1	0~1	2~3	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	2~3	0~1	0~1	0~1	2~3	
0~1	0~1	0~1	0~1	2~3	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	1~2	
96/136	94/138	102/140	92/148	80/122	108/142	82/116	82/120	88/122	85/129	88/108	74/114	92/134	106/138	88/136	80/128	
72	75	78	72	64	64	68	64	60	60	60	60	72	72	60	66	
18	18	18	18	20	20	16	18	12	12	12	12	18	15	11	15	
36.2	36.2	36.3	36.5	36.4	36.2	36.2	36.6	36.2	36.2	36.3	36.2	35.6	36.1	36.2	36.3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
17	2	3	2	5	5	2	5	11	9	8	5	2	2	2	5	

因に関する検査、心電図検査などを実施し、皮内反応陰性および健常人であることを確認した。

検討期間は昭和 58 年 4 月より 7 月の 4 ヶ月間であった。

2. 試験概要

試験の概要は Table 1 に示すシリーズ 1, 2 および 3 の 3 シリーズで行い、ヒトにおける安全性を検討した。同時に、シリーズ 1 では筋肉内投与時の吸収・排泄、シリーズ 2 では静注時における投与量の増減による dose response, そしてシリーズ 3 では TIPC と CVA の薬剤相互作用について検討した。

3. 投与薬剤および投与方法

BRL 28500 0.8 g [CVA-K 0.05 g (力価)+TIPC 0.75 g (力価)], 1.6 g [CVA-K 0.1 g (力価)+TIPC 1.5 g (力価)], 3.2 g [CVA-K 0.2 g (力価)+TIPC 3.0 g (力価)], TIPC 3.0 (力価) および CVA-K 0.2 g (力

価) を使用した。

シリーズ 1 では BRL 28500 0.8 g を 2 ml の 0.5% リドカインに溶解し、筋肉内投与した。シリーズ 2 では 1 週間の間隔を置いて、BRL 28500 0.8 g, 1.6 g および 3.2 g を 10 ml の注射用蒸留水に溶解して 3 分間で順次静脈内投与した。シリーズ 3 では投与間隔 1 週間の cross over 法で BRL 28500 3.2 g, TIPC 3.0 g および CVA-K 0.2 g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解し、3 分間で静脈内投与した。

4. 摂食・摂水条件

投与の 12 時間前から絶食とし、投与 2 時間後に約 250 ml の水分 (ジュース) を補給し、食事の制限は 4 時間目の採血・採尿後に解いた。

5. 臨床検査項目

試験中に実施した臨床検査項目を Table 2 に示した。被試者に対して原則として、投与 1 週間前、直前およ

Table 8 Serum concentration in Series I : BRL28500 (0.8g, IM)

No.	Time(hr.) Drug	1/6	1/3	1/2	3/4	1	5/4	3/2	2	4	6
		TIPC	11.36	17.98	21.61	23.76	27.53	23.90	21.22	19.73	7.71
1	CVA	0.77	1.23	1.23	1.21	1.21	0.99	0.92	0.90	0.28	<0.08
	TIPC	26.63	32.27	31.88	30.18	28.23	28.04	22.03	16.64	3.99	<0.78
2	CVA	1.87	1.99	1.76	1.57	1.38	1.15	1.04	0.80	0.20	<0.08
	TIPC	3.16	6.63	8.96	11.31	16.35	17.07	14.41	14.88	7.46	2.28
3	CVA	0.24	0.36	0.44	0.55	0.71	0.75	0.72	0.66	0.24	<0.08
	TIPC	16.96	22.83	26.53	26.60	30.20	27.00	22.30	17.87	5.77	1.65
4	CVA	1.17	1.50	1.50	1.44	1.33	1.07	0.98	0.76	0.20	<0.08
	TIPC	1.87	4.35	6.90	10.37	15.33	17.21	16.24	14.70	8.87	3.38
5	CVA	0.11	0.26	0.43	0.62	0.82	0.86	0.90	0.76	0.38	0.09
	TIPC	25.01	30.41	33.85	33.08	30.74	25.89	20.06	14.64	3.17	<0.78
6	CVA	1.70	1.89	1.95	1.76	1.45	1.10	1.00	0.79	0.18	<0.08
	TIPC	12.85	16.47	21.00	22.83	24.02	22.91	20.32	17.94	7.04	2.12
7	CVA	0.84	1.16	1.26	1.27	1.22	1.13	0.99	0.90	0.35	<0.08
	TIPC	14.19	19.53	22.05	19.95	23.42	19.96	17.69	14.16	5.40	1.61
8	CVA	1.08	1.45	1.40	1.40	1.20	1.01	0.91	0.80	0.24	<0.08
	TIPC	3.30	6.42	9.40	12.84	15.16	15.17	16.10	16.24	9.30	4.15
9	CVA	0.24	0.41	0.58	0.66	0.72	0.76	0.88	0.78	0.38	0.09
	TIPC	3.44	6.78	9.53	16.43	21.02	22.25	21.93	20.66	10.91	3.66
10	CVA	0.23	0.38	0.52	0.75	0.85	0.99	1.06	0.99	0.38	0.09
	Mean	11.88	16.37	19.17	20.73	23.20	21.94	19.23	16.75	6.96	2.20
TIPC	±S.D.	9.09	10.19	9.96	7.94	6.04	4.46	2.88	2.26	2.42	-
CVA	Mean	0.82	1.06	1.11	1.12	1.09	0.98	0.94	0.81	0.28	<0.08
	±S.D.	0.63	0.66	0.57	0.44	0.28	0.15	0.10	0.09	0.08	-

び1週間後の計3回、シリーズ2および3については5回臨床検査を実施した。

6. 血清中および尿中濃度の測定

血清中および尿中 TIPC の濃度測定は *P. aeruginosa* NCTC 10701 を、また CVA 濃度測定は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする微生物学的定量法で行った²⁾。

7. 薬物動態の解析

各例につき BRL 28500 の成分である TIPC と CVA の血清中濃度について、シリーズ1では one-compartment open model, (Fig. 2) シリーズ2と3では two-

compartment open model (Fig. 3) にもとづき薬動学的解析を行った³⁻⁷⁾。

II. 成績

1. 安全性

(1) シリーズ1 (筋肉内投与)

BRL 28500 を1回 0.8 g 筋肉内投与したときの投与直前と投与1週間後の臨床検査値を Table 3 に示した。臨床症状および臨床検査値において、薬剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

(2) シリーズ2 (静注時における dose response)

BRL 28500 0.8 g, 1.6 g および 3.2 g を1回静脈内

Fig. 2 One-compartment open model for intramuscular injection

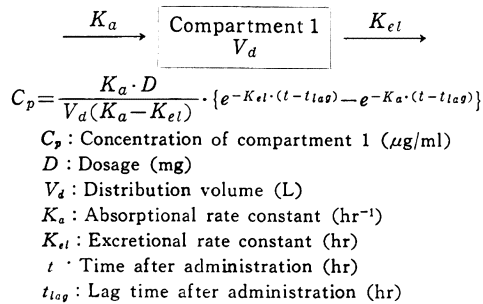


Fig. 3 Two compartment open model for intravenous injection

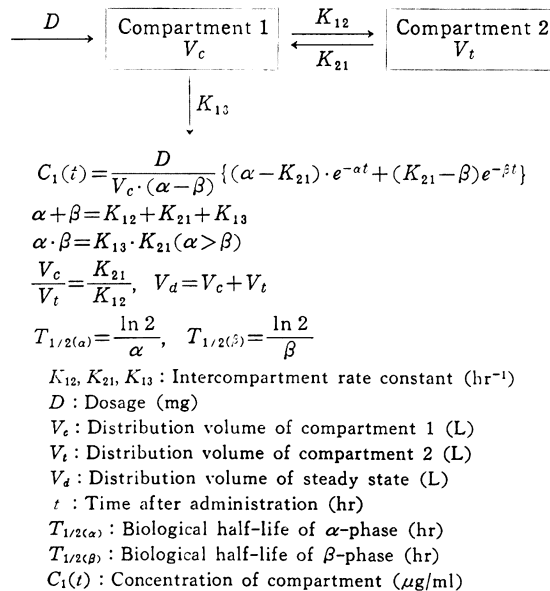


Table 10 Pharmacokinetics parameter of TIPC in Series I

No.	A	K_a (1/hr.)	K_{el} (1/hr.)	$T_{1/2}$ (hr.)	AUC (hr· μ g/ml)	T max (hr.)	C max (hr.)	Lag time (hr.)
1	57.15	1.91	0.52	1.33	79.81	0.94	25.53	0.00
2	56.67	4.49	0.65	1.06	74.22	0.50	34.90	0.00
3	134.69	0.85	0.61	1.13	60.13	1.46	15.78	0.08
4	58.53	2.61	0.59	1.17	76.72	0.74	29.35	0.00
5	131.11	0.78	0.55	1.24	65.08	1.65	15.59	0.14
6	65.43	3.80	0.76	0.92	69.43	0.53	35.13	0.00
7	50.99	2.11	0.52	1.33	73.59	0.88	24.28	0.00
8	39.41	3.21	0.52	1.32	63.01	0.67	23.18	0.00
9	129.45	0.74	0.52	1.33	71.98	1.65	16.24	0.04
10	154.63	0.84	0.57	1.21	85.10	1.56	21.34	0.12
Mean	87.81	2.13	0.58	1.20	71.91	1.06	24.13	0.04
\pm S.D.	43.76	1.37	0.08	0.14	7.74	0.47	7.30	0.06

Table 11 Pharmacokinetics parameter of CVA in Series I

No.	A	K_a (1/hr.)	K_{el} (1/hr.)	$T_{1/2}$ (hr.)	AUC (hr· μ g/ml)	T max (hr.)	C max (μ g/ml)	Lag Time (hr.)
1	1.90	4.33	0.47	1.47	3.59	0.59	1.30	0.02
2	2.56	10.32	0.63	1.10	3.83	0.29	2.00	0.00
3	5.03	0.95	0.67	1.03	2.23	1.24	0.65	0.00
4	2.24	5.46	0.56	1.24	3.60	0.46	1.55	0.00
5	6.86	0.87	0.63	1.10	3.02	1.48	0.81	0.13
6	2.82	7.07	0.68	1.01	3.73	0.37	1.99	0.00
7	1.91	4.06	0.42	1.66	4.09	0.62	1.32	0.00
8	1.94	6.82	0.49	1.40	3.64	0.44	1.46	0.02
9	7.79	0.80	0.61	1.13	3.14	1.42	0.81	0.00
10	17.85	0.78	0.67	1.03	3.66	1.46	0.98	0.09
Mean	5.11	4.15	0.58	1.22	3.45	0.84	1.29	0.03
\pm S.D.	4.99	3.32	0.09	0.22	0.53	0.50	0.48	0.05

Fig. 4 Mean serum concentration of TIPC and CVA following IM administration of BRL 28500 (0.8 g) (n=10)

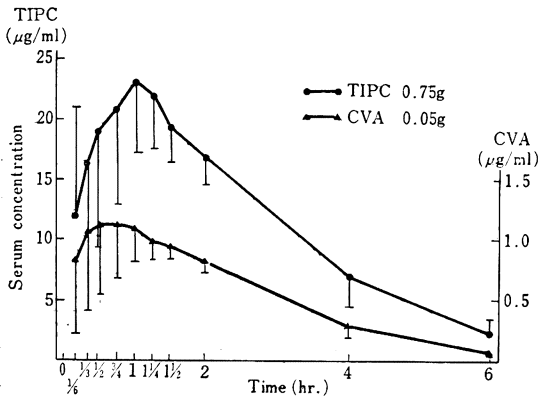


Fig. 7 Mean urinary excretion of TIPC and CVA following IV bolus administration of BRL 28500 (0.8 g, 1.6 g, 3.2 g) (n=12)

