

Panipenem/betamipron の臨床第 I 相試験

——第 3 報 乳酸塩含有輸液——

中島光好・植松俊彦・長嶋 悟・稲葉 宏・小菅和仁・平野恵子
浜松医科大学薬理学教室*

田島政三

三共株式会社・医薬開発第二部

栗原 厚・市川正人・寺尾俊雄・久岡正史

三共株式会社・第一生産技術研究所

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) を乳酸塩含有輸液に溶解し、点滴投与した時の薬物動態と耐容性を検討する目的で健康成人男子 5 名を対象とし、1 日 2 回、5 日間連続投与を行った。PAPM/BP1000mg/1000mg をソリタ T3 号液[®] に溶解し、60 分点滴静注した。

点滴終了時の panipenem (PAPM) および betamipron (BP) の血漿中濃度は、それぞれ 40.6~46.7 μ g/ml および 19.8~22.3 μ g/ml、また PAPM および BP の 12 時間尿中回収率は、それぞれ 19.6~25.5% および 87.3~95.6% であった。 β -ラクタム環が開裂した代謝物 R976-2 が約 70% 尿中に回収された。PAPM, BP および R976-2 の蓄積性は認められなかった。治験薬に起因すると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値異常として本剤に起因すると思われる変動を認めなかった。

Key words : Panipenem/betamipron, 第 I 相試験, 体内動態

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有するカルバペネム系抗生物質¹⁾であり、既に健康人を対象とした第 I 相試験が行われている²⁾³⁾。PAPM/BP を 500mg/500mg または 1000mg/1000mg 生理食塩水に溶解した、1 日 2 回、5 日間の連続投与試験では蓄積性は認められず、また臨床問題となる副作用が認められなかったことから、臨床第 II 相試験さらに第 III 相試験が開始された。同種同効薬のチエナム[®](imipenem/cilastatin (IPM/CS)) が乳酸塩含有輸液との配合を禁忌としていることから、本剤の治験も同様の処置をしたが、臨床の間では乳酸塩含有輸液 (特に汎用されているソリタ T3[®]号) が使用される場合が多く、治験担当医師からの強い要望があったため、PAPM/BP の乳酸塩含有輸液に溶解した時の耐容性と体内動態を検討する目的で本試験を実施した。

I. 材料と方法

1. 対 象

Table 1 に示すように対象は男子 5 名で年齢 24 歳~39 歳 (平均 30.4 歳)、身長 170.0cm~178.0cm (平均

174.2cm)、体重 57.3~67.8kg (平均 62.4kg) である。被験者は治験に先立ち試験の目的、内容、治験薬の性質等について十分な説明を受けた上で、書面による同意をした志願者である。被験者はいずれも投薬前に問診、理学的検査、血液検査、血液生化学検査、尿検査、皮内反応テストを受け、治験担当医師により対象として適格であると判断された。試験期間は平成 2 年 8 月~平成 2 年 9 月であり、丸山病院倫理委員会の承認を得た後に実施された。

2. 治験薬および投与方法

凍結乾燥製剤 PAPM/BP1000 点滴用 (Lot no. ML752, panipenem (PAPM) 1000mg 力価, betamipron (BP) 1000mg 含有) の 1 バイアルを乳酸塩含有輸液、ソリタ T3 号[®](清水製薬) 200ml ボトルに溶解し、60 分の点滴静注を 1 日 2 回 (12 時間間隔)、5 日間 (最終日 1 回) 計 9 回行った。

3. 試験スケジュールおよび検査項目

Fig.1 に PAPM/BP の連続投与試験スケジュールを示した。また、Table 2 には検査項目を示した。早朝、空腹時に投与直前の検査を行い、治験担当医師に

Table 1. Background of characteristics and allocation of 5 healthy male volunteers in a multiple-dose study on panipenem/betamipron

Study no.	Dose panipenem/betamipron	Diluent Volume	Injection	Volunteer		Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)
				no.	Initial			
VI	1000mg/1000mg×2 for 5 days	Solita-T3® 200ml	d. i. v. 60 min	41	H. T.	29	170.0	61.8
				42	G. F.	34	173.0	57.3
				43	K. H.	26	178.0	67.8
				44	M. S.	24	176.0	66.7
				45	T. S.	39	174.0	58.4
					Mean		30.4	174.2
	S. D.		6.1	3.0	4.7			

より本治験に適格と判定された被験者に投薬された。安全性の確認の検査は投与中毎早朝、投与終了1日目および追跡検査として7日目に行った。

4. 血液および尿検体の採取と薬剤濃度の測定

薬剤投与中および投与後に肘静脈より採血し、速やかに冷却下で遠心分離して血漿を得た。尿は尿量を計測後、一部を採取した。血漿および尿検体は Fig. 1 に示す時間に採取し、検体中の薬剤を安定化するために1M 3-(N-morpholino)-propanesulfonic acid (pH 7.0)を等量加え、直ちに-80℃で凍結し測定まで保存

した。

PAPMの測定は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法⁴⁾およびbioassay法⁵⁾により行った。BPはHPLC法⁴⁾を、またPAPMの主代謝物であるR976-2の測定はカラムスイッチング法によるHPLC法⁴⁾を用いて行った。なお、PAPMのHPLC法とbioassay法による測定値は良好な相関性を示したので、データのまとめは主としてHPLC法の値を使用した。PAPMのHPLC法による測定限界は、血漿0.3μg/ml、尿1.0μg/ml、BPのそれらは0.2μg/ml、0.5μg/ml

Item	Day 1																
	Time after administration (h)																
	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	12	13	14	24.0	
Drug administration	←			→									←			→	
Symptoms	○			○	○		○		○		○		○			○	
Percussion	○															○	
Blood pressure	○		○	○		○	○	○	○		○		○			○	
Pulse rate	○		○	○		○	○	○	○		○		○			○	
Body temperature	○			○		○		○			○		○			○	
ECG	○																
ECG (Holter)	←			→													
CCr	○															○	
Coombs' test	○																
Skin test	○																
Hematology	○															○	
Blood chemistry	○															○	
Urinalysis	○															○	
Blood concentration	○	○	○	○	○	○	○		○		○			○		○	
Urinary concentration	○					○		○		○		○	○		○	○	

Fig. 1. Schedule of multiple-dose study on panipenem/betamipron

Item	Time after administration (h)																							
	Day 2								Day 3								Day 4							
	0	1	2	4	12	13	14	24.0	1	2	4	12	13	14	24.0	1	2	4	12	13	14	24.0		
Drug administration	→				→			→				→			→				→					
Symptoms	○							○								○							○	
Percussion	○							○								○							○	
Blood pressure	○				○			○						○						○			○	
Pulse rate	○				○			○						○						○			○	
Body temperature	○				○			○						○						○			○	
ECG																								
ECG (Holder)																								
CCr	○							○								○								
Coombs' test																								
Skin test																								
Hematology	○							○								○							○	
Blood chemistry	○							○								○							○	
Urinalysis	○							○								○							○	
Blood concentration	○	○						○	○							○	○						○	
Urinary concentration	○		○	○	○			○	○		○	○	○			○	○		○	○	○		○	

