

## 産婦人科領域における biapenem の基礎的・臨床的検討

吉永光裕・伊集院吐夢・沖 利貴・永田行博  
鹿児島大学医学部産婦人科学教室\*

上田哲平  
鹿児島県立大島病院産婦人科

飯尾一登  
国立南九州中央病院産婦人科

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について、産婦人科領域での有用性および安全性を検討するため、本剤の基礎的(女性性器組織移行)検討と産婦人科領域感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

基礎的検討として、同意の得られた子宮全摘術を施行した5症例に対し、本剤 300mg を60分点滴静注し、1~5時間後に子宮動脈血、肘静脈血、子宮頸部、子宮腔部、子宮筋層、子宮内膜、卵管および卵巣を採取し、ドライアイス・アセトンにて各検体を急冷後、測定までの間-80℃に保存した。薬剤濃度は Bioassay にて測定した。本剤の投与終了後約1時間目の子宮動脈血および肘静脈血の濃度は6.3および6.9 μg/mlで、子宮頸部、子宮腔部、子宮筋層、子宮内膜および卵管の濃度は各々2.6, 2.8, 4.5, 2.4および1.6 μg/gであった。

臨床的検討では、同意の得られた患者で産褥子宮内感染2例、子宮付属器炎1例、骨盤腹膜炎2例、判定不能症例2例の計7例に対し、本剤を1日600~900mgを2~3回に分けて6~10日間点滴静注し、有効性および安全性を検討した。臨床効果は、有効5例、判定不能2例で、解析対象症例は全例有効であった。

細菌学的効果は、判定不能の2例を除く5例中2例より、*Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* が検出されたが、投与後に菌は2例とも消失した。副作用、臨床検査値異常は全例認められなかった。

以上の成績から BIPM は組織への移行性もよく、また産婦人科領域の各種感染症に対して有用性の高いことから、今後臨床的に期待される薬剤であることが示唆された。

**Key words:** Biapenem, 産婦人科, 組織移行, 臨床効果

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で新しく合成、開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は、カルバペネム母核の4位にメチル基を有し、3位にピラゾロトリアゾリウム側鎖を有する。4位にメチル基を導入することによりヒト腎のデヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に対する安定性を獲得し、3位にピラゾロトリアゾリウム側鎖を導入することにより緑膿菌に対する抗菌活性、化学的安定性、溶解性の向上および腎毒性、中枢作用の低減を図っている<sup>1,2)</sup>。これらの化学構造上の特徴を有する本剤は、グラム陽性、陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトルと殺菌

的な抗菌活性を示す優れた抗菌剤である<sup>3)</sup>。今回、我々は産婦人科領域における本剤の基礎的ならびに臨床的検討を行ったので報告する。

### I. 血漿中および女性性器組織移行の検討

#### 1. 方法

##### 1) 血漿中および女性性器組織内濃度

BIPMの血漿中および女性性器組織への移行を検討する目的で、国立南九州中央病院産婦人科に入院し、同意の得られた子宮全摘術施行症例5例を対象に本剤を投与した。投与方法としては点滴静脈内投与とし、BIPM 300mgを注射用生理食塩水100mlに溶解し、肘静脈より

\* 〒890 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

60分間で投与した。子宮動脈結紮時に子宮動脈血および肘静脈血をヘパリン採血管に約2ml採取し、手術中は氷中に保存した。冷却遠心分離(3,000 rpm × 5 min.)にて血漿を分離した後、安定化剤(5% エチレングリコール:1M MOPS=1:1)を等量添加した。検体は直ちにドライアイス・アセトンで急速凍結した。摘出した子宮臓器は手術中は氷中に保存し、手術後は速やかに各組織1~2gを採取後生理食塩水で洗浄し、推定組織量と等量の安定化剤(上記)を添加後ただちにドライアイス・アセトンで各臓器を急速凍結後血漿とともに粉碎したドライアイス中に密封保管し、速やかに武田分析研究所へ送付した。

## 2) 濃度測定

血漿中および女性性器各組織中の BIPM 濃度測定は *Staphylococcus aureus* IFO 14607 株を試験菌とする Bio-assay 法(ペーパーディスク法)により測定した。