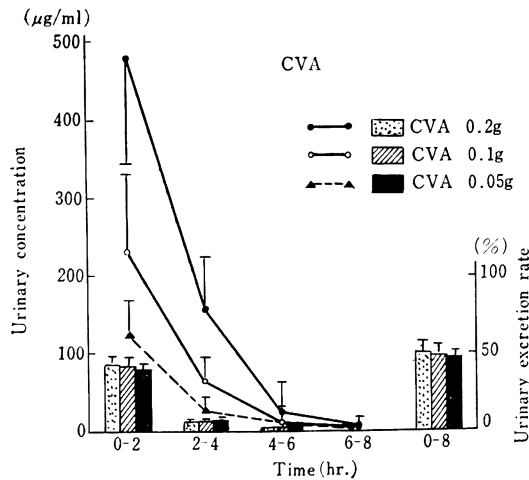
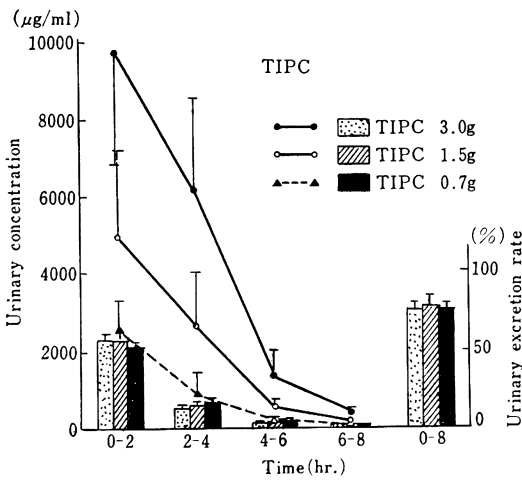


Fig. 5 Mean urinary excretion of TIPC and CVA following IM administration of BRL 28500 (0.8 g) (n=10)

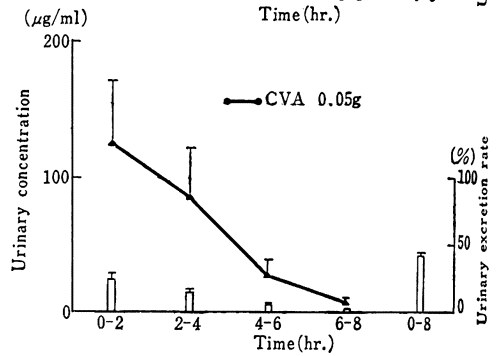
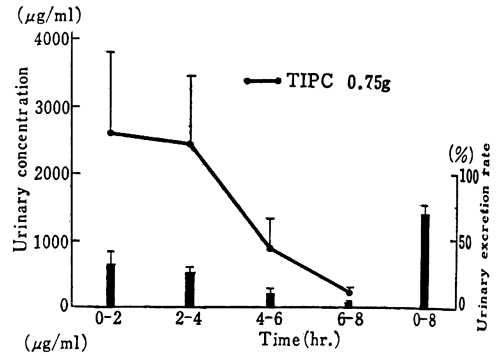


Fig. 6 Mean serum concentration of TIPC and CVA following IV bolus administration of BRL 28500 (0.8 g, 1.6 g, 3.2 g) (n=12)

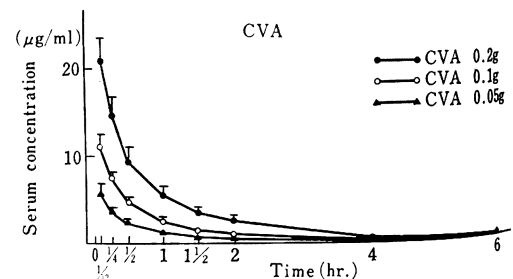
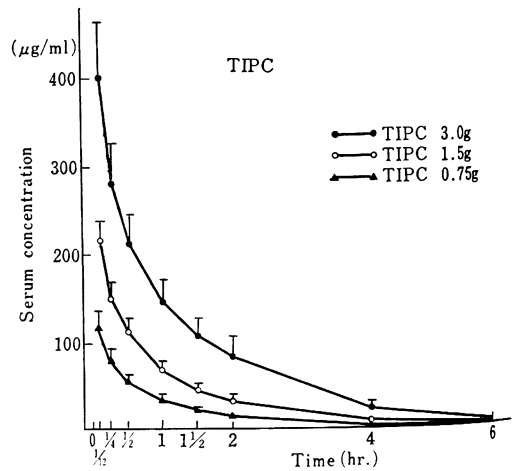


Table 12 Serum concentration in Series II : BRL28500 (0.8g, IV bolus)

No.	Time(hr.) Drug	1/12	1/4	1/2	1	3/2	2	4	6
		11	TIPC	92.13	61.64	48.75	26.79	17.38	9.21
	CVA	4.87	3.38	2.42	1.34	0.88	0.52	0.11	<0.08
12	TIPC	133.85	77.50	52.77	34.94	23.99	14.28	3.67	1.09
	CVA	5.43	3.21	2.01	1.05	0.62	0.40	0.09	<0.08
13	TIPC	111.05	78.25	45.93	33.01	22.24	13.99	4.33	1.14
	CVA	4.95	3.27	1.96	1.09	0.62	0.41	0.08	<0.08
14	TIPC	95.82	69.78	51.74	26.54	18.40	9.82	2.33	0.80
	CVA	5.76	3.59	2.23	1.15	0.78	0.45	0.09	<0.08
15	TIPC	123.73	62.23	46.85	31.18	18.58	11.90	2.52	0.80
	CVA	5.39	3.16	1.96	1.10	0.67	0.43	0.10	<0.08
16	TIPC	129.96	92.87	61.24	35.61	22.24	15.96	3.78	0.94
	CVA	5.86	3.91	2.68	1.45	0.98	0.60	0.14	<0.08
17	TIPC	137.85	100.62	70.36	43.05	27.39	21.62	5.57	2.13
	CVA	5.96	4.34	3.19	1.89	1.23	0.81	0.19	<0.08
18	TIPC	126.18	82.07	61.24	37.70	27.91	18.96	5.06	2.11
	CVA	7.93	4.11	3.06	1.75	1.27	0.79	0.22	<0.08
19	TIPC	120.10	65.90	51.74	28.36	17.06	10.02	1.81	0.80
	CVA	6.01	3.65	2.55	1.31	0.84	0.58	0.12	<0.08
20	TIPC	144.80	105.14	71.06	48.24	30.98	24.66	6.02	1.95
	CVA	7.42	4.47	3.19	1.85	1.22	0.73	0.19	<0.08
21	TIPC	95.84	63.92	41.88	23.78	17.42	11.54	2.33	0.92
	CVA	5.60	3.59	1.46	1.21	0.77	0.53	0.10	<0.08
22	TIPC	114.75	66.66	48.74	33.74	21.61	14.26	3.05	0.90
	CVA	5.18	3.65	2.59	1.44	0.89	0.63	0.13	<0.08
TIPC	Mean	118.84	77.21	54.36	33.58	22.10	14.68	3.51	1.20
	±S.D.	17.36	15.18	9.50	7.09	4.67	4.87	1.48	0.54
CVA	Mean	5.86	3.69	2.44	1.39	0.90	0.57	0.13	<0.08
	±S.D.	0.93	0.43	0.54	0.30	0.23	0.14	0.05	—

投与したときの投与直前と投与1週間後の臨床検査値を Table 4, 5 に示した。

臨床症状および臨床検査値において薬剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

(3) シリーズ3 (薬剤相互作用)

臨床検査値においては、薬剤に起因すると思われる異常は認められなかった (Table 6, 7)。なお、臨床症状では1例 (No. 25 K. H.) に潮紅の異常を認めた。最終投与の CVA 投与時に薬剤との関連は明らかではないが、むくみを伴う潮紅がみられ、無処置で約1時間40分後には完全に消失した。

その他の臨床症状の異常は認められなかった。

2. 体内動態

(1) シリーズ1 (筋肉内投与)

BRL 28500 0.8 g を1回筋注投与した場合の血清中濃度、尿中排泄を Table 8, 9, Fig. 4, 5 に示した。薬動学的パラメーターについては Table 10, 11 に示した。TIPC の血中濃度は投与1時間でピークに達し、そのときの濃度は 23.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、CVA は45分でピークに達し、1.12 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また、尿中濃度は TIPC, CVA ともに0~2時間値が最高で、それぞれ 2,601.00 $\mu\text{g/ml}$, 123.94 $\mu\text{g/ml}$ であり、0~8時間の尿中

Table 13 Serum concentration in Series II : BRL28500 (1.6g, IV bolus)

No.	Time(hr.) Drug	1/12	1/4	1/2	1	3/2	2	4	6
		11	TIPC	214.99	142.34	98.04	58.33	39.82	28.42
	CVA	8.91	6.27	4.54	2.40	1.54	0.92	0.33	<0.08
12	TIPC	246.92	170.60	122.41	73.14	48.03	36.60	10.03	2.49
	CVA	12.03	8.02	4.69	2.24	1.29	0.84	0.22	<0.08
13	TIPC	196.43	137.07	93.65	58.30	40.28	29.80	7.88	1.89
	CVA	9.88	6.17	3.95	1.93	1.02	0.74	0.16	<0.08
14	TIPC	197.07	127.66	101.42	59.78	37.61	30.26	6.99	1.91
	CVA	11.33	6.95	4.11	2.50	1.53	0.99	0.27	<0.08
15	TIPC	214.95	118.62	94.88	59.61	40.84	24.69	7.53	1.78
	CVA	10.31	6.42	3.73	2.19	1.37	0.80	0.26	<0.08
16	TIPC	248.10	147.22	121.17	68.13	40.18	32.11	8.96	1.85
	CVA	13.00	7.59	5.04	2.54	1.42	0.98	0.31	<0.08
17	TIPC	201.60	154.70	122.22	77.79	52.85	38.45	13.01	3.24
	CVA	11.53	7.23	5.21	3.03	1.96	1.15	0.41	0.10
18	TIPC	236.52	157.07	119.00	76.41	53.46	40.24	12.29	3.87
	CVA	12.88	8.90	6.04	3.70	2.26	1.39	0.44	0.15
19	TIPC	214.00	144.50	96.55	59.87	38.31	27.07	5.99	1.07
	CVA	10.85	7.41	4.69	2.59	1.51	0.91	0.26	<0.08
20	TIPC	243.73	198.65	149.80	92.09	60.04	47.31	13.55	3.24
	CVA	12.88	8.69	5.43	2.95	1.76	1.01	0.29	<0.08
21	TIPC	193.06	137.35	91.51	52.95	32.35	22.87	5.57	1.37
	CVA	9.63	7.25	3.91	1.95	1.25	0.81	0.21	<0.08
22	TIPC	205.57	133.05	111.35	61.24	48.70	32.37	7.96	1.89
	CVA	10.15	6.71	4.94	2.97	1.85	1.12	0.32	<0.08
TIPC	Mean	217.74	174.40	110.17	66.47	44.37	32.52	8.81	2.15
	±S.D.	20.74	21.27	17.40	11.32	8.13	7.03	2.81	0.89
CVA	Mean	11.11	7.30	4.69	2.58	1.56	0.97	0.29	<0.08
	±S.D.	1.38	0.89	0.69	0.51	0.34	0.18	0.08	—

排泄率は TIPC, CVA でそれぞれ 69.48%, 41.11% という結果が得られた。

(2) シリーズ 2 (静注時における dose response)

BRL 28500 0.8g, 1.6g および 3.2g を静脈内投与した場合の血清中濃度, 尿中排泄および薬動学的パラメーターを Table 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, Fig. 6, Fig. 7 に示した。BRL 28500 0.8g, 1.6g, 3.2g を静脈内に 1 回投与した場合の 5 分後の TIPC 血清中濃度はそれぞれ 118.84, 217.74 および 404.34 $\mu\text{g/ml}$, CVA 血清中濃度は 5.86, 11.11 および 20.89 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, AUC は TIPC では 108.01, 217.67 お

