

## 産婦人科領域におけるazithromycinの基礎的・臨床的検討

松田静治<sup>1,2)</sup>・安藤三郎・王 欣暉・  
川又千珠子  
江東病院産婦人科\*

八神喜昭・花田征治・生田克夫・  
北村 隆・坂井田 宏  
名古屋市立大学産婦人科および関連施設

中野仁雄・佐野正敏  
九州大学婦人科産科

高橋克幸・遠藤 紘・後藤順子・  
朝野 晃・明城光三・山本博尚  
国立仙台病院産婦人科および関連施設

野口昌良・岡本俊充・保條説彦・  
中西正美  
愛知医科大学産婦人科

柴 孝也<sup>3)</sup>  
東京慈恵会医科大学第二内科

齋藤 厚<sup>4)</sup>  
琉球大学第一内科

武田佳彦・井口登美子・原田 誠・  
橋口和生  
東京女子医科大学産科婦人科

玉舎輝彦・三嶋廣繁・川添香子・  
和泉孝治・伊藤邦彦<sup>##</sup>  
岐阜大学産科婦人科  
(##現 岐阜市民病院産婦人科)

島田 馨<sup>5)###</sup>  
東京大学医科学研究所感染症免疫内科  
(###現 東京専売病院)

長 南薫・野嶽幸正・宮川善二郎・  
清水 篤・国井勝昭  
昭和大学藤が丘病院産婦人科および関連施設

岡田弘二・保田仁介・山元貴雄  
京都府立医科大学産婦人科

(<sup>1)</sup>産婦人科領域治験総括医師)

(<sup>2)</sup>論文執筆者)

(<sup>3)</sup>体内動態治験総括医師)

(<sup>4)</sup>安全性検討実施者)

(<sup>5)</sup>アジスロマイシン研究会代表世話人)

岩田嘉行・坂倉啓一<sup>#</sup>  
川崎市立川崎病院産婦人科

工藤尚文・新谷恵司・平井 武  
岡山大学産科婦人科および関連施設

(\*現 東京都済生会中央病院産婦人科)

青野敏博・漆川敬治  
徳島大学産科婦人科

新しく開発された経口用マクロライド系抗生物質azithromycin (AZM)の産婦人科領域感染症に対する有効性、安全性および有用性を検討するため、基礎的検討および臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

#### 1. 体内動態に関する検討

AZM 500mgを単回投与時の肘静脈、子宮動脈の最高血清中濃度はいずれも投与後約4時間以内に0.38 $\mu$ g/mlを示し、約61時間後には0.02 $\mu$ g/mlが認められた。性器各組織内濃度は投与後約7時間以内に最高濃度2.60~8.23 $\mu$ g/gを示し、約61時間後には0.81~5.25 $\mu$ g/gが認められた。また、いずれの時間においても性器各組織内濃度は血清中濃度の約10~20倍高く推移した。

#### 2. 臨床的検討

総投与症例107例のうち、臨床効果の評価対象98例における有効率は子宮内感染96.0% (48/50)、子宮付属器炎92.3% (12/13)、乳腺炎100% (11/11)、外生殖器感染84.2% (16/19)などで、全体としては93.9% (92/98)であった。細菌学的効果の評価対象症例は72例で、起炎菌109株の消失率は82.6% (90/109)であった。副作用は評価対象106例中5例 (4.7%)に主として消化器症状が認められ、臨床検査値の異常変動は101例中1例 (1.0%)に軽度の白血球減少が認められたが、いずれも一過性で重篤なものはなかった。安全性の評価対象106例における安全率(「問題なし」の割合)は94.3% (100/106)であった。有用性の評価対象99例における有用率(「有用」以上の割合)は、91.9% (91/99)であった。

以上の成績から、子宮内感染、子宮付属器炎、乳腺炎、外生殖器感染に対するAZMの有用性が示唆された。

**Key words** : azithromycin, 産婦人科領域感染症, 基礎的検討, 臨床的検討

Azithromycin (AZM)は米国ファイザー社で研究・開発された新規マクロライド系抗生物質であり、erythromycinの14員環ラク톤にメチル置換窒素を導入した15員環の化学構造を有するためアザライド系とも分類されて

cinの14員環ラク톤にメチル置換窒素を導入した15員環の化学構造を有するためアザライド系とも分類されて

いる<sup>1)</sup>。AZMは *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性菌, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* などのグラム陰性菌, 嫌気性菌およびクラミジア属に対して抗菌活性を有する<sup>2)</sup>。特に *H. influenzae* に対しては, 既存のマクロライド系抗生物質と比較し, 優れた抗菌活性を示す<sup>3)</sup>。

また食細胞および体液中, 組織内への移行に優れ, 長時間にわたって組織内の濃度が維持されることが報告されており<sup>4,5)</sup>, 短期間投与で従来のマクロライド系抗生物質と同等以上の治療効果が期待されている。

従来, マクロライド系抗生物質は産婦人科領域において外性器のグラム陽性球菌感染症, 淋菌性感染症および *Chlamydia trachomatis* による子宮頸管炎などへ投与されているが, AZMは前述した特徴より骨盤内感染症等にも有用性が期待される。

我々は *C. trachomatis* による性感染症に関する成績を除き(別報で報告<sup>6)</sup>)今回, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 乳腺炎, 外性器感染に対するAZMの有効性, 安全性および有用性について検討し, 併せて体液・組織内移行の検討を行ったので以下にその成績を報告する。なお, 本試験は全国12施設ならびにその関連4施設, 計16施設による共同研究であり, GCP(good clinical practice)を遵守して行った。

## I. 対象および試験方法

### 1. 体内動態に関する検討

#### 1) 対象

体内動態に関する検討は1993年1月から1993年10月までの期間に, 江東病院, 昭和大学藤が丘病院および関連施設, 岐阜大学, 徳島大学, 九州大学において実施した(体内動態試験総括医師: 東京慈恵会医科大学第二内科 柴 孝也)。

対象患者は子宮筋腫等のため子宮摘出術を施行し, 抗生物質の投与を必要とする16歳以上80歳未満とした。

なお, 患者には試験の実施に先立ち, あらかじめ試験内容, 予想される効果および副作用を十分説明し, 本人の自由意志による同意が得られた患者を対象とした。

#### 2) 試験方法

##### (1) 投与量および投与方法

AZM 250mg(力価)錠を使用し, 術前に500mg投与した。

##### (2) 検体の採取および保存法

AZM投与後, 子宮動脈結紮時に肘静脈血, 子宮動脈血を採取した。採血後, 血清を分離し濃度測定に供するまで $-20^{\circ}\text{C}$ 以下にて凍結保存した。