Fig. 1. Continued. Schedule of single-dose study on panipenem/betamipron

Item	Time after administration (h)													
	Day 5													
	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	12	24.0
Drug administration	→													
Symptoms	○				○		○	○				○		○
Percussion	○													○
Blood pressure	○			○	○		○	○	○	○		○		○
Pulse rate	○			○	○		○	○	○	○		○		○
Body temperature	○				○		○	○	○		○		○	○
ECG														○
ECG (Holter)														
CCr	○													○
Coombs' test														○
Skin test														
Hematology	○													○
Blood chemistry	○													○
Urinalysis	○													○
Blood concentration	○	○	○	○	○	○	○		○		○		○	○
Urinary concentration	○						○		○		○		○	○

Fig. 1. Continued. Schedule of multiple-dose study on panipenem/betamipron

Table 2. Clinical laboratory tests

Items	
1) Signs and symptoms	
2) Physical examination	: blood pressure, pulse rate, body temperature, respiratory rate, ECG
3) Laboratory tests	
a) Hematology	: RBC, hemoglobin, hematocrit, WBC and differential counts, platelets, reticulocytes, MCV, MCH, MCHC, PT, APTT, fibrinogen
b) Blood chemistry	: GOT, GPT, AL-P, LDH, LAP, γ -GTP, CK, amylase, T-protein, albumin, A/G, BUN, creatinine, UA, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, glucose, T-cholesterol, triglyceride, T-bil, D-bil, CRP, Coombs' test
c) Urinalysis	: pH, protein, glucose, urobilinogen, blood, ketones, specific gravity, sediment
d) Others	: NAG, β 2-microglobulin, creatinine clearance, skin test

である。

5. 薬動学的解析

BP, PAMP について、血漿中濃度を非線形最小 2 乗プログラム MULTI[®]を用いて two compartment open model にあてはめ、A, B, α , β の各ハイブリッド定数、定常状態分布容積 (V_{dss})、消失相半減期 ($t_{1/2}$) を算出した。また、モデル非依存的解析法により、血漿中濃度時間曲線下面積値 (AUC)、全身血漿クリアランス、腎クリアランスを算出した。

II. 成績

1. PAMP の血漿中濃度および尿中排泄

PAMP/BP をソリタ T3号[®]に溶解し、点滴静注 (1000mg/1000mg/60min, 9 回) した時の PAMP の血漿中濃度を Table 3, 4, 尿中排泄を Table 5, 6 に示した。

た。

各回投与終了時における PAMP の血漿中濃度は 5 例平均で 40.58~46.66 μ g/ml の値を示し、各回投与で多少のバラツキは見られるものの、類似した値であった。また、投与 1 回目と 9 回目の平均血漿中濃度推移は、投与終了後速やかに減少し、投与開始 5 時間後でも 1.2 μ g/ml を示し、7 時間後には検出限界以下となった。一方、投与開始から 12 時間までの平均累積尿中排泄率は各投与回において、19.6~25.5% の値を示した。いずれの投与回においても尿中へ排泄された PAMP のほぼ 80% 以上が投与後 2 時間以内に排泄されており、4 時間までに排泄はほとんど終了し、8~12 時間の尿中排泄率は約 0.1% と低い値を示した。

以上の血漿中濃度および尿中排泄推移の結果から、

Table 3. Plasma concentration of panipenem during multiple-dosing of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Dose	Volunteer no.	Plasma concentration (μ g/ml)								
		0.25	0.5	1.0	1.5	2	3	5	7	24 hrs
1st	41	16.86	27.74	39.64	16.71	10.18	4.36	0.88	0.00	
	42	19.72	34.86	48.95	22.56	14.35	5.56	1.70	0.00	
	43	10.30	22.56	30.42	17.75	11.33	3.93	0.47	0.00	
	44	18.72	28.97	41.65	20.02	12.95	5.95	1.69	0.00	
	45	17.12	28.58	45.02	21.84	13.01	6.28	1.23	0.00	
	Mean	16.54	28.54	41.14	19.78	12.36	5.22	1.19	0.00	
	S. D.	3.68	4.37	6.95	2.53	1.62	1.02	0.53	0.00	
9th	41	19.91	28.86	44.41	15.87	10.30	3.49	0.92	0.00	0.00
	42	20.03	30.93	44.51	21.64	12.90	4.80	1.93	0.00	0.00
	43	9.72	18.03	31.08	16.94	9.81	4.45	0.00	0.00	0.00
	44	14.40	26.85	41.62	19.58	10.80	5.44	2.11	0.00	0.00
	45	17.75	30.40	46.96	21.84	11.72	4.45	1.58	0.00	0.00
	Mean	16.36	27.01	41.72	19.17	11.11	4.53	1.31	0.00	0.00
	S. D.	4.36	5.27	6.24	2.70	1.23	0.71	0.86	0.00	0.00

Table 4. Plasma peak levels of panipenem after each administration of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Volunteer no.	Plasma peak level ($\mu\text{g/ml}$)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
41	39.64	38.75	43.77	N.T.	41.41	N.T.	40.49	N.T.	44.41
42	48.95	45.30	52.00	N.T.	50.26	N.T.	49.30	N.T.	44.51
43	30.42	35.77	41.19	N.T.	35.47	N.T.	33.72	N.T.	31.08
44	41.65	39.59	44.13	N.T.	41.38	N.T.	45.44	N.T.	41.62
45	45.02	43.48	52.21	N.T.	50.86	N.T.	53.28	N.T.	46.96
Mean	41.14	40.58	46.66		43.88		44.45		41.72
S.D.	6.95	3.81	5.10		6.57		7.64		6.24

N.T.: Not tested

PAPMは投与後12時間までに、そのほとんどが体内より消失し、連続9回投与においても体内動態の変動は認められず、PAPMの体内蓄積性はないことが確認された。

2. R976-2の血漿中濃度および尿中排泄

R976-2の血漿中濃度を Table 7, 尿中排泄を Table 8, 9に示した。R976-2は投与開始後1時間あるいは1.5時間で最高血漿中濃度を示し、それらはそれぞれ6.94 $\mu\text{g/ml}$, 6.72 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与1回目と9回目の平均血漿中濃度推移は、投与終了後緩やかに減少し、投与開始後3時間ではともに約4 $\mu\text{g/ml}$, 5時間ではそれぞれ2.16 $\mu\text{g/ml}$, 1.75 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同様な推移となった。一方、投与後12時間までの平均累積尿中排泄率は各投与回において、63.2~79.8%の値を示した。投与1回目と9回目の尿中排泄推移から、R976-2の排泄は8時間までにほとんど終了し、8~12時間の尿中排泄率は2%以下と低いことが認められた (Table 6)。

以上の血漿中濃度および尿中排泄推移の結果から、R976-2は投与後12時間までにそのほとんどが体内より消失し、連続9回投与においても体内動態の変動は認められず、R976-2の体内蓄積性はないことが確認された。また、PAPMとR976-2の尿中排泄率を加算すると約90%の回収率となることから、PAPMの生体内での代謝はほとんどR976-2へ変換するものと考えられる。