よび 469.05 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$, CVA では 4.60, 8.62 および 18.52 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。TIPC, CVA 共に 5 分後の血清中濃度と AUC はほぼ用量に比例し, dose response がみられた。血清中濃度半減期 ($T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$) は TIPC では (0.16, 0.97), (0.16, 1.02) および (0.10, 1.06) 時間, CVA では (0.14, 0.83), (0.18, 0.93) および (0.18, 0.97) 時間で投与量にかかわらずほぼ一定であった。また, 尿中濃度は TIPC, CVA とともに 0~2 時間が最高で, 0.8g 投与ではそれぞれ 2,480.09 $\mu\text{g/ml}$, 121.44 $\mu\text{g/ml}$, 1.6g 投与では 4,937.98 $\mu\text{g/ml}$, 228.13 $\mu\text{g/ml}$, 3.2g 投与では 9,665.49 $\mu\text{g/ml}$, 481.12 $\mu\text{g/ml}$ であ

Table 14 Serum concentration in Series II : BRL28500 (3.2g, IV bolus)

No.	Time(hr.) Drug	1/12	1/4	1/2	1	3/2	2	4	6
		11	TIPC	317.34	263.08	157.63	118.94	73.32	45.31
	CVA	15.71	13.22	8.32	5.25	3.34	2.16	0.45	0.11
12	TIPC	405.66	314.49	200.46	144.26	107.31	82.20	19.95	4.44
	CVA	19.36	13.93	8.32	4.48	2.98	2.33	0.43	0.10
13	TIPC	343.28	230.87	177.77	114.20	86.45	61.18	14.89	3.68
	CVA	17.08	11.13	6.98	3.93	2.37	1.65	0.28	< 0.08
14	TIPC	400.67	216.05	202.33	132.84	99.38	63.52	16.57	4.12
	CVA	20.02	12.66	8.18	5.30	3.67	2.21	0.47	0.10
15	TIPC	370.74	253.00	180.05	134.70	97.79	66.57	17.31	3.97
	CVA	19.52	12.88	8.60	4.75	3.34	2.02	0.46	0.09
16	TIPC	425.38	276.92	223.88	155.25	104.47	87.76	23.37	5.30
	CVA	23.00	15.99	10.41	6.17	3.99	3.10	0.67	0.17
17	TIPC	359.21	318.03	230.97	167.35	120.09	112.36	33.79	13.02
	CVA	23.86	16.84	10.94	6.44	4.17	3.46	0.89	0.29
18	TIPC	425.67	299.80	209.04	154.25	127.58	106.13	30.74	12.44
	CVA	22.28	18.20	11.50	7.08	4.58	3.46	0.85	0.36
19	TIPC	462.27	243.98	216.20	126.98	82.01	64.72	15.60	3.68
	CVA	22.88	13.45	9.66	5.52	3.34	2.39	0.62	0.15
20	TIPC	545.90	376.96	297.65	210.27	151.64	127.52	33.10	10.45
	CVA	24.01	17.89	11.21	6.52	3.99	3.23	0.69	0.20
21	TIPC	372.75	269.41	194.45	116.61	92.75	62.27	14.29	3.72
	CVA	21.14	13.83	5.83	4.42	2.97	2.18	0.53	0.13
22	TIPC	423.18	317.10	234.07	148.61	120.29	85.58	21.19	5.33
	CVA	21.81	14.16	10.42	6.19	4.36	3.27	0.71	0.18
TIPC	Mean	404.34	281.64	210.37	143.69	105.26	80.43	20.85	5.98
	±S.D.	60.40	45.44	35.68	26.89	21.87	24.57	7.93	3.77
CVA	Mean	20.89	14.51	9.20	5.50	3.59	2.62	0.59	0.16
	±S.D.	2.63	2.21	1.78	0.99	0.65	0.64	0.18	6.09

り、ほぼ用量に比例した dose response がみられた。一方、0~8時間の尿中回収率は用量にかかわらずほぼ一定で、TIPC では約 76%、CVA では約 49% であった。

(3) シリーズ 3 (薬剤相互作用)

BRL 28500 は合剤であるので、その組成成分である TIPC と CVA がお互いの吸収・排泄に及ぼす影響を検討した。使用した薬剤は TIPC (単独) 3.0 g、CVA-K (単独) 0.2 g および BRL 28500 (合剤) 3.2 g で、これらを triple cross over 法で投与し、薬剤相互作用を検討した (Table 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, Fig. 8, 9)。

BRL 28500 (合剤) 3.2 g および TIPC (単独) 3.0 g をそれぞれ投与した時の 5 分後の TIPC 血清中濃度は、合剤投与時 408.81 $\mu\text{g/ml}$ 、単独投与時 420.72 $\mu\text{g/ml}$ であり、AUC は合剤で 473.13 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ 、単独では 510.32 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。また血清中濃度半減期 ($T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$) は合剤で (0.15, 1.08)、単独では (0.12, 1.08) 時間であった。BRL 28500 (合剤) 3.2 g および CVA-K (単独) 0.2 g をそれぞれ投与した時の 5 分後の CVA 血清中濃度は、合剤で 20.19 $\mu\text{g/ml}$ 、単独では 19.49 $\mu\text{g/ml}$ であり、AUC は合剤で 17.44 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ 、単独では 16.20 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は合剤で (0.19, 1.01)、単

Table 15 Urinary concentration in Series II : BRL 28500 (0.8g. IV bolus)

No.	Item	0-2			2-4			4-6			6-8			0-8		
		TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	
11	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,873.30	118.00	295.10	12.80	53.80	2.60	21.60	1.10	985.00						
	Urine volume (ml)	215.00		290.00		295.00		185.00								
	Excretion (mg)	402.76	25.37	85.58	3.71	15.87	0.77	4.00	0.20	508.21				30.05		
12	Excretion rate (%)	53.70	50.74	11.41	7.42	2.12	1.53	0.53	0.41	67.76				60.11		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,879.40	112.90	645.50	15.10	143.90	3.00	51.10	1.10	590.00						
	Urine volume (ml)	160.00		145.00		165.00		120.00								
13	Excretion (mg)	460.70	18.06	93.60	2.19	23.74	0.50	6.13	0.13	584.18				20.88		
	Excretion rate (%)	61.43	36.13	12.48	4.38	3.17	0.99	0.82	0.26	77.89				41.76		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3,657.40	179.20	1,266.90	26.20	431.10	7.30	117.20	1.30	340.00						
14	Urine volume (ml)	110.00		90.00		70.00		70.00								
	Excretion (mg)	402.31	19.71	114.02	2.36	30.18	0.51	8.20	0.09	554.72				22.67		
	Excretion rate (%)	53.64	39.42	15.20	4.72	4.02	1.02	1.09	0.18	73.96				45.34		
15	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3,191.10	146.90	1,591.50	47.60	359.10	9.60	111.70	2.70	335.00						
	Urine volume (ml)	155.00		60.00		70.00		50.00								
	Excretion (mg)	494.62	22.77	95.49	2.86	25.14	0.67	5.59	0.14	620.83				26.43		
16	Excretion rate (%)	65.95	45.54	12.73	5.71	3.35	1.34	0.74	0.27	82.78				52.87		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,102.10	88.90	1,327.20	38.80	127.40	3.60	30.50	0.80	560.00						
	Urine volume (ml)	200.00		65.00		160.00		135.00								
17	Excretion (mg)	420.42	17.78	86.27	2.52	20.38	0.58	4.12	0.11	531.19				20.99		
	Excretion rate (%)	56.06	35.56	11.50	5.04	2.72	1.15	0.55	0.22	70.83				41.97		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,282.30	98.70	396.20	11.90	77.50	2.10	37.00	1.00	935.00						
18	Urine volume (ml)	185.00		240.00		315.00		195.00								
	Excretion (mg)	422.23	18.26	95.09	2.86	24.41	0.66	7.22	0.20	548.94				21.97		
	Excretion rate (%)	56.30	36.52	12.68	5.71	3.26	1.32	0.96	0.39	73.19				43.94		
19	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,023.70	233.30	1,800.10	53.70	187.00	4.20	115.50	2.50	485.00						
	Urine volume (ml)	105.00		70.00		210.00		100.00								
	Excretion (mg)	422.49	24.50	126.01	3.76	39.27	0.88	11.55	0.25	599.32				29.39		
18	Excretion rate (%)	56.33	48.99	16.80	7.52	5.24	1.76	1.54	0.50	79.91				58.78		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,132.00	59.50	493.10	15.90	213.00	7.80	48.60	2.00	1,015.00						
	Urine volume (ml)	385.00		230.00		160.00		240.00								
19	Excretion (mg)	435.82	22.91	113.41	3.66	34.21	1.25	4.60	0.28	590.25				28.09		
	Excretion rate (%)	58.11	45.82	15.12	7.31	4.56	2.50	0.91	0.56	78.70				56.18		
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,077.10	102.30	1,267.90	48.10	269.20	12.50	52.10	2.40	466.00						
19	Urine volume (ml)	230.00		75.00		78.00		83.00								
	Excretion (mg)	477.73	23.53	95.09	3.61	21.00	0.98	4.32	0.20	598.15				28.31		
	Excretion rate (%)	63.70	47.06	12.68	7.22	2.80	1.95	0.58	0.40	79.75				56.62		

Table 15-2

No.	Item	Time(hr.)		0-2		2-4		4-6		6-8		0-8	
		TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
20	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,137.40	93.40	264.50	6.70	126.30	2.70	41.00	0.80	1,115.00			
	Urine volume (ml)	190.00		410.00		265.00		250.00					
	Excretion (mg)	406.11	17.75	108.45	2.75	33.47	0.72	10.25	0.20	558.27	21.41		
	Excretion rate (%)	54.15	35.49	14.46	5.49	4.46	1.43	1.37	0.40	74.44	42.82		
21	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,637.80	134.40	757.00	24.90	133.40	4.10	43.40	1.00	620.00			
	Urine volume (ml)	170.00		125.00		185.00		140.00					
	Excretion (mg)	448.43	22.85	94.63	3.11	24.68	0.76	6.00	0.14	573.81	26.86		
	Excretion rate (%)	59.79	45.70	12.62	6.23	3.29	1.52	0.81	0.28	76.51	53.72		
22	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,767.50	89.80	529.00	20.60	75.30	2.70	40.20	1.40	910.00			
	Urine volume (ml)	240.00		180.00		320.00		170.00					
	Excretion (mg)	424.20	21.55	95.22	3.71	24.10	0.86	6.83	0.24	550.35	26.36		
	Excretion rate (%)	56.56	43.10	12.70	7.42	3.21	1.73	0.91	0.48	73.38	52.72		
	Mean concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,480.09	121.44	886.17	26.86	183.08	5.18	59.16	1.51				
	\pm S.D.	831.97	47.02	535.17	16.16	117.02	3.33	34.63	0.70				
	Mean excretion rate (%)	57.97	42.50	13.37	6.17	3.52	1.52	0.95	0.41	75.80	50.59		
	\pm S.D.	3.98	5.60	1.65	1.16	0.88	0.43	0.38	0.21	4.32	6.96		

Table 16 Urinary concentration in Series II : BRL28500 (1.6g, IV bolus)