また, 摘出した性器組織(子宮内膜, 子宮筋層, 子宮頸部, 子宮腔部, 卵管, 卵巣)は生理食塩液で洗浄し, 濃度測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ 以下にて凍結保存した。検体採取時間はAZM投与時から両側子宮動脈結紮時までとし

た。

### (3) 濃度測定法

AZMの濃度測定は(株)三菱化学ビーシーエルにて行った。測定法はペーパーディスクを用いたbioassay法<sup>7)</sup>とし, 検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341を使用した。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象

臨床的検討は1993年2月から1994年1月までの期間に, 全国12施設ならびにその関連4施設において実施された。

対象疾患は子宮内感染(子宮内膜炎, 産褥熱, 産褥子宮内感染, 感染流産, 子宮留膿腫), 子宮付属器炎(卵管炎, 卵管留膿腫, 卵巣炎, 卵巣膿瘍), 乳腺炎, 外性器感染(バルトリン腺炎・膿瘍)とし, 16歳以上80歳未満の入院または外来患者を対象とした。特に子宮内感染, 子宮付属器炎に関しては以下の診断基準を満たす患者を対象とした。

#### [子宮内感染・子宮付属器炎の診断基準]

患者への問診, 触診により下腹部あるいは腹部からの圧痛のほか, 内診により子宮体部あるいはダグラス窩に圧痛を有し, 体温 $37^{\circ}\text{C}$ 以上, または白血球数 $8000/\text{mm}^3$ 以上, あるいはCRP(+)以上の症例。

なお, 以下のいずれかに該当する患者は対象から除外することとした。

- (1) 従来マクロライド系抗生物質に対してアレルギーの既往のある患者
- (2) 初診時予後不良と想定される患者および重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者
- (3) 本試験開始前に他の抗生物質が投与され, 既に症状の改善しつつある患者
- (4) 以前にAZMが投与されたことのある患者
- (5) ウイルス, 真菌などAZMが明らかに無効と考えられる感染症の患者
- (6) 重篤な腎あるいは肝機能障害を有する患者
- (7) 妊婦または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者(ただし褥婦に投与する際は, すべて授乳を中止して投与した。)
- (8) 80歳未満であっても老化が高度な患者
- (9) その他, 試験担当医師が対象として不適当と判断した患者

なお, 患者には試験の実施に先立ち, 試験内容を十分説明し, 本人の自由意志による同意が得られた患者を対象とした。

### 2) 投与量および投与方法

AZM 250mg(力価)錠を使用し, 1錠(250mg)または2錠(500mg)を1日1回, 原則として3日間, 食後に経口投与した。

## 3) 併用薬剤

本治験の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド、 $\gamma$ -グロブリン製剤およびコロニー刺激因子(G-CSF, M-CSF)の併用は原則として行わないこととし、非ステロイド性抗炎症剤、解熱・鎮痛剤、消炎酵素剤などの併用は避けることとした。また、基礎疾患の治療に必要な薬剤を投与している場合には、原則として処方を変えることなく使用することとした。

## 4) 観察・検査項目および実施時期

## (1) 臨床所見

原則として投与開始日、3, 7日後に下記の項目について観察することとした。

## ① 体温：実測値

## ② 自覚症状・他覚所見

[子宮内感染・子宮付属器炎]

下腹部痛：なし、時々痛む、常に痛む

腹部からの圧痛：なし、弱い、強い

内診による圧痛：なし、軽度、中等度、強度

ダグラス窩圧痛：なし、弱い、強い

[乳腺炎]

発赤、疼痛：なし、あり

発赤・硬結の大きさ：なし、4cm未満、4~7cm未満、7cm以上

排膿：なし、あり

[外生殖器感染]

発赤、腫脹、疼痛：なし、あり

大きさ：1cm未満、1~2cm未満、2~3cm未満、3cm以上

膿汁：なし、あり

## (2) 細菌学的検査

投与開始前および投与終了後に病巣から子宮内容物、ダグラス窩穿刺液、膿などを採取し、細菌の分離同定と菌量測定を実施した。検体は(株)三菱化学ビーシーエル化学療法研究室に送付し、分離・同定およびMICの測定を集中的に行った。

MICの測定は日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>および同学会嫌気性菌最小発育阻止濃度測定法<sup>9)</sup>に従い、ともに $10^6$ CFU/mlの摂取菌量で行った。MICはerythromycin (EM), clarithromycin (CAM)と比較した。

また、各施設においても可能な限り細菌学的検査を行うこととした。

## (3) 随伴症状(副作用)

随伴症状が発現した場合は、症状が消失するまで追跡調査し、その症状、程度、発現日、消失日、転帰および対症療法などを症例記録用紙に記録することとした。

また、AZMとの因果関係を「1: 明らかに関連あり」、「2: 多分関連あり」、「3: 関連あるかもしれない」、「4: 関連ないらしい」、「5: 関連なし」の5段階で判定し1, 2, 3

と判定されたものを、AZMによる副作用として集計した。

## (4) 臨床検査

原則として投与開始日および7日後に下記の臨床検査を実施した。また白血球数、白血球分類、CRP、赤血球沈降速度(1時間値)については投与3日後にも実施することとした。

① 血液検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数

② 肝機能検査：S-GOT, S-GPT, ALP, LDH,  $\gamma$ -GTP, LAP, ビリルビン

③ 腎機能検査：BUN, 血清クレアチニン

④ 尿所見：蛋白、糖、ウロビリノゲン、沈渣(蛋白陽性の場合)

⑤ その他：血清電解質、血清リン脂質、赤血球沈降速度(1時間値)、CRP

異常変動の有無は各施設の正常範囲および日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告<sup>10)</sup>を参考にして行った。

また、異常変動を認めた場合には正常値または投与前値に復するまで可能な限り追跡調査をすることとし、AZMとの因果関係について随伴症状の場合と同様に5段階で判定し1, 2, 3と判定されたものをAZMによる臨床検査値の異常変動として集計した。

