

資料 4 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
クリンダマイシンリン酸エステル
顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎の適応追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：クリンダマイシンリン酸エステル	
	販売名：ダラシンS注射液 300mg、同 600mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本感染症学会	
要望内容	効能・効果	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
	用法・用量	1回 600mg 1日 4回
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)	該当なし
備考	<p>日本感染症学会から要望されている本剤の用法・用量は「1回 600mg 1日 4回」であるが、本用法・用量は、難治性又は重症感染症に対する既承認の用法・用量であることから、通常用法・用量である「1日 600～1200mg 1日 2～4回」についても顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎に使用できるようにするため、本公知申請への該当性に係る検討においては、用法・用量を、既承認の用法・用量と同一である「1日 600～1200mg（最大 2400mg）を1日 2～4回」とすることとした。</p> <p>また、日本感染症学会からの要望は、成人の顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎に対する効能・効果の追加であったが、ダラシンS注射液 300mg、同 600mg で取得している効能・効果はいずれも小児に対する適応を有していることを踏まえ、小児の顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎の効能・効果の追加も併せて検討した。</p> <p>なお、ダラシンカプセル 75mg 及び同 150mg（クリンダマイシン塩酸塩：経口剤）では要望の効能・効果「顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎」の承認を取得している。</p>	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

開口が可能で、嚥下痛が少なく経口投与が可能な中等度までの顎炎、蜂巣炎患者においては経口抗菌薬による治療の適応となるが、急性炎症症状が著しく、開口障害及び嚥下困難を伴う重症の顎炎、蜂巣炎患者では、注射用抗菌薬が適応となり、通常入院加療が望ましいとされている。

以上のことから、適応疾病の重篤性は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

クリンダマイシンは本邦において、経口剤が顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎を適応症として承認されており、顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎の主な原因菌である口腔内嫌気性菌に対して抗菌活性を有することから、注射剤においても有用性が期待できる。さらに、国内外の成書において、クリンダマイシン注射剤は歯科口腔外科領域において標準的療法として推奨されている。また、開口障害及び嚥下困難を伴い経口投与が困難な重症患者も存在することから、これらの疾患に対して経口剤だけでなく注射剤を使用できるようにすることは医療上有用であると考えられる。

以上のことから、医療上の有用性は、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有効性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 Cleocin Phosphate® (Pfizer)

<p>効能・効果</p>	<p>本剤に感性の嫌気性菌による重症感染症の治療 本剤に感性のレンサ球菌属、肺炎球菌及びブドウ球菌属による重症感染症 本剤は、ペニシリンにアレルギーのある患者、又は医師がペニシリンの使用が不適切と判断した患者のための治療手段として残しておく。</p> <p>WARNING に記載がある通り、抗菌薬に関連する偽膜性大腸炎のリスクがあるため、医師は、クリンダマイシン使用前に感染症の特徴及びその他毒性が少ない薬剤等の使用を検討すること。</p> <p>本剤の使用にあたっては、原因菌を特定し、本剤への感受性を確認すること。</p> <p>抗菌薬治療に併せ外科的治療を行うこと。</p> <p>以下に示す本剤感受性菌による重症感染症の治療 下気道感染症：嫌気性菌、肺炎球菌、その他レンサ球菌属 (<i>E.faecalis</i> を除く)、黄色ブドウ球菌による肺炎、蓄膿症、肺膿瘍 皮膚・皮膚組織における感染症：化膿性レンサ球菌、黄色ブドウ球菌及び嫌</p>
--------------	---

	<p>気性菌</p> <p>婦人科感染症：嫌気性菌による子宮内膜炎、非淋菌性卵管卵巣膿瘍、骨盤蜂巣炎、術後の膣カフ感染症</p> <p>腹部内感染症：嫌気性菌による腹膜炎、腹腔内膿瘍</p> <p>敗血症：黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属 (<i>E.faecalis</i> を除く) 及び本剤に感性の嫌気性菌によるもの</p> <p>骨及び関節の感染症：黄色ブドウ球菌による血行性骨髄炎、感受性菌による慢性の骨及び関節感染症の外科的措置との併用療法</p> <p>耐性菌の発現の軽減、CLEOCIN PHOSPHATE 及びその他抗菌薬の効果の維持のために、原因菌の本剤に対する感性が確定、又は強く疑われる場合のみ使用すること。原因菌に関する情報が得られている場合は、抗菌薬の選択、又は変更を検討すること。原因菌に関する情報がない場合は、疫学情報及び感性パターンが治療の経験的な選択に寄与する。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本剤投与中に下痢の症状が発現した場合は、投与を中止すること。</p> <p>成人：</p> <p>非経口（筋肉内又は静脈内）：好気性グラム陽性球菌及び感受性の強い嫌気性菌（一般にバクテロイデス・フラジリス、ペプトコッカス属、ウエルシュ菌を除くクロストリジウム属は含まない）による重症感染症に対して、1日 600～1200 mg を 2、3 又は 4 回に分けて投与すること。</p> <p>より重症の感染症、特にバクテロイデス・フラジリス、ペプトコッカス属、ウエルシュ菌を除くクロストリジウム属による感染が確定又は推定されるものに対して、1日 1200～2700 mg を 2、3 又は 4 回に分けて投与すること。</p> <p>さらに重症の感染症に対しては、用量の増加が必要な場合もある。好気性菌又は嫌気性菌による致死的な状態の場合も用量を増加することができる。成人に対して最大 1日 4800 mg まで静脈内投与した例がある。</p> <p>600 mg を超える量を一度に筋注投与することは推奨されない。</p> <p>他の用法として、1回急速静注を行い、持続点滴静注を行うこともできる。</p>

	血清中クリンダマイシン濃度	急速静注時の速度	持続静注時の速度
	4 µg/mL 超	10 mg/分 30 分間	0.75 mg/分
	5 µg/mL 超	15 mg/分 30 分間	1.00 mg/分
	6 µg/mL 超	20 mg/分 30 分間	1.25 mg/分
	<p>新生児（生後 1 ヶ月未満）：1 日 15～20 mg/kg を 3 又は 4 回に分けて投与すること。低体重未熟児については、さらに低い用量が適切と考える。</p> <p>小児（生後 1 ヶ月以上～16 歳）：非経口（筋肉内又は静脈内） 用法・用量：1 日 20～40 mg/kg を 3 又は 4 回に分けて投与すること。重症感染症には、より高い用量が必要である。体重を基準として投与する代わりに、体表面積を基準とする場合：重症感染症に対しては 350 mg/m²/日、より重症の感染症に対しては 450 mg/m²/日を投与すること。</p> <p>症状に応じて医師が経口剤投与可能と判断した場合は、注射剤から経口剤 CLEOCIN PEDIATRIC[®] Flavored Granules (clindamycin palmitate hydrochloride) 又は CLEOCIN HCl[®] Capsule (clindamycin hydrochloride)に変更できる。</p> <p>β型溶血連鎖球菌による感染症の場合、最低 10 日間は治療を継続する必要がある。</p>		
承認年月 (又は米国における開発の有無)	1989 年 8 月 (要望に係る効能・効果の承認はない)		
備考			
2) 英国 Dalacin [®] C Phosphate Sterile Solution (Pharmacia Ltd)			
効能・効果	<p>抗菌薬</p> <p>本剤に感性のグラム陽性菌による重症感染症：ブドウ球菌（ペニシリナーゼ産生及び非産生）、レンサ球菌属（<i>S. faecalis</i> を除く）、肺炎球菌</p> <p>本剤に感性の嫌気性菌による重症感染症：バクテロイデス属、フソバクテリウム属、プロピオニバクテリウム属、ペプトストレプトコッカス属、微好気性レンサ球菌</p> <p>クリンダマイシンは、有効濃度域に達する濃度が得られるほどには血液脳関門を透過しない。</p>		
用法・用量	<p>非経口（筋肉内又は静脈内）本剤を静脈内投与する際には、事前に希釈し、10～60 分かけて点滴投与すること。</p> <p>成人： 重症感染症：1 日 600 mg～1.2 g を 2～4 回に分けて投与すること。</p>		