No.	Time (hr.)	0-2		2-4		4-6		6-8		0-8	
		TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
11	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	6,216.60	340.80	888.00	35.10	420.10	15.80	168.10	6.10		
	Urine volume (ml)	145.00		200.00		100.00		45.00		490.00	
	Excretion (mg)	901.41	49.42	177.60	7.02	42.01	1.58	7.56	0.27	1,128.58	58.29
	Excretion rate (%)	60.09	49.42	11.84	7.02	2.80	1.58	0.50	0.27	75.24	58.29
12	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	6,892.50	254.00	4,828.30	74.90	320.20	5.50	129.80	2.30		
	Urine volume (ml)	145.00		55.00		250.00		100.00		550.00	
	Excretion (mg)	999.41	36.83	265.56	4.12	80.05	1.38	12.98	0.23	1,358.00	42.55
	Excretion rate (%)	66.63	36.83	17.70	4.12	5.34	1.38	0.87	0.23	90.53	42.55
13	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,202.50	170.10	3,317.90	58.70	971.60	13.10	173.90	2.50		
	Urine volume (ml)	210.00		70.00		85.00		80.00		445.00	
	Excretion (mg)	882.53	35.72	232.25	4.11	82.59	1.11	13.91	0.20	1,211.28	41.14
	Excretion rate (%)	58.84	35.72	15.48	4.11	5.51	1.11	0.93	0.20	80.75	41.14
14	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,316.30	281.70	927.40	27.90	559.00	11.90	195.60	3.10		
	Urine volume (ml)	160.00		235.00		140.00		70.00		605.00	
	Excretion (mg)	690.61	45.07	217.94	6.56	78.26	1.67	13.69	0.22	1,000.50	53.51
	Excretion rate (%)	46.04	45.07	14.53	6.56	5.22	1.67	0.91	0.22	66.70	53.51
15	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	5,126.50	188.00	1,843.60	41.30	215.00	5.60	112.50	2.20		
	Urine volume (ml)	195.00		140.00		275.00		145.00		755.00	
	Excretion (mg)	999.67	36.66	258.10	5.78	59.13	1.54	16.31	0.32	1,333.21	44.30
	Excretion rate (%)	66.64	36.66	17.21	5.78	3.94	1.54	1.09	0.32	88.88	44.30
16	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	6,152.50	256.50	3,747.90	62.70	624.90	12.10	148.10	2.90		
	Urine volume (ml)	135.00		65.00		90.00		90.00		380.00	
	Excretion (mg)	830.59	34.63	243.61	4.08	56.24	1.09	13.33	0.26	1,143.77	40.05
	Excretion rate (%)	55.37	34.63	16.24	4.08	3.75	1.09	0.89	0.26	76.25	40.05
17	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	5,181.10	228.00	3,761.90	84.40	799.30	16.00	60.30	1.50		
	Urine volume (ml)	140.00		55.00		100.00		370.00		665.00	
	Excretion (mg)	725.35	31.92	206.90	4.64	79.93	1.60	22.31	0.56	1,034.50	38.72
	Excretion rate (%)	48.36	31.92	13.79	4.64	5.33	1.60	1.49	0.56	68.97	38.72
18	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,908.90	116.90	601.60	23.10	238.90	8.00	110.90	3.80		
	Urine volume (ml)	400.00		410.00		130.00		240.00		1,180.00	
	Excretion (mg)	763.56	46.76	246.66	9.47	31.06	1.04	26.62	0.91	1,067.89	58.18
	Excretion rate (%)	50.90	46.76	16.44	9.47	2.07	1.04	1.77	0.91	71.19	58.18
19	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,774.40	141.70	1,726.20	49.00	377.80	12.90	123.80	5.60		
	Urine volume (ml)	355.00		115.00		175.00		95.00		740.00	
	Excretion (mg)	984.91	50.30	198.51	5.64	66.11	2.26	11.76	0.53	1,261.30	58.73
	Excretion rate (%)	65.66	50.30	13.23	5.64	4.41	2.26	0.78	0.53	84.09	58.73

Table 16-2

No.	Item	Time (hr.)		0-2		2-4		4-6		6-8		0-8	
		TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
20	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,646.90	72.30	2,813.10	51.60	431.20	7.70	76.20	1.40				
	Urine volume (ml)	470.00		100.00		190.00		280.00					
	Excretion (mg)	774.04	33.98	281.31	5.16	81.93	1.46	21.34	0.39			1,158.62	41.00
	Excretion rate (%)	51.60	33.98	18.75	5.16	5.46	1.46	1.42	0.39			77.24	41.00
21	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	9,864.30	451.60	3,763.20	124.40	800.80	19.50	153.80	3.80				
	Urine volume ($\mu\text{g/}$)	90.00		55.00		95.00		90.00					
	Excretion (mg)	887.79	40.64	206.98	6.84	76.08	1.85	13.84	0.34			1,184.68	49.68
	Excretion rate (%)	59.19	40.64	13.80	6.84	5.07	1.85	0.92	0.34			78.98	49.68
22	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,973.30	236.00	3,046.90	111.70	400.40	10.60	162.90	5.20				
	Urine volume (ml)	170.00		80.00		210.00		90.00					
	Excretion (mg)	845.46	40.12	243.75	8.94	84.08	2.23	14.66	0.47			1,187.96	51.75
	Excretion rate (%)	56.36	40.12	16.25	8.94	5.61	2.23	0.98	0.47			79.20	51.75
Mean concentration ($\mu\text{g/ml}$)		4,937.98	228.13	2,605.56	62.07	513.27	11.56	134.66	3.37				
		2,274.55	102.75	1,375.24	31.84	240.67	4.33	40.29	1.57				
Mean excretion rate (%)		57.14	40.17	15.43	6.02	4.53	1.57	1.05	0.39			78.16	48.16
\pm S.D.		7.02	6.30	2.05	1.82	1.17	0.41	0.35	0.21			7.31	7.75

Table 17 Urinary concentration in Series II : BRL 28500 (3.2 g. IV bolus)

No.	Item	Time (hr.)			0-2			2-4			4-6			6-8			0-8		
		TIPC	CVA		TIPC	CVA		TIPC	CVA		TIPC	CVA		TIPC	CVA		TIPC	CVA	
11	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	11,391.70	562.20		1,725.70	54.40		360.40	10.30		64.90	310.00		2.40					
	Urine volume (ml)	160.00			265.00			280.00			280.00								
	Excretion (mg)	1,822.67	89.95		457.31	14.42		100.91	2.88		20.12	310.00		0.74					
	Excretion rate (%)	60.76	44.98		15.24	7.21		3.36	1.44		0.67	310.00		0.37					
12	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	7,153.40	325.00		1,830.10	39.00		573.90	8.40		415.40	100.00		6.40					
	Urine volume (ml)	230.00			280.00			260.00			100.00								
	Excretion (mg)	1,615.28	74.75		512.43	10.92		149.21	2.18		44.54	100.00		0.64					
	Excretion rate (%)	54.84	37.38		17.08	5.46		4.97	1.09		1.48	100.00		0.32					
13	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	14,544.00	694.90		6,147.30	123.00		2,189.40	25.90		367.70	105.00		3.80					
	Urine volume (ml)	110.00			80.00			80.00			105.00								
	Excretion (mg)	1,599.84	76.44		491.78	1.84		175.15	2.07		38.61	105.00		0.40					
	Excretion rate (%)	53.33	38.22		16.39	4.92		5.84	1.04		1.29	105.00		0.20					
14	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,693.50	559.00		6,890.70	162.50		1,113.40	17.20		432.30	75.00		7.60					
	Urine volume (ml)	150.00			70.00			80.00			75.00								
	Excretion (mg)	1,604.03	83.85		482.35	11.38		89.07	1.38		32.42	75.00		0.57					
	Excretion rate (%)	53.47	41.93		16.08	5.69		2.97	0.69		1.08	75.00		0.29					
15	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9,938.10	449.60		7,510.00	174.00		2,012.70	29.60		375.80	90.00		6.40					
	Urine volume (ml)	170.00			70.00			80.00			90.00								
	Excretion (mg)	1,689.48	76.43		525.70	12.18		161.02	2.37		33.82	90.00		0.58					
	Excretion rate (%)	56.32	38.22		17.52	6.09		5.37	1.18		1.13	90.00		0.29					
16	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	12,225.60	543.20		7,196.40	172.90		703.30	11.00		170.10	230.00		3.40					
	Urine volume (ml)	135.00			70.00			250.00			230.00								
	Excretion (mg)	1,650.46	73.33		503.75	12.10		175.83	2.75		39.12	230.00		0.78					
	Excretion rate (%)	55.02	36.67		16.79	6.05		5.86	1.38		1.30	230.00		0.39					
17	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	8,360.80	493.50		5,150.40	148.00		2,723.40	40.10		378.60	685.00		6.60					
	Urine volume (ml)	170.00			100.00			85.00			135.00								
	Excretion (mg)	1,421.34	83.90		515.04	14.80		231.49	3.41		51.11	685.00		0.89					
	Excretion rate (%)	47.38	41.95		17.17	7.40		7.72	1.70		1.70	685.00		0.45					
18	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5,468.50	300.90		3,399.60	100.30		872.60	19.30		386.90	490.00		8.80					
	Urine volume (ml)	265.00			165.00			265.00			120.00								
	Excretion (mg)	1,449.15	79.74		560.93	16.55		231.24	5.11		46.43	490.00		1.06					
	Excretion rate (%)	48.31	39.87		18.70	8.27		7.71	2.56		1.55	490.00		0.53					
19	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,103.10	522.70		7,580.80	237.00		1,470.20	34.90		387.40	95.00		11.50					
	Urine volume (ml)	155.00			70.00			105.00			95.00								
	Excretion (mg)	1,565.98	81.02		530.66	16.59		154.37	3.66		36.80	95.00		1.09					
	Excretion rate (%)	52.20	40.51		17.69	8.30		5.15	1.83		1.23	95.00		0.55					

Table 17-2

No.	Item	Time (hr.)			0-2			2-4			4-6			6-8			0-8		
		TIPC	CVA		TIPC	CVA		TIPC	CVA		TIPC	CVA		TIPC	CVA		TIPC	CVA	
20	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4,637.20	213.50		8,289.20	158.80		553.60	7.40		341.80	160.00		341.80	4.70				
	Urine volume (ml)	310.00		70.00				265.00											
	Excretion (mg)	1,437.53	66.19	580.24	11.12			146.60	1.96		54.69	0.75		54.69	0.75		2,219.17	80.01	
	Excretion rate (%)	47.92	33.09	19.34	5.56			4.89	0.98		1.82	0.38		1.82	0.38		73.97	40.01	
21	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,781.60	564.60		8,051.10	190.50		1,501.00	30.50		277.00	5.30		277.00	5.30				
	Urine volume (ml)	145.00		75.00				55.00											
	Excretion (mg)	1,563.33	81.87	603.83	14.29			82.56	1.68		31.86	0.61		31.86	0.61		2,281.57	98.44	
	Excretion rate (%)	52.11	40.93	20.13	7.14			2.75	0.84		1.06	0.30		1.06	0.30		76.05	49.22	
22	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,688.60	544.30		9,152.50	285.10		1,277.50	28.20		425.20	10.30		425.20	10.30				
	Urine volume (ml)	140.00		70.00				150.00											
	Excretion (mg)	1,496.48	76.20	640.68	19.96			191.63	4.23		42.52	1.03		42.52	1.03		2,371.22	101.42	
	Excretion rate (%)	49.88	38.10	21.36	9.98			6.39	2.12		1.42	0.52		1.42	0.52		79.04	50.72	
Mean concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		9,665.49	481.12	6,076.98	153.79		1,279.28	21.90		337.76	6.43		337.76	6.43					
	\pm S.D.	2,826.22	136.35	2,513.27	69.60		734.26	11.14		114.15	2.77		114.15	2.77					
Mean excretion rate (%)		52.62	39.32	17.79	6.85		5.26	1.40		1.31	0.37		1.31	0.37					
	\pm S.D.	3.91	3.06	1.78	1.48		1.62	0.56		0.30	0.10		0.30	0.10					