## 5) 効果判定

## (1) 治験担当医師による判定

## ① 臨床効果

自覚症状・他覚所見および検査所見の推移をもとに「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階および「判定不能」で判定した。

## ② 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに「消失」、「減少または一部消失」、「菌交代」、「不変」、「不明」の5段階で判定した。

## ③ 安全性

副作用および臨床検査値の異常変動の有無、処置および投与継続の可否を勘案し「問題なし」、「ほぼ問題なし」、「やや問題がある」、「問題がある」の4段階および「判定不能」で判定した。

## ④ 有用性

臨床効果と安全性をもとに「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」の4段階および「判定不能」で判定した。

## (2) 症例検討会による判定

治験総括医師は下記の原則に従い、症例の採否、治験担当医師による各判定の妥当性について検討した。また安全性症例検討会を行い随伴症状、臨床検査値の異常変動についてAZMとの因果関係の評価の妥当性を検討し

た(安全性検討者:琉球大学第一内科 斎藤 厚)。検討会における評価結果が治験担当医師と異なった事項は、治験担当医師に再評価を依頼し、判定を統一した。

### ① 臨床効果の判定基準

「著効」, 「有効」, 「無効」の3段階および「判定不能」で判定した。

なお、手術・切開などの外科的処置を施して「著効」であったものは「有効」と判定した。

### ② 細菌学的効果の判定基準

以下の原則に従い、分離材料の適否、起炎菌の選定を行い、判定した。

分離材料は子宮内感染では子宮内容、子宮付属器炎ではダグラス窩より採取した検体とした。ただし、産褥子宮内感染に限り、悪露あるいは頸管分泌物からの検体も可とした。*Enterococcus*属, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus*属, *Bacillus*属は起炎菌としないが、留膿腫などより単独に分離された*Enterococcus faecalis*は病原的意義を有するものとした。バルトリン腺膿瘍では投与後に膿汁が消失し、採取不能となった場合は「消失」と判定した。

## II. 試験成績

### 1. 体内動態に関する検討

血清中および組織内濃度をTable 1に示し、その推移をFig. 1に示した。AZM 500mg投与時の肘静脈血清中濃度および子宮動脈血清中濃度は投与後3.9時間以内にそれぞれ $0.38 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ (平均値±標準偏差値),  $0.38 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ の濃度に達した後、61.2時間後とともに $0.02 \mu\text{g/ml}$ まで漸減し、ほぼ同様の濃度推移であった。各組織内濃度は投与後7.3時間以内に $2.60 \pm 1.00 \sim 8.23 \pm 1.93 \mu\text{g/g}$ に達した後漸減し、61.2時間後に $0.81 \sim 5.25 \mu\text{g/g}$ を示した。また、いずれの時間においても各組織内濃度は血清中濃度の約10~20倍値を示した。

なお、本試験において1例にGPT(11→41→16),  $\gamma$ -GTP(12→29→16)の軽度上昇が認められた。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 対象症例の内訳

総投与症例は107例であり、このうち9例を除く98例を臨床効果の評価対象とした。除外された9例の内訳は対象外疾患3例, 感染症状不明確3例, 観察日の著しいずれ2例, 初診日以降来院せず1例であった(Table 2)。

副作用および安全性の検討では初診日以降来院のなかった1例を除く106例を評価対象とした。

臨床検査の検討では投与前後に臨床検査が実施されなかった4例, 検査日が著しくずれた2例の計6例を除き、101例を評価対象とした。

有用性は臨床効果の評価対象症例98例に、感染症状が不明確のため臨床効果は不採用としたが、副作用を認めた1例を加え、99例を評価対象とした。

#### 2) 対象症例の背景

臨床効果の評価対象症例98例の年齢は17歳~71歳に分布し、20~40歳代が全体の83.7%を占めていた。1日投与量別の症例数は250mg投与では全体の6.1%, 500mg投与では全体の93.9%, 投与日数別では3日間投与が全体の92.9%を占めていた(Table 3)。

#### 3) 臨床効果

##### (1) 疾患別臨床効果

疾患別の有効率は子宮内感染96.0%(48/50), 子宮付属器炎92.3%(12/13), 乳腺炎100%(11/11), 外性器感染84.2%(16/19), その他の感染症(外陰部膿瘍2例, 会陰裂傷創感染1例, 子宮頸管炎1例, クラミジア性付属器炎1例)5例中5例であり、全体で93.9%(92/98)であった(Table 4)。

Table 1. Concentrations of azithromycin in serum and genital tissue after a single oral administration of 500 mg

Time after administration (h)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )					
	cubital vein (n=28)	uterine artery (n=27)	endo-metrium (n=27)	myo-metrium (n=31)	cervix uteri (n=31)	portio vaginalis (n=28)	ovary (n=21)	oviduct (n=28)
1.3~ 1.8	$0.01 \pm 0.01$	$0.01 \pm 0.01$	ND	ND	ND	ND	ND	0.04
2.1~ 3.9	$0.38 \pm 0.22$	$0.38 \pm 0.23$	$4.07 \pm 2.51$	$3.16 \pm 2.50$	$1.79 \pm 1.60$	$1.89 \pm 1.50$	$3.43 \pm 3.34$	$1.88 \pm 1.22$
4.0~ 5.2	$0.27 \pm 0.10$	$0.32 \pm 0.13$	$4.29 \pm 2.62$	$4.36 \pm 2.03$	$2.40 \pm 1.59$	$2.37 \pm 1.31$	$1.98 \pm 1.87$	$3.12 \pm 2.42$
6.1~ 7.3	$0.28 \pm 0.09$	$0.33 \pm 0.19$	$8.09 \pm 3.11$	$8.23 \pm 1.93$	$2.60 \pm 1.00$	$3.24 \pm 1.09$	$2.68 \pm 2.26$	$4.97 \pm 3.90$
12.7~22.3	$0.07 \pm 0.04$	$0.06 \pm 0.02$	4.45	$2.52 \pm 2.11$	$2.49 \pm 3.06$	$1.68 \pm 0.95$	1.67	1.52
27.2~34.0	$0.04 \pm 0.03$	0.04	$4.72 \pm 5.28$	$2.75 \pm 3.28$	$1.98 \pm 1.48$	$1.44 \pm 1.36$	1.69	$2.49 \pm 3.00$
48.0~51.5	NT	NT	NT	2.55	1.58	NT	NT	1.82
61.2	0.02	0.02	5.25	2.43	1.26	0.81	0.81	1.71
93.0	0.02	NT	2.03	0.84	1.14	1.68	NT	0.98