	<p>より重症の感染症：1日 1.2～2.7 g を 2～4 回に分けて投与すること。</p> <p>600 mg 以上を一度に筋注投与すること、又は 1.2 g 以上を 1 時間の点滴で一度に投与することは望ましくない。</p> <p>さらに重症の感染症に対しては、用量を増加する必要がある。致死的な状態の場合は、成人に対して最大 1 日 4.8 g まで静脈内投与した例がある。上記の他、1 回急速静注投与を行い、その後持続点滴静注を行う方法もある。</p> <p>小児（生後 1 ヶ月以上） 重症感染症：1 日 15～25 mg/kg を 3～4 回に分けて投与すること。</p> <p>より重症の感染症には、1 日 25～40 mg/kg を 3～4 回に分けて投与すること。小児の重症感染症に対しては、体重に関わらず 1 日 300 mg 以下の用量は推奨されない。</p> <p>高齢者 クリンダマイシンリン酸エステル半減期、分布及び代謝、並びに吸収率は年齢の影響を受けない。臨床試験の結果、加齢による毒性の増加は見られなかった。したがって、高齢者に対する用量を年齢だけで調節すべきではない。</p> <p>肝又は腎障害患者 クリンダマイシンの用量の変更は必要ない。</p> <p>β 溶血性レンサ球菌による感染症の場合、続発性のリウマチ熱や糸球体腎炎の予防のため、少なくとも 10 日間治療を継続する必要がある。</p> <p>点滴静注する際に希釈する場合、18 mg/mL の濃度を超えないこと、また、投与速度は 30 mg/分を超えないこと。</p> <table border="1" data-bbox="411 1630 954 1809"> <thead> <tr> <th>用量</th> <th>希釈液</th> <th>時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>300 mg</td> <td>50 mL</td> <td>10 分</td> </tr> <tr> <td>600 mg</td> <td>50 mL</td> <td>20 分</td> </tr> <tr> <td>900 mg</td> <td>50～100 mL</td> <td>30 分</td> </tr> <tr> <td>1200 mg</td> <td>100 mL</td> <td>40 分</td> </tr> </tbody> </table>	用量	希釈液	時間	300 mg	50 mL	10 分	600 mg	50 mL	20 分	900 mg	50～100 mL	30 分	1200 mg	100 mL	40 分
用量	希釈液	時間														
300 mg	50 mL	10 分														
600 mg	50 mL	20 分														
900 mg	50～100 mL	30 分														
1200 mg	100 mL	40 分														
承認年月 (又は英国における開発の有無)	1990 年 12 月 (要望に係る効能・効果の承認はない)															
備考																
3) 独国 Sobelin® Solubile (Pharmacia GmbH)																

<p>効能・効果</p>	<p>クリンダマイシンに感性の菌種による急性及び慢性感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> －骨及び関節感染症 －耳鼻咽喉領域の感染症 －<u>歯科、顎領域の感染症</u> －下気道感染症 －骨盤内及び腹部の感染症 －子宮内感染 －皮膚、軟部組織の感染症 －猩紅熱 －敗血症 －心内膜炎
<p>用法・用量</p>	<p><u>成人及び14歳以上の青少年</u></p> <p><u>中等症の感染症に対しては、クリンダマイシンとして1日1.2～1.8gを、重症感染症に対しては、クリンダマイシンとして1日2.4～2.7gを2～4回に分けて投与すること。</u></p> <p><u>成人及び14歳以上の青少年に対しては、クリンダマイシンとして1日最大4.8gを2～4回に分けて投与すること。</u></p> <p><u>なお、4週齢から14歳までの小児に対しては、感染部位及び感染の重症度に応じてクリンダマイシンとして20～40mg/kgを3～4回に分けて投与すること。</u></p> <p>肝障害患者</p> <p>肝障害が中等度から重度の患者では、クリンダマイシンの排出半減期が延長する。本剤を8時間ごとに投与する場合は、通常、用量を減量する必要はない。重度の肝機能障害のある患者では、クリンダマイシンの血漿中濃度を計測すること。計測の結果、用量を減量、又は投与間隔をあける必要がある。</p> <p>腎障害患者</p> <p>腎障害患者では、クリンダマイシンの排出半減期が延長するが、軽症から中等症の腎障害患者においては、用量の減量は通常必要ない。ただし、重度の腎障害又は無尿症の場合は、クリンダマイシンの血漿中濃度を計測する必要がある。計測の結果、用量を減量、又は投与間隔を8又は12時間まであける必要がある。</p> <p>透析患者</p> <p>クリンダマイシンは血液透析にて除去されない。したがって、透析の前後の追加投与は必要ない。</p>

	<p>投与方法</p> <p>本剤は筋注又は点滴静脈内投与ができる。本剤を希釈せずに点滴静注しないこと。</p> <p>筋注投与する場合は、クリンダマイシンとして 600 mg を超えないこと。</p> <p>点滴静注する前に、注射液をクリンダマイシン 12 mg/mL 以下まで希釈すること。投与速度はクリンダマイシン 30 mg/分を超えないこと。1 回の点滴でクリンダマイシン 1200 mg/時を超えないこと。</p>
<p>承認年月 (又は独国における開発の有無)</p>	<p>1989 年 10 月</p>
<p>備考</p>	
<p>4) 仏国 Dalacin® (Pfizer Holding France)</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>本剤の効能・効果はクリンダマイシンの抗菌作用と薬物動態に基づくものである。本剤の効能・効果は、本剤を用いて実施した臨床試験の結果及び本剤の臨床的位置づけを考慮して設定されている。</p> <p>本剤に感性のある菌種による重症感染症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> －耳鼻咽喉領域の感染症 －気管支、肺の感染症 －<u>口腔感染症</u> －皮膚感染症 －性感染症 －骨関節の感染症 －術後の腹腔内感染症 －敗血症 <p>クリンダマイシンに感性の菌種による感染症であっても、クリンダマイシンは、有効域に達する濃度が得られるほどには血液脳関門を透過しないため、髄膜の感染症には使用しない。</p> <p>予防</p> <p>βラクタム系抗菌薬にアレルギーのある患者で、下記に示す術後の感染症予防</p> <p>神経外科、アミノ配糖体との併用による submesocolic 消化管外科手術、アミノ配糖体との併用による口咽頭気管切開を伴う耳鼻科領域の腫瘍外科手術、アミノ配糖体との併用による婦人科領域の手術、アミノ配糖体との併用による四肢切断</p>
<p>用法・用量</p>	<p>感染症の治療</p>