Table 18 Pharmacokinetics parameter of TIPC in Series II

No.	Dose	A	B	α (1/hr.)	β (1/hr.)	K_{12} (1/hr.)	K_{21} (1/hr.)	K_{13} (1/hr.)	$T_{1/2\alpha}$ (hr.)	$T_{1/2\beta}$ (hr.)	Vd β (L)	TBCL (ml/min)	AUC (hr· μ g/ml)
11	0.8g	77.99	78.35	17.05	1.02	7.09	9.06	1.93	0.04	0.68	9.03	154.04	81.15
	1.6g	145.61	131.16	5.73	0.78	1.95	3.13	1.43	0.12	0.89	9.93	129.60	192.90
	3.2g	138.22	252.44	5.61	0.84	1.33	3.92	1.19	0.12	0.83	10.99	152.94	326.93
12	0.8g	112.26	63.04	5.63	0.69	2.28	2.47	1.58	0.12	1.00	9.77	112.35	111.26
	1.6g	160.58	134.22	3.88	0.66	1.21	2.13	1.21	0.18	1.05	9.28	102.20	244.63
	3.2g	249.42	299.63	7.37	0.69	2.55	4.34	1.18	0.09	1.00	9.28	107.41	465.51
13	0.8g	86.11	56.41	4.72	0.65	1.75	2.26	1.36	0.15	1.07	10.99	119.01	105.04
	1.6g	129.71	113.90	4.68	0.68	1.56	2.55	1.25	0.15	1.02	11.30	127.91	195.45
	3.2g	219.88	240.10	7.88	0.70	2.90	4.44	1.23	0.09	1.00	11.56	133.97	373.22
14	0.8g	68.60	38.55	2.17	0.69	0.41	1.22	1.22	0.32	1.01	12.45	142.15	87.94
	1.6g	117.88	110.37	3.92	0.68	1.17	2.25	1.19	0.18	1.02	11.47	129.93	192.42
	3.2g	852.02	277.13	25.79	0.70	16.99	6.86	2.65	0.03	0.98	9.99	117.15	426.80
15	0.8g	125.68	57.34	7.80	0.74	3.63	2.95	1.96	0.09	0.93	10.82	133.99	93.29
	1.6g	190.53	113.64	7.52	0.69	3.36	3.24	1.61	0.09	1.00	11.43	132.11	189.24
	3.2g	262.85	269.10	10.00	0.70	4.00	5.41	1.29	0.07	0.99	10.44	121.35	412.04
16	0.8g	90.60	63.72	3.33	0.70	0.94	1.79	1.31	0.21	0.99	9.05	106.17	117.74
	1.6g	164.69	126.57	4.25	0.69	1.39	2.24	1.32	0.16	1.00	9.77	113.19	220.87
	3.2g	374.83	308.32	12.90	0.67	5.98	6.19	1.39	0.05	1.04	9.15	102.03	490.03
17	0.8g	91.45	69.45	3.13	0.61	0.92	1.70	1.12	0.22	1.14	8.60	87.19	143.38
	1.6g	92.04	134.16	3.02	0.61	0.69	2.04	0.91	0.23	1.13	9.81	100.24	249.41
	3.2g	140.62	271.09	3.30	0.51	0.75	2.35	0.72	0.21	1.36	10.25	86.84	575.75
18	0.8g	86.45	72.86	5.40	0.65	1.98	2.82	1.24	0.13	1.07	9.00	97.63	128.03
	1.6g	152.81	131.31	4.41	0.59	1.54	2.35	1.10	0.16	1.18	9.89	97.03	257.64
	3.2g	290.26	267.87	6.55	0.52	2.66	3.41	1.00	0.11	1.34	10.31	89.19	560.61
19	0.8g	208.76	83.51	19.67	1.04	11.14	6.36	3.21	0.04	0.67	7.93	137.10	91.17
	1.6g	142.49	130.74	5.48	0.79	1.80	3.03	1.43	0.13	0.87	9.91	131.06	190.75
	3.2g	525.75	264.14	11.41	0.71	5.93	4.29	1.90	0.06	0.97	10.10	120.02	416.61
20	0.8g	90.76	82.50	3.92	0.63	1.23	2.20	1.13	0.18	1.09	7.72	81.47	153.42
	1.6g	112.89	166.82	2.95	0.65	0.63	2.02	0.95	0.23	1.07	7.83	84.77	294.90
	3.2g	336.38	393.02	8.50	0.61	3.19	4.86	1.06	0.08	1.14	7.19	72.84	686.39
21	0.8g	70.42	40.09	3.18	0.66	0.93	1.57	1.33	0.22	1.05	13.70	150.87	82.86
	1.6g	135.40	91.15	3.13	0.70	0.85	1.68	1.31	0.22	0.99	12.36	144.03	173.57
	3.2g	207.72	247.85	4.95	0.70	1.49	3.01	1.15	0.14	0.99	10.82	126.68	394.70
22	0.8g	97.74	64.48	7.64	0.73	3.29	3.48	1.61	0.09	0.95	10.16	123.89	100.89
	1.6g	130.02	135.24	6.50	0.71	2.29	3.66	1.26	0.11	0.98	10.04	118.89	210.28
	3.2g	202.23	315.48	5.92	0.68	1.69	3.87	1.04	0.12	1.02	8.86	99.99	500.05
0.8g	Mean	100.57	64.19	6.97	0.73	3.02	3.16	1.58	0.16	0.97	9.94	120.49	108.01
	\pm S.D.	37.67	14.65	5.63	0.14	3.16	2.29	0.59	0.09	0.15	1.80	24.15	23.62
1.6g	Mean	139.55	126.61	4.62	0.69	1.54	2.53	1.25	0.16	1.02	10.25	117.58	217.67
	\pm S.D.	26.18	18.38	1.44	0.06	0.76	0.60	0.20	0.05	0.09	1.21	17.97	36.41
3.2g	Mean	316.77	283.85	9.18	0.67	4.12	4.41	1.32	0.10	1.06	9.91	110.87	469.05
	\pm S.D.	199.89	41.60	5.91	0.09	4.38	1.28	0.50	0.05	0.15	1.16	22.34	100.51

Table 19 Pharmacokinetics parameter of CVA in Series II

No.	Dose	A	B	α (1/hr.)	β (1/hr.)	K ₁₂ (1/hr.)	K ₂₁ (1/hr.)	K ₁₃ (1/hr.)	T _{1/2α} (hr.)	T _{1/2β} (hr.)	Vd- β (L)	TBCL (ml/min)	AUC (hr· μ g/ml)
11	0.8g	2.37	3.71	6.25	0.98	1.57	4.20	1.46	0.11	0.71	12.25	200.16	4.16
	1.6g	7.89	1.72	1.81	0.42	0.43	0.67	1.13	0.38	1.66	28.28	196.52	8.48
	3.2g	8.80	9.09	2.39	1.74	0.43	1.58	1.12	0.29	0.94	16.93	208.76	15.97
12	0.8g	4.40	3.04	6.44	1.04	2.16	3.25	2.07	0.11	0.66	13.32	231.66	3.60
	1.6g	11.36	3.11	2.97	0.66	0.78	1.16	1.70	0.23	1.04	17.71	195.84	8.51
	3.2g	15.18	9.48	4.12	0.76	1.30	2.05	1.53	0.17	0.91	16.28	206.58	16.14
13	0.8g	3.91	2.29	4.12	0.85	1.21	2.06	1.71	0.17	0.81	16.10	229.27	3.63
	1.6g	8.62	3.02	3.11	0.73	0.81	1.35	1.69	0.22	0.94	19.78	242.03	6.89
	3.2g	12.77	8.97	4.76	0.87	1.49	2.47	1.67	0.15	0.80	17.71	255.46	13.05
14	0.8g	4.62	2.86	5.00	0.90	1.60	2.47	1.83	0.14	0.77	13.53	203.70	4.09
	1.6g	9.98	4.29	4.25	0.70	1.50	1.77	1.68	0.16	0.99	16.88	196.13	8.50
	3.2g	15.57	11.40	6.34	0.79	2.40	3.14	1.60	0.11	0.87	14.99	197.99	16.84
15	0.8g	4.62	2.82	6.37	0.94	2.31	3.00	2.00	0.11	0.73	14.28	224.58	3.71
	1.6g	9.08	3.09	3.34	0.63	1.06	1.32	1.59	0.21	1.11	20.88	217.84	7.65
	3.2g	13.92	10.27	4.41	0.79	1.38	2.32	1.49	0.16	0.88	15.69	205.70	16.21
16	0.8g	4.10	2.83	3.54	0.75	0.99	1.89	1.41	0.20	0.92	13.49	169.63	4.91
	1.6g	10.27	8.65	8.70	1.17	3.04	4.61	2.21	0.08	0.59	9.97	194.90	8.55
	3.2g	16.38	11.99	4.14	0.71	1.33	2.16	1.36	0.17	0.97	13.51	160.29	20.80
17	0.8g	3.19	3.56	3.02	0.73	0.67	1.94	1.14	0.23	0.94	11.54	141.12	5.91
	1.6g	8.31	8.20	9.33	0.96	3.42	5.12	1.76	0.07	0.72	11.05	177.36	9.40
	3.2g	18.26	10.60	3.50	0.60	1.17	1.67	1.27	0.20	1.15	14.54	146.52	22.75
18	0.8g	7.60	3.55	6.81	0.70	3.06	2.65	1.81	0.10	0.98	11.53	135.49	6.15
	1.6g	7.44	8.58	5.26	0.88	1.49	3.23	1.43	0.13	0.79	10.19	148.68	11.21
	3.2g	15.53	10.57	2.59	0.60	0.68	1.40	1.10	0.27	1.16	14.14	140.69	23.69
19	0.8g	4.59	2.73	4.18	0.78	1.32	2.05	1.59	0.17	0.89	13.93	181.41	4.59
	1.6g	7.33	6.02	4.14	0.92	1.09	2.37	1.60	0.17	0.76	13.09	199.86	8.34
	3.2g	17.37	9.80	4.04	0.70	1.36	1.90	1.48	0.17	1.00	15.03	181.30	18.39
20	0.8g	6.02	5.01	9.67	0.96	3.83	4.91	1.89	0.07	0.72	8.92	142.51	5.85
	1.6g	9.01	6.95	4.21	0.92	1.13	2.35	1.65	0.16	0.75	11.20	172.53	9.66
	3.2g	17.72	11.20	3.23	0.68	0.93	1.67	1.31	0.21	1.02	13.41	151.48	22.01
21	0.8g	6.67	2.38	7.64	0.78	3.53	2.58	2.31	0.09	0.89	16.33	212.84	3.92
	1.6g	9.00	3.12	3.18	0.68	0.91	1.32	1.63	0.22	1.03	19.86	223.47	7.46
	3.2g	24.45	8.26	6.67	0.69	3.07	2.20	2.09	0.10	1.01	18.54	212.82	15.66
22	0.8g	3.20	2.85	3.34	0.77	0.83	1.98	1.30	0.21	0.90	13.93	179.08	4.65
	1.6g	6.35	7.90	10.05	0.97	3.40	6.00	1.62	0.07	0.72	11.76	189.35	8.80
	3.2g	14.52	12.91	5.41	0.72	1.88	2.93	1.32	0.13	0.97	13.48	160.72	20.74
0.8g	Mean	4.61	3.14	5.53	0.85	1.92	2.75	1.71	0.14	0.83	13.26	187.62	4.60
	\pm S.D.	1.51	0.74	2.01	0.11	1.06	0.96	0.34	0.05	0.11	2.03	34.96	0.93
1.6g	Mean	8.72	5.39	5.03	0.80	1.59	2.61	1.64	0.18	0.93	15.89	196.21	8.62
	\pm S.D.	1.39	2.59	2.76	0.20	1.07	1.75	0.24	0.09	0.28	5.65	24.40	1.12
3.2g	Mean	15.87	10.38	4.30	0.80	1.45	2.12	1.45	0.18	0.97	15.40	185.69	18.52
	\pm S.D.	3.71	1.35	1.34	0.31	0.72	0.53	0.27	0.06	0.11	1.71	34.56	3.38

Table 20 Serum concentration in SeriesIII : TIPC (3.0g, IV bolus)