ND: not detected NT: not tested

(Mean  $\pm$  SD)

## (2) 重症度別・1日投与量別臨床効果

1日投与量別の有効率は250mgで6例中5例, 500mgで94.6% (87/92)であった。重症度別の有効率は軽症で92.6% (50/54), 中等症で95.5% (42/44)であった

(Table 5)。

## (3) 起炎菌別臨床効果

単独菌感染44例の有効率はグラム陽性菌で96.4% (27/28), グラム陰性菌で83.3% (10/12), 嫌気性菌で

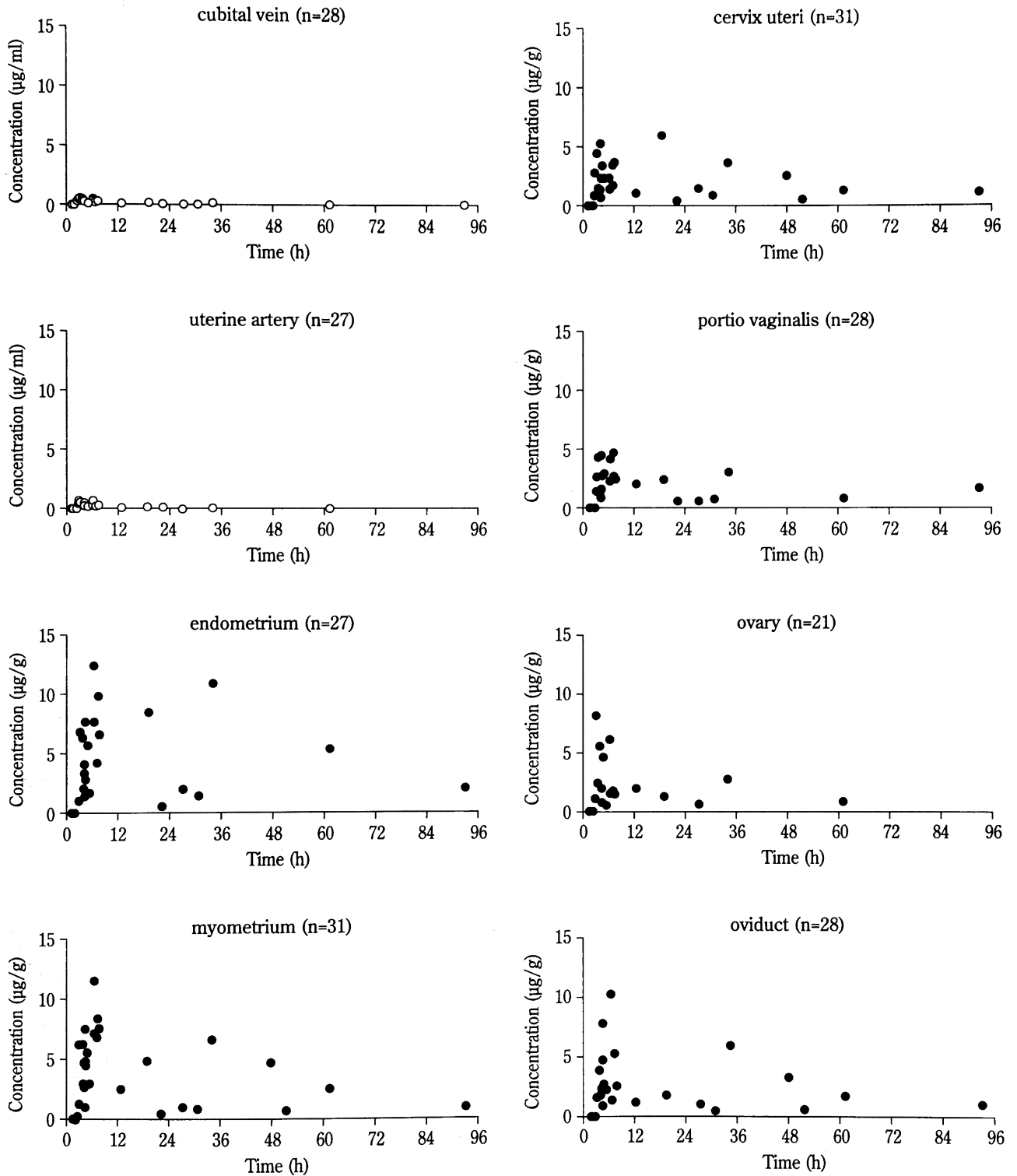


Fig. 1. Concentration of azithromycin in serum and genital tissue after a single oral administration of 500 mg.

Table 2. Number of patients evaluated

Diagnosis	Total no. of patients	No. of patients excluded from efficacy evaluation	No. of patients evaluated for efficacy
Intrauterine infection	55	5	50
Adnexitis	14	1	13
Mastitis	11		11
External genital infection	19		19
Others	8	3	5
Total	107	9	98

## Reasons for exclusion from evaluation

- disease not included in protocol 3
- symptoms did not satisfy the diagnostic criteria 3
- clinical efficacy could not be evaluated 2
- no observation was conducted 1

Table 3. Backgrounds of patients

Item	No. of patients	Rate (%)	
Age (yr)	17~19	9	9.2
	20~29	41	41.8
	30~39	25	25.5
	40~49	16	16.3
	50~59	3	3.1
	60~69	3	3.1
	70~71	1	1.0
Daily dose	250 mg	6	6.1
	500 mg	92	93.9
Duration of administration (days)	3	91	92.9
	4	4	4.1
	5	1	1.0
	7	2	2.0
Total	98	100	

Table 4. Clinical efficacy stratified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)	
		excellent	good	poor		
Intrauterine infection	endometritis	46	8	36	2	44/46 (95.7)
	pyometra	1	1			1/1
	puerperal intrauterine infection	3	2	1		3/3
	Sub-total	50	11	37	2	48/50 (96.0)
Adnexitis	salpingitis	12	3	8	1	11/12 (91.7)
	pyosalpinx	1		1		1/1
	Sub-total	13	3	9	1	12/13 (92.3)
Mastitis	11	4	7		11/11 (100)	
External genital infection	bartholinitis	3		2	1	2/3
	Bartholin's abscess	16	1	13	2	14/16 (87.5)
	Sub-total	19	1	15	3	16/19 (84.2)
others**	5	2	3		5/5	
Total	98	21	71	6	92/98 (93.9)	