3. BPの血漿中濃度および尿中排泄

BPの血漿中濃度を Table 10, 11, 尿中排泄を Table 12, 13に示した。各投与終了時におけるBPの血漿中濃度は5例平均で19.83~22.33 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、各回投与でほぼ同等の値であった。また、投与1回目と9回目の平均血漿中濃度推移は、投与終了後速やかに減少し、投与開始後5時間でともに0.1 $\mu\text{g/ml}$

を示し、7時間には検出限界以下となり、血漿中濃度推移はほぼ同等であった。一方、投与後12時間までの平均累積尿中排泄率は各投与時において、87.3~95.6%とほぼ同等の値を示した。いずれの投与回においても尿中へ排泄されたBPのほぼ85%以上が投与後2時間以内に排泄されており、4時間までに排泄はほとんど終了し、8~12時間の尿中排泄率は約0.1%と低い値を示した。

以上の血漿中濃度および尿中排泄推移の結果から、BPは投与後12時間までにそのほとんどが体内より消失し、連続9回投与においても体内動態の変動は認められず、BPの体内蓄積性はないことが確認された。

4. PAPM, BPの連続投与時のシミュレーション

PAPMおよびBPについて、1回目投与時の血漿中濃度の実測値をtwo compartment open modelにあてはめて、A, B, α および β の各ハイブリッド定数を求め、連続投与時のシミュレーションカーブを作成し、Fig. 2, 3に示した。なお、実測値も同図にプロットした。図から明らかなように投与2回目以降の実測値はシミュレーション値と良く一致していることから、PAPM/BPを乳酸塩含有輸液に溶解し9回連続投与してもPAPMおよびBPの薬物体内動態は変化しないことが認められた。PAPM/BP投与時の薬物速度論パラメータを Table 14~16に示した。

5. 耐容性

1) 臨床症状

本試験中に自覚症状を訴えたものは1例もなかった。また、異常な他覚所見もみられなかった。

2) 理学検査

血圧、脈拍、体重、呼吸数、心電図すべての試験で異常な変動はみられなかった。

Table 5-A. Urinary concentration of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (Study no. VI)
A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		0-2	2-4	4-8	6-8	8-12	12-24hr
1st	41	887.1	186.7	55.2	10.5	1.2	
	42	1030.2	434.3	134.3	34.4	5.0	
	43	1897.4	733.6	181.3	40.9	4.4	
	44	1101.8	688.2	205.6	65.1	8.9	
	45	1417.7	563.5	116.7	27.2	2.7	
	Mean	1266.8	521.3	138.6	35.6	4.4	
	S. D.	402.4	220.4	58.7	20.0	2.9	
9th	41	581.3	169.0	39.7	5.4	1.7	0.0
	42	1032.2	367.4	77.5	20.1	4.1	0.0
	43	824.3	378.6	98.6	21.1	5.2	0.0
	44	363.5	524.7	90.1	10.4	5.7	0.0
	45	664.0	457.4	90.2	11.2	3.6	0.0
	Mean	693.1	379.4	79.2	13.6	4.1	
	S. D.	252.1	133.8	23.3	6.7	1.6	

Table 5-B. Urinary concentration of panipenem after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (Study no. VI)
B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)																
	2nd		3rd		4th		5th		6th		7th		8th				
	0-2	2-12	0-2	2-4	4-12	0-2	2-12	0-2	2-4	4-12	0-2	2-12	0-2	2-4	4-12	0-2	2-12hr
41	983	39.1	635	85.5	11.9	1344	31.1	707	169.2	14.4	1598	50.1	1089	196.4	8.7	1138	40.2
42	1102	47.6	1395	391.6	25.6	1277	44.9	1009	363.6	20.2	1241	63.1	1007	269.7	20.0	1048	60.0
43	1658	74.8	2173	679.6	39.6	1396	34.7	1705	445.5	28.0	1657	128.5	1731	495.9	25.7	995	35.8
44	1731	89.3	490	231.2	31.9	1179	78.1	552	246.6	21.8	976	87.7	1339	528.4	26.4	518	49.5
45	1782	36.2	1717	360.3	27.2	1454	39.6	1348	250.1	25.8	1513	100.1	1635	535.4	18.7	1012	50.6
Mean	1451.2	57.4	1281.8	349.6	27.2	1330.1	45.7	1064.2	295.0	22.0	1396.8	85.9	1360.2	405.2	19.9	942.1	47.2
S. D.	378.3	23.5	714.3	220.5	10.2	106.7	18.9	470.1	109.0	5.3	284.4	30.9	321.0	159.9	7.1	243.4	9.5

Table 7. Plasma concentration of R976-2 during multiple-dosing of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Dose	Volunteer no.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
		0.25	0.5	1.0	1.5	2	3	5	7	24 hrs
1st	41	2.19	3.93	7.50	5.49	5.48	3.72	1.55	0.67	
	42	2.27	4.88	9.02	7.46	7.41	4.16	3.44	1.75	
	43	1.18	2.88	4.85	4.55	4.20	2.97	1.41	0.55	
	44	1.94	2.07	6.28	5.09	5.06	3.96	2.31	1.30	
	45	1.65	3.74	7.06	6.18	6.07	5.75	2.10	0.97	
	Mean	1.85	3.50	6.94	5.75	5.64	4.11	2.16	1.05	
	S. D.	0.44	1.07	1.54	1.12	1.20	1.02	0.81	0.49	
9th	41	1.99	3.92	7.87	7.19	5.69	3.79	1.33	0.00	0.00
	42	1.87	3.66	7.36	7.40	6.64	5.00	2.41	0.56	0.00
	43	0.76	1.99	4.69	6.78	4.96	3.09	1.19	0.00	0.00
	44	1.39	2.61	5.98	6.09	4.22	3.97	2.17	1.05	0.00
	45	1.37	2.92	6.52	6.12	5.68	4.13	1.66	0.71	0.00
	Mean	1.48	3.02	6.48	6.72	5.44	4.00	1.75	0.46	
	S. D.	0.49	0.78	1.24	0.60	0.91	0.69	0.53	0.46	

3) 臨床検査

本治験薬に起因すると思われる臨床検査値の変動 (Table 17) はみられなかった。被験者No. 42で白血球の減少 ($4500/\text{mm}^3 \rightarrow 2900/\text{mm}^3$) がみられたが、投与前より低めであり自然変動の範囲と考えられ、本剤との関連性はないと思われる。追跡検査では投与終了4日目には $4100/\text{mm}^3$ 、7日目では $3200/\text{mm}^3$ との変動を示した。血液生化学検査ではCKの一過性の上昇が運動 (水泳、テニス) 後に被験者No. 42 ($65 \rightarrow 175 \text{ IU/l}$) とNo. 45 ($65 \rightarrow 132 \text{ IU/l}$) に認められた。その他の血液生化学検査値・尿検査値はいずれの試験でも、異常な変動は認められなかった。