	<p>－成人：1日 600～2400 mg を 2、3、又は 4 回に分け投与すること。 －小児：1日 15～40 mg/kg を 3 又は 4 回に分け投与すること。</p> <p>予防 抗菌薬の投与は短期間で、通常術前の投与に限られ、時に 24 時間投与されることもあるが、48 時間を超えてはならない。</p> <p>－全ての手術（耳鼻咽喉科領域の手術及び虫垂切除術を除く）：麻酔下において 600 mg を点滴静注し、手術終了時まで同量を 4 時間おきに投与すること。</p> <p>－虫垂切除術：単回投与でよい。</p> <p>－耳鼻咽喉科領域の腫瘍外科手術：1回 600 mg を 6 時間ごと投与すること。2 日以上投与しないこと。</p>
<p>承認年月 （又は仏国における開発の有無）</p>	<p>1982 年 11 月</p>
<p>備考</p>	
<p>5) 加国 Dalacin[®] C Phosphate (Pfizer Canada Inc)</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>本剤に感性のバクテロイデス属、ペプトストレプトコッカス属、嫌気性レンサ球菌、クロストリジウム属及び微好気性レンサ球菌等の嫌気性菌による重症感染症の治療。</p> <p>本剤に感性のグラム陽性菌（ブドウ球菌、ペニシリナーゼ産生のブドウ球菌を含む、レンサ球菌及び肺炎球菌）による重症感染症の治療、さらに患者が他の抗菌剤に不耐容又は耐性の場合のクラミジア・トラコマティスの治療。</p> <p>クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症のリスクがあるため（WARNING 参照）、医師は、本剤を選択する前に、感染症の特徴及び他の抗菌薬の選択を考慮すること。</p> <p>以下に示す本剤に感性の重症感染症の治療</p> <p>下気道感染症：肺炎球菌、レンサ球菌（<i>E. faecalis</i> を除く）、黄色ブドウ球菌による肺炎、蓄膿症、肺膿瘍</p> <p>皮膚・皮膚組織における感染症：化膿性ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌及び嫌気性菌による蜂窩織炎、膿瘍、創傷感染症</p> <p>婦人科感染症：嫌気性菌又はクラミジア・トラコマティスによる子宮内膜炎、骨盤蜂巣炎、膣カフ感染症、非淋菌性卵管卵巣膿瘍、卵管炎、骨盤内炎症性</p>

	<p>疾患。クリンダマイシンは、グラム陰性好気性菌に抗菌スペクトルを有する抗菌薬と併用すること。</p> <p>腹腔内感染症：嫌気性菌による腹膜炎、腹腔内膿瘍。クリンダマイシンは、グラム陰性好気性菌に抗菌スペクトルを有する抗菌薬と併用すること。</p> <p>敗血症：黄色ブドウ球菌、レンサ球菌（<i>E. faecalis</i> を除く）及び本剤に感性の嫌気性菌であり、クリンダマイシンが到達する血清中濃度で細菌に対するクリンダマイシンの有効性が <i>in vitro</i> で確認された菌。</p> <p>骨及び関節の感染症：黄色ブドウ球菌及び嫌気性菌による骨髄炎、敗血症性関節炎。</p> <p>AIDS 患者におけるニューモシスチス肺炎：既存療法に不耐容又は耐性の患者に対し、プリマキンと併用する。</p> <p>本剤は、脳脊髄液まで移行しないため髄膜炎の治療の適応は有していない。</p> <p>原因菌の同定及び感受性の確認をおこなうこと。</p> <p>必要に応じ手術及びドレナージを抗菌薬治療と併用すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本剤投与中に下痢の症状が発現した場合は、投与を中止すること。</p> <p>用量及び投与経路は感染の重症度、患者の状態及び原因菌の感受性により判断すること。</p> <p>β 溶血性レンサ球菌による感染症の場合、少なくとも 10 日は治療を継続する必要がある。</p> <p>成人（筋肉内又は静脈内）： 腹腔内、女性骨盤内、及びその他複雑性又は重症感染症に対し、通常成人には、2400～2700 mg を 2、3、又は 4 回に分けて投与する。複雑性でない感染症に対しては、より低い用量、1 日 1200～1800 mg を 3 又は 4 回に分けて投与する。</p> <p>1 日 4800 mg までの用量について副作用は認められていない。600 mg を超える用量で単回での筋肉内注射は推奨されない。</p>

骨盤内炎症性疾患

本剤 900 mg を 8 時間ごと点滴静注し、他のグラム陰性好気性菌にスペクトルを有する抗菌薬と併用する。臨床的な改善が認められた後、最低 48 時間は点滴静注による治療を継続すること。その後、経口治療に切り替え 10 日から 14 日間の治療を完了すること。

AIDS 患者におけるニューモシスチス肺炎

本剤 600～900 mg を 6 時間ごと又は 900 mg を 8 時間ごと点滴静注し、プリマキンとして 15～30 mg の経口投与と併用すること。又は、クリンダマイシン塩酸塩として 300～450 mg を 6 時間ごと経口投与し、プリマキン 15～30 mg の経口投与と 21 日間併用すること。患者が重大な血液毒性を示した場合は、プリマキン及び／又は本剤の減量を検討すること。

生後 1 ヶ月以上の小児（筋肉内又は静脈内）：

1 日 20～40 mg/kg を 3 又は 4 回に分けて投与すること。より重症な感染症の場合、高用量を使用すること。

生後 1 ヶ月未満の新生児（筋肉内又は静脈内）：

1 日 10～20 mg/kg を 3 又は 4 回に分けて投与すること。低体重の早産児については、さらに低い用量が適切と考える。

体重	年齢(日齢)	用量	経路
< 2 kg	0～7	5 mg/kg q12h	IV
< 2 kg	8～30	5 mg/kg q8h	IV
≥ 2 kg	0～7	5 mg/kg q8h	IV
≥ 2 kg	8～30	5 mg/kg q6h	IV

生後 30 日未満の新生児に本剤を投与する場合は留意すること。本剤は乳幼児における致死的なあえぎ症候群と関連するとされるベンジルアルコールを含む。

1200 mg 以上を 1 時間で点滴静注することは推奨されない。

他の用法として、1 回急速静注を行い、継続して点滴静注を行うこともできる。

血清中クリンダマイシン濃度	急速静注時の速度	継続静注時の速度
4 µg/mL 超	10 mg/分 30 分間	0.75 mg/分
5 µg/mL 超	15 mg/分 30 分間	1.00 mg/分

	6 µg/mL 超	20 mg/分 30 分間	1.25 mg/分
	<p>高齢者</p> <p>クリンダマイシンを経口投与又は点滴静注した薬物動態試験において、肝・腎障害を有さない若年齢と高齢者において、臨床的な違いは認められなかった。そのため、肝・腎障害を有さない高齢者の用量調節は必要ない。</p>		
承認年月 (又は加国における開発の有無)	<p>1972 年 10 月</p> <p>(要望に係る効能・効果の承認はない)</p>		
備考			
<p>6) 豪州 Dalacin[®] C Phosphate (Pfizer Australia Pty Ltd)</p>			
効能・効果	<p>本剤に感性の嫌気性菌による重症感染症</p> <p>本剤に感性のレンサ球菌、肺炎球菌、ブドウ球菌による重症感染症</p> <p>本剤は、ペニシリンにアレルギーのある患者、又は医師がペニシリンの使用が不適切と判断した患者のための治療手段として残しておく。</p> <p>嫌気性菌 重症な気道感染症 (蓄膿症、嫌気性菌性肺炎、肺膿瘍)；皮膚・皮膚組織感染症；敗血症；腹腔内感染症 [腹膜炎、腹腔内膿瘍 (通常消化管に常在する嫌気性菌に起因する)]、並びに、女性骨盤及び子宮内膜等の生殖管感染症、非淋菌性の卵管卵巣膿瘍、骨盤蜂巣炎、術後の膣カフ感染症。これらの治療においては、適切なグラム陰性好気性菌のスペクトルを有する抗菌薬と併用すること。</p> <p>レンサ球菌 重症な気道感染症；皮膚・皮膚組織感染症；敗血症</p> <p>ブドウ球菌 重症な気道感染症；皮膚・皮膚組織感染症；敗血症；急性血行性骨髄炎</p> <p>肺炎球菌 重症な気道感染症</p> <p>補助療法 本剤に感性の菌種による慢性骨及び関節の感染症に対する手術の補助療法</p>		