\* : (excellent + good)/No. of patients \*\* : vulvar abscess 2

perineal laceration wound infection 1  
cervicitis 1  
chlamydial adnexitis 1

は4例中4例が有効以上であり、全体で93.2% (41/44)であった。複数菌感染28例の有効率は96.4% (27/28)であった (Table 6)。

#### 4) 細菌学的効果

##### (1) 疾患別細菌学的効果

疾患別の菌消失率(「消失」+「菌交代」の割合)は子宮内感染で72.1% (31/43), 外性器感染で93.3% (14/15), 子宮付属器炎で1例中1例, 乳腺炎で9例中3例, およびその他の感染症で4例中4例が消失し, 全体の消失率は73.6% (53/72)であった (Table 7)。

##### (2) 起炎菌別細菌学的効果

72例より分離された起炎菌109株に対して検討した。起炎菌の消失率はグラム陽性菌で78.0% (46/59), グ

ラム陰性菌で84.0% (21/25), 嫌気性菌で92.0% (23/25)であり, 全体で82.6% (90/109)であった。分離頻度が高かった菌種の消失率は *Staphylococcus epidermidis* 74.1% (20/27), *E. coli* 76.9% (10/13)であった (Table 8)。

MIC測定を実施し得た起炎菌に対するAZM, EM, CAMのMIC分布をTable 9に示した。

グラム陽性菌で分離頻度の高かった *S. aureus* (5株), *S. epidermidis* (20株), *Streptococcus* 属 (14株), *Enterococcus* 属 (4株) におけるAZMのMIC<sub>90</sub>はそれぞれ12.5μg/ml, 0.78μg/ml, 0.39μg/ml, ≥100μg/mlであった。

グラム陰性菌で分離頻度の高かった *E. coli* (8株) に対するAZMのMIC<sub>90</sub>は50μg/mlであり, EM, CAMはともに

Table 5. Clinical efficacy stratified by severity and daily dose

Severity	No. of patients	Daily dose (mg)		Total	Efficacy rate* (%)
		250	500		
Mild	54	3/3	47/51 (92.2)	50/54 (92.6)	
Moderate	44	2/3	40/41 (97.6)	42/44 (95.5)	
Total	98	5/6	87/92 (94.6)	92/98 (93.9)	

\* : (excellent + good)/No. of patients

Table 6. Clinical efficacy stratified by isolated organisms

Isolated organisms	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)	
		excellent	good	poor		
Monomicrobial infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	2	1	1	2/2
		<i>S. epidermidis</i>	13	3	10	13/13 (100)
		CNS	2	1	1	2/2
		<i>S. agalactiae</i>	4		3	3/4
		haemolytic <i>Streptococcus</i>	2	1	1	2/2
		<i>Streptococcus</i> spp.	2		2	2/2
		<i>E. faecalis</i>	3		3	3/3
	Sub-total	28	6	21	1	27/28 (96.4)
	G (-)	<i>N. gonorrhoeae</i>	1		1	1/1
		<i>E. coli</i>	9	2	5	2
<i>H. influenzae</i>		1	1		1/1	
<i>P. aeruginosa</i>		1		1	1/1	
Sub-total	12	3	7	2	10/12 (83.3)	
anaerobe	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/1	
	<i>P. bivia</i>	2	1	1	2/2	
	<i>P. disiens</i>	1		1	1/1	
Sub-total	4	2	2		4/4	
Sub-total	44	11	30	3	41/44 (93.2)	
Polymicrobial infection	2 species	22	3	18	1	21/22 (95.5)
	3 species	4	1	3		4/4
	≥4 species	2		2		2/2
	Sub-total	28	4	23	1	27/28 (96.4)
Unknown	26	6	18	2	24/26 (92.3)	
Total	98	21	71	6	92/98 (93.9)	

CNS: coagulase-negative staphylococci \* : (excellent + good)/No. of patients

≥100μg/mlであった。

嫌気性菌で分離頻度の高かった *Peptostreptococcus* 属 (8株), *Prevotella* 属 (9株) に対する AZM の MIC<sub>90</sub> はともに 1.56μg/ml であった。

#### 5) 安全性

副作用ならびに臨床検査値の異常変動を Table 10, 11 に、安全性を Table 12 に示した。

副作用の発現率は 4.7% (5/106) であった。症状の内訳は下痢 2例, 軟便 1例, 胃部痛 1例, 発熱 1例であり, 程度は中等度以下で, 重篤なものは認められず, いずれの症状も発現から 6日以内に消失した。副作用発現例は全て 500mg を 1日 1回, 3日間投与した症例であった。副作用に対する処置を必要としたものは発熱に対してアスピリン配合剤の投与が行われた 1例のみであった。

臨床検査値の異常変動は 101例中 1例 (1.0%) に軽度の白血球減少 (4100→2900) が認められ, その時の投与量は 500mg を 1日 1回, 3日間投与であった。なお, 500mg 投与群において 4日間から最長 13日間までの投与症例があったが, 副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

安全率 (「問題なし」の割合) は 1日投与量 250mg で 7例中 7例, 500mg で 93.9% (93/99) であり, 全体で 94.3% (100/106) であった。

#### 6) 有用性

有用性を Table 13 に示した。有用率 (「有用」以上の割合) は 1日投与量 250mg で 6例中 5例, 500mg で 92.5% (86/93) であり, 全体で 91.9% (91/99) であった。

### Ⅲ. 考 察

感染症に対する化学療法として, 近年経口剤では β-ラクタム系抗生物質, ニューキノロン系抗菌薬が多用されている。また, 前者のうち第 3 世代セフェム系抗生物質はグラム陰性桿菌に対する抗菌力が増強されていることからニューキノロン系抗菌薬と共に各方面で多用され, その結果, グラム陽性球菌を起炎菌とする感染症の増加傾向が認められている。このような現象は産婦人科領域の感染症でも例外ではない。