III. 考 察

乳酸塩含有輸液ソリタ T3号[®]に溶解したPAPM/BPの1回目と9回目の投与について、PAPM, BPおよびR976-2の薬物速度論パラメーターをTable 14~16に示した。PAPMの1回目投与時の分布容積, 半減期, AUC, 尿中排泄率, 血漿クリアランスおよび腎クリアランスはTable 14に示したように、それぞれ 16.76 l/body , 0.99 hr , $65.38 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 23.1% , 4.17 ml/min/kg および 0.97 ml/min/kg と算出され、これらの値は9回目投与時の値とほぼ同等であった。既報³⁾の生理食塩水に溶解して投与した時の値ともほぼ同等であった。BP (Table 15) の1回目投与時の分布容積, 半減期, AUC, 尿中排泄率, 血漿クリアランスお

よび腎クリアランスはそれぞれ 22.80 l/body , 0.81 hr , $28.84 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 88.5% , 9.55 ml/min/kg , 8.44 ml/min/kg と算出され、これらの値は9回目投与時の値、また既報³⁾の生理食塩水に溶解して投与した時の値とほぼ同等であった。従って、PAPM, BPの薬物動態は投与時に生理食塩液で溶解しても、乳酸塩含有輸液で溶解してもほぼ同等であることが認められた。1回目投与時のR976-2 (Table 16) のAUCは $27.28 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ とPAPMの約40%の値であり、 C_{max} は $6.94 \mu\text{g/ml}$ とPAPM最高血漿中濃度の約1/6の値、半減期は 2.02 hr とPAPMの約2倍の値を示し、それらは9回目投与時のパラメータ値とほぼ同等であることが認められた。以上のことから、PAPM/BPの薬物体内動態は、治験薬を乳酸塩含有輸液で溶解しても生理食塩水で溶解してもほぼ同様であることが示唆された。

副作用は認められなかった。Imipenem (IPM) は第I相試験の中でソリタ T3号[®]で溶解した時、副作用が発現したと報告⁷⁾されている。また、チエナム[®]は乳酸塩と配合禁忌とされている。本試験では朝の投薬前に毎回臨床検査を行い慎重に投薬を続けたが、IPMでみられたようなGOT, GPTの上昇⁷⁾は認められず、尿検査の β_2 -microglobulin, クレアチニンクリアランスおよび他の臨床検査値においてもPAPM/BPは臨床問題となる検査値異常を認めなかった。

Table 8-A. Urinary concentration of R976-2 after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Dose	Volunteer no.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24 hr		
1st	41	2607.4	1058.2	649.8	150.8	33.8			
	42	4168.8	2873.1	1669.4	516.8	179.9			
	43	2852.8	1677.0	795.5	276.8	78.3			
	44	1975.2	1926.2	1203.3	462.1	140.2			
	45	2090.0	1928.9	657.9	238.5	54.9			
	Mean	2738.8	1892.7	995.2	329.0	97.4			
	S.D.	877.4	653.2	439.0	154.6	60.9			
9th	41	2221.3	1297.1	599.6	86.1	52.8	16.6		
	42	3951.3	2523.7	1249.3	305.5	146.7	22.1		
	43	1219.6	1087.7	523.7	190.1	88.3	18.4		
	44	734.6	1717.3	477.8	74.1	118.9	17.3		
	45	1160.1	1540.2	622.3	98.2	83.1	15.7		
	Mean	1857.4	1633.2	694.5	150.8	98.0	18.0		
	S.D.	1291.4	552.1	315.5	97.9	35.9	2.5		

Table 8-B. Urinary concentration of R976-2 after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Volunteer no.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)																
	2nd		3rd		4th		5th		6th		7th		8th				
	0-2	2-12	0-2	2-4	0-2	2-12	0-2	2-4	0-2	2-12	0-2	2-4	0-2	2-12 hr			
41	3186.3	1022.8	2340.6	524.8	262.5	3531.0	835.6	2673.3	1069.9	343.9	5994.5	983.5	4892.1	1517.5	253.6	4186.3	602.3
42	2985.8	989.0	4823.9	3409.0	594.3	3924.2	1085.0	5076.9	3222.7	480.6	4580.4	1197.6	4498.5	3653.3	525.4	2865.7	686.2
43	1938.0	705.3	3306.0	1930.6	343.7	2091.5	503.2	2654.8	1182.3	280.1	2796.8	833.4	3971.5	1658.2	240.4	1322.7	392.6
44	2598.3	832.9	1069.8	690.8	375.8	1875.2	924.3	1150.4	759.1	389.2	2379.1	806.1	3896.8	2404.4	356.8	743.8	517.4
45	3142.4	1017.4	3154.6	1277.9	393.6	2751.8	666.0	2693.7	840.5	378.5	2559.8	876.0	3317.7	2476.7	208.7	1575.7	393.2
	2770.2	913.5	2939.0	1566.6	394.0	2834.7	802.8	2849.8	1414.9	374.5	3662.1	939.3	4115.3	2342.0	317.0	2138.8	518.3
	519.7	139.9	1377.1	1168.6	122.8	887.7	225.8	1409.0	1024.9	73.0	1572.7	159.4	603.1	849.8	129.1	1382.9	129.1

Table 9-A. Cumulative urinary excretion of R976-2 after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (Study no. VI) A) 1st and 9th administration

Dose	Volunteer no.	% of dose excreted					
		0~2	0~4	0~6	0~8	0~12	0~24 hr
1st	41	50.1	65.1	71.0	73.3	74.5	
	42	40.4	55.6	63.6	67.4	69.8	
	43	28.8	41.0	47.2	50.0	51.7	
	44	33.4	46.7	53.6	57.1	59.4	
	45	35.5	50.7	56.4	59.3	60.8	
	Mean	37.6	51.8	58.4	61.4	63.2	
	S.D.	8.1	9.2	9.2	9.1	9.0	
9th	41	56.6	72.0	78.0	80.2	81.7	82.8
	42	49.0	66.7	74.6	78.0	80.2	81.3
	43	37.3	48.7	54.5	56.9	58.6	59.8
	44	31.5	45.8	53.0	56.0	58.7	60.2
	45	43.2	56.5	62.4	64.8	65.1	66.1
	Mean	43.5	57.9	64.5	67.2	68.9	70.0
	S.D.	9.8	11.3	11.4	11.4	11.4	11.3

Table 9-B. Cumulative urinary excretion of R976-2 after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (Study no. VI) B) 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8th administration