	適切な手術を抗菌治療と併用して実施すること。原因菌の同定及び感受性の確認を行うこと。
用法・用量	<p>用量及び投与経路は感染の重症度、患者の状態及び原因菌の感受性により判断すること。</p> <p>成人（筋肉内又は静脈内）： 腹腔内、女性骨盤内、及びその他複雑性又は重症な感染症に対し、通常成人には、1200～2700 mg を 2、3、又は 4 回に分けて投与する。1 日 4800 mg まで有効に使用できる。複雑性でない感染症に対しては、より低い用量、1 日 600～1200 mg を 3 又は 4 回に分けて投与する。</p> <p>600 mg を超える用量で単回での筋肉内注射は推奨されない。</p> <p>生後 1 ヶ月以上の小児（筋肉内又は静脈内） 重症感染症 15～25 mg/kg/日 3 又は 4 回に分割 より重症な感染症 25～40 mg/kg/日 3 又は 4 回に分割</p> <p>その他体重を基準として投与する代わりに、体表面積を基準とする 重症感染症 350 mg/m²/日 より重症な感染症 450 mg/m²/日</p> <p>重症感染症の小児に対し、体重に関わらず 1 日 300 mg 以上投与することが推奨される。</p> <p>必要に応じて、又は医師の判断により経口クリンダマイシン（DALACIN C Capsules）に変更できる。</p> <p>β 溶血性レンサ球菌による感染症の場合、10 日以上治療を継続する必要がある。</p>
承認年月 （又は豪州における開発の有無）	不明 （要望に係る効能・効果の承認はない）
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

1) 海外における臨床試験等

① 成人

成人における海外文献報告について、OVID MEDLINE で下記の検索方法により検索を行った。

[検索方法]

データベース : OVID MEDLINE(R) 1946-present & OVID MEDLINE(R) In-Process.

検索式 :

1 ((Dalacin or cleocin or clindamycin) and (cellulitis or jaw inflammation or odontogenic infections or orofacial infections)).af.

2 limit 1 to (english language and clinical trial).

検索実施日 : 2013 年 5 月 10 日

検索結果 : 無作為化比較試験等 : 12 報、症例報告 : 3 報

最終選定文献 : 無作為化比較試験等 : 0 報、症例報告 : 1 報

除外理由 : ①歯科口腔外科領域の感染症患者の治療にクリンダマイシン (以下、CLDM) が使用されていたものの、経口投与のみの文献は除外した。②小児に関する文献は除外した。

<海外における症例報告の概要>

重症歯性感染症でペニシリンアレルギーを示す患者 3 例に対して、CLDM (900 mg 8 時間毎 静脈内投与) が使用された^{文献1}。これら 3 例の入院期間は 2、3、4 日間であり、3 例とも膿瘍の切開排膿の再手術は必要なかったと報告されている。また、安全性に係る情報は記載されていない。

② 小児

小児における海外文献報告について、OVID MEDLINE で下記の検索方法により検索を行った。

[検索方法]

データベース : OVID MEDLINE(R) 1946-present & OVID MEDLINE(R) In-Process.

検索式 :

1 ((Dalacin or cleocin or clindamycin) and (cellulitis or jaw inflammation or odontogenic infections or orofacial infections)).af.

2 limit 1 to (english language and randomized controlled trial).

検索実施日 : 2013 年 5 月 9 日

検索結果 : 無作為化比較試験等 : 16 報

最終選定文献 : 1 報

除外理由 : ①歯科口腔外科領域の感染症患者の治療に CLDM が使用されていたものの、経口

投与のみの文献は除外した。②成人に関する文献は除外した。

<海外における無作為化比較試験の概要>

歯原性急性顔面蜂巣炎を有する小児 60 例（2～14 歳）を対象として、CLDM 又はアンピシリン/スルバクタム（以下、ABPC/SBT）が投与され、臨床効果が比較された^{文献2}。CLDM 群（31 例）には CLDM を 40mg/kg/日、8 時間間隔で 48 時間静脈内投与した後、さらに CLDM を 40mg/kg/日、8 時間間隔で 7 日間の経口投与を行い、ABPC/SBT 群（29 例）には ABPC/SBT を 200mg/kg/日、6 時間間隔で 48 時間静脈内投与した後、さらに 7 日間の AMPC/CVA（40mg/kg/日、8 時間間隔）の経口投与を行った。その結果、両群とも薬物療法開始から平均 72 時間後に腫脹や症状が有意に改善し、また、両群とも 72 時間以内に体温と平均疼痛スコアが一貫して低下しており、いずれの時点でもそれらの値に両群間で有意差は認められなかった。また、両群とも重大な有害事象は報告されず、全例が回復した。

2) 国内における臨床試験等

① 成人

成人における国内文献報告について、医中誌及び JAPIC 医薬品情報のデータベースで下記の検索方法により検索・選定を行った。

[検索方法]

- データベース：医中誌 Web（検索対象：1983 年以降）

検索式：(((Clindamycin/TH or リン酸クリンダマイシン/AL) or (Clindamycin/TH or CLDM/AL) and or ダラシン/AL or (Clindamycin/TH or クリンダマイシン/AL)) and ((病巣感染-歯性/TH or 病巣感染-歯性/AL)) or ((蜂窩織炎/TH or 蜂窩織炎/AL) or (蜂窩織炎/TH or 蜂巣炎/AL) or 顎炎/AL or 顎骨骨髓炎/AL or 顎骨周囲炎/AL or 歯槽骨膜炎/AL or 歯科 or/AL and (口/TH or 口腔/AL))) and ((PT=症例報告) and (PT=原著論文))

検索実施日：2013 年 5 月 9 日

検索結果：無作為化比較試験等：0 報、症例報告：337 報

最終選定文献：症例報告：28 報

選択理由：①患者背景、②適応疾病：歯科・顎・口腔領域の重症感染症、原因菌、③CLDM の用法・用量、④有効性・転帰・安全性等が記載されたものを選定した。

除外理由：①総説・解説等は除いた。②対象疾患は歯科口腔外科領域感染症であるが基礎研究、CLDM の記述のない文献は除いた。③歯科口腔外科領域の感染症患者の治療に CLDM が使用されていたが、経口投与のみの文献は除外した。

- データベース：JAPIC 医薬品情報データサービス（検索対象：1983 年以降）

検索式：(リン酸クリンダマイシン+CLDM+ダラシン+クリンダマイシン)*(病巣感染+歯性+蜂窩織炎+蜂巣炎+顎炎+顎骨骨髓炎+顎骨周囲炎+歯槽骨膜炎+歯科+口腔)*症例報告