産婦人科領域における起炎菌は, 他科領域の感染症に比べ好気性グラム陽性球菌, 好気性グラム陰性桿菌から嫌気性菌 (球菌, 桿菌) までより多種類に及ぶことが知られている<sup>11,12)</sup>。その中でも近年球菌群の増加や *E. coli* 以外のグラム陰性桿菌の増加がみられ, 一方, 嫌気性菌は減少する傾向にあるものの依然, 産婦人科感染症においては病原菌としての臨床的意義が高い<sup>11)</sup>。このような起炎菌の変遷は前述の β-ラクタム系抗生物質, ニューキノロン系抗菌薬の多用と関係していると思われる。

マクロライド系抗生物質の産婦人科領域における位置付け, すなわち臨床適応としては, グラム陽性球菌, 淋菌による外生殖器感染, 妊婦の呼吸感染症などや, 近年増加傾向を示している *C. trachomatis* による子宮頸管炎, 子宮付属器炎が挙げられる<sup>13)</sup>。また, 一般細菌による骨盤内感染症 (子宮内感染, 子宮付属器炎) に関しては, 今までに臨床評価が試みられた薬剤は少ない。

新規マクロライド系抗生物質である AZM はクラミジア属に対する抗菌力のみならず, 従来のマクロライド系

Table 7. Bacteriological efficacy stratified by diagnosis

Diagnosis		No. of patients	Bacteriological efficacy					Eradication rate* (%)
			eradicated	decreased or partially eradicated	replaced	unchanged	unknown	
Intrauterine infection	endometritis	46	19	9	9	2	7	28/39 (71.8)
	pyometra	1		1				0/1
	puerperal intrauterine infection	3	2		1			3/3
	Sub-total	50	21	10	10	2	7	31/43 (72.1)
Adnexitis	salpingitis	12	1				11	1/1
	pyosalpinx	1					1	
	Sub-total	13	1				12	1/1
Mastitis		11	3	6			2	3/9
External genital infection	bartholinitis	3				1	2	0/1
	Bartholin's abscess	16	13		1		2	14/14 (100)
	Sub-total	19	13		1	1	4	14/15 (93.3)
Others		5	4				1	4/4
Total		98	42	16	11	3	26	53/72 (73.6)

\* : (eradicated + replaced) / (No. of patients - unknown)



抗生物質が弱いとされていたグラム陰性菌に対する抗菌力が改良され、また組織内および食細胞内への移行にも優れることが報告されている<sup>3-5)</sup>。このようなAZMの特徴から、我々はAZMが骨盤内感染症(子宮内感染、子宮付属器炎)、外性器感染および乳腺炎に対しても臨床的に有用であり得ると判断し、臨床評価を試みた。なお、子宮頸管炎は、500mgあるいは1000mgの単回投与にて本治験とは別に検討を行った。この成績については別報にて報告する<sup>6)</sup>。

手術患者を対象とした女性性器組織への移行性に関する検討では、AZM 500mg単回投与時の性器各組織の最高濃度は2.60~8.23 $\mu$ g/gであり、これは最高血清中濃度(0.38 $\mu$ g/ml)の約10~20倍に相当し、本剤の性器組織内移行は極めて良好であった。また、AZMの性器組織における消失半減期は67時間と報告されており<sup>14)</sup>、今回の試験においても投与61時間後に0.81~5.25 $\mu$ g/gの性

器組織内濃度が認められた。これらのことから、AZMの1日1回、3日間の短期療法によっても十分な組織内濃度が維持されると考えられた。

臨床的検討ではその性器組織への移行性を反映し、評価対象98例におけるAZMの有効率は全体で93.9%であった。この成績を临床上使用頻度の高い経口用ニューキノロン系抗菌薬、経口用セフェム系抗生物質のうち、近年承認されたlevofloxacin (LVFX)<sup>10)</sup>、cefdinir (CFDN)<sup>16-18)</sup>の有効率と疾患別に比較すると、子宮内感染でAZM 96.0% (48/50)に対し、LVFX 95.1% (58/61)、CFDN 90.9% (30/33)、子宮付属器炎でAZM 92.3% (12/13)、LVFX 87.8% (36/41)、CFDN 76.9% (10/13)、乳腺炎でAZM 100% (11/11)、LVFX 92.9% (13/14)、CFDN 60.0% (3/5)、外性器感染でAZM 84.2% (16/19)、LVFX 98.0% (49/50)、CFDN 100% (16/16)となり、マクロライド系抗生物質であるAZM

Table 8. Bacteriological efficacy stratified by isolated organisms

Isolated organisms		No. of strains	Eradicated	Eradiation rate* (%)
				Persisted
G (+)	<i>S. aureus</i>	6	5	1
	<i>S. epidermidis</i>	27	20 (74.1)	7
	CNS	5	5	
	<i>S. agalactiae</i>	5	3	2
	haemolytic <i>Streptococcus</i>	8	8	
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>Streptococcus</i> spp.	2	2	
	<i>E. faecalis</i>	3		3
	<i>E. faecium</i>	1	1	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
Sub-total		59	46 (78.0)	13
G (-)	<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1	
	<i>E. coli</i>	13	10 (76.9)	3
	<i>K. pneumoniae</i>	1		1
	<i>H. influenzae</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
	<i>P. cepacia</i>	1	1	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	2	2	
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
	<i>A. xylosoxidans</i>	2	2	
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
	GNR	1	1	
	Sub-total		25	21 (84.0)
Anaerobe	<i>P. anaerobius</i>	8	8	
	<i>P. magnus</i>	1	1	
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1	
	<i>B. fragilis</i>	1	1	
	<i>B. vulgatus</i>	1	1	
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	2	2	
	<i>Bacteroides</i> spp.	2	2	
	<i>P. bivia</i>	5	4	1
	<i>P. disiens</i>	1		1
	<i>P. melaninogenica</i>	1	1	
	<i>Prevotella</i> spp.	2	2	
Sub-total		25	23 (92.0)	2
Total		109	90 (82.6)	19

CNS: coagulase-negative staphylococci GNR: gram-negative rod \* : eradicated/(No. of strains)

がこれらとほぼ同様の成績が得られたことは、臨床的な有効性を十分示唆するものであると考える。そのほか最近検討が行われたグラム陽性球菌に強い抗菌活性を有する経口用ペネム系抗生物質である fropenem (FRPM) の有

効率は子宮内感染93.8% (45/48), 子宮付属器炎84.6% (22/26), 外性器感染84.8% (28/33)であり, AZMはFRPMともほぼ同様の成績が得られている<sup>19)</sup>。