Volunteer no.	% of dose excreted													
	2nd		3rd		4th		5th		6th		7th		8th	
	0~2	0~12	0~2	0~4	0~2	0~12	0~2	0~4	0~2	0~12	0~2	0~4	0~2	0~12 hr
41	54.8	85.5	55.2	72.5	60.0	89.8	55.3	72.6	61.7	89.2	56.3	73.8	54.4	77.9
42	40.6	71.8	48.2	72.1	66.7	99.3	45.7	65.0	55.0	89.7	48.6	68.7	43.0	68.6
43	32.2	58.4	40.0	55.8	40.6	64.5	35.8	50.6	38.9	68.7	37.7	56.1	34.4	55.2
44	31.7	60.2	42.0	58.9	38.3	67.0	36.2	49.1	53.5	82.9	40.9	58.7	32.7	58.1
45	39.0	69.7	47.3	64.2	44.6	68.6	41.2	57.6	39.7	68.6	40.5	72.5	37.0	58.8
Mean	39.7	69.1	46.5	64.7	50.0	77.8	42.8	59.0	49.8	79.8	44.8	66.0	40.3	63.7
S.D.	9.3	10.8	6.0	7.6	12.6	15.7	8.1	9.9	10.0	10.5	7.6	8.1	8.8	9.4

Table 10. Plasma concentration of betamipron during multiple-dosing of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Dose	Volunteer no.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
		0.25	0.5	1.0	1.5	2	3	5	7	24 hrs
1st	41	12.33	16.60	20.03	3.78	2.31	0.83	0.00	0.00	
	42	15.68	22.26	25.83	6.68	3.68	0.99	0.21	0.00	
	43	9.20	15.15	18.68	6.58	3.56	0.88	0.00	0.00	
	44	15.22	22.00	26.70	7.50	4.70	1.67	0.32	0.00	
	45	11.89	16.10	19.28	4.59	2.87	1.54	0.00	0.00	
	Mean	12.86	18.42	22.10	5.83	3.42	1.18	0.11		
	S.D.	2.65	3.43	3.84	1.57	0.90	0.39	0.15		
9th	41	13.16	16.66	19.83	3.55	2.16	0.66	0.00	0.00	0.00
	42	15.53	19.16	24.68	7.05	4.31	1.41	0.14	0.00	0.00
	43	8.75	13.01	17.14	6.12	3.63	1.08	0.00	0.00	0.00
	44	12.40	16.99	22.44	7.37	3.81	1.45	0.23	0.00	0.00
	45	12.53	15.16	19.90	5.71	3.02	1.06	0.12	0.00	0.00
	Mean	12.47	16.20	20.80	5.96	3.39	1.13	0.10		
	S.D.	2.43	2.28	2.87	1.51	0.83	0.32	0.10		

Table 11. Plasma peak levels of betamipron after each administration of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Volunteer no.	Plasma peak level ($\mu\text{g/ml}$)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
41	20.03	19.53	20.09	N. T.	20.81	N. T.	19.21	N. T.	19.83
42	25.83	23.61	24.86	N. T.	25.55	N. T.	26.47	N. T.	24.68
43	18.68	18.02	20.14	N. T.	18.81	N. T.	19.77	N. T.	17.14
44	26.70	20.13	24.50	N. T.	24.73	N. T.	24.96	N. T.	22.44
45	19.28	17.87	21.11	N. T.	21.73	N. T.	18.02	N. T.	19.90
	Mean	22.10	19.83	22.14	22.33		21.69		20.80
	S.D.	3.84	2.32	2.36	2.79		3.77		2.87

N.T.: Not tested

Table 13-A. Cumulative urinary excretion of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Dose	Volunteer no.	% of dose excreted					
		0~2	0~4	0~6	0~8	0~12	0~24hr
1st	41	80.1	85.8	86.8	87.0	87.1	
	42	73.8	81.3	83.0	83.4	83.6	
	43	84.9	94.6	96.6	97.0	97.1	
	44	76.8	86.4	88.5	89.1	89.3	
	45	77.1	83.6	84.8	85.1	85.2	
	Mean	78.5	86.3	87.9	88.3	88.5	
	S.D.	4.2	5.0	5.3	5.3	5.3	
9th	41	88.3	93.1	93.8	93.9	93.9	93.9
	42	85.4	93.5	94.9	95.2	95.3	95.3
	43	88.2	93.4	94.6	95.7	95.8	95.8
	44	65.0	73.6	75.4	75.7	75.8	75.8
	45	85.5	91.2	92.4	92.7	92.7	92.7
	Mean	82.5	89.0	90.2	90.6	90.7	90.7
	S.D.	9.9	8.6	8.3	8.4	8.4	8.4

Table 13-B. Cumulative urinary excretion of betamipron after multiple-dose administration of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Volunteer no.	% of dose excreted																
	2nd		3rd		4th		5th		6th		7th		8th				
	0~2	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~4	0~12	0~2	0~12hr		
41	87.9	94.7	78.5	84.3	85.4	84.6	89.9	82.8	88.9	89.7	82.6	87.8	82.3	88.1	89.0	84.9	89.7
42	82.9	93.5	91.6	101.6	103.3	112.5	120.4	75.7	85.5	87.6	89.4	97.7	81.5	89.7	92.3	85.2	91.7
43	87.2	95.3	89.9	99.5	101.5	85.8	92.3	78.5	87.5	88.6	80.2	90.0	73.7	86.4	88.3	89.5	95.2
44	85.6	96.5	77.8	87.1	89.0	81.6	88.1	73.5	81.2	83.2	80.5	87.7	73.2	83.9	86.1	84.3	90.1
45	89.3	98.1	80.2	86.8	88.2	80.2	87.5	79.2	86.0	87.4	79.7	88.1	78.4	97.3	98.6	87.7	94.3
	Mean	86.6	95.6	83.6	91.9	93.5	88.9	95.6	85.8	87.3	82.5	90.3	77.8	89.1	90.9	86.3	92.2
	S.D.	2.5	1.8	6.6	8.0	8.3	13.4	14.0	3.5	2.9	4.0	4.3	4.3	5.1	4.9	2.2	2.5

Plasma concentration and predicted value from the data of 1-st administration

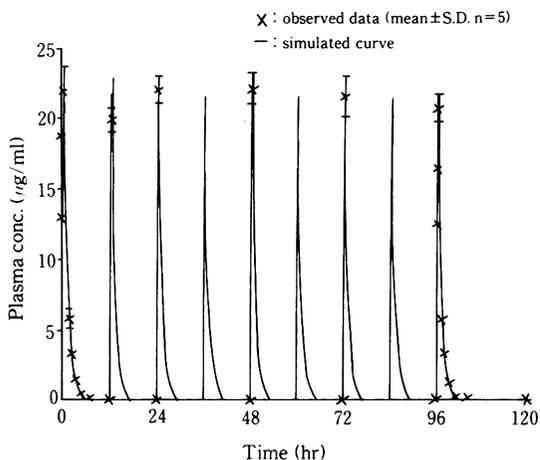


Fig. 3. Simulation curve of betamipron plasma concentration after 1000mg/1000mg panipenem/betamipron infusion on first administration