検索実施日：2013 年 5 月 9 日

検索結果：無作為化比較試験等：0 報、症例報告：344 報

最終選定文献：症例報告：25 報

除外理由：医中誌の場合と同じ（①～③）、また医中誌との重複文献は除外した。

<国内における症例報告の概要>

CLDM 注射剤を歯科・顎・口腔領域の重症感染症患者に対して使用した症例報告^{文献 3-55}

歯科・顎・口腔領域の重症感染症患者（成人）に対して CLDM 注射剤を投与した国内の症例報告は 53 報見出された。これら症例報告の合計例数は 63 例（男性 38 例、女性 25 例）で男性が多い傾向を示し、また、年齢範囲は 26～92 歳（平均 58.5 歳）であり、50 歳以上が 73.0%（46/63 例）であった。これらの患者の臨床診断は、抜歯後感染、歯性感染が重篤化した蜂窩織炎（顎骨周囲・口底・頬部・頸部・顔面等）、顎骨骨髓炎、頸部壊死性筋膜炎、下顎部・深頸部膿瘍、下顎打撲による化膿性顎関節炎等であった。基礎疾患としては糖尿病、慢性腎不全（血液透析）、関節リウマチ等がみられた。患者は抗菌薬（CLDM とペニシリン系薬、セフェム系薬、又はカルバペネム系薬との併用）の経静脈的投与を受けた。CLDM の 1 日あたりの投与量は 600 mg～2400 mg/日であり、これらを点滴静注又は静脈内投与された。1 日あたりの投与量とその内訳は、600 mg/日：14/70 例（20.0%）、900 mg/日：1/70 例（1.4%）、1200 mg/日：35/70 例（50.0%）、1800 mg/日：9/70 例（12.9%）、2400 mg/日：9/70 例（12.9%）、不明：2/70 例（2.9%）であった（注：投与中の用量変更を考慮した延べ例数として 70 例）。CLDM の投与期間は 2～7 日間：20/63 例（31.7%）、8～14 日間：23/63 例（36.5%）、15 日間以上：9/63 例（14.3%）、不明：11/63 例（17.5%）であった。外科的消炎処置として、膿瘍腔の切開排膿又はドレナージ、さらに壊死組織の除去が行われた。膿汁を検体とした細菌培養検査の結果、口腔常在菌の好気性菌（*Streptococcus* spp.等）及び嫌気性菌（*Bacteroides* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Prevotella* spp.等）が検出された。これらの感染症例の有効性/転帰は全例において救命、経過良好で退院又は基礎疾患の治療のため転科（3/63 例）であったが、その後 63 例中 2 例は急性肺炎又は乳癌により死亡した。歯性感染症は重篤化すると嫌気性菌の寄与が大きく CLDM とペニシリン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬、又はカルバペネム系抗菌薬との併用投与は有効な選択であった。今回調査した歯科・顎・口腔領域の重症感染症における CLDM 注射剤の安全性については、肝機能障害 1 例、下痢 1 例を除き記載されていなかった。

文献 No.	対象疾患・患者、検出菌	CLDM の用法・用量 (併用抗菌薬)	有効性 /転帰	安全性
文献 3	顎下部小膿疱、頸部蜂窩織炎（劇症型 A 群溶連菌感染症）、入院、55 歳男性、 <i>Streptococcus pyogenes</i>	CLDM：1200 mg/日 19 日間 (PIPC、ABPC)	改善、退院、再発の兆候なし	記載なし
文献 4	抜歯後感染、ガス産生口底頸部蜂窩織炎、入院、切開排膿、28 歳女性、 <i>α-Streptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Lactobacillus catenaformis</i> , <i>Eubacterium lentum</i>	CLDM：2400 mg/日 9 日間 DIV (ABPC)	退院	記載なし
文献 5	急性歯性感染症（下顎側切歯根尖性歯周炎による急性オトガイ部膿瘍）、入院、28 歳男性、 <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Prevotella oralis</i>	CLDM：1800 mg/日 5 日間 DIV (CAZ)	改善、経過良好	記載なし
	歯周炎、急性頬部膿瘍、入院、36 歳男性、 <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Porphyromonas</i>	CLDM：1200 mg/日 10	経過良好、	記載なし

	<i>gingivalis</i> , <i>Bacteroides capillosus</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i>	日間 DIV (CAZ)	退院	
文献 6	重篤な歯性感染症（頬部口底部蜂窩織炎）、 リウマチ、入院、切開排膿、58歳女性、 <i>Bacteroides intermedius</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp, <i>Eubacterium</i> spp, <i>Eikenella corrodens</i>	CLDM : 600 mg/日 約 10 日間 DIV (FOM, LMOX)	退院	記載なし
文献 7	歯性感染症（下顎部ガス産生性蜂窩織炎）、入 院、切開排膿、92歳女性、 <i>Coagulase-negative</i> <i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacteria-LIKE</i>	CLDM (IPM/CS)	軽快退院	記載なし
文献 8	顎顔面ガス産生蜂窩織炎（原因：歯根嚢胞、抜 歯後感染、智歯周囲炎）、入院、切開排膿、男 性3例（77、26、42歳）、女性1例（65歳）、 <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> 、嫌気性菌 （グラム陰性桿菌及びグラム陽性桿菌）	CLDM 600 mg/日 4 日 間（1例）、5日間（2 例） DIV (IPM/CS) CLDM 1800 mg/日 9 日 間（1例）	経過良好、 退院	記載なし
文献 9	抜歯後感染によるガス産生性深頸部蜂窩織炎、 入院、切開排膿、34歳女性、 <i>Streptococcus</i> <i>anginosus</i> , <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Prevotella</i> <i>intermedia</i> , <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> , <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	CLDM 1200 mg/日 3 日、 900 mg/日 3 日 計6日間 (CZOP、PIPC/TAZ)	経過良好、 退院	記載なし
文献 10	歯性感染症による頬部蜂窩織炎、眼窩内膿瘍、 入院、切開排膿、壊死組織除去、68歳女性、 <i>α-Streptococcus</i> , <i>Coagulase negative</i> <i>Staphylococcus</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i>	CLDM 1200 mg/日 7 日 間 IV (PAPM/BP、ABPC、 CFDN)	退院	記載なし
文献 11	上顎癌治療による放射線性骨髄炎から顔面蜂 窩織炎、播種性血管内凝固（DIC）、入院、74 歳男性、 <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> spp.	CLDM 1200 mg/日 6 日 間 DIV (FMOX)	顔面の腫 脹、発赤は 消退	肝機能障 害
文献 12	歯性感染症による側頭筋及び咀嚼筋間隙膿瘍、 入院、切開排膿、58歳男性、 <i>α-Streptococcus</i> sp	CLDM-P 1800 mg/日 5 日間 DIV (ABPC/SBT)	軽快退院	記載なし
文献 13	抜歯後感染に起因した重症顔面蜂窩織炎、ステ ロイド薬服用閉鎖リウマチ、入院、切開排膿、 67歳女性	CLDM 1200 mg/日 2 日 間 DIV (FMOX、DRPM)	経過良好、 退院	記載なし
文献 14	歯性感染症に由来する頬部蜂窩織炎、糖尿病、 糖尿病性腎症、血液透析、入院、切開排膿、 66歳男性、 <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Bacteroides capillosus</i> , <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Gemella morbillorum</i> , <i>Prevotella ruminicola</i>	CLDM 600 mg/日 28 日 間 IV (PIPC、ABPC/SBT、 CZOP、IPM/CS、CMZ、 FMOX、ABPC、MINO)	90日後、退 院	記載なし
文献 15	歯性感染より生じた下顎骨周囲炎、咀嚼筋間隙 膿瘍、入院、切開排膿、59歳女性	CLDM 1200 mg/日 DIV (PIPC)	膿瘍消失、 再発なし	記載なし
文献 16	智歯周囲炎が原因、頸部蜂窩織炎、膿胸、入院、 ドレナージ、41歳男性、 <i>Streptococcus</i> <i>constellatus</i> , <i>Prevotella intermedia</i>	CLDM 2400 mg/日 27 日 間 (ABPC+AZT、IPM/CS、 SBT/ABPC)	救命、軽快 退院	記載なし
文献 17	下顎骨骨髄炎、入院、切開排膿、82歳女性、 放線菌症	CLDM 600 mg 14 日間 DIV (ABPC)	軽快、退院	記載なし
文献 18	上顎骨骨髄炎、入院、腐骨除去、52歳男性、 <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Prevotella oralis</i> , <i>Prevotella buccae</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i>	CLDM-P 1200 mg/日 3 日間 DIV (ABPC、CMZ、FMOX、 CPZ、LVFX)	退院、症状 の再燃なし	記載なし
	下顎骨骨髄炎、入院、排膿、52歳男性、 <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Prevotella intermedia</i>	CLDM-P 1200 mg/日 3 日間 DIV (ABPC、CMZ、FMOX、 CPZ、LVFX)	退院、症状 の再燃なし	記載なし
文献 19	歯性感染症から生じた頸部壊死性筋膜炎、慢 性関節リウマチ、入院、排膿、壊死組織除 去、64歳男性、 <i>Streptococcus constellatus</i> ,	CLDM 1800 mg/日 19 日 間 DIV (CEZ、CCL、CAZ)	急性腭炎の ため転科、 死亡	記載なし