細菌学的効果は分離された109株中90株(82.6%)が消

Table 9. MIC of azithromycin and other antibiotics against clinical isolates

(Inoculum size: 10<sup>6</sup> CFU/ml)

Isolated organisms (no. of strains)	Drugs	MIC distribution ( $\mu\text{g/ml}$ )											MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>			
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25			50	$\geq 100$	
G (+)	<i>S. aureus</i> (5 strains)	azithromycin				1	3	4			1					0.78	12.5
		erythromycin				1	3			1						0.39	3.13
		clarithromycin			1	2	1			1						0.2	3.13
	<i>S. epidermidis</i> (20 strains)	azithromycin			2	6	8	2							2	0.39	0.78
		erythromycin	1	3	7	7									2	0.1	0.2
		clarithromycin		3	10	4	1								2	0.1	0.39
	<i>Streptococcus</i> sp. (14 strains)	azithromycin	5	3	1	3	2									0.05	0.39
		erythromycin	8	3	3											$\leq 0.025$	0.1
		clarithromycin	8	3	3											$\leq 0.025$	0.1
	<i>Enterococcus</i> spp. (4 strains)	azithromycin							1	1				1		3.13	$\geq 100$
		erythromycin					1		1				1	1		1.56	25
		clarithromycin					2				1	1				0.39	12.5
	Others (5 strains)	azithromycin			1	3			1							0.2	1.56
		erythromycin	3		2											$\leq 0.025$	0.1
		clarithromycin	2	2	1											0.05	0.1
G (-)	<i>E. coli</i> (8 strains)	azithromycin							1		2	4		1	12.5	50	
		erythromycin										1	1	2	50	$\geq 100$	
		clarithromycin										1	1	2	50	$\geq 100$	
	<i>Pseudomonas</i> spp. (3 strains)	azithromycin											2		1	25	$\geq 100$
		erythromycin										1	1		1	50	$\geq 100$
		clarithromycin										1	1		1	25	$\geq 100$
	<i>Alcaligenes</i> spp. (4 strains)	azithromycin					1							2	1	50	$\geq 100$
		erythromycin								1					3	$\geq 100$	$\geq 100$
		clarithromycin								1				1	2	50	$\geq 100$
	Others (4 strains)	azithromycin		2						1				1		0.05	50
		erythromycin		1	1								1		1	0.1	$\geq 100$
		clarithromycin	1	1								1		1		0.05	50
Anaerobe	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (8 strains)	azithromycin			1	2	4		1						0.39	1.56	
		erythromycin	2	3	2			1							0.05	0.78	
		clarithromycin	4	3				1							$\leq 0.025$	0.78	
	<i>Bacteroides</i> spp. (3 strains)	azithromycin						1	1			2			12.5	12.5	
		erythromycin					1	1						1	0.78	$\geq 100$	
		clarithromycin		1		1								1	0.2	$\geq 100$	
	<i>Prevotella</i> spp. (9 strains)	azithromycin	1		1	2	1	1	3						0.39	1.56	
		erythromycin	2		2			2	3						0.78	1.56	
		clarithromycin	4		2	3									0.1	0.2	

Table 10. Adverse reactions

No. of patients evaluated		106
No. of patients with adverse reactions		5
Incidence of adverse reactions (%)		4.7
Symptom	diarrhea	2
	loose stools	1
	stomachache pain	1
	fever	1

Table 11. Abnormal laboratory findings

No. of patients evaluated		101
No. of patients with abnormality		1
Incidence of abnormality (%)		1.0
Item	WBC $\downarrow$ (4100 $\rightarrow$ 2900)	1

Table 12. Overall safety

Daily dose (mg)	No. of patients	Safety				Safety rate* (%)
		no problem	mostly safe	slight problem with safety	unsafe	
250	7	7				7/7
500	99	93	5	1		93/99 (93.9)
Total	106**	100	5	1		100/106 (94.3)

\* : (No problem)/(No. of patients) \*\* : Except the one case in which no observation was conducted

Table 13. Usefulness

Daily dose (mg)	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate* (%)
		markedly useful	useful	slightly useful	not useful	
250	6	1	4		1	5/6
500	93	14	72	1	6	86/93 (92.5)
Total	99	15	76	1	7	91/99 (91.9)

\* : (markedly useful + useful)/(No. of patients)

失した。本領域の主要起炎菌の消失率についてみると、MIC<sub>90</sub>が3.13 $\mu$ g/ml以下である *S. epidermidis*, *Peptostreptococcus*属は74.1%, 100%であり、米国におけるAZMのbreak point (2.0 $\mu$ g/ml)<sup>20)</sup>と合わせて考えると妥当な結果であった。また、*S. aureus*, *E. coli*, *Bacteroides*属についてはMIC<sub>90</sub>が12.5 $\mu$ g/ml以上であるが、消失率はそれぞれ83.3%, 76.9%, 100%であり、菌種別の臨床効果についても良好な成績が得られた。一方、手術患者を対象として検討した体内動態の検討では、AZMの500mg単回投与時の性器組織内最高濃度は2~8 $\mu$ g/gであり、AZMの主要起炎菌に対するMICを考え合わせると、今回の治験で得られた臨床効果、細菌学的効果は予測されたレベルよりも高かった。これらの理由の一端として、AZMは貪食細胞中のライソゾーム内に蓄積されやすく、炎症部位において菌の貪食時に放出される<sup>5)</sup>ため、実際の感染・炎症部位には手術の対象となった非感染部位よりも高濃度にAZMが移行しているものと推測された。なお、*E. faecalis*は消失せず、MIC<sub>90</sub>が100 $\mu$ g/ml以上であったことから、臨床上適応がないものと思われた。

副作用は5例(4.7%)に下痢、軟便、胃部痛、発熱が発現した。これらの症状は、一過性であり、重篤なものは認められなかった。臨床検査値の異常変動は臨床的検討(500mgを3日間投与)で1例(1.0%)に白血球数の軽度減少が認められた。また、体内動態の検討(500mg単回投与)において1例にGPT,  $\gamma$ -GTPの軽度上昇が認められたが、いずれも臨床上問題となるものはなかった。