Plasma concentration and predicted value from the data of 1-st administration

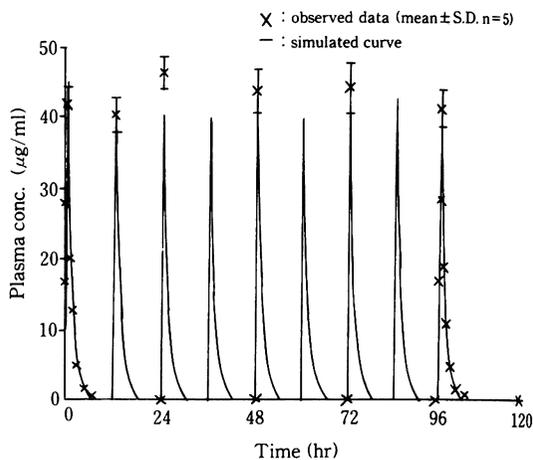


Fig. 2. Simulation curve of panipenem plasma concentration after 1000mg/1000mg panipenem/betamipron infusion on first administration

Table 14. Pharmacokinetic parameters of panipenem after multiple-dose of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Dose (mg)	Volunteer no.	Vd _{ss} (l/body)	t _{1/2β} (hr)	AUC (0-INF.) (µg·hr/ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance	
						Plasma (ml/min/kg)	Renal
1st	41 H. T.	16.2	0.87	59.0	20.4	4.58	0.94
	42 G. F.	14.6	1.25	77.6	13.3	3.75	0.50
	43 K. H.	21.0	0.87	50.6	26.5	4.87	1.29
	44 M. S.	16.8	1.07	69.3	25.3	3.60	0.91
	45 T. S.	15.2	0.88	70.4	30.0	4.05	1.22
	Mean ±SD		16.8 ± 2.5	0.99 ± 0.17	65.4 ± 10.6	23.1 ± 6.5	4.17 ± 0.54
9th	41 H. T.	14.7	1.01	61.2	17.4	4.40	0.77
	42 G. F.	13.1	0.75	70.6	16.2	4.13	0.67
	43 K. H.	21.3	0.71	47.3	30.7	5.19	1.59
	44 M. S.	22.1	1.75	68.0	21.9	3.67	0.80
	45 T. S.	14.1	1.24	69.2	29.8	4.11	1.22
	Mean ±SD		17.1 ± 4.3	1.09 ± 0.43	63.3 ± 9.6	23.2 ± 6.8	4.30 ± 0.56

Table 15. Pharmacokinetic parameters of betamipron after multiple-dose of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Dose (mg)	Volunteer no.	Vd ss (l/body)	t _{1/2β} (hr)	AUC (0-INF.) (μg·hr/ml)	Urinary Excr. (%)	Clearance	
						Plasma (ml/min/kg)	Renal
1st	41. H. T.	21.1	0.72	24.2	87.1	11.14	9.70
	42. G. F.	17.2	0.83	33.2	83.6	8.76	7.32
	43. K. H.	24.6	0.52	24.4	97.1	10.08	9.79
	44. M. S.	19.0	0.80	35.9	89.3	6.97	6.22
	45. T. S.	32.1	1.17	26.5	85.2	10.79	9.19
	Mean ±SD	22.8 5.9	0.81 0.24	28.8 5.4	88.5 5.3	9.55 1.70	8.44 1.59
9th	41. H. T.	18.9	0.63	23.8	93.9	11.35	10.66
	42. G. F.	17.8	0.61	32.5	95.3	8.93	8.51
	43. K. H.	29.3	0.60	22.9	95.8	10.74	10.29
	44. M. S.	22.8	0.75	29.9	75.8	8.37	6.34
	45. T. S.	22.6	0.64	25.7	92.7	11.10	10.29
	Mean ±SD	22.3 4.5	0.65 0.06	27.0 4.1	90.7 8.4	10.10 1.35	9.22 1.81

Table 16. Pharmacokinetic parameters of R976-2 after multiple-dose of panipenem/betamipron (Study no. VI)

Dose (mg)	Volunteer no.	AUC (0-INF.) (μg·hr/ml)	t _{1/2β} (hr)	C _{max} (μl/ml)	t _{max} (hr)	Urinary Excr. (%)
1st	41. H. T.	23.6	1.64	7.50	1.0	74.5
	42. G. F.	38.0	2.67	9.02	1.0	69.8
	43. K. H.	18.5	1.71	4.85	1.0	51.7
	44. M. S.	27.4	2.54	6.28	1.0	59.4
	45. T. S.	28.9	1.56	7.06	1.0	60.8
	Mean ±SD	27.3 7.2	2.02 0.54	6.94 1.54	1.0 0.0	63.2 9.0
9th	41. H. T.	23.2	1.44	7.87	1.0	81.7
	42. G. F.	28.8	1.63	7.40	1.5	80.2
	43. K. H.	18.3	1.41	6.78	1.5	58.6
	44. M. S.	25.1	2.08	6.09	1.5	58.7
	45. T. S.	23.9	1.64	6.52	1.0	65.1
	Mean ±SD	23.9 3.8	1.64 0.27	6.93 0.71	1.3 0.3	68.9 11.4

Table 17-A. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (Study no. VI)

Parameter	Volunteer No. 41 H. T.						Parameter	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft
	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft							
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	495	511	499	502	491	511	(IU/l)	13	12	13	14	14	15
HGB (g/dl)	15.5	16.0	15.6	15.7	15.4	15.8	(IU/l)	9	9	11	12	11	12
WBC (/mm ³)	4900	5500	5000	6000	4600	4700	(IU/l)	7.6	8.2	7.6	7.9	7.6	7.9
HCT (%)	44.5	45.8	44.6	44.9	43.9	45.2	(IU/l)	219	219	212	244	218	225
Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	20.4	20.9	19.5	22.6	19.9	21.1	(IU/l)	194	196	189	194	181	186
Reticulocytes (%)	7	7	8	7	7	9	(IU/l)	23	23	21	25	21	22
Eos (%)	3	2	4	4	3	3	(IU/l)	80	72	67	91	79	67
Baso (%)	1	0	1	0	1	2	(IU/l)	106	116	120	124	119	130
Stab (%)	12	14	8	14	19	8	(g/dl)	6.9	7.3	7.2	7.4	7.2	7.2
Seg (%)	26	32	37	39	36	41	(g/dl)	4.5	4.7	4.7	4.8	4.7	4.7
Lymph (%)	51	49	45	39	36	42	A/G	1.9	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9
Mono (%)	6	3	5	4	5	4	(mg/dl)	19.9	16.0	19.8	20.5	17.1	16.7
PT (sec.)	12.6	12.5	12.6	12.4	12.5	12.3	(mg/dl)	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1
APTT (sec.)	31.9	27.5	29.5	28.5	30.3	31.9	(mg/dl)	4.3	4.3	4.6	4.2	4.0	3.9
Fibrinogen (mg/dl)	214	209	201	201	197	203	(mg/l)	1.3	1.1	1.1	1.0	0.9	0.9
pH	7.38	7.38	7.38	7.38	7.38	7.38	(mEq/l)	140	139	139	139	140	139
Protein	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	(mEq/l)	4.5	4.4	4.5	4.3	4.7	4.8
Glucose	100	100	100	100	100	100	(mEq/l)	105	104	104	104	105	104
Urobilinogen	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	(mg/dl)	4.5	4.5	4.5	4.6	4.5	4.6
Blood	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	(mg/dl)	3.3	3.7	3.4	3.9	3.3	3.5
Ketones	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	(mg/dl)	2.2	2.2	2.2	2.1	2.3	2.3
Spec. gravity	1.032	1.030	1.031	1.032	1.024	1.020	(mg/dl)	107	108	104	100	106	103
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	(mg/dl)	124	133	129	135	133	139
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	(mg/dl)	92	89	89	85	101	86
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	(mg/dl)	1.4	1.0	0.9	1.0	1.7	1.4
NAG (U/l)	5.4	5.0	4.8	6.3	5.5	4.5	(mg/dl)	0.6	0.5	0.4	0.4	0.8	0.6
β microglobulin ($\mu\text{g/l}$)	210	160	160	160	120	91	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CCr (-12-0) (ml/min)	187	194	145	199	137	123	CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Bef : before administration
Aft : 22 hours after last administration