	<i>Enterobacter amnigenus</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> , グラム陰性桿菌			
	歯性感染症から生じた頸部壊死性筋膜炎、入院、切開排膿、壊死組織除去、28歳女性、 <i>Enterobacter cloacae</i> , MRSA	CLDM 2400 mg/日 14日間 DIV (PIPC、MINO)	退院	記載なし
文献 20	重篤な歯性感染症 (側頭下窩・頸部膿瘍、口底・頸部蜂窩織炎、頸部蜂窩織炎)、糖尿病性腎症、3症例とも入院・切開排膿、66歳男性、48歳男性、65歳女性 症例 1 : <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Peptococcus micros</i> 症例 2 : <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Clostridium subterminale</i> 症例 3 : <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Proevotella melaninogenica</i> , <i>Proevotella buccae</i>	症例 1 : CLDM 1200 mg/日 9日間 IV (CTM、PIPC、PAPM) 症例 2 : CLDM 1200 mg/日 10日間 IV (CTM) 症例 3 : CLDM 1200 mg/日 9日間 IV (CTM、PAPM)	退院、再発なし	記載なし
文献 21	根尖性歯周組織炎が原因の頬部蜂巣織炎、脳腫瘍、入院、切開排膿、30歳男性、 <i>Staphylococcus saccharolyticus</i> , <i>Wolinella</i> sp	CLDM 1200 mg/日 7日、1800 mg/日 13日、計 20日間 DIV (FMOX、CAZ、PAPM/BP)	顎下部腫脹消退、退院	記載なし
文献 22	歯性感染症が原因の頸部ガス産生性蜂窩織炎、入院、壊死組織除去、33歳女性、 <i>α-Streptococcus</i>	CLDM 600 mg 10日間 (CDZM、ASTM、TFLX)	軽快退院	記載なし
文献 23	歯性感染が原因の頸部壊死性筋膜炎、入院、ドレナージ、69歳男性、 <i>Prevotella buccae</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>L.casei</i> , <i>L.cateniforme</i> , <i>L.acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> sp., Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i>	CLDM-P 1200 mg/日 7日間 (ABPC、PAPM/BP)	手術後 4週、回復	記載なし
文献 24	歯性感染が原因の頸部蜂窩織炎、縦隔炎、糖尿病、入院、ドレナージ、78歳女性、 <i>α-Streptococcus</i> , <i>Bacteroides</i> sp	CLDM 1200 mg/日 DIV (SBT/CPZ、CAZ、MINO、ASPC)	退院	記載なし
	歯性感染が原因の顎下部頸部蜂窩織炎、縦隔炎、心膜炎、膿胸、入院、切開排膿、51歳男性、 <i>α-Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium mortiferum</i> , <i>Prevotella intermedia</i>	CLDM 1200~2400 mg/日 DIV (CAZ、IPM/CS、PIPC)	軽快退院	記載なし
文献 25	下顎骨髄炎より生じた脳膿瘍、入院、71歳男性	CLDM 600 mg/日 15日間 (MEPM、ABPC)	脳膿瘍消失	記載なし
文献 26	深頸部膿瘍、蜂巣炎、耳下腺炎、入院、切開排膿、82歳女性、 <i>α-Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> sp.	CLDM 1200 mg/日 (FMOX)	退院、経過良好	記載なし
文献 27	抜歯後感染が波及した中頭蓋底髄膜炎、入院、74歳男性	CLDM 1200 mg→2400 mg/日 7日間 DIV (PIPC)	退院	記載なし
文献 28	非クロストリジウム性ガス壊疽、敗血症、入院、切開排膿、49歳女性、 <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Prevotella intermedia</i>	CLDM 1800 mg/日 5日間 DIV (TAZ/PIPC、PAPM/BP)	経過良好、退院	記載なし
文献 29	歯性感染症に起因した非クロストリジウム性、ガス産生性蜂窩織炎、入院、ドレナージ、35歳男性、 <i>Bacteroides buccae</i> 、嫌気性グラム陽性球菌	CLDM 1800 mg/日 8日間 IV (FMOX)	退院	記載なし
文献 30	抜歯後感染に起因した頭頸部ガス壊疽、閉塞性肺疾患、壊死組織除去、入院、切開排膿、72歳男性、 <i>Streptococcus α</i> 型、 <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Candida albicans</i>	CLDM-P 1200 mg/日 9日間 DIV (IPM/CS)	救命、著効、閉塞性肺疾患のため転院、退院	記載なし
文献 31	歯性感染症から急性化膿性縦隔炎、咽頭周囲炎、頸部蜂窩織炎、糖尿病、入院、ドレナージ、63歳男性	CLDM 2400 mg/日 IV (CMZ、GM、ABPC、PIPC、AZT、MINO、CFS、	改善、退院	記載なし