No.	Time (hr.)	1/12	1/4	1/2	1	3/2	2	4	6	T _{1/2} (α) (hr.)	T _{1/2} (β) (hr.)	AUC (hr·μg/ml)
23		403.66	243.89	176.67	118.19	76.01	60.74	20.46	6.69	0.10	1.20	388.56
24		464.23	306.84	233.73	143.11	106.29	78.34	21.00	5.12	0.09	1.02	479.86
25		504.47	325.38	265.95	180.28	129.44	96.16	21.81	6.58	0.06	1.02	556.38
26		423.41	285.60	212.26	165.36	118.45	87.65	29.43	8.67	0.09	1.20	511.50
27		431.62	283.81	250.66	192.37	141.07	104.21	29.27	7.50	0.10	1.08	570.57
28		305.01	261.57	204.20	140.10	92.42	67.77	16.85	3.55	0.21	0.96	407.85
29		378.08	248.46	184.83	129.47	92.73	74.63	21.33	6.49	0.09	1.15	422.28
30		402.50	351.21	267.23	176.40	128.78	92.46	21.84	5.55	0.17	0.99	541.67
31		464.56	348.42	306.02	187.66	140.05	106.40	32.70	9.61	0.19	1.16	617.86
32		439.89	298.30	282.05	170.87	129.48	93.83	28.58	8.15	0.04	1.11	556.17
33		394.79	288.10	219.87	145.61	96.57	70.20	17.07	4.38	0.11	0.98	439.66
34		436.43	312.47	249.95	170.96	117.86	88.80	21.25	5.89	0.08	1.02	517.70
Mean		420.72	296.17	237.78	160.03	114.10	85.10	23.47	6.51	0.11	1.07	500.83
±S.D.		50.52	35.08	39.60	23.99	21.03	14.66	5.18	1.77	0.05	0.08	72.85

Table 21 Serum concentration in SeriesIII : CVA-K (0.2g, IV bolus)

No.	Time (hr.)	1/12	1/4	1/2	1	3/2	2	4	6
23		17.07	10.09	8.07	4.54	3.21	2.22	0.73	0.25
24		18.70	11.71	6.27	4.22	2.86	1.98	0.52	0.18
25		23.94	14.46	10.35	5.42	3.38	2.25	0.51	0.14
26		18.26	11.01	6.61	3.84	2.64	1.86	0.41	0.11
27		20.09	14.25	8.78	5.88	4.24	2.80	0.82	0.26
28		17.23	9.77	6.50	3.33	2.00	1.27	0.24	<0.08
29		12.77	7.19	5.94	2.89	2.17	1.31	0.38	0.10
30		20.59	16.49	10.25	6.16	4.59	2.80	0.69	0.21
31		22.15	16.31	9.56	5.57	3.53	2.49	0.61	0.16
32		21.82	14.51	8.10	4.31	2.71	1.91	0.44	0.12
33		20.46	14.68	8.17	4.68	3.10	2.18	0.52	0.15
34		20.78	14.20	7.45	4.34	2.77	1.93	0.52	0.15
Mean		19.49	12.89	8.00	4.60	3.10	2.08	0.53	0.16
±S.D.		2.93	2.88	1.52	1.00	0.76	0.49	0.16	0.06

Table 22 Serum concentration in Series III : BRL 28500 (3.2g, IV bolus)

No.	Time(hr.)	1/12	1/4	1/2	1	3/2	2	4	6
23	TIPC	314.82	239.46	170.30	108.99	81.67	62.30	18.17	5.52
	CVA	22.17	12.74	8.26	5.64	3.40	2.42	0.88	0.30
24	TIPC	374.55	291.84	212.14	145.96	99.55	69.04	15.82	4.31
	CVA	19.10	14.17	8.48	6.17	4.02	2.45	0.75	0.23
25	TIPC	416.62	328.28	222.38	156.33	101.08	73.22	18.38	4.65
	CVA	21.50	14.12	9.64	5.56	3.23	2.01	0.64	0.19
26	TIPC	377.41	272.53	216.00	128.14	104.06	79.71	25.35	8.03
	CVA	18.18	13.22	9.46	5.02	3.15	2.20	0.53	0.16
27	TIPC	524.35	356.78	292.44	189.60	146.46	100.67	26.27	6.52
	CVA	26.79	15.08	11.05	6.53	4.07	2.91	0.80	0.23
28	TIPC	388.19	308.80	209.65	140.42	91.97	67.41	15.64	3.27
	CVA	17.70	10.60	7.46	4.13	2.42	1.61	0.33	0.16
29	TIPC	376.92	261.75	183.98	133.23	87.16	62.71	19.18	6.05
	CVA	17.87	10.09	7.14	3.99	2.25	1.79	0.45	0.11
30	TIPC	458.89	337.52	260.04	171.72	127.28	85.21	26.94	6.97
	CVA	20.80	14.55	11.49	6.65	4.35	2.82	0.81	0.23
31	TIPC	448.28	308.15	251.52	160.55	122.60	84.63	25.75	7.54
	CVA	19.57	13.45	9.77	5.76	3.39	2.35	0.64	0.18
32	TIPC	478.04	276.48	212.66	170.78	108.98	78.13	28.99	7.47
	CVA	22.14	12.85	8.15	4.47	2.70	1.87	0.42	0.11
33	TIPC	341.07	239.51	199.70	135.26	76.76	56.68	14.47	3.84
	CVA	17.44	11.68	8.70	5.28	3.25	2.06	0.61	0.17
34	TIPC	406.62	298.34	217.02	172.11	108.41	76.57	22.87	5.48
	CVA	18.96	13.70	9.62	5.56	3.09	2.19	0.56	0.16
TIPC	Mean	408.81	293.29	220.65	151.09	104.66	74.69	21.49	5.80
	±S.D.	59.78	37.17	33.40	23.09	20.06	12.19	5.09	1.56
CVA	Mean	20.19	13.02	9.10	5.40	3.28	2.22	0.62	0.19
	±S.D.	2.69	1.54	1.33	0.87	0.64	0.39	0.17	0.05

独で (0.18, 1.03) 時間であった。以上のように TIPC と CVA の血中動態は合剤投与、単剤投与にかかわらずほぼ同等であった。

尿中排泄においても、合剤および単剤投与ともに類似したものであった。すなわち、尿中濃度は TIPC, CVA ともに 0~2 時間が最高で、合剤の TIPC 11,433.29 µg/ml, 単剤の TIPC 10,611.50 µg/ml であり、また合剤の CVA 583.58 µg/ml, 単剤の CVA 523.51 µg/ml と類似していた。また、0~8 時間の尿中回収率をみると合剤の TIPC 74.67%, 単剤の TIPC 79.33% であり、また合剤の CVA 47.71%, 単剤の CVA 49.42% という結果が

得られた。

III. 考 察

BRL 28500 は英国 Beecham 社が開発した注射用 penicillin 系抗生物質で、現在広く使用されている TIPC に β-lactamase 阻害剤である CVA を配合した合剤である。英国では既に BENNET⁹⁾ らが健康人において、薬力学と組織移行を検討して、その安全性等が確認されている。

BRL 28500 の臨床評価を我が国で始めるにあたり、薬剤の安全性、吸収・排泄などの検討を日本人の健康成人で臨床第一相試験として行った。

Table 23 Urinary concentration in Series III : BRL28500 (3.2g, IV bolus)

No.	Time (hr.)	0-2			2-4			4-6			6-8			0-8		
		TIPC	CVA	TIPC	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
23	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	7,030.50	380.60	2,408.60	92.60	1,542.60	48.50	560.20	16.30							
	Urine volume (ml)	195.00		190.00		100.00		100.00								
	Excretion (mg)	1,370.95	74.22	457.63	17.59	154.26	4.85	58.82	1.71							
	Excretion rate (%)	45.70	37.11	15.25	8.80	5.14	2.43	1.96	0.86							
24	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	15,734.20	725.70	6,739.70	226.70	978.00	29.90	162.10	5.70							
	Urine volume (ml)	100.00		73.00		137.00		236.00								
	Excretion (mg)	1,573.42	72.57	492.00	16.55	133.99	4.10	38.26	1.35							
	Excretion rate (%)	52.45	36.29	16.40	8.27	4.47	2.05	1.28	0.67							
25	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	10,904.30	540.20	1,468.40	36.20	812.50	19.80	315.30	7.00							
	Urine volume (ml)	142.00		295.00		158.00		123.00								
	Excretion (mg)	1,548.41	76.71	433.18	10.68	128.38	3.13	38.78	0.86							
	Excretion rate (%)	51.61	38.35	14.44	5.34	4.28	1.56	1.29	0.43							
26	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	14,881.00	841.40	8,243.80	192.50	3,517.30	47.90	695.90	8.20							
	Urine volume (ml)	90.00		65.00		65.00		92.00								
	Excretion (mg)	1,339.29	75.73	535.85	12.51	228.62	3.11	64.02	0.75							
	Excretion rate (%)	44.64	37.86	17.86	6.26	7.62	1.56	2.13	0.38							
27	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	10,759.10	544.90	1,428.10	39.90	1,720.20	41.00	445.80	10.90							
	Urine volume (ml)	145.00		395.00		95.00		110.00								
	Excretion (mg)	1,560.07	79.01	564.10	15.76	163.52	3.90	49.04	1.20							
	Excretion rate (%)	52.00	39.51	18.80	7.88	5.45	1.95	1.63	0.60							
28	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,390.40	191.10	5,247.20	88.80	1,761.00	26.10	343.80	4.90							
	Urine volume (ml)	365.00		100.00		82.00		100.00								
	Excretion (mg)	1,602.50	69.75	524.72	8.88	144.40	2.14	34.38	0.49							
	Excretion rate (%)	53.42	34.88	17.49	4.44	4.81	1.07	1.15	0.25							
29	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	12,754.70	650.20	9,943.40	226.70	2,311.10	39.40	445.50	7.80							
	Urine volume (ml)	115.00		80.00		80.00		130.00								
	Excretion (mg)	1,466.79	74.77	546.89	12.47	184.89	3.15	57.92	1.01							
	Excretion rate (%)	48.89	37.39	18.23	6.23	6.16	1.58	1.93	0.51							
30	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	15,490.80	823.10	7,073.40	193.90	1,124.60	29.60	235.70	6.60							
	Urine volume (ml)	102.00		90.00		62.00		220.00								
	Excretion (mg)	1,580.06	83.96	636.61	17.45	69.73	1.84	51.85	1.45							
	Excretion rate (%)	52.67	41.98	21.22	8.73	2.32	0.92	1.73	0.73							

Table 23-2

No.	Item	Time (hr.)		0-2		2-4		4-6		6-8		0-8	
		TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
31	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	15,285.90	780.00	8,905.30	259.80	2,972.40	66.80	915.30	19.20				
	Urine volume (ml)	100.00		58.00		50.00		40.00				248.00	
	Excretion (mg)	1,528.59	78.00	516.51	15.07	148.62	3.34	36.61	0.77			2,230.33	97.18
	Excretion rate (%)	50.95	39.00	17.22	7.53	4.95	1.67	1.22	0.38			74.34	48.59
32	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	10,151.30	463.00	6,283.50	133.40	2,426.60	32.30	677.90	7.50				
	Urine volume (ml)	145.00		80.00		80.00		85.00				390.00	
	Excretion (mg)	1,471.94	67.14	502.68	10.67	194.13	2.58	57.62	0.64			2,226.37	81.03
	Excretion rate (%)	49.06	33.57	16.76	5.34	6.47	1.29	1.92	0.32			74.21	40.51
33	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	13,413.60	688.50	2,486.70	66.90	1,814.60	49.10	459.70	12.70				
	Urine volume (ml)	120.00		185.00		73.00		70.00				448.00	
	Excretion (mg)	1,609.63	82.62	460.04	12.38	132.47	3.58	32.18	0.89			2,234.32	99.47
	Excretion rate (%)	53.65	41.31	15.33	6.19	4.42	1.79	1.07	0.44			74.48	49.73
34	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	6,403.90	374.30	2,736.50	68.30	939.40	19.20	379.30	7.40				
	Urine volume (ml)	260.00		173.00		185.00		115.00				733.00	
	Excretion (mg)	1,665.01	97.32	473.41	11.82	173.79	3.55	43.62	0.85			2,355.84	113.54
	Excretion rate (%)	55.50	48.66	15.78	5.91	5.79	1.78	1.45	0.43			78.53	56.77
	Mean concentration ($\mu\text{g/ml}$)	11,433.29	583.58	5,247.05	135.47	1,826.69	37.47	469.71	9.52				
	\pm S.D.	3,861.47	203.39	3,043.59	80.34	846.97	14.02	213.15	4.43				
	Mean excretion rate (%)	50.88	38.84	17.07	6.73	5.16	1.64	1.56	0.49			74.67	47.71
	\pm S.D.	3.25	3.92	1.85	1.46	1.33	0.40	0.36	0.20			3.01	4.56