Table 17-B. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (Study no. VI)

Parameter	Volunteer No. 42 G. F.												
	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft
RBC	463	457	455	447	434	450	GOT	14	14	15	18	17	18
HGB	14.9	14.9	14.6	14.4	14.0	14.5	GPT	13	12	10	11	11	13
WBC	4500	4300	3500	3300	3300	2900	AL-P	5.2	5.6	5.2	5.1	4.7	5.1
HCT	43.3	43.0	42.9	42.1	40.8	41.8	LDH	254	252	253	267	250	262
Platelets	18.6	19.1	18.4	17.7	15.4	16.6	LAP	143	140	133	134	125	132
Reticulocytes	9	8	8	8	6	8	γ -GTP	14	12	12	13	10	11
Eos	1	1	4	5	1	1	CK	65	58	62	175	109	72
Baso	0	0	1	1	1	0	Amylase	80	90	89	96	87	104
Stab	3	3	4	3	8	3	TP	7.0	7.2	7.2	6.9	6.8	6.8
Seg	52	52	46	50	42	36	Albumin	4.4	4.5	4.4	4.3	4.2	4.3
Lymph	42	38	41	35	43	57	A/G	1.7	1.7	1.6	1.7	1.6	1.7
Mono	2	6	4	6	5	3	BUN	20.7	20.0	21.1	17.3	15.6	15.9
PT	12.9	12.7	12.8	12.6	12.5	12.3	Creatinine	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.1
APTT	33.0	28.9	28.6	32.4	30.6	28.7	UA	7.2	6.9	6.8	6.6	6.0	5.5
Fibrinogen	199	203	197	199	197	197	β 2microglobulin	1.2	1.2	1.0	1.0	0.9	0.9
pH	5.4	5.0	5.8	5.4	5.8	5.6	Na	142	141	141	141	141	141
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	K	3.8	4.1	4.0	4.2	4.2	4.6
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	108	107	107	107	106	106
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	Ca	4.3	4.4	4.4	4.4	4.3	4.3
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	P	4.0	3.8	3.4	3.5	3.0	3.2
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	2.0	2.0	2.0	2.1	2.1	2.1
Spec. gravity	1.033	1.031	1.034	1.034	1.029	1.030	Glucose	92	96	94	92	89	89
RBC	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-chole	160	173	170	162	160	157
WBC	1-2/SF	0-1/SF	1-2/SF	1-2/SF	0-1/SF	1-2/SF	TG	87	78	67	68	72	62
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	1.3	0.9	0.9	0.9	1.2	0.9
NAG	4.9	3.1	2.8	3.3	2.7	2.5	D-bil	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4
β 2microglobulin	100	95	160	100	100	100	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CCr (-12~0)	178	175	162	166	127	142	CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 17-C. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (Study no. VI)

Parameter	Volunteer No. 43 K. H.					Parameter							
	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5		Aft	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft
RBC	418	429	422	426	414	444	GOT	12	10	12	13	12	13
HGB	13.8	14.1	13.8	14.0	13.6	14.5	GPT	8	7	8	8	9	9
WBC	3600	4700	4200	3900	3500	3400	AL-P	3.9	4.2	3.8	4.1	3.7	4.1
HCT	39.5	40.4	39.6	40.0	39.0	41.6	LDH	210	196	202	223	215	229
Platelets	20.9	20.3	20.9	20.6	19.3	20.3	LAP	125	120	115	122	113	121
Reticulocytes	7	9	8	7	8	9	γ -GTP	10	10	9	10	8	9
Eos	1	2	1	3	0	1	CK	50	50	49	87	70	55
Baso	1	2	0	0	1	3	Amylase	101	107	110	113	112	123
Stab	3	5	7	8	12	4	TP	7.1	7.0	7.2	7.3	7.2	7.3
Seg	41	45	32	34	26	38	Albumin	4.5	4.5	4.5	4.5	4.4	4.6
Lymph	44	41	54	50	54	49	A/G	1.7	1.8	1.7	1.6	1.6	1.7
Mono	10	5	6	5	7	5	BUN	15.7	13.1	14.4	12.9	11.8	12.4
PT	12.7	12.4	12.4	12.4	12.4	12.0	Creatinine	0.9	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0
APTT	27.1	26.4	28.4	28.7	27.4	27.5	UA	5.4	4.7	4.8	5.0	4.5	4.3
Fibrinogen	205	203	207	217	209	220	β 2microglobulin	1.2	1.1	1.1	1.0	0.9	1.1
pH	6.4	6.0	6.6	5.8	6.8	6.4	Na	141	140	140	141	140	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	K	3.8	3.9	4.3	4.0	4.4	4.4
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	107	106	106	106	105	105
Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	Ca	4.3	4.3	4.4	4.3	4.3	4.4
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	P	3.6	3.7	3.6	3.9	3.4	3.4
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	2.0	2.0	2.0	2.1	2.2	2.2
Spec. gravity	1.032	1.031	1.027	1.029	1.023	1.024	Glucose	104	103	102	98	101	96
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-chol	160	158	160	156	147	162
WBC	0-1/SF	1-2/SF	1-2/SF	1-2/SF	0-1/SF	0-1/SF	TG	92	86	86	80	67	103
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	1.8	1.2	1.2	1.3	1.5	1.7
NAG	2.5	3.2	2.2	3.4	1.8	2.7	D-bil	0.8	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8
β 2microglobulin	150	160	120	160	100	120	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CCr (-12~0)	175	153	110	152	94	122	CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 17-D. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on panipenem/betamipron (Study no. VI)