## 2. 結果

### 1) 血漿中および女性性器組織内濃度

BIPM 300mg 点滴静脈内投与時における血漿中および女性性器組織内濃度の実測値を Table 1 および Fig. 1 に示した。子宮動脈血中の BIPM の濃度は投与終了後 60分目で 6.3 μg/ml, 100分目に 3.4 μg/ml, 175分目に 1.1 μg/ml, 275分目で 0.4 μg/ml であった。肘静脈血中濃度は、投与終了 60分目に 6.9 μg/ml, 100分目に 2.2 μg/ml, 175分目に 1.1 μg/ml, 230分目に 1.0 μg/ml, 275分目で 0.2 μg/ml で子宮動脈血中濃度と同様の血中濃度の推移を示した。女性性器組織内濃度は投与終了後 70分目に 1.6~4.5 μg/g, 110分目に 0.5~1.3 μg/g, 195分目に 0.4~0.8 μg/g, 245分目に 0.2~0.4 μg/g, 285分目は ≤ 0.2 μg/g の組織内濃度が

認められた。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

平成4年11月から平成5年12月までの間に鹿児島大学医学部附属病院ならびに関連施設に入院し、治験の同意が得られた産婦人科領域感染症7例を対象とした。対象患者の年齢は、21~73歳(平均35.8歳)、症例の内訳は、産褥子宮内感染2例、子宮付属器炎1例、子宮溜膿腫1例、骨盤腹膜炎2例、卵管溜膿腫1例であった。

### 2. 投与方法

投与方法は BIPM 300mg を生理食塩水 100ml に溶解し、30~45分間で点滴静脈内投与した。投与量は1回 300mg, 1日2~3回投与し、投与期間は6~10日であった。

### 3. 効果判定

臨床効果の判定基準は、原則としてすでに報告されている岡田等の方法に準じた<sup>4)</sup>。本剤投与により主要自・他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効、上記所見が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効とし、投与4日以降で効果の認められないものを無効とした。

### 4. 臨床効果

本剤投与症例の年齢、体重、診断名および基礎疾患、1日投与量、投与期間、総投与量、分離菌(投与前/投与後)、細菌学的効果、臨床効果および副作用の有無を Table 2 に示した。なお、子宮溜膿腫1例(感染症状不明確)および卵管溜膿腫1例(術後感染予防投与)は、判定委員会において対象除外症例と判定されたため除外し、安全性に関しては考慮した。臨床効果は産褥子宮内感染2例、子宮付属器炎1例、骨盤腹膜炎2例の計5例は

Table 1. Plasma and tissue concentrations of biapenem after administration of 300mg

No.	Time after administration (min)	Plasma (μg/ml)		Time after administration (min)	Tissue (μg/g)					
		Elbow vein	Uterine artery		Cervix uteri	Portio vaginalis	Myometrium	Endometrium	Oviduct	Ovary
1	60	6.9	6.3	70	2.6	2.8	4.5	2.4	1.6	—
2	100	2.2	3.4	110	1.1	1.2	1.0	0.5	0.9	1.3
3	175	1.1	1.1	195	0.4	0.6	0.5	0.4	0.8	0.5
4	230	1.0	—	245	0.3	0.3	0.3	—	0.2	0.4
5	275	0.2	0.4	285	0.2	—	0.2	ND	0.2	—

