

婦人科領域における Cefepime の基礎的・臨床的検討

中桐 善康・大村 裕一・廣 瀬 徹・本郷 淳司

近藤 恒正・佐 能 孝・光井 行輝・秋本 暁久

江口 勝人・関 場 香

岡山大学医学部産科婦人科学教室*

井 上 隆

児島市民病院産婦人科

新セファロsporin系抗生物質 cefepime (CFPM) について基礎的、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 子宮筋腫および子宮内膜症で腹式単純子宮全摘術適応患者 5 例に対して、CFPM 1.0 g 点滴静注を行い、投与後 1 時間 30 分後の子宮組織および子宮付属器への移行濃度を測定した。その結果、卵巣で最も高く 25.3 $\mu\text{g/g}$ (子宮動脈血中濃度の 83.7 %) であった。子宮腔部、子宮頸部、卵管、子宮内膜がそれに次ぎ、子宮体部筋層で最も低く 15.3 $\mu\text{g/g}$ (子宮動脈血中濃度の 50.2 %) であった。

2. 子宮頸癌広汎子宮全摘術後患者 8 例に対して、CFPM 1.0 g 点滴静注を行い、骨盤死腔液への移行濃度を測定した。その結果、投与後 3 時間目において 25.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク濃度を示し、投与後 6 時間目でも 16.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、静脈血中濃度よりも高値を示した。

以上、子宮組織および子宮付属器ならびに骨盤死腔液への移行濃度は大部分のグラム陰性菌、グラム陽性菌に対する MIC を上回るものであり、十分な治療効果が期待される。

3. 産婦人科感染症 10 例に対して、総量 4.0~22.0 g の CFPM を使用し、有効 9 例、無効 1 例を得た。また、7 例から 9 菌種の菌が分離された。

4. 本剤投与によると考えられる 1 例のカンジダ外陰炎の副作用と 1 例の S-GOT, S-GPT の上昇が基礎的ならびに臨床的検討において認められた。

以上のことから、本剤は有用でかつ、安全な薬剤と考えられる。

Key words : Cefepime, 婦人科領域感染症, 組織移行

近年、産婦人科における細菌性感染症の特徴は、グラム陰性菌によるものが増加し、临床上重要な問題になっている。このために *Pseudomonas* 等によるグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、さらに陽性菌に対する抗菌力を減じないで広い抗菌スペクトルを有し、しかも安全性の高い抗生剤が強く望まれている。

今回、ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において合成、開発された注射用セファロsporin系抗生物質である cefepime (CFPM) について、その婦人科領域における本剤の有効性を基礎的および臨床的に検討する機会を得たので報告する。なお、CFPM の濃度測定はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社産前臨床研究所に、臨床例の起炎菌の分離同定は

東京総合臨床検査センター研究部に依頼した。

I. 子宮および付属器への移行

1) 材料と方法

子宮筋腫による腹式単純子宮全摘術および付属器切除術 5 例を対象とした。

子宮摘出前約 1 時間 30 分予定にて、CFPM 1.0 g を生食 100 ml に溶解し、30 分かけて点滴静注を行った。次に子宮摘出直前に分離露出した子宮動脈を挟鉗し、その中樞側から動脈血 2 ml を採取し、同時に採取した肘静脈血 2 ml と共に、直ちに血清を分離凍結した後 bioassay 法にて濃度測定を行った。

また、摘出した子宮および付属器から直ちに卵巣、卵管、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部

*〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

Table 1. Cases of abdominal simple hysterectomy

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Abnormality of adnexa	Hepatic function	Renal function	Complication	Weight of uterus (g)
1	49	myoma of the uterus	none	normal	normal	none	430
2	35	endometriosis	none	normal	normal	none	260
3	43	myoma of the uterus	none	normal	normal	none	320
4	52	myoma of the uterus	none	normal	normal	none	3300
5	47	myoma of the uterus	none	normal	normal	none	440

Table 2. Uterine tissue and blood levels of cefepime (intravenous bolus injection of 1.0g cefepime resolved in saline)

Case no.	1	2	3	4	5	Mean $\pm$ SE
Time after administration (min)	95	80	90	80	90	87 $\pm$ 3.0
Uterine arterial blood (μ g/ml)	39.5	27.9	26.4	30.5	28.9	30.6 $\pm$ 2.3
Elbow venous blood (μ g/ml)	47.7	28.6	27.3	29.2	28.4	32.2 $\pm$ 3.9
Oviduct (μ g/g)	18.9	27.3	15.4	23.9	15.6	20.2 $\pm$ 2.3
Ovary (μ g/g)	22.0	29.5	20.8	28.8	—	25.3 $\pm$ 2.3
Endometrium (μ g/g)	20.1	16.1	11.5	21.0	13.0	16.3 $\pm$ 1.9
Myometrium (μ g/g)	18.0	13.5	13.1	21.2	10.9	15.3 $\pm$ 1.9
Cervix uteri (μ g/g)	20.0	15.0	20.5	31.4	16.2	20.6 $\pm$ 2.9
Portio vaginalis (μ g/g)	13.3	19.1	20.8	37.1	19.3	21.9 $\pm$ 4.0

の計6ヵ所から1~3gの組織片を採取し、生理食塩水で洗浄、血液除去のち凍結し、同じく bioassay 法にて濃度測定を行った。

2) 結果

対象症例5例を Table 1 に示した。平均年齢 45.2 歳で4例は子宮筋腫、1例は腺筋症で手術適応（摘出子宮重量は 260 g~3,300 g）となったものである。術前の肝、腎機能検査では、どの症例も異常は認められなかった。測定結果を Table 2 に示した。投与後検体採取までの時間は1時間30分前後になるように努めたが、実際には1時間20分から1時間35分（平均1時間27分）とややばらついた。

肘静脈血中濃度は平均 32.2 μ g/ml であり、子宮動脈血中濃度は平均 30.6 μ g/ml で肘静脈血中濃度と子宮動脈血中濃度はほぼ同じ値を示した。組織への移行分布を見ると、子宮体部筋層で低く、子宮腔部、卵巣で高い濃度を示す傾向がみられた。各症例の部位別濃度について見てみると、すべての症例において 10.9 μ g/g 以上を示した。

次に動脈血中濃度に対する各部位への平均移行率を見ると、卵巣（83.7%）、子宮腔部（73.9%）への移行が最も高く、子宮頸部（68.2%）、卵管（67.3%）がそれに次いでいるが、筋層（50.2%）では卵巣のその約60%という低い移行率しか認めなかった（Fig. 1）。

II. 広汎性子宮全摘術後の骨盤死腔液への移行

1) 材料と方法

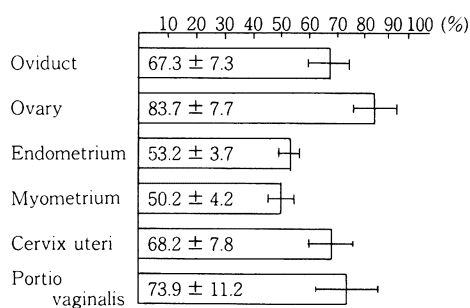


Fig. 1. Cefepime mean transfer rate of uterine tissue (comparison with its level in uterine arterial blood)

子宮頸癌の I ~ II 期で広汎性子宮全摘術および骨盤リンパ節廓清術を行った8例を対象とした。手術直後に骨盤死腔液を完全に排出させた後、CFPM 1.0 g を生食 100 ml に溶解し、30 分かけて点滴静注を行い、1, 2, 3, 6 時間後に死腔液 2 ml と肘静脈血 2 ml を同時に採取し、bioassay 法にて濃度測定を行った。（投与後1時間に貯留した死腔液内の濃度を1時間値とした。同様に、次の1時間のものを2時間値、その後1時間のものを3時間値、その後3時間のものを6時間値とした。）

2) 結果

対象症例を Table 3 に示した。年齢 41 歳から 60 歳、平均年齢は 50.5 歳で、子宮頸癌の診断のもとに全例広汎性子宮全摘術と骨盤リンパ節廓清術を受けている。

Table 3. Cases of total hysterectomy

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Hepatic function	Renal function	Complication
1	48	cervical cancer of uterus stage Ib	normal	normal	none
2	41	cervical cancer of uterus stage Ib	normal	normal	none
3	57	cervical cancer of uterus stage Ibocc	normal	normal	none
4	44	cervical cancer of uterus stage IIa	normal	normal	none
5	55	cervical cancer of uterus stage IIb	normal	normal	none
6	60	cervical cancer of uterus stage IIb	normal	normal	none
7	43	cervical cancer of uterus stage IIb	normal	normal	none
8	56	cervical cancer of uterus stage IIb	normal	normal	none

Table 4. Cefepime concentration in pelvic cavity fluid and venous blood (intravenous bolus injection of 1.0g cefepime resolved in saline)

($\mu\text{g/ml}$)

Case no.	1 hour	2 hours	3 hours	6 hours	Total volume of pelvic cavity fluid in 6 hours (ml)
	Pelvic cavity fluid (Venous blood)	Pelvic cavity fluid (Venous blood)	Pelvic cavity fluid (Venous blood)	Pelvic cavity fluid (Venous blood)	
1	7.4 (25.1)	26.3 (15.1)	28.3 (8.8)	19.7 (3.9)	144
2	1.2 (39.4)	— (21.0)	20.4 (5.8)	19.4 (3.1)	54
3	— (22.4)	— (18.1)	— (16.5)	14.5 (8.3)	96.5
4	7.8 (24.1)	21.9 (19.2)	28.5 (15.2)	19.0 (7.0)	169
5	4.6 (43.9)	15.6 (24.5)	30.7 (13.0)	19.1 (5.1)	102
6	2.4 (23.3)	16.0 (12.9)	19.7 (6.7)	15.9 (2.7)	139
7	15.7 (22.9)	40.4 (9.0)	28.8 (6.3)	11.1 (2.0)	88
8	11.2 (22.9)	20.9 (12.9)	18.4 (7.1)	11.5 (3.0)	129
Mean $\pm$ SE	7.2 (28.0) $\pm$ 1.9 ($\pm$ 3.0)	23.5 (16.6) $\pm$ 3.7 ($\pm$ 1.8)	25.0 (9.9) $\pm$ 2.0 ($\pm$ 1.5)	16.3 (4.4) $\pm$ 1.3 ($\pm$ 0.8)	115.2 $\pm$ 13.0

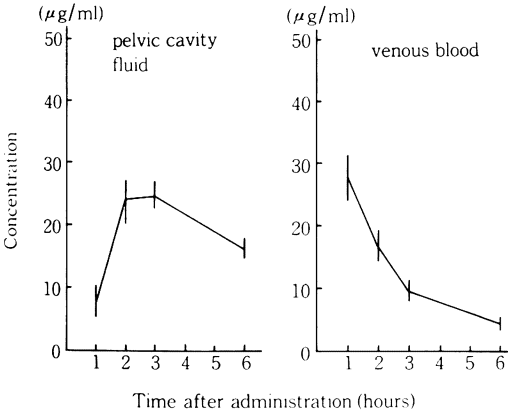


Fig. 2. Cefepime mean concentrations in pelvic cavity fluid and venous blood

の高値を示しているが(平均 28 $\mu\text{g/ml}$)、2 時間値では平均値 16.6 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間値では平均値 9.9 $\mu\text{g/ml}$ へと低下した。しかし、その後の低下はゆるやかで 6 時間値では平均 4.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、死腔液中の濃度は、1 時間値 (平均 7.2 $\mu\text{g/ml}$)、2 時間値 (平均 23.5 $\mu\text{g/ml}$)、3 時間値 (平均 25.0 $\mu\text{g/ml}$) と上昇し、その後ゆるやかに低下するが 6 時間値でも平均 16.3 $\mu\text{g/ml}$ (11.1 $\mu\text{g/ml}$ ~19.7 $\mu\text{g/ml}$) を維持しており、静注血中濃度に比較すると約 3.7 倍と高濃度を示した。

III. 臨床効果

1) 対象と方法

対象症例 10 例を Table 5 に示した。子宮留膿腫 3 例、骨盤腹膜炎 3 例、感染性リンパ嚢腫 2 例、感染性リンパ嚢腫破裂 1 例、バルトリン腺炎 1 例、計 10 例の感染症に対して、CFPM を投与し、臨床効果および副作用の検討を行った。

臨床検査値については、CFPM 投与前後に血液一般 (ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数)、肝機能 (S-GOT、S-GPT、Al-P)、腎機能 (BUN、クレアチニン) 等の検査を行った。

CFPM の投与方法は、各症例とも点滴静注で、1 日投与量は 1.0~4.0 g で総投与量は 4.0~22.0 g、投与期

術前の肝、腎機能検査の異常および合併症も認めなかった。

Table 4 に測定結果を示した。術後 6 時間目までの総死腔排液量は平均 115.2 ml (54~169 ml) であった。Fig. 2 に測定結果の平均値をグラフで示した。静脈血中の CFPM 濃度は投与後 1 時間では 22.4 $\mu\text{g/ml}$ 以上

Table 5. Clinical results of cefepime

Case no.	Age (y)	Diagnosis	Dose			Isolated organism	Effect		Side-effects
			Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	73	pyometra	0.5×2	5	5.0	<i>M. morganii</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ —	good	eradicated	—
2	79	pyometra	1.0×2	4	8.0	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. distasonis</i> ↓ <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>B. fragilis</i> <i>B. ovatus</i>	good	replaced	GOT↑ GPT↑
3	70	pyometra	1.0×2	11	22.0	<i>P. asaccharolyticus</i> <i>S. milleri</i> II ↓ ND	good	unchanged	candida vulvovaginitis
4	17	pelvic peritonitis	1.0×2	5	10.0	ND	good	unknown	—
5	29	pelvic peritonitis	1.0×2	8	16.0	ND	good	unknown	—
6	37	pelvic peritonitis	1.0×2	7	14.0	<i>S. aureus</i> ↓ ND	good	unknown	—
7	63	infective lymphocyst	1.0×2	5	10.0	ND	good	unknown	—
8	56	infective lymphocyst	1.0×2	8	16.0	CNS ↓ ND	good	unknown	—
9	53	rupture of infective lymphocyst	1.0×2 2.0×2	2 2	9.0	ND ↓ <i>Streptococcus</i> sp.	poor	unknown	—
10	34	bartholin abscess	0.5×2	4	4.0	<i>S. aureus</i> ↓ ND	good	unknown	—

CNS : coagulase negative staphylococci

ND : not done

間は4～11日であった。なお本剤投与前に他剤を用いたものは4例である。

臨床効果の判定は、主要自覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合を著効、3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効、3日経過しても改善されない場合を無効とした。ただし、手術、切開等の外科的療法を併用して著効であったものは、著効とはせず有効とみなした。

2) 結果

子宮内感染3例、骨盤内感染症6例、外生殖器感染症1例で、分離された起炎菌は9菌種であり、単独菌感染例4例、複数菌感染例3例であった。効果判定は有効9例、無効1例で有効率は90% (9例/10例) であった。副作用および臨床検査値の異常変動は1例にS-

GOT (20 → 57 → 34 IU/l), S-GPT (12 → 41 → 18 IU/l)の上昇, 1例にカンジダ外陰膺炎が認められた。以下症例を示す。

症例1. 子宮頸癌IIa期で、子宮留膿腫の症例で膿性分泌物を認めた。発熱は認められなかったが、CFPM 0.5g×2/日、点滴静注5日間の投与で膿性分泌物を認めなくなった。分離菌は *Morganella morganii* と *Klebsiella pneumoniae* の複数菌が検出され、投与後菌が消失した。

症例2. 子宮体癌IIa期で、子宮留膿腫の症例で発熱と多量の膿性分泌物を認めた。Cefaclor (CCL) 0.75g/日と cefmenoxime (CMX) 1.0g/日を1日、CMX 2.0g/日を1日使用するも効果ないためCFPMを1.0g×2/日、点滴静注4日間を開始したところ、膿性分泌

物の消失と CRP の正常化が認められた。分離菌は *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Bacteroides distasonis* が検出され、投与後は消失したが *Enterococcus faecalis* が菌交代で認められた。

症例 3. 分娩筋腫で、子宮留膿腫の症例で発熱と膿血性分泌物を認めた。Ciprofloxacin (CPFX) 400 mg/日 4 日間投与するも効なく、2 日間のドレナージをするとともに CFPM 1.0 g×2/日、点滴静注 11 日間を開始したところ分泌物は投与後 5 日目に減少し、発熱は 8 日目に解熱した。分離菌は、*Bacteroides fragilis* が検出されたが、*B. fragilis*, *Bacteroides ovatus* が投与後認められた。投与開始後 12 日目にカンジダ外陰膺炎を認めた。しかし、自他覚症状の改善は認められ臨床的には有効と判定した。

症例 4. 骨盤腹膜炎の症例で、下腹部痛にて来院し子宮付属器およびダグラス窩に圧痛があり、CFPM 1.0 g×2/日、点滴静注 5 日間行い自他覚所見の改善を認めた。分離菌は *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Streptococcus milleri* II が検出された。

症例 5. 骨盤腹膜炎の症例で、下腹痛、子宮付属器およびダグラス窩に圧痛を認め、CFPM 1.0 g×2/日、点滴静注 3 日間投与後に卵巣出血を認めたため、開腹し右卵巣摘出術を行い、その後 CFPM の点滴静注をさらに 5 日間投与し自他覚症状の改善を認めた。

症例 6. 骨盤腹膜炎の症例で下腹痛、子宮付属器およびダグラス窩に圧痛を認め CFPM 1.0 g×2/日、点滴静注 7 日間投与し自他覚症状の改善を認めた。分離菌は *Staphylococcus aureus* が検出された。

症例 7. 子宮頸癌 II 期で広汎子宮全摘術を行った後、発熱と鼠径部に感染性リンパ嚢腫の圧痛を認め norfloxacin (NFLX) 400 mg/日を 3 日間投与するも効なく、リンパ嚢腫穿刺術を行い、CFPM 1.0 g×2/日、点滴静注 5 日間投与し自他覚症状の改善を認めた。

症例 8. 子宮頸癌 II 期で広汎子宮全摘術を行った後、発熱と鼠径部に感染性リンパ嚢腫の圧痛を認め cefmetazole (CMZ) 2.0 g×2/日を 3 日間投与するも効なくリンパ嚢腫穿刺術を行い CFPM 1.0 g×2/日点滴静注 8 日間投与し自他覚症状の改善を認めた。分離菌は coagulase negative staphylococci (CNS) が検出された。

症例 9. 子宮体癌 I 期にて腹式単純子宮全摘出術およびリンパ節廓清術後フォローアップ中に、発熱と下腹部痛を認め、感染性リンパ嚢腫の診断にて CFPM 初回は 1.0 g×2/日、2 日間点滴静注さらに 2.0 g×2/日、2 日間点滴静注するも自他覚症状改善せず、さらに感染性リンパ嚢腫が破裂したため投与後 4 日目に開腹

術し、後腹膜膿瘍摘出術を行い、無効と判定した症例である。

症例 10. バルトリン腺炎で外陰部圧痛と発赤があり、CFPM 0.5 g×2/日、4 日間の点滴静注をした。投与 1 日目に膿瘍を切開し開窓術を行った。4 日目には圧痛、発赤共に消失した。分離菌は *S. aureus* であった。

IV. 考 察

産婦人科感染症の起炎菌の最近の特徴は、*Staphylococcus* の減少、*E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌の増加、また *Proteus*, *Pseudomonas* 等の弱毒菌検出率の上昇である^{1,2)}。

これらの感染症に対してはその抗菌スペクトル、毒性等からペニシリン系、セファロスポリン系抗生剤が多く用いられているが、最近ではこれらに対する各種耐性菌³⁾の出現も大きな問題となってきた。

今回使用した CFPM⁴⁾は、抗緑膿菌作用を持つ広域セファロスポリンである ceftazidime (CAZ) と比較すると、グラム陽性球菌に対して 4~7 倍優れ、多くのグラム陰性桿菌、特に Enterobacteriaceae に対しても 2~8 倍強いと言われている。また、CAZ 耐性菌に対して強い抗菌力を示すが、これは本剤が各種の β -lactamase に対して安定であり、かつ酵素との結合親和性が低いためであるといわれている。本剤はこのように、抗菌スペクトル、抗菌力、更に β -lactamase に対する安定性、しかも安全性の高い抗生剤としての要望を充分満たしている。

今回産婦人科領域における本剤の有効性について、基礎、臨床両面から検討を行った。

本剤 1.0 g 点滴静注後約 1 時間 30 分で、子宮および付属器への部位別の平均移行濃度は 25.3 μ g/g (卵巣) から 15.3 μ g/g (筋層) である。卵巣で最も高く、膣部、頸部、卵管、内膜がそれに次ぎ、筋層で最も低い濃度を示した。子宮動脈血内濃度に対する各部位への移行率でみると ampicillin (ABPC), sulbenicillin (SBPC), cefazolin (CEZ) 等の他剤のそれと比べ、ほぼ同様の良好な値を示した。

症例毎に部位別濃度をみると、全ての部位で 3.13 μ g/g 以上の濃度を満たしている。この濃度は、グラム陰、陽性菌の大部分の最小発育阻止濃度 (MIC) をカバーしている。しかもこの濃度が 1.0 g 1 回点滴静注であることを考えれば、投与量を更に増加すれば更に広範囲の菌種の MIC を超える十分な移行濃度が得られるものと考えられ、産婦人科感染症に対して、本剤は良好な効果が期待できることを示している。

次に、広汎性子宮全摘術後の骨盤死腔液への移行を

見ると、投与後3時間目までは高い濃度を示した。特に静脈血内濃度が投与後1時間で平均約28.0 µg/mlより投与後3時間で平均9.9 µg/mlと減少するのに反し、死腔液中濃度は3時間目まで平均濃度25.0 µg/mlに上昇し、ゆるやかに減少して6時間目でも平均濃度16.3 µg/mlを示している。しかも、2時間目以降では静脈血中濃度よりも高い値を示している。この現象は本剤が骨盤死腔内に移行したのち、しばらくの間、この部位に停滞貯留するためと考えられ、臨床的には有利であると考えられる。

臨床例は10例に対して計4.0～22.0 gの投与を試みて、有効9例、無効1例で有効率90%であり、本剤の優秀性を示している。起炎菌としては、単独感染では *S. aureus* 2株、CNS、*B. fragilis* がそれぞれ1株ずつ、複数菌感染では *M. morganii* + *K. pneumoniae*, *E. coli* + *K. pneumoniae* + *B. distasonis*, *P. asaccharolyticus* + *S. milleri* II がそれぞれ分離された。細菌学的効果について見ると、全体では83.3%の消失率が得られた。

最後に副作用および臨床検査値については、臨床例10例と基礎的検討例13例のうち1例に S-GOT, S-GPT の上昇、1例にカンジダ外陰膺炎が認められたのみである。これらの事からも CFPM は安全性の高い薬剤と考えられる。

謝 辞

本研究にあたり、CFPM の濃度を測定していただいたブリストル・マイヤーズ研究所株式会社前臨床研究所ならびに分離菌同定を実施していただいた東京総合臨床検査センター研究部出口浩一先生はじめ、教室関係各位に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) 島田馨：抗生物質の歴史と起炎菌の変遷。産婦の実際 38 : 1109～1112, 1989
- 2) 松田静治：産婦人科の細菌感染とその変遷。産婦の実際 38 : 1113～1118, 1989
- 3) 三橋進：薬剤耐性菌。臨床婦人科産科 34 : 518～523, 1980
- 4) 第38回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。Cefepime，長崎，May 19, 1990

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFEPIME IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Yoshiyasu Nakagiri¹⁾, Yuuichi Oomura¹⁾, Tooru Hirose¹⁾,
Junji Hongou¹⁾, Tsunemasa Kondou¹⁾, Takashi Sanou¹⁾,
Yukiteru Mitsui¹⁾, Teruhisa Akimoto¹⁾, Katsuto Eguchi¹⁾,
Kaoru Sekiba¹⁾, Takashi Inoue²⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Okayama University,
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kojima City Hospital

Pharmacokinetic and clinical trials of a new cephalosporin derivative, cefepime (CFPM) were conducted, and the following results were obtained.

1. CFPM was administered to 5 cases undergoing abdominal simple hysterectomy due to hysteromyoma and endometriosis at a dose level of 1.0 g by drip intravenous infusion. The average levels of transfer measured at various locations in the uterine tissue and adnexa at an average of 1.5 hours after administration were studied. The CFPM level was highest in the ovary, 25.3 μ g/g (ratio with respect to the uterine arterial blood : 83.7%), followed by the portio vaginalis, cervix uteri, oviduct and endometrium and was lowest in the myometrium, 15.3 μ g/g (50.2%). CFPM concentration were higher than 10.9 μ g/g in all tissues.

2. To study CFPM transfer to pelvic cavity fluid CFPM was administered to 8 cases undergoing radical hysterectomy due to cervical cancer at a dose of 1.0 g by drip intravenous infusion. The drug was transferred at high levels to the pelvic cavity fluid. A level of 25.0 μ g/ml was observed 3 hours after infusion. The drug level in the pelvic cavity fluid was consistently higher than that of venous blood. These concentration in the uterine tissues and pelvic cavity fluid were higher than the MIC against many strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria. Hence they can be considered therapeutically effective concentrations.

3. Ten cases of gynecological infections receiving in total 4.0 to 22.0 g of CFPM demonstrated "good" responses in 9 cases, and "poor" in 1 case. Nine strains of organisms were isolated from 7 cases.

4. As a side effect *Candida* vulvovaginitis was observed in 1 case. Abnormality in laboratory tests; elevation of S-GOT and S-GPT was observed in only 1 case out of the 10 cases enrolled in the clinical trial and the 13 cases undergoing pharmacokinetic evaluation.

Based on the results of the studies described above, this drug is considered to have excellent efficacy and safety.