これら副作用、臨床検査値の異常変動の発現は従来のマクロライド系抗生物質に共通して認められるものでAZMに特有なものはなかった。

外来治療を主とする軽症あるいは中等症の産婦人科領

域の感染症に対しては、経口抗生物質の必要性が高く、AZMのこれまでに得られた良好な臨床成績および1日1回、3日間投与の短期治療の特徴を勧奨すると、本剤の有用性は高いものと考えられ、産婦人科領域の感染症に対する適用が期待される。

#### 文 献

- 1) Retsema J, Girard A, Schjelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939~1947, 1987
- 2) Neu H C: Clinical microbiology of azithromycin. *Am J Med* 91(Suppl. 3A): 12S~18S, 1991
- 3) Hardy D J, Hensey D M, Beyer J M, Vojtko C, McDonald E J, Fernandes P B: Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1710~1719, 1988
- 4) Foulds G, Shepard R M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 25(Suppl A): 73~82, 1990
- 5) Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277~282, 1989

- 6) 松田静治, 他(19施設): 性感染症としての子宮頸管炎における azithromycin の基礎的臨床的検討。日本性感染症学会誌投稿中
- 7) 沢田安房, 武藤秀弥, 榎垣一憲, 下岡新雄: Azithromycin の体液内濃度測定法に関する研究。日本化学療法学会誌 43(S-6): 100~109, 1995
- 8) 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 9) 日本化学療法学会嫌気性菌MIC測定委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 10) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 11) 松田静治: 産婦人科領域感染症 1) 起炎菌の変貌。化学療法の領域 9: 13~20, 1993
- 12) 松田静治: 性器感染症と嫌気性菌。日本産婦人科学雑誌 36: 2647~2652, 1984
- 13) 松田静治: 各領域で話題の感染症, PID-C. *trachomatis* 感染症を中心として。治療 72: 2235~2240, 1990
- 14) Krohn K: Gynecological tissue levels of azithromycin. Eur J Clin Microbiol Infect 10: 864~868, 1991
- 15) 松田静治, 他(12施設および協力機関): 産婦人科領域感染症に対する Levofloxacin (LVFX) の臨床的研究。Chemotherapy 40: 311~325, 1992
- 16) 松田静治, 鈴木正明, 王 欣暉: 産婦人科における Cefdinir の臨床応用。Chemotherapy 37(S-2): 915~921, 1989
- 17) 長 南薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37(S-2): 922~939, 1989
- 18) 山元貴雄, 保田仁介, 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科における Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37(S-2): 940~949, 1989
- 19) 松田静治, 他(19施設): 産婦人科領域における SY5555 の基礎的・臨床的検討。産婦人科の世界 46: 151~163, 1994
- 20) Barry A L, Jones R N: Interpretative criteria for the agar Antimicrobial Chemotherapy 22: J Antimicrob Chemother 22: 637~641, 1988

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

Seiji Matsuda, Saburo Ando, Kinki Oh and Chizuko Kawamata

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

6-8-5 Ohjima, Kohto-ku, Tokyo 136, Japan

Katsuyuki Takahashi, Hiroshi Endo, Junko Goto, Ko Asano, Kouzou Akagi  
and Hironao Yamamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai National Hospital, Sendai and Related Hospital

Yoshihiko Takeda, Tomiko Iguchi, Makoto Harada and Kazuo Hashiguchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College, School of Medicine

Nankun Cho, Yukimasa Notake, Zenjiro Miyakawa, Atsushi Shimizu and Katsuaki Kunii

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, Fujigaoka Hospital and Related Hospital

Yoshiyuki Iwata and Keiichi Sakakura<sup>#</sup>

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Hospital

(\* Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyoto Saiseikai Central Hospital)

Yoshiaki Yagami, Seiji Hanada, Katsuo Ikuta, Takashi Kitamura and Hiroshi Sakaida

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Medical School and Related Hospital

Masayoshi Noguchi, Toshimichi Okamoto, Tatsuhiko Hojyo and Masami Nakanishi

Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical School

Teruhiko Tamaya, Hiroshige Mikamo, Kyoko Kawazoe, Koji Izumi and Kunihiko Ito<sup>#</sup>

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University

(<sup>#</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital)

Hiroji Okada, Jinsuke Yasuda and Takao Yamamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Takafumi Kudo, Keiji Shintani and Takeshi Hirai

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Medical School and Related Hospital

Toshihiro Aono and Keiji Shitsukawa

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokushima, School of Medicine

Hitoo Nakano and Masatoshi Sano

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Kohya Shiba

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus

Kaoru Shimada<sup>###</sup>

Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo

(<sup>###</sup> Tokyo Senbai Hospital)

The efficacy, safety and usefulness of a newly developed oral macrolide antibiotic, azithromycin (AZM), for obstetric and gynecological infections were investigated both fundamentally and clinically, and the following results were obtained.

1. Assessment of pharmacokinetics

1) Serum

AZM concentrations in the cubital vein and the uterine artery reached 0.38  $\mu\text{g/ml}$  or 0.02  $\mu\text{g/ml}$  approximately in 4 or 61 hours, respectively after a single 500 mg administration of AZM.

2) Tissue

Concentrations in each genital organ examined reached a maximum level, 2.60~8.23  $\mu\text{g/g}$  or 0.81~5.25  $\mu\text{g/g}$  in 7 or 61 hours, respectively after the administration. The levels were 10 to 20 times higher in the genital organ tissues than those in the serum.

2. Clinical assessment

The efficacy rate was 96.0% (48/50) for intrauterine infection, 92.3% (12/13) for adnexitis, 100% (11/11) for mastitis, and 84.2% (16/19) for external genital infection. 98 patients, out of 107 given, could be evaluated for clinical efficacy, which was 93.9% (92/98). For evaluation of bacteriological efficacy were 72 patients subjected. 90 (82.6%) of 109 strains of causal bacteria were eradicated by the drug. Gastrointestinal symptoms were noted as one of the main adverse reactions, and were observed in 5 (4.7%) of 106 patients. Mild leukopenia was observed in 1 (1.0%) of 101 patients by clinical laboratory tests. All symptoms appeared temporary and mild. The rate of safety (proportion of patients in whom the drug was evaluated as being no problem) was 94.3% (100) of the 106 patients evaluated. The rate of usefulness judged by doctors was 91.9% (91 of the 99 patients evaluated.)

These results suggest that AZM is useful for intrauterine infection, uterine adnexitis, mastitis and external genital infection.