Parameter	Volunteer No. 44 M. S.												
	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft
RBC	463	451	450	464	450	456	GOT	18	16	16	20	18	18
HGB	13.3	12.9	12.9	13.3	12.9	13.1	GPT	17	16	14	16	16	16
WBC	4700	4900	4300	4700	4500	3700	AL-P	5.6	5.5	5.5	5.5	5.2	5.3
HCT	39.4	38.3	38.2	39.4	38.3	38.6	LDH	267	241	241	253	253	246
Platelets	19.7	20.7	18.5	19.7	17.8	18.5	LAP	175	164	153	164	154	162
Reticulocytes	9	10	10	9	8	9	γGTP	24	22	21	23	19	19
Eos	6	2	3	7	4	5	CK	70	58	59	90	76	58
Baso	1	0	2	0	0	1	Amylase	118	125	119	118	114	117
Stab	7	10	8	11	17	9	TP	7.4	7.2	7.2	7.4	7.2	7.3
Seg	40	46	35	37	26	47	Albumin	4.4	4.3	4.3	4.5	4.3	4.4
Lymph	42	36	49	38	50	26	A/G	1.5	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5
Mono	4	6	3	7	3	12	BUN	12.1	11.6	12.6	12.5	10.5	10.7
PT	12.7	12.5	12.8	12.7	12.9	12.7	Creatinine	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
APTT	28.4	26.9	26.0	28.1	30.6	29.4	UA	6.1	5.9	6.1	5.9	5.5	5.7
Fibrinogen	153	151	154	166	161	162	β2microglobulin	2.1	2.0	2.0	1.9	1.9	2.0
pH	6.2	6.2	6.2	6.2	6.8	5.8	Na	142	140	140	140	140	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	K	4.2	4.3	4.2	4.7	4.7	4.5
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	106	105	105	105	105	104
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	Ca	4.5	4.4	4.4	4.5	4.4	4.5
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	P	4.4	4.7	3.8	4.1	3.7	4.0
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	2.0	2.0	2.0	2.0	2.1	2.3
Spec. gravity	1.030	1.028	1.027	1.022	1.020	1.019	Glucose	95	95	95	89	89	88
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-chole	138	142	133	141	140	143
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	TG	109	88	115	85	112	107
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	0.8	0.6	0.9	0.6	1.0	0.9
NAG	3.1	2.2	2.9	2.5	2.0	2.9	D-bil	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4
β2microglobulin	140	130	160	100	88	110	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CCr (-12~0)	246	190	165	150	96	99	CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Table 17-E. Clinical laboratory findings in multiple-dose study on pampipem/betamipron (Study no. VI)

Parameter	Volunteer No. 45 T. S.												
	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft	Parameter	Bef	Day2	Day3	Day4	Day5	Aft
RBC	451	457	438	443	444	452	GOT	10	8	10	12	13	13
HGB	14.5	14.5	14.1	14.0	14.0	14.4	GPT	8	7	6	7	8	9
WBC	7000	6500	6100	5900	5600	5000	AL-P	7.0	7.4	6.7	6.8	6.9	6.8
HCT	41.6	42.1	40.4	40.9	41.1	41.5	LDH	193	189	183	192	210	193
Platelets	19.8	19.9	19.1	18.4	17.9	18.0	LAP	144	134	122	129	121	121
Reticulocytes	9	8	9	8	7	8	γ GTP	14	12	11	12	10	11
Eos	2	2	2	3	1	1	CK	65	52	59	132	108	90
Baso	0	1	1	0	1	1	Amylase	98	108	106	111	109	114
Stab	8	8	6	10	12	4	TP	7.0	7.3	7.4	7.3	7.5	7.4
Seg	51	56	52	48	36	43	Albumin	4.4	4.5	4.5	4.4	4.5	4.6
Lymph	35	29	36	36	46	44	A/G	1.7	1.6	1.6	1.5	1.5	1.6
Mono	4	4	3	3	4	7	BUN	19.1	20.9	22.0	22.4	16.5	17.1
PT	12.7	12.4	12.6	12.4	12.4	12.0	Creatinine	1.2	1.3	1.2	1.2	1.2	1.3
APTT	27.5	27.2	27.0	26.9	27.2	26.8	UA	5.4	5.0	4.7	5.1	4.4	4.1
Fibrinogen	192	205	196	196	190	197	β 2microglobulin	1.3	1.3	1.4	1.3	1.2	1.2
pH	6.0	5.0	5.6	5.6	5.8	6.6	Na	140	140	141	141	140	140
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	K	3.8	4.1	4.0	4.1	4.2	4.2
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Cl	106	106	107	107	106	105
Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	Ca	4.5	4.5	4.4	4.4	4.4	4.5
Blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	P	3.4	3.8	3.3	3.4	3.0	3.1
Ketones	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Mg	2.1	2.2	2.0	2.1	2.2	2.3
Spec. gravity	1.026	1.030	1.032	1.031	1.018	1.019	Glucose	101	107	105	98	101	99
RBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-chole	160	163	154	153	155	158
WBC	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	TG	109	126	108	110	83	92
Epithelium	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	0-1/SF	T-bil	1.0	0.8	0.8	0.6	1.0	0.9
NAG	1.9	2.4	3.6	3.3	1.9	1.4	D-bil	0.5	0.4	0.4	0.3	0.5	0.4
β 2microglobulin	190	130	210	180	97	110	Coombs' test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CCR (-12-0)	153	205	156	174	95	106	CRP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

文 献

- 1) 宇津井幸男, 他: Penipenem/betamipron に関する細菌学的評価 (第 1 報) *In vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 39 (S-3): 83~101, 1991
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 田島政三, 長沼英夫, 久岡正史, 川原幸則, 高萩英邦: Penipenem/betamipron の臨床第 I 相試験—第 1 報 単回投与試験—。Chemotherapy, 39 (S-3): 242~264, 1991
- 3) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 田島政三, 長沼英夫, 久岡正史, 川原幸則: Penipenem/betamipron の臨床第 I 相試験—第 2 報 連続投与試験—。Chemotherapy 39 (S-3), 265~288, 1991
- 4) 久岡正史, 長沼英夫, 山崎泰志, 高萩英邦, 川原幸則: Penipenem/betamipron の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 39 (S-3): 197~205, 1991
- 5) 久岡正史, 市川正人, 寺尾俊雄: Penipenem の bioassay 法による体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 39 (S-3): 190~196, 1991
- 6) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門, 南山堂, 東京, 1983
- 7) 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 今朝洞忠孝: Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0891), MK-0787/MK-0791 臨床第 I 相試験。Chemotherapy 33 (S-4): 357~378, 1985

PHASE I STUDY OF PANIPENEM/BETAMIPRON III
—DISSOLVED IN SOLITA T3®—

Mitsuyoshi Nakashima¹⁾, Toshihiko Uematsu¹⁾, Satoru Nagashima¹⁾,
Hiroshi Inaba¹⁾, Kazuhiro Kosuge¹⁾, Keiko Hirano¹⁾, Masazo Tajima²⁾,
Atsushi Kurihara³⁾, Masato Ichikawa³⁾, Toshio Terao³⁾
and Masafumi Hisaoka³⁾

¹⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

²⁾New Drug Development Department, Sankyo Co., Ltd.

³⁾Product Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) has a broader spectrum and greater potency as well as Tienam®. The safety and tolerability of 1000mg/1000mg PAPM/BP dissolved in SolitaT3® given every 12 hours for 5 days were evaluated in 5 healthy male volunteers. No side effects related to the drug were observed. The maximum plasma level of panipenem was observed at the end of the infusion and its level was $41.14 \pm 6.95 \mu\text{g/ml}$. Urinary recovery during first 12 hours was $23.1 \pm 6.5\%$ as unchanged.