		OFLX)		
文献 32	歯性重症感染症による非クロストリジウム、頭頸部ガス壊疽、うつ病、高血糖、敗血症、入院、壊死組織除去、切開排膿、74 歳女性、 <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	CLDM 600 mg/日 4 日間 IV (PAPM/BP)	経過良好、退院	記載なし
文献 33	顔面部ガス壊疽、乳癌、ビスフォスフォネート製剤使用、入院、ドレナージ、壊死組織除去、61 歳女性、 <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Corynebacterium</i> spp, <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Prevotella corporis</i> , <i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	CLDM 600 mg/日 11 日間 (MEPM、IPM/CS)	退院、再発なし、乳癌のため死亡	記載なし
文献 34	下顎打撲による急性化膿性顎関節炎、慢性関節リウマチ、入院、穿刺吸引、71 歳女性	CLDM 1800 mg/日 8 日、 CLDM 1200 mg/日 6 日、 計 14 日間 DIV (CTM、CFPN-PI)	改善、退院	記載なし
文献 35	抜歯後の頸部・縦隔ガス壊疽、入院、壊死組織除去、ドレナージ、80 歳女性、 <i>Streptococcus milleri</i> , <i>Prevotella</i>	CLDM 1 日 2 回 12 日間 (PCG、LCM、MEPM)	退院	記載なし
文献 36	下顎智歯周囲炎から壊死性筋膜炎、入院、切開排膿、70 歳男性、 <i>Eubacterium lentum</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Candida albicans</i>	CLDM 600 mg/日 16 日間 IV (ABPC、CEZ、MEPM、FLCZ、CZOP)	軽快退院	記載なし
文献 37	埋伏智歯が原因の顎下部膿瘍、慢性硬化性下顎骨髄炎、入院、84 歳女性	CLDM 1200 mg/日 (CAZ)	退院、再発なし	記載なし
文献 38	抜歯後の重症頸部壊死性筋膜炎、2 型糖尿病、入院、切開排膿、44 歳女性、 <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Prevotella</i> sp, <i>Gemella</i> sp	CLDM 2400 mg/日 DIV (CMZ、IPM/CS)	退院	記載なし
文献 39	上顎智歯周囲炎との関連、急性化膿性顎関節炎、入院、47 歳男性	CLDM 1200 mg/日 14 日間 DIV (ABPC、FMOX)	退院、再発なし	記載なし
文献 40	下顎智歯周囲炎由来、頬部・側頭部壊死性筋膜炎、肝硬変、腎障害、糖尿病、入院、切開排膿、70 歳女性、嫌気性グラム陰性桿菌、 <i>Streptococcus intermedius</i>	CLDM 1200 mg/日 3 日、 600 mg/日 10 日、計 13 日間 IV (PAPM/BP、ASPC、FMOX、FOM、CAZ、IPM/CS)	40 日目抗菌薬投与中止、63 日目切開部治癒	記載なし
文献 41	下顎智歯周囲炎から発症した頸部壊死性筋膜炎、慢性関節リウマチ、入院、ドレナージ、デブリードマン、72 歳男性、 <i>Peptostreptococcus</i> sp, <i>Bacteroides</i> sp, <i>Prevotella intermedia</i> , α - <i>Streptococcus</i> , <i>Eubacterium lentum</i>	CLDM 1200 mg/日 (CMZ、CPZ/SBT、PAPM/BP)	軽快退院	記載なし
文献 42	頭下窩に巨大な膿瘍：頭部の重症深部感染症、入院、歯齦部切開による排膿、56 歳男性、 <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Peptostreptococcus</i> sp	CLDM 1200 mg/日 (CTM、IPM/CS)	排膿停止、退院	記載なし
文献 43	非クロストリジウム、ガス産生頸部蜂窩織炎、縦隔膿瘍、糖尿病、入院、ドレナージ、58 歳男性、 γ - <i>Streptococci</i> , <i>Peptostreptococcus</i>	CLDM 2400 mg/日 7 日間 DIV (FMOX、IPM/CS、PIPC)	退院	記載なし
文献 44	智歯周囲炎から続発した頸部・縦隔ガス壊疽、アルコール性肝炎、入院、ドレナージ、54 歳男性、 <i>Peptostreptococcus micros</i> , β -lactamase 非産生の <i>Staphylococcus</i> sp	CLDM 2400 mg/日 3 日間 DIV (CEZ、PIPC、IPM/CS、AMK)	退院	記載なし
文献 45	重症化した Ludwig アンギーナ、直腸癌、入院、切開排膿、55 歳男性、 <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Staphylococcus simulans</i>	CLDM-P 1200 mg/日 7 日間 (MEPM)	退院、再発なし	記載なし
文献 46	頸部放線菌症、入院、切開排膿、56 歳男性、 <i>Actinomyces naeslundii</i>	CLDM 600 mg/日 9 日間 DIV (SBT/CPZ、PIPC、	退院、再発なし	記載なし

文献 47	重篤な歯性感染症、下顎部蜂窩炎、慢性腎不全、血液透析中、入院、切開排膿、66歳女性、 <i>Bacteroides, Klebsiella, Staphylococcus</i>	AMPC) CLDM 600 mg/日 11 日間 DIV、PO (PIPC)	良好、退院	記載なし
文献 48	ガス産生を伴う深頸部蜂窩織炎、C型肝炎、入院、切開・穿刺、47歳男性、 <i>Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans</i>	CLDM 1200 mg/日 14 日間 DIV (FMOX、PIPC、FLCZ)	改善、退院	下痢
文献 49	深頸部感染症：頸部蜂窩織炎、糖尿病、糖尿病性腎症、入院、54歳男性、 <i>Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae</i>	CLDM 1200 mg/日 7 日間 (ABPC、PIPC)	軽快、退院	記載なし
	抜歯後、深頸部感染症：両顎下膿瘍形成、入院、切開排膿、50歳男性	CLDM 1200 mg/日 5 日間 (LVFX、CTRX、PIPC)	退院	記載なし
文献 50	頸部ガス壊疽：下顎骨周囲膿瘍、扁桃周囲膿瘍、糖尿病、心筋梗塞、入院、切開排膿、62歳男性、 <i>Clostridium septicum, Streptococcus intermedius, Bacteroides asaccharolyticus</i>	CLDM 1200 mg/日 9 日間 (PIPC、LMOX、AMK、IPM)	経過良好、退院	記載なし
文献 51	顎下部膿瘍、Lemierre 症候群、入院、切開排膿、78歳女性、 <i>Hafnia alvei</i>	CLDM 1200 mg/日 3 日、CLDM 1800 mg/日 21 日、計 24 日間 DIV (ABPC/SBT、CPFX)	退院	記載なし
文献 52	顎下部蜂窩織炎、智歯周囲炎及び下顎骨骨髓炎（病的下顎骨折）、58歳女性	CLDM 1200 mg/日 (IPM/CS)	軽快退院	記載なし
文献 53	重篤な歯性感染症（口腔底及び頸部蜂窩織炎）、糖尿病、腎機能障害、高血圧症、入院、切開消炎、35歳男性、グラム陰性桿菌及び連鎖球菌の混合感染	CLDM 1200 mg/日 10 日間 (FMOX)	約1ヵ月で消炎、転科	記載なし
文献 54	抜歯後、顎下部蜂窩織炎、非クロストリジウム性ガス産生蜂窩織炎、糖尿病性腎症（血液透析）、入院、切開排膿、72歳男性、 <i>Streptococcus anginosus/milleri, Prevotella intermedia</i>	CLDM 1200 mg/日 17 日間 (ABPC/SBT、LVFX)	改善、退院	記載なし
文献 55	歯性感染症（歯周炎、側頭部・頬部膿瘍）、入院、切開排膿、76歳男性、 <i>Bacteroides fragilis</i>	CLDM-P 1200 mg/日 9 日間 DIV (CMZ、CAM)	再感染を認めない	記載なし

IV：静脈内投与、DIV：点滴静脈内投与、CLDM-P：クリンダマイシンリン酸エステル、PIPC：ピペラシリンナトリウム、ABPC：アンピシリン、CAZ：セフトアジジム、FOM：ホスホマイシン、LMOX：ラタモキシセフ、IPM/CS：イミペネム/シラスタチン、PCG：ペニシリンG、AMK：アミカシン、CZOP：セフォゾプラン、PAPM/BP：パニペネム/ベタミブロン、CFDN：セフジニル、SBT：スルバクタム、ABPC/SBT：アンピシリン/スルバクタム、FMOX：フロモキシセフナトリウム、CMZ：セフメタゾールナトリウム、MINO：ミノサイクリン、AZT：アズトレオナム、CPZ：セフォペラゾンナトリウム、LVFX：レボフロキサシン、CEZ：セファゾリン、CTM：セフォチアム、CDZM：セフォジジム、ASTM：アストロマイシン、SBT/CPZ：スルバクタム/セフォペラゾン、ASPC：アスポキシシリン、TAZ/PIPC：タゾバクタム/ピペラシリン、GM：ゲンタマイシン、LCM：リンコマイシン、MEPM：メロペネム、CFPN-PI：セフカペン ピボキシル、FLCZ：フルコナゾール、AMPC：アモキシシリン、CTRX：セフトリアキソン、IPM：イミペネム、CPFX：シプロフロキサシン、CAM：クラリスロマイシン、CFS：セフスロジン、OFLX：オフロキサシン、DRPM：ドリペネム、CCL：セファクロル

② 小児

小児における国内文献報告について、医中誌及びJAPIC 医薬品情報のデータベースで下記の検索方法により検索・選定を行った。

[検索方法]

- データベース：医中誌 Web（検索対象：1983年以降）

検索式：(((Clindamycin/TH or リン酸クリンダマイシン/AL) or (Clindamycin/TH or CLDM/AL) or (Clindamycin/TH or ダラシン/AL) or (Clindamycin/TH or クリンダマイシン/AL)) and ((病巣感染/TH or 病巣感染/AL) or 歯性/AL or (蜂窩織炎/TH or 蜂窩織炎/AL) or (蜂窩織炎/TH or 蜂窩炎/AL) or 顎炎/AL or 顎骨骨髓炎/AL or 顎骨周囲炎/AL or 歯

槽骨膜炎/AL or (歯科学/TH or 歯科/AL) or (口/TH or 口腔/AL))) and ((PT=症例報告) and (PT=原著論文))

検索実施日 : 2013 年 4 月 9 日

検索結果 : 無作為化比較試験等 : 0 報、原著論文/症例報告 : 201 報

最終選定文献 : 症例報告 : 2 報

選択理由 : ①患者背景、②適応疾病 : 歯科・顎・口腔領域の重症感染症、原因菌、③CLDM の用法・用量、④有効性・転帰・安全性等が記載されたものを選定した。

除外理由 : ①成人に関する文献は除いた。②総説・解説等は除いた。③対象疾患は歯科口腔外科領域感染症であるが基礎研究、CLDM の記述のない文献は除いた。④歯科口腔外科領域の感染症患者の治療に CLDM が使用されていたが、経口投与のみの文献は除外した。⑤JAPIC データベースとの重複文献は除外した。

● データベース : JAPIC 医薬品情報データサービス (検索対象 : 1983 年以降)

検索式 : (リン酸クリンダマイシン+CLDM+ダラシン+クリンダマイシン)*(病巣感染+菌性+蜂窩織炎+蜂巣炎+顎炎+顎骨骨髓炎+顎骨周囲炎+歯槽骨膜炎+歯科+口腔)*症例報告

検索実施日 : 2013 年 4 月 5 日

検索結果 : 無作為化比較試験等 : 0 報、症例報告 : 341 報

最終選定文献 : 症例報告 : 10 報

除外理由 : 医中誌の場合と同じ (①~④)

<国内における症例報告の概要>

CLDM 注射剤を歯科・顎・口腔領域の重症感染症患児に対して使用した症例報告^{文献 56-67}

歯科・顎・口腔領域の重症感染症患児に対して CLDM 注射剤を投与した国内の症例報告は 12 報見出された。これら文献において報告された患児数は 16 例 (男児 9 例、女児 7 例)、年齢範囲は生後 1 カ月齢~17 歳 (0~4 歳 : 9 例、5~9 歳 : 3 例、10~17 歳 : 4 例) であった。これらの症例の臨床診断は、根尖性歯周炎、顎骨骨髓炎、顎下・深頸部蜂窩織炎、口腔・咽頭の外傷、深頸部・咽後膿瘍等であった。患児は抗菌薬 (CLDM とペニシリン系、セフェム系、又はカルバペネム系薬との併用) の経静脈的投与に加え、ほとんどの症例において外科的処置として、膿瘍腔を切開排膿された。CLDM の 1 日あたりの投与量は 300~1800mg/日、又は 20~40mg/kg/日であり、これらを静脈内投与された。CLDM の投与期間は 3~7 日間 : 6/16 例 (37.5%)、9~15 日間 : 7/16 例 (43.8%)、不明 : 3/16 例 (18.8%) であった。膿汁を検体とした細菌培養検査の結果、*Streptococcus* spp. 及び *Fusobacterium* spp.、*Neisseria* spp.、*Moraxella* spp.、*Bacteroides* spp.等が検出された。これらの歯科・顎・口腔領域の重症感染症患児全例が、改善又は経過良好で退院しており、有効性が確認されている。なお、これらの国内症例報告において小児に対する CLDM 注射剤の有害事象については記載されていなかった。

文献 No.	対象疾患・患者、検出菌	CLDM の用法・用量 (併用抗菌薬)	有効性 / 転帰	安全性
--------	-------------	---------------------	----------	-----

文献 56	膿瘍形成を伴う下顎骨骨髓炎 (Garre)、入院、切開排膿、11歳女児、 <i>α-Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Neisseria</i> spp, <i>Moraxella</i> spp	CLDM 600 mg/日 5 日間 DIV (ABPC、CAM、LAPC)	良好、再発なし	記載なし
文献 57	急性上顎骨骨髓炎、入院、2歳男児、 <i>Moraxella catarrhalis</i>	CLDM 40 mg/kg/日 IV (CEZ、CDTR)	改善、外来	記載なし
文献 58	根尖性歯周炎、顎下・オトガイ下蜂窩織炎、入院、切開排膿、7歳女児	CLDM 300 mg/日 DIV (CTR、IPM/CS)	軽快退院	記載なし
文献 59	根尖性歯周炎に併発したガス産生性深頸部蜂窩織炎、入院、切開排膿、17歳女性、 <i>Enterococcus faecalis</i> 、 γ -溶連菌	CLDM 1200 mg/日 15 日間 DIV (CTM、SBT/CPZ)	全快退院、経過良好	記載なし
文献 60	乳児上顎骨骨髓炎、眼窩内腫瘍、入院、膿汁・腐骨の除去、ドレナージ、1カ月女児、 <i>Staphylococcus aureus</i>	ABPC、CET、AMK、 →CLDM 14 日間 IV (ABPC、CET)	軽快	記載なし
文献 61	口腔底部の外傷による口底蜂窩織炎 (Ludwig's angina)、入院、気管挿管後集中治療室、3歳男児	CLDM 40 mg/kg/日 7 日間 (ABPC/SBT、CAZ)	経過良好、退院	記載なし
文献 62	頸部外切開を要した深頸部膿瘍、入院、ドレイン、1歳3カ月男児	CLDM 600 mg/日 7 日間 (PAPM/BP)	経過良好、退院	記載なし
文献 63	咽頭外傷による蜂窩織炎、入院、3歳1カ月男児	CLDM 360 mg/日 9 日間 (FMOX、KM)	全身状態良好、退院	記載なし
文献 64	咽後膿瘍、入院、切開排膿、1歳男児、 <i>Streptococcus intermedius</i>	CLDM 25 mg/kg/日 10 日間 (PAPM/BP、FRPM)	改善、退院	記載なし
	咽後膿瘍、入院、15歳男児、起因菌は検出されず	CLDM 1800 mg/日 10 日間 (PAPM/BP、FRPM)	改善、退院	記載なし
	咽後膿瘍、入院、切開排膿、6歳男児、起因菌は検出されず	CLDM 20 mg/kg/日 13 日間 (PAPM/BP、FRPM)	改善、退院	記載なし
	咽後膿瘍、入院、切開排膿、2歳女児、起因菌は検出されず	CLDM 20 mg/kg/日 10 日間 (PAPM/BP)	改善、退院	記載なし
文献 65	歯ブラシによる小児の口腔・咽頭外傷、入院、1歳7カ月男児	CLDM 22.5 