Table 24 Urinary concentration in Series III : TIPC (3.0g. IV bolus)

No.	Time (hr.)	0-2	2-4	4-6	6-8	0-8
23	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	6872.00	1,868.60	1,117.90	300.50	
	Urine volume (ml)	235.00	280.00	150.00	220.00	885.00
	Excretion (mg)	1,614.92	523.21	167.69	66.11	2,371.92
	Excretion rate (%)	53.83	17.44	5.59	2.20	79.06
24	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	6,918.50	1,438.90	461.10	203.70	
	Urine volume (ml)	258.00	353.00	328.00	204.00	1,143.00
	Excretion (mg)	1,784.97	507.93	151.24	41.55	2,485.70
	Excretion rate (%)	59.50	16.93	5.04	1.39	82.86
25	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	11,050.50	2,032.40	903.10	408.40	
	Urine volume (ml)	160.00	255.00	185.00	105.00	705.00
	Excretion (mg)	1,768.08	518.26	167.07	42.88	2,496.30
	Excretion rate (%)	58.94	17.28	5.57	1.43	83.21
26	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	14,961.20	9,956.70	4,123.50	841.60	
	Urine volume (ml)	110.00	60.00	60.00	90.00	320.00
	Excretion (mg)	1,645.73	597.40	247.41	75.74	2,566.29
	Excretion rate (%)	54.86	19.91	8.25	2.52	85.54
27	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	12,177.70	1,683.20	1,932.90	328.30	
	Urine volume (ml)	125.00	345.00	100.00	115.00	685.00
	Excretion (mg)	1,522.31	580.70	193.29	37.75	2,333.96
	Excretion rate (%)	50.74	19.36	6.44	1.26	77.80
28	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,955.90	2,578.20	1,167.90	169.90	
	Urine volume (ml)	325.00	215.00	125.00	190.00	855.00
	Excretion (mg)	1,610.67	554.31	145.99	32.28	2,343.25
	Excretion rate (%)	53.69	18.48	4.87	1.08	78.11
29	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	18,479.10	9,605.50	2,977.60	512.90	
	Urine volume (ml)	90.00	55.00	65.00	120.00	330.00
	Excretion (mg)	1,663.12	528.30	193.54	61.55	2,446.51
	Excretion rate (%)	55.44	17.61	6.45	2.05	81.55
30	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	7,457.70	3,915.30	1,991.00	604.80	
	Urine volume (ml)	215.00	120.00	90.00	65.00	490.00
	Excretion (mg)	1,603.41	469.84	179.19	39.31	2,291.74
	Excretion rate (%)	53.45	15.66	5.97	1.31	76.39
31	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	16,711.70	9,946.50	3,358.70	1,187.90	
	Urine volume (ml)	80.00	45.00	60.00	55.00	240.00
	Excretion (mg)	1,336.94	447.59	201.52	65.33	2,051.39
	Excretion rate (%)	44.56	14.92	6.72	2.18	68.38
32	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	9,297.30	8,250.90	2,698.30	816.70	
	Urine volume (ml)	170.00	85.00	110.00	95.00	460.00
	Excretion (mg)	1,580.54	701.33	296.81	77.59	2,656.27
	Excretion rate (%)	52.68	23.38	9.89	2.59	88.54
33	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	10,759.00	9,863.30	2,810.50	699.70	
	Urine volume (ml)	145.00	50.00	50.00	60.00	305.00
	Excretion (mg)	1,560.06	493.17	140.53	41.98	2,235.73
	Excretion rate (%)	52.00	16.44	4.68	1.40	74.52
34	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	7,697.00	2,224.70	1,310.80	361.30	
	Urine volume (ml)	205.80	225.00	120.00	125.00	675.00
	Excretion (mg)	1,578.05	500.56	157.30	45.16	2,281.07
	Excretion rate (%)	52.60	16.69	5.24	1.51	76.04
Mean concentration ($\mu\text{g/ml}$)		10,611.60	5,280.35	2,071.11	536.31	—
±S.D.		4,269.00	3,820.55	1,124.78	304.37	—
Mean excretion rate (%)		53.52	17.84	6.22	1.75	79.33
±S.D.		3.83	2.26	1.51	0.53	5.41

Table 25 Urinary concentration in Series III : CVA-K (0.2g, IV bolus)

No.	Time (hr.)	0-2	2-4	4-6	6-8	0-8
23	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	504.00	165.40	47.30	12.90	
	Urine volume (ml)	170.00	95.00	95.00	127.00	487.00
	Excretion (mg)	85.68	15.71	4.49	1.64	107.52
	Excretion rate (%)	42.84	7.86	2.25	0.82	53.76
24	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	493.50	42.90	27.80	7.30	
	Urine volume (ml)	157.00	315.00	124.00	155.00	751.00
	Excretion (mg)	77.48	13.51	3.45	1.13	95.57
	Excretion rate (%)	38.74	6.76	1.72	0.57	47.79
25	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,076.90	80.30	24.40	7.60	
	Urine volume (ml)	80.00	135.00	105.00	85.00	405.00
	Excretion (mg)	86.15	10.84	2.56	0.65	100.20
	Excretion rate (%)	43.08	5.42	1.28	0.32	50.10
26	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	632.80	185.60	39.30	7.90	
	Urine volume (ml)	110.00	60.00	72.00	100.00	342.00
	Excretion (mg)	69.61	11.14	2.83	0.79	84.36
	Excretion rate (%)	34.80	5.57	1.41	0.40	42.18
27	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	366.00	34.30	30.50	11.80	
	Urine volume (ml)	220.00	460.00	135.00	110.00	925.00
	Excretion (mg)	80.52	15.78	4.12	1.30	101.71
	Excretion rate (%)	40.26	7.89	2.06	0.65	50.86
28	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	402.40	27.20	19.60	4.90	
	Urine volume (ml)	184.00	256.00	60.00	65.00	565.00
	Excretion (mg)	74.04	6.96	1.18	0.32	82.50
	Excretion rate (%)	37.02	3.48	0.59	0.16	41.25
29	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	469.00	157.00	42.90	6.90	
	Urine volume (ml)	220.00	55.00	60.00	115.00	450.00
	Excretion (mg)	103.81	8.64	2.57	0.79	115.31
	Excretion rate (%)	51.66	4.32	1.29	0.40	57.66
30	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	403.70	24.20	34.10	14.20	
	Urine volume (ml)	270.00	100.00	100.00	75.00	545.00
	Excretion (mg)	108.81	2.42	3.41	1.07	115.71
	Excretion rate (%)	54.41	1.21	1.71	0.53	57.85
31	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	749.80	201.60	41.50	11.00	
	Urine volume (ml)	100.00	80.00	70.00	55.00	305.00
	Excretion (mg)	74.97	16.13	2.91	0.61	94.61
	Excretion rate (%)	37.49	8.06	1.45	0.30	47.30
32	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	369.80	82.50	28.60	7.40	
	Urine volume (ml)	190.00	120.00	75.00	50.00	435.00
	Excretion (mg)	70.26	9.90	2.15	0.37	82.68
	Excretion rate (%)	35.13	4.95	1.07	0.19	41.34
33	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	588.30	208.40	53.10	11.30	
	Urine volume (ml)	145.00	70.00	57.00	75.00	347.00
	Excretion (mg)	85.30	14.59	3.03	0.85	103.77
	Excretion rate (%)	42.65	7.29	1.51	0.42	51.88
34	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	226.10	27.90	25.80	8.90	
	Urine volume (ml)	380.00	435.00	100.00	95.00	1,010.00
	Excretion (mg)	85.92	12.14	2.58	0.85	101.48
	Excretion rate (%)	42.96	6.07	1.29	0.42	50.74
Mean concentration ($\mu\text{g/ml}$)		523.51	103.11	34.57	9.34	—
\pm S.D.		222.35	74.67	10.22	2.83	—
Mean excretion rate (%)		41.76	5.76	1.47	0.42	49.42
\pm S.D.		6.10	2.07	0.43	0.18	5.70

Table 26 Pharmacokinetics parameter of BRL28500 and TIPC

No.	Drug	A	B	α (1/hr.)	β (1/hr.)	K_{12} (1/hr.)	K_{21} (1/hr.)	K_{13} (1/hr.)	$T_{1/2\alpha}$ (hr.)	$T_{1/2\beta}$ (hr.)	Vd β (L)	TBCL (ml/min)	AUC (hr. \cdot μ g/ml)
23	BRL	179.27	198.53	4.11	0.60	1.26	2.44	1.00	0.17	1.16	13.36	132.81	376.47
	TIPC	326.23	185.37	4.85	0.55	2.02	2.11	1.27	0.14	1.25	13.48	124.39	401.95
24	BRL	154.00	280.15	4.18	0.70	0.94	2.95	1.00	0.17	0.99	9.80	114.79	435.59
	TIPC	297.14	292.68	5.99	0.70	2.13	3.31	1.21	0.12	1.03	9.20	102.78	486.46
25	BRL	205.28	289.34	4.13	0.69	1.06	2.70	1.05	0.17	1.01	9.27	106.41	469.87
	TIPC	412.18	361.26	11.49	0.68	5.08	5.73	1.36	0.06	1.02	7.78	88.02	568.05
26	BRL	208.65	236.15	4.15	0.56	1.30	2.47	0.94	0.17	1.23	11.35	106.15	471.02
	TIPC	303.96	285.61	8.59	0.58	3.59	4.46	1.12	0.08	1.20	9.80	94.60	528.55
27	BRL	337.41	395.65	10.24	0.68	3.89	5.84	1.20	0.07	1.02	7.17	81.61	612.65
	TIPC	1253.32	353.41	32.42	0.63	22.73	7.62	2.70	0.02	1.09	7.94	83.88	596.11
28	BRL	174.33	289.95	4.60	0.74	1.11	3.15	1.08	0.15	0.93	9.43	116.74	428.29
	TIPC	49.93	286.00	3.87	0.73	0.37	3.41	0.83	0.18	0.96	10.16	122.86	406.97
29	BRL	235.95	216.96	4.39	0.60	1.48	2.41	1.09	0.16	1.15	12.04	120.46	415.09
	TIPC	268.79	236.19	7.02	0.60	2.89	3.60	1.17	0.10	1.16	11.58	115.58	432.59
30	BRL	217.58	319.39	4.48	0.63	1.22	2.92	0.97	0.15	1.09	8.57	90.45	552.79
	TIPC	90.44	359.73	3.50	0.70	0.43	2.94	0.83	0.20	1.00	7.94	92.15	542.62
31	BRL	238.02	299.75	5.25	0.61	1.66	3.20	1.01	0.13	1.13	9.16	93.80	533.10
	TIPC	171.20	345.71	3.68	0.60	0.79	2.66	0.82	0.19	1.16	8.03	79.72	627.24
32	BRL	489.47	282.08	10.69	0.60	5.51	4.29	1.49	0.06	1.16	9.69	96.83	516.35
	TIPC	339.29	336.69	13.06	0.62	5.67	6.82	1.19	0.05	1.12	8.50	88.07	567.75
33	BRL	153.71	200.22	2.07	0.66	0.33	1.45	0.94	0.34	1.05	12.04	132.09	378.52
	TIPC	181.77	280.41	4.53	0.70	1.16	3.02	1.04	0.15	1.00	9.73	112.76	443.44
34	BRL	209.17	305.27	7.10	0.67	2.23	4.48	1.05	0.10	1.02	8.48	95.76	522.16
	TIPC	215.84	334.04	7.40	0.68	2.26	4.76	1.05	0.10	1.02	8.48	95.76	522.16
BRL	Mean	233.57	276.12	5.45	0.65	1.83	3.19	1.07	0.15	1.08	10.09	107.89	473.13
	\pm S.D.	94.26	56.30	2.60	0.05	1.45	1.17	0.15	0.07	0.09	1.75	16.07	71.73
TIPC	Mean	325.42	304.76	8.87	0.65	4.09	4.20	1.22	0.12	1.08	9.39	100.05	510.32
	\pm S.D.	310.62	54.40	8.03	0.06	6.11	1.73	0.50	0.06	0.09	1.72	15.36	75.49

