

## 産婦人科領域における biapenem の基礎的，臨床的検討

保田仁介・山元貴雄・岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科学教室\*

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について産婦人科領域での基礎的，臨床的検討を行い以下の成績を得た。

基礎的検討として，BIPM 300mg 点滴静脈内投与後の血清中濃度，性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。本剤の末梢静脈血清中濃度は，投与終了後 15 分で  $10.6 \mu\text{g/ml}$  を示し，以降漸減し約 2.5 時間で平均  $2.11 \mu\text{g/ml}$  であった。性器組織濃度は，投与終了後 15 分で  $2.05 \sim 4.42 \mu\text{g/g}$ ，2 時間 40 分では内臓を除いて  $0.18 \sim 0.40 \mu\text{g/g}$  であった。骨盤死腔液中濃度は投与終了後 1 時間で最高値  $8.67 \pm 1.69 \mu\text{g/ml}$  を示し，6 時間では  $0.46 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$  であった。臨床的検討では，骨盤死腔炎 6 例，産褥子宮内感染 1 例，卵管炎 1 例，子宮留膿腫 1 例，卵巣癌術後の感染性リンパ嚢腫 1 例，計 10 例に本剤の投与を行い，有効 7 例，無効 3 例で，有効率は 70% であった。細菌学的効果は 16 株中，消失 14 株，存続 2 株で 87.5% であった。

自覚的副作用及び臨床検査値異常変動はいずれの症例にも認められなかった。

以上の成績から，BIPM は産婦人科領域の感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

**Key words:** Biapenem, 産婦人科性器感染症, 組織移行性, 臨床成績

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発された注射用カルバペネム系抗生物質であり，カルバペネム骨格の 4 位にメチル基，3 位にピラゾロトリアゾリウム基が導入されている。本剤は DHP-I 阻害剤や腎毒性低減剤を必要とせず単独で使用可能なことが特徴である。また  $\beta$ -lactamase に極めて安定でありグラム陽性菌，グラム陰性菌，嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し，その作用は殺菌的で，各種病原菌によるマウスの実験感染症に対して *in vitro* の抗菌力を上回る強い感染防御効果を示したと報告されている<sup>1-4)</sup>。

今回我々は産婦人科領域における BIPM の基礎的並びに臨床的有用性の評価を行う機会をえたので報告する。

## I. 血清，性器組織および骨盤死腔液への移行性の検討

### 1. 方法

性器組織移行の検討においては同意を得た患者の婦人科疾患で行われる 7 例の単純子宮全摘術に当たり，BIPM 300mg を生理食塩水 100ml に溶解し末梢静脈より 30 分間に点滴静注した。

術中，子宮動脈結紮時に末梢静脈血および子宮動脈血を採取し，ただちに血清分離した。性器組織としては卵管，卵巣，子宮内膜，体部筋層，子宮頸部，子宮腔部を採取，生理食塩水にて洗浄し血液を除去した。これら検体は測定まで  $-80^\circ\text{C}$  にて凍結保存した。

骨盤死腔液への移行の検討においてはあらかじめ同意のえられた症例で子宮癌のため行われた広汎子宮全摘術に際して本剤 300mg (7 例) を生理食塩水 100ml にて溶解し 30 分かけて静脈投与した。

投与開始の 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 6.5 時間後に末梢静脈血および術中後腹膜腔に留置したドレーンより骨盤死腔液をそれぞれ採取した。

静脈血はただちに血清分離し，骨盤死腔液は遠沈後の上清をとり測定まで  $-80^\circ\text{C}$  にて凍結保存した。

BIPM の測定は bioassay にて行った。なお測定限界は血清および骨盤死腔液では  $0.03 \mu\text{g/ml}$ ，性器組織は  $0.03 \mu\text{g/g}$  であった。

### 2. 結果

#### 血清および性器組織移行

BIPM の 300mg 点滴静注投与時における血清および各性器組織中濃度を Table 1 に示した。

末梢静脈血清における濃度は投与後 15 分で  $10.6 \mu\text{g/ml}$ ，50 分で  $4.66 \mu\text{g/ml}$  であり，1 時間 15 分で  $4.19 \mu\text{g/ml}$ ，1 時間 40 分で  $3.13 \mu\text{g/ml}$ ，約 2.5 時間で平均  $2.11 \mu\text{g/ml}$  であった。

子宮動脈血清中での濃度は静脈血清と比較しそれぞれの時間でほとんど同じ値であった。

各性器組織への移行についてみると卵管，卵巣，内膜，筋層，頸部，腔部のそれぞれでの部位で，投与後 15

\* 〒602 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465

Table 1. Plasma and tissue concentration of biapenem after intravenous administration of 300mg (30 min. D.I.)

Case No.	Time (min.)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or g)							
		Antecubital vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	5	9.90	7.10	3.81		1.34	2.85	1.62	2.15
2	15	10.6	10.8	3.84	3.88	2.77	4.42	2.27	2.05
3	50	4.66	4.97	1.21	0.77		0.22	0.41	0.64
4	75	4.19	3.74	N.D.			N.D.	N.D.	N.D.
5	100	3.13	3.53	0.69		N.D.	0.93	N.D.	0.71
6	150	2.26	2.24	N.D.			N.D.	N.D.	N.D.
7	160	1.96	1.96	0.40	0.38		0.19	0.30	0.18

N.D.: not detected

分の値(ともに $\mu\text{g/g}$ , 以下同様)は3.84, 3.88, 2.77, 4.42, 2.27, 2.05となり, 末梢静脈血清中濃度に対して19.3%から41.7%の移行であった。また投与後50分では内臓を除いて順に1.21, 0.77, 0.22, 0.41, 0.64で末梢静脈血清中濃度に対して4.7%から26.0%の移行であり, さらに2時間40分では内臓を除いて順に0.40, 0.38, 0.19, 0.30, 0.18となり血清中濃度に対して9.2%から20.4%の移行であった。

各組織での濃度にはばらつきがあるが卵管, 筋層, 頸部, 膣部などによく移行していた。

骨盤死腔液への移行はTable 2およびFig. 1に示した。

BIPM 300mg 30分間投与での血清中濃度は投与開始後0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 6.5時間の値( $\mu\text{g/ml}$ )で時間順に平均15.3, 17.1, 6.93, 4.10, 1.97, 0.51, 0.16であり, 一方骨盤死腔液での値( $\mu\text{g/ml}$ )はそれぞれ0.61, 2.46, 7.17, 8.67, 4.64, 1.77, 0.46となった。

BIPMの血清中濃度と骨盤死腔液中濃度の関係は投与開始後1時間で血清中濃度, 骨盤死腔液中濃度の値は6.93および7.17( $\mu\text{g/ml}$ )とほぼ等しくなり, それ以後は骨盤死腔液中濃度が高かった。以後の静脈血清中濃度に対する比約2-3倍の高い移行が認められた。

## II. 臨床的検討

### 1. 検討対象症例および投与方法

臨床的検討は京都府立医科大学付属病院産婦人科に入院し臨床試験参加の同意の得られた10例の産婦人科領域感染症を対象として行った。

症例の内訳は産褥子宮内感染1例, 卵管炎1例, 子宮癌による広汎子宮全摘術あるいは卵巣癌術後の子宮旁結合織炎(骨盤死腔炎)6例, 子宮体癌症例に合併した

子宮留膿腫1例, 卵巣癌術後の感染性リンパ嚢腫1例であり, 結果をTable 3にまとめて示した。

今回の臨床的検討は産褥子宮内感染および卵管炎の2例を除いていずれも基礎疾患が子宮頸癌, 体癌, 卵巣癌で, それに係わる骨盤死腔炎および子宮留膿腫は産婦人科領域でも難治感染症とされる症例であるが感染症の重症度はすべて中等症と判定された症例である。

患者の年齢は18才から75才であり, 体重は34kgから54kgであった。

BIPMの投与方法は全例点滴投与であり, 300mgを生理食塩水100mlに溶解し30分間での点滴静注投与を1日2回行った。投与日数は4日間から10日間までで, 総投与量は2.4gから6.0gであった。

臨床効果の判定は主要な自覚的症状が3日以内に著しく改善し治癒にいたった場合を著効。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日経過しても改善しない場合を無効として判定した。

### 2. 臨床効果および細菌学的効果

臨床効果の判定では子宮旁結合織炎(骨盤死腔炎)のうち2例および感染性リンパ嚢腫の計3例が無効であったが, 他の7症例はいずれも有効であった。

分離菌による臨床効果は単独菌が検出された症例では, *P. anaerobius*の検出された症例1および8, 腸球菌の症例4, 緑膿菌の症例7の, いずれも菌消失し臨床効果は有効であった。

複数菌は5例から検出されたがMRSAの検出された2例(症例5および6)ではいずれもMRSAが消失せず臨床効果も無効であった。しかし3菌種が検出されるもMRSAの検出されなかった3例(症例2, 3および9)はい

Table 2. Plasma and retroperitoneal fluid concentration of biapenem after intravenous administration of 300mg (30min. D.I.)

Case No.	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )							Retroperitoneal fluid ( $\mu\text{g/ml}$ )						
	15 min	30 min	1 hr	1.5 hr	2.5 hr	4.5 hr	6.5 hr	15 min	30 min	1 hr	1.5 hr	2.5 hr	4.5 hr	6.5 hr
1	15.9	19.9	7.58	4.84	2.20	0.64	0.12	0.46	3.10	6.98	8.16	4.18	1.60	0.36
2	23.2	25.4	8.70	5.70	2.58	0.82	0.30	0.42	1.32	12.3	11.8	5.40	2.04	0.50
3	12.5	19.9	8.82	5.42	3.36	0.68	0.20	0.06	1.02	4.42	9.10	4.34	1.62	0.38
4	15.7	14.6	5.64	3.06	1.24	0.34	0.08	0.40	3.86	6.86	9.48	5.70	2.96	0.82
5	14.9	12.6	5.86	3.36	1.18	0.28	0.08	0.14	1.10	6.88	7.60	3.28	1.24	0.38
6	10.0	18.0	4.98	2.98	1.04	0.26	N.D.	0.64	2.84	4.40	6.52	4.24	0.90	0.18
7	14.7	9.52	6.90	3.34	2.16	0.56	0.16	2.12	3.96	8.38	8.06	5.34	2.06	0.62
Mean	15.3	17.1	6.93	4.10	1.97	0.51	0.16	0.61	2.46	7.17	8.67	4.64	1.77	0.46
$\pm$ S.D.	4.07	5.31	1.51	1.18	0.86	0.22	0.08	0.70	1.29	2.68	1.69	0.87	0.67	0.21

N.D.: not detected

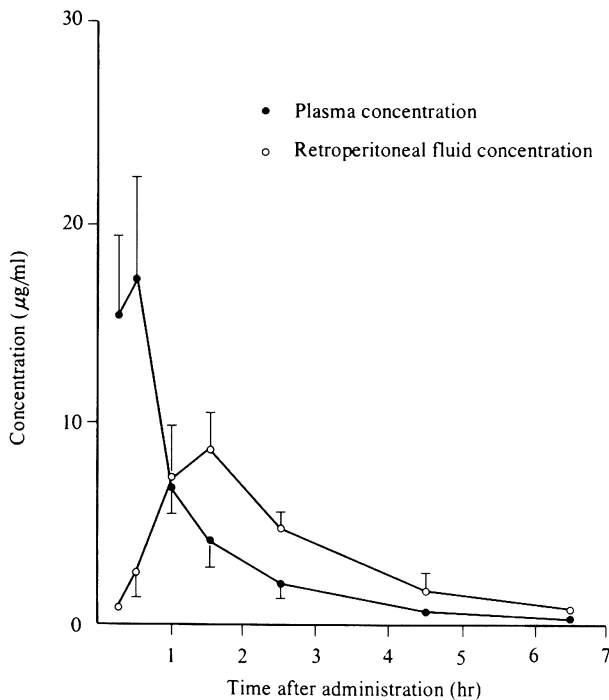


Fig. 1 Plasma and retroperitoneal fluid concentration of biapenem after intravenous administration of 300mg (30 min. D.I.)

Table 3. Clinical results of biapenem treatment

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis		Dosage (g×times×days)	Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effect
			Underlying disease			Before	After			
1	24	49	Puerperal intrauterine infection	Cesarean section	0.3 × 2 × 6	<i>P. anaerobius</i>	Eradicated	Good	(—)	
			(—)							
2	24	49	Salpingitis		0.3 × 2 × 6	<i>S. epidermidis</i> <i>P. micros</i> <i>P. bivia</i>	Eradicated	Good	(—)	
			(—)							
3	70	47	Pyometra	Uterine cervical cancer	0.3 × 2 × 6	<i>S. anginosus</i> <i>B. thetaio-</i> <i>taomicron</i> <i>F. necrophorum</i>	Eradicated	Good	(—)	
			(—)							
4	18	34	Parametritis	Uterine cervical cancer	0.3 × 2 × 10	<i>E. faecalis</i>	Eradicated	Good	(—)	
			(—)							
5	75	53	Parametritis	Uterine cervical cancer	0.3 × 2 × 10	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	Partially eradicated	Poor	(—)	
			<i>S. aureus</i>							
6	54	54	Parametritis	Uterine cervical cancer	0.3 × 2 × 5	<i>S. aureus</i>	Persisted	Poor	(—)	
			<i>S. aureus</i>							
7	45	45	Parametritis	Uterine cervical cancer	0.3 × 2 × 7	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Good	(—)	
			(—)							
8	45	46	Parametritis	Ovarian cancer	0.3 × 2 × 9.5	<i>P. anaerobius</i>	Eradicated	Good	(—)	
			(—)							
9	49	50	Parametritis	Ovarian cancer	0.3 × 2 × 7	<i>E. coli</i> <i>P. micros</i> <i>P. melaninogenica</i>	Eradicated	Good	(—)	
			(—)							
10	50	50	Infectious lymphocystitis	Ovarian cancer	0.3 × 2 × 4		Unknown	Poor	(—)	

ずれも有効であった。

感染性リンパ嚢腫では穿刺による細菌学的検査を施行していないため菌不明であるが臨床効果は無効であった。

本剤投与による細菌学的効果を Table 4 に示した。

グラム陽性球菌 5 株では消失 3 株 (*S. epidermidis*, *S. anginosus*, *E. faecalis*, 各 1 株), 存続 2 株は MRSA で除菌率は 60%。グラム陰性菌 3 株 (*E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* の各 1 株) はいずれも消失で 100%。また嫌気性菌 8 株 (*B. thetaiotaomicron* 1 株, *F. necrophorum* 1 株, *P. anaerobius* 2 株, *P. micros* 2 株, *P. bivia* 1 株, *P. melaninogenica* 1 株) はいずれも消失し除菌率は 100% であった。

3. 臨床検討における副作用および臨床検査値の異常副作用の発現の有無については特に留意して観察した。また本剤投与による臨床検査値の変動について血液一般, 肝機能, 腎機能検査を行い検査値異常の発現の有無についても検討した (Table 5)。

臨床検討で本剤を投与した 10 例において自他覚的な副作用の発現は 1 例もなかった。

また臨床検査値については投与前から GOT, GPT の高い例が 1 例 (症例 5) 見られたが本剤投与後に悪化することはなく, 本剤に関係すると考えられる臨床検査値異常

ではないと判定した。

### III. 考 察

産婦人科感染症の治療には現在のところその広い抗菌スペクトラムと殺菌作用, 高い選択毒性を有することによる安全性などが理由になって  $\beta$ -ラクタム系抗生物質, なかでもセフェム剤が第一選択薬として用いられることが多い。

そしてセフェム剤の使用の増加につれて菌の感受性の低下や耐性菌の増加も著しくなっており, 的確で有効な治療のためには  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の使用も患者の持つ基礎疾患や背景を考慮し, また薬剤それぞれの特徴を生かしたものがこれまで以上に重要となっておりこの点からカルバペネムの使用が有用なことも認められている<sup>5-8)</sup>。

今回我々が検討したカルバペネム系抗生剤 BIPM は既存のものとは異なり DHP-I 阻害剤や腎毒性低減剤を必要とせず単剤で使用可能な注射剤である。そして本剤の抗菌力については第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会 (神戸, 平成 5 年 12 月) の新薬シンポジウムでもとりあげられ, 産婦人科感染症から多く分離される *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii* などのグラム陰性菌や *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* などの嫌気性菌に対して IPM よ

Table 4. Bacteriological response to biapenem

Isolated organisms		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
Aerobe	G (+)	<i>S. aureus</i>	2		2
		<i>S. epidermidis</i>	1	1	
		<i>S. anginosus</i>	1	1	
		<i>E. faecalis</i>	1	1	
	Sub-total	5	3	2	3/5
G (-)	<i>E. coli</i>	1	1		
	<i>E. cloacae</i>	1	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		
	Sub-total	3	3		3/3
Anaerobe	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		
	<i>F. necrophorum</i>	1	1		
	<i>P. anaerobius</i>	2	2		
	<i>P. micros</i>	2	2		
	<i>P. bivia</i>	1	1		
	<i>P. melaninogenica</i>	1	1		
	Sub-total	8	8		8/8
Total		16	14		14/16 (87.5)

Table 5. Laboratory findings before and after treatment with biapenem

Case No.	Age	B	RBC	Hb	Ht	WBC	Eos ino.	Platelets	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN	S-Cr	CRP	ESR
		A	( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	(g/dl)	(%)	(/mm <sup>3</sup> )	(%)	( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	(U/l)	(U/l)	(IU)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mm/hr)
1	24	B	436	13.4	39.8	14600	2	30.1	9	8	136	13	0.4	11.5	14
		A	430	13.2	39.3	8000	3	60.4	15	11	155	18	0.6	1.4	
2	24	B	370	13.1	37.3	13900	2	21.1	16	10	84	10	0.5	6.5	11
		A	402	14.2	40.5	5800	3	21.9	24	26	94	13	0.5	0.1	5
3	70	B	372	11.1	32.8	9300	2	40.4	8	6	224	12	0.4	5.6	25
		A	357	10.5	31.8	5700	1	37.9	10	9	195	14	0.4	0.7	
4	18	B	327	10.3	31.5	5600	0	27.7	13	5	101	16	0.7	8.9	
		A	311	9.7	29.5	5300	3	42.4	12	8	123	10	0.7	2.3	
5	75	B	392	12.4	36.9	12800	2	26.6	54	49	83	12	0.7	1.8	10
		A	370	11.8	35.0	22200	1	35.6	52	27	101	20	1.0	13.0	27
6	54	B	439	13.1	40.0	13800	2	22.4	15	18	160	6	0.6	13.3	8
		A	409	12.1	36.7	10900	3	51.4	25	29	166	8	0.5	14.5	
7	49	B	392	10.9	32.6	11100	2	49.9	11	8	98	6	0.5	20.0	10
		A	391	10.8	32.2	4300	7	47.5	12	13	118	9	0.4	3.1	34
8	45	B	216	7.3	22.0	1800	0	12.2	10	8	162	18	0.9	1.7	24
		A	379	12.4	37.9	4200	2	28.9	11	7	222	10	0.7	0	
9	49	B	251	8.5	25.1	11200	1	26.0	17	23	105	13	0.6	13.6	35
		A	274	9.0	27.0	5900	0	35.4	23	26	155	15	0.7	1.1	14
10	50	B	300	10.0	29.2	9200	4	37.0	14	22	169	11	0.7	23.6	72
		A	323	10.5	31.3	11600	1	13.9	16	29	157	12	0.7	21.6	128

B: before A: after

り優れた抗菌力が報告されている。また他の抗緑膿菌剤に耐性を示す *P. aeruginosa* に対してもよい抗菌力があるとされているなど最近の産婦人科感染症のなかでも背景に悪性腫瘍を持つような難治性感染症に対しての有用性が期待された。

基礎的検討として性器組織移行の検討を行ったが、本剤 300mg の 30 分間点滴静脈投与による婦人性器組織移行ではその移行性は良好で、多くの産婦人科感染症の起炎菌の MIC をカバーできると考えられた。

また本剤 300mg の 30 分間点滴投与での骨盤死腔液への移行濃度は投与開始後 1 時間で血清中濃度とほぼ同じ程度の値となり、投与開始後 1.5 時間以降 6.5 時間までの検討ではいずれの時間においても血清濃度より約 2~3 倍高くなった。

これら性器組織移行や骨盤死腔液への移行からみると BIPM は一般産婦人科感染症や骨盤死腔炎などの治療

において臨床上有用であろうと考えられた。

以上の基礎的検討に基づいて臨床検討を行った。

臨床成績の検討症例は産褥子宮内感染および卵管炎の 2 例の他はいずれも背景に子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌など悪性腫瘍をもつ骨盤死腔炎 6 例、子宮留膿腫 1 例、感染性リンパ嚢腫 1 例の計 10 例で検討した。

結果は MRSA が起炎菌となった骨盤死腔炎の 2 例と起炎菌の不明の感染性リンパ嚢腫の 1 例が無効であったが、他の 7 例にはいずれも有効であった。

また細菌学的効果は、グラム陽性菌 5 株では MRSA の 2 株を除いた 3 株がすべて消失し除菌率は 60.0%。緑膿菌 1 株を含むグラム陰性菌 3 株はすべて消失し除菌率 100% であり、嫌気性菌 8 株はすべて除菌された。

今回の臨床検討では多くの症例が背景に悪性腫瘍をもった産婦人科領域での難治性感染症であり、検出された起炎菌も緑膿菌や嫌気性菌の複数菌感染などいわ

る難治性の菌が多かったがこれらが BIPM で除菌され、また臨床的にも有効であった。

また臨床効果が無効で菌も存続した症例は MRSA が起炎菌であったが、これは現在の  $\beta$  ラクタム剤を中心とした化学療法で最も治療に難渋する菌であり、現時点では  $\beta$  ラクタム剤単独の治療の限界にあたる症例であり、院内環境など患者をとりまく因子や術前後の管理などを含めて対策を考慮すべきものと考えられる。

最後に BIPM の安全性についての検討では本剤の使用にともなう自他覚的副作用はなかった。

また本剤に関係すると考えられる臨床検査値の異常も認められなかった。

以上の基礎的、臨床的検討から BIPM は産婦人科領域の感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Kondo M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase I . *Antimicrob Agents and Chemother* 34 : 994~1000, 1990
- 2) Yoshida M and Mitsuhashi S : *In vitro* antibacterial and Beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur J Microbial Infect Dis*, 9 : 625~629, 1990
- 3) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T : *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase - I . *Antimicrob Agents and Chemother* 35 : 203~207, 1991
- 4) 守殿貞夫, 原 耕平 : 日本化学療法学会西日本支部総会 (神戸) 新薬シンポジウム。L-627, 1993
- 5) 山元貴雄, 保田仁介, 岡田弘二 : 産婦人科領域における CS-976 の基礎的、臨床的検討 *Chemotherapy* 39(S-3) : 636~646, 1991
- 6) 保田仁介, 山元貴雄, 岩破一博, 岡田弘二 : 産婦人科領域における Meropenem の基礎的、臨床的検討 . *Chemotherapy* 40(S-1) : 682~688, 1992
- 7) 岡田弘二 : 産婦人科領域感染症、難治性感染症とその対策 (上田 泰, 清水喜八郎編) 99~119, メディカルジャーナル社 (東京) 1987
- 8) 初田和勝, 保田仁介, 岩破一博, 藤原葉一郎, 沢田重成, 山元貴雄, 岡田弘二 : 細菌学的検討による子宮癌術後の骨盤死腔炎について。産婦人科の実際 . 39 : 555~560, 1990

## Basic and clinical studies on biapenem in obstetrics and gynecology

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director : Pro. H. Okada)

465 - Kajii - cho, Hirokoji - Agaru, Kawaramachi, Kamigyo - ku, Kyoto 602, Japan

Basic and clinical studies on biapenem(BIPM), a newly - developed parenteral carbapenem antibiotic, were performed, and the following results were obtained.

1. The concentration of BIPM in serum and internal genital organs after intravenous drip infusion of 300mg were examined.

The peripheral serum level was  $10.6\mu\text{g/ml}$  at 15 minutes, decreasing to  $2.11\mu\text{g/ml}$  (mean) at about 2.5 hours.

Although there were some variation among sex organs, the concentration in the tissues was  $2.05\sim 4.42\mu\text{g/g}$  at 15 minutes and  $0.18\sim 0.40\mu\text{g/g}$  at about 3 hours after administration.

2. The concentration of BIPM in serum and retroperitoneal fluid after intravenous drip infusion of 300mg were examined. The concentration in retroperitoneal fluid were  $8.67 \pm 1.69\mu\text{g/ml}$  at 15 minutes, decreasing to  $0.46 \pm 0.21\mu\text{g/ml}$  at 6.5 hours after administration.

3. In a clinical trial, BIPM was administered to 10 patients with obstetric and gynecological infections (6 cases of parametritis, 1 of puerperal intrauterine infection, 1 of salpingitis, 1 of pyometra and 1 of infectious lymphocystitis).

The results were as follows : 7 cases were judged as good and 3 poor. The efficacy rate was 70%, Bacteriologically, 16 organisms were isolated from 9 patients. The eradication rate was 87.5% (14/16).

No side effects and abnormal laboratory findings were observed in any of the cases.

Hence it appears that BIPM will be a very useful antibiotic in obstetric and gynecologic infections.