ND: not detected

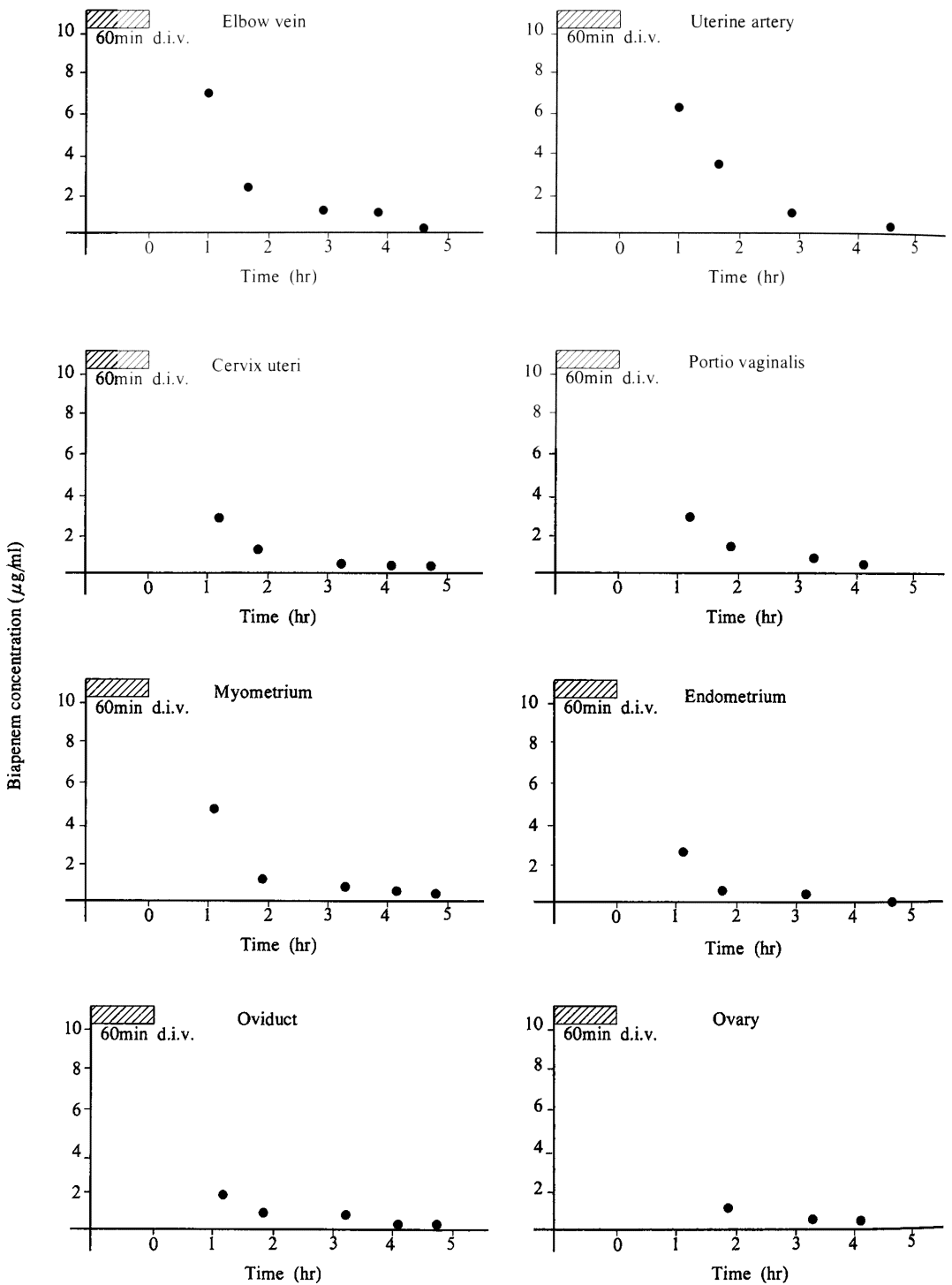


Fig. 1. Biapenem plasma concentration and tissue penetration (60 min DI 300 mg)

Table 2. Clinical results of biapenem treatment

No.	Age (y)	Body weight (kg)	Diagnosis		biapenem			Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effects
			Underlying disease		Dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After			
1	21	48	Puerperal intrauterine infection		300×3	6	4.5	N. F.	Unknown	Good	none	
			—					N. F.				
2	29	48	Puerperal intrauterine infection		300×3	6	4.5	<i>K. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	none	
			Anemia					(—)				
3	35	67.5	Uterine adnexitis		300×2	8	4.2	N. T.	Unknown	Good	none	
			—									
4	21	42	Pelvic peritonitis		300×2	7	4.2	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	none	
			—					(—)				
5	73	35	Pelvic peritonitis		300×2	10	6.0	(—)	Unknown	Good	none	
			Ovarian cancer					(—)				

N. F. : normal flora N. T. : not tested

Table 3. Laboratory findings before and after administration of biapenem

No.	Age (y)		RBC (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	ALP (KA/IU)	γ-GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	21	B	431	11.3	35.5	9000	9	4	226	7	11.3	0.5	+
		A	395	11.3	33.9	7400	18	14	227	6	9.6	0.5	±
2	29	B	338	9.6	29.3	10800	21	22	158	16	9.3	0.4	+
		A	366	11.1	32.2	7900	28	27	186	13	10.7	0.4	±
3	35	B	380	11.3	31.9	9300	11	10	3.5	9	10.3	0.5	—
		A	407	12.0	34.6	8300	17	12	4.8	7	15.4	0.5	±
4	21	B	424	12.6	34.2	12600	38	31	16.5	104	16.5	1.1	16.2
		A	415	12.0	33.1	5800	48	40	18.2	92	9.2	0.6	1.6
5	73	B	280	8.7	26.5	12900	45	32	19.3	102	23.4	1.1	39.5
		A	400	12.3	30.5	5200	40	37	18.7	96	13.0	0.9	2.1

B : before A : after

全て有効であった。

## 5. 細菌学的効果

BIPMの細菌学的効果は5例中2例にグラム陰性桿菌の*K. pneumoniae*および*E. coli*が検出され、投与後に菌は2菌種とも消失した。

## 6. 副作用および臨床検査値異常

副作用については、BIPM投与による自覚的な副作用は全例に認められなかった。臨床検査値の変動については、本剤投与前後の血液一般、肝機能および腎機能検査結果についてTable 3に示した。副作用および臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

## III. 考 察

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質BIPMは既存のカルバペネム系抗生物質と同様、その広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を有する。特に、緑膿菌に対する抗菌力は既存のカルバペネム系抗生物質の中では最も優れている。また、現在市販品であるチエナム<sup>®</sup>はヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対して不安定であったため、DHP-I阻害剤シラスタチンの併用が必要であったり<sup>5)</sup>、カルベニン<sup>®</sup>は腎毒性が強いために腎毒性低減剤を配合する必要性がある等<sup>6)</sup>、いくつかの問題点を有していたが、本剤はDHP Iに極めて安定であるため、単剤にて臨床使用が可能

となった。また、これまでの臨床報告で比較するかがざり、副作用および臨床検査値異常の発現頻度も既存品より低い傾向が認められる。

今回我々の産婦人科領域感染症に対する成績は、有効性および安全性を検討すると同時に、女性性器組織への移行性についても検討した。これは全国組織で実施された後期臨床第II相試験の一環として検討されたものである。本剤の吸排は300mg(力価)単回(60分点滴)投与した時の血漿中濃度は、点滴終了時  $17.1 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後  $6.0 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後  $0.8 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  となり尿中回収率も12時間で  $63.4 \pm 4.5\%$  と報告されている<sup>7)</sup>。我々の行った女性性器組織への移行性の検討では、子宮内組織(頸部、膣部、筋層、内膜)、卵管、卵巣の各組織への移行性は良好で、投与後70分で  $2.78 \mu\text{g/g}$  の濃度が認められた。一方、子宮動脈血および肘静脈血中の濃度は投与後60分後に  $6.3$  および  $6.9 \mu\text{g/ml}$  の濃度であった。これらの濃度は、産婦人科領域感染症からの分離菌のMICを十分にカバーできる成績と考えられ、臨床的に有用性の高いことが示唆された。臨床成績では、産褥子宮内感染2例、子宮付属器炎1例、骨盤腹膜炎2例であり、BIPM 300mg 1日2~3回、6~10日間の30~45分点滴静注で全例有効であった。分離菌はグラム陰性桿菌の *K. pneumoniae* および *E. coli* が検出され、細菌学的効果は投与後2菌種とも消失した。

以上の成績から、BIPMは1回300mg、1日2~3回投与にて産婦人科領域感染症に対して十分臨床的有用性が期待できるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 34 (6): 994~1000, 1990
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 36(2): 481~483, 1992
- 3) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta - lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbial Infect. Dis.* 9: 625~629, 1990
- 4) 岡田弘二他:産婦人科領域感染症に対する新しい経口セフェム剤ME1207の臨床的検討.産婦人科の世界45(2):149~166,1993
- 5) Kropp H, Sundel of J G, Hajdu R, Kahem M: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase - I. *Antimicrob Agents Chemother* 22: 62~70, 1982
- 6) 上野一恵, 島田 馨:第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(I)CS-976, 岐阜, 1990
- 7) 守殿貞夫, 原 耕平:第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(I)L-627, 神戸, 1993

## Pharmacokinetic and clinical study of biapenem in obstetric and gynecology

Mitsuhiro Yoshinaga, Tomu Ijuin, Toshitaka Oki and Yukihiro Nagata  
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kagoshima University  
8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Teppei Ueda  
Kagoshima Prefectural Oshima Hospital

Kazuto Iio  
Minamikyusyu - Chuo National Hospital

Biapenem(BIPM) is a new 4  $\alpha$  - methyl carbapenem antibiotic with an exceptionally broad spectrum of an antibacterial activity *in vitro* and is stable to human renal dehydropeptidase - I (DHP - I).

Pharmacokinetic and clinical studies of BIPM, a newly carbapenem compound were performed.

The intravenously administered BIPM, a single drip infusion (60 min) of 300 mg, showed the fast and good penetration to the tissues (cervix uteri, portio vaginalis, myometrium, endometrium, oviduct and ovary): the peak concentration in the elbow vein and uterine artery were 6.9 and 6.3  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. Maximum concentrations in genital tissues were 1.6 ~ 4.5  $\mu\text{g/g}$ .

BIPM was administered to 5 patients, 2 with puerperal intrauterine infection, 1 with uterine adnexitis and 2 with pelvicperitonitis at a dose of 300 mg, 2 or 3 times for 6 to 10 days.

As a result, the clinical effects of BIPM were good in all cases. Two strains *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, were eradicated after treatment. Neither side effects nor abnormal laboratory test values were observed. Ultimately, BIPM were very useful for gynecologic infections.