Table 27 Pharmacokinetics parameter BRL28500 and CVA

No.	Drug	A	B	α (1/hr.)	β (1/hr.)	K_{12} (1/hr.)	K_{21} (1/hr.)	K_{13} (1/hr.)	$T_{1/2\alpha}$ (hr.)	$T_{1/2\beta}$ (hr.)	$V_d \beta$ (L)	TBCL (ml/min)	AUC (hr· μ g/ml)
23	BRL	19.21	7.80	4.19	0.55	1.71	1.60	1.43	0.17	1.27	19.41	176.60	18.88
	CVA	11.94	7.06	3.39	0.56	1.16	1.61	1.18	0.20	1.24	22.13	206.80	16.12
24	BRL	13.31	9.25	3.35	0.62	1.04	1.74	1.20	0.21	1.12	17.07	176.63	18.87
	CVA	18.40	7.06	5.09	0.63	2.14	1.86	1.71	0.14	1.11	21.45	223.62	14.91
25	BRL	16.76	8.44	3.14	0.66	0.92	1.49	1.39	0.22	1.05	16.72	184.28	18.09
	CVA	17.78	8.97	3.08	0.70	0.84	1.50	1.44	0.22	0.99	15.37	179.46	18.57
26	BRL	13.40	6.94	2.25	0.63	0.50	1.19	1.20	0.31	1.10	18.69	196.95	16.92
	CVA	16.69	7.61	5.13	0.71	2.01	2.09	1.74	0.14	0.98	20.16	238.41	13.98
27	BRL	20.88	11.00	4.26	0.65	1.56	1.90	1.46	0.16	1.07	14.10	152.54	21.85
	CVA	15.09	10.03	4.27	0.61	1.55	2.07	1.27	0.16	1.13	16.39	167.89	19.85
28	BRL	14.27	12.45	10.28	1.07	3.93	5.36	2.05	0.07	9.65	14.35	256.27	13.01
	CVA	14.16	7.24	4.51	0.86	1.43	2.09	1.84	0.15	0.81	20.16	287.22	11.61
29	BRL	14.46	6.83	4.04	0.69	1.39	1.76	1.57	0.17	1.01	21.52	246.25	13.54
	CVA	10.54	7.06	7.03	0.79	2.84	3.29	1.69	0.10	0.88	24.25	319.35	10.44
30	BRL	12.08	11.25	2.84	0.66	0.69	1.71	1.0	0.24	1.04	14.20	157.35	21.18
	CVA	13.57	10.49	2.81	0.66	0.71	1.60	1.16	0.25	1.05	14.62	160.96	20.71
31	BRL	13.10	9.43	3.04	0.68	0.82	1.67	1.24	0.23	1.02	16.20	183.22	18.19
	CVA	17.64	9.67	3.47	0.69	1.06	1.67	1.42	0.20	1.01	15.21	173.76	19.18
32	BRL	19.10	7.91	4.03	0.72	1.34	1.69	1.72	0.17	0.96	17.66	211.81	15.74
	CVA	20.11	7.46	3.75	0.69	1.21	1.52	1.71	0.18	1.00	17.88	206.81	16.12
33	BRL	10.58	13.79	10.26	0.95	3.43	6.22	1.57	0.07	0.73	13.54	214.35	15.55
	CVA	17.68	8.20	3.76	0.67	1.25	1.65	1.53	0.18	1.03	17.59	197.39	16.89
34	BRL	13.77	7.77	2.45	0.66	0.57	1.30	1.23	0.28	1.06	17.44	190.84	17.47
	CVA	19.70	7.13	3.95	0.65	1.39	1.52	1.68	0.18	1.07	19.32	208.25	16.01
BRL	Mean	15.08	9.41	4.51	0.71	1.49	2.30	1.43	0.19	1.01	16.74	195.59	17.44
	\pm S.D.	3.19	2.25	2.77	0.15	1.10	1.65	0.27	0.07	0.17	2.43	31.92	2.70
CVA	Mean	16.11	8.17	4.19	0.69	1.47	1.87	1.53	0.18	1.03	18.71	214.16	16.20
	\pm S.D.	3.04	1.29	1.15	0.08	0.60	0.50	0.23	0.04	0.11	3.04	47.97	3.16

Fig. 8 Comparison of mean serum concentration following IV bolus administration of either TIPC 3.0 g or CVA-K 0.2 g or 3.2 g of BRL 28500 (n=12)

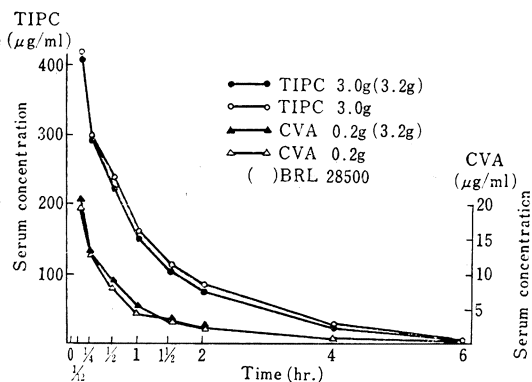
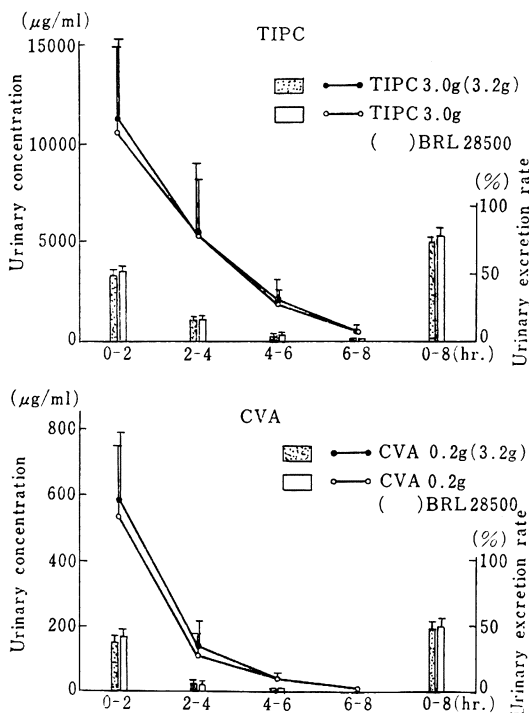


Fig. 9 Comparison of mean urinary excretion following IV bolus administration of either TIPC 3.0g or CVA-K 0.2g or 3.2g of BRL 28500 (n=12)



シリーズ1 (筋肉内投与) においては BRL 28500 を1回 0.8 g 筋肉内投与したが、臨床症状および臨床検査

値においてまったく異常は認められなかった。

シリーズ2 (静注時における dose response) では、BRL 28500 0.8 g, 1.6 g および 3.2 g を1回静脈内投与したが、臨床症状および臨床検査値において異常は認められなかった。

シリーズ3 (薬剤相互作用) でも薬剤に起因すると思われる異常は認められなかったが、CVA 単独投与時に臨床症状で1例にむくみを伴った紅潮がみられたが、一過性であり、約 1.5 時間後には消失した。

なお、BRL 28500 は既売薬の TIPC と CVA の合剤であり、TIPC の安全性などは十分に確認されている。CVA はオーグメンチン開発時に経口剤ではあったが、その安全性は既に確認されている⁹⁾。

以上のとおり、今回の健康成人による臨床第一相試験においても、従来の注射用抗生剤と比較して特に問題となる所見も認められず、その安全性が確認され、また血清中移行濃度、尿中排泄とも TIPC 単独投与時と大差がなく、CVA を配合することによる TIPC との相互作用も認められず、抗生剤として充分臨床応用が可能と思われる薬剤である。

文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiot. 29(6): 668~669, 1976
- 2) 中沢 久, 名倉好巳, 中平和男 R. HORTON: BRL 28500(Clavulanic acid-Ticaricillin) の体液内濃度測定法。Chemotherapy (投稿中)
- 3) 山岡 清, 谷川原 祐介共著: マイコンによる薬物速度論入門。南江堂, 東京, 1983
- 4) 山岡 清: マイコンによる薬物体内動態解析法。南江堂, 東京, 1984
- 5) 渋谷 健, H. P. クメレ編著: 薬物の臨床治験研究法。理工学社, 東京, 1983
- 6) 白須泰彦, 吐山豊秋編: 毒性試験ハンドブック。フジテクノシステム, 東京, 1980
- 7) 花野 学, 梅村甲子郎, 伊賀立二編: ファーマコキネティクス実験法。ソフトサイエンス社, 東京, 1985
- 8) BENNET, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT: Pharmacokinetics and tissue penetration of ticaricillin combined with clavulanic acid. Antimicrob. Agents Chemother. 23(6): 831~834, 1983
- 9) BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) 論文特集号。Chemotherapy Vol. 30 (S-2), 1982

PHASE I STUDIES ON BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

—SINGLE INTRAMASCULAR AND INTRAVENOUS ADMINISTRATION—

KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA and FUKUO IJIMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

HISASHI NAKAZAWA and KAZUO NAKAHIRA

Laboratory, Beecham Yakuhin K. K.

Series I

BRL 28500 0.8 g was administered to ten volunteers by intramuscular injection. The peak serum concentrations of TIPC and CVA were achieved one hour and 45 minutes after administration with values of 23.20 and 1.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectively. The urinary excretion rates (0-8 h) of TIPC and CVA were 69.5 and 41.0% of dose. No adverse effect or abnormal laboratory findings were observed.

Series II

BRL 28500 0.8 g, 1.6 g and 3.2 g was administered to twelve volunteers by intravenous injection. Serum concentrations of TIPC and CVA were 118.8 and 5.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ following 0.8 g, 217.7 and 11.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ following 1.6 g, 404.3 and 20.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ following 3.2 g respectively, achieved 5 minutes after administration. AUC's for TIPC and CVA were 105.9, 4.6 and 215.3, 8.6 and 461.2, 18.3 hr· $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectively. A dose response between 0.8 g, 1.6 g and 3.2 g BRL 28500 was observed. The urinary excretion rates (0-8 h) of TIPC and CVA were about 76 and 49% respectively. No adverse effect or abnormal laboratory findings were found.

Series III

TIPC 3.0 g, CVA 0.2 g and BRL 28500 3.2 g were administered to twelve volunteers by intravenous injection using the triple cross over method. The serum concentrations of TIPC following administration of TIPC alone and following BRL 28500 were 420.7 and 408.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectively achieved 5 minutes after administration, while corresponding values for CVA alone and after BRL 28500 were 19.5 and 20.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ achieved 5 minutes after administration. There were thus no significant differences when the components of BRL 28500 were administered separately and in combination. These results confirmed that there was no interaction between CVA and TIPC when co-administered as BRL 28500. The excretion rates of TIPC after administration alone and as BRL 28500 were 79.3 and 74.7% corresponding values for CVA were 49.4 and 47.7% respectively. No abnormal laboratory findings were found. One case of facial flushing in the administration of CVA was observed which disappeared about one hour and forty minutes after administration without treatment. No association with the injection of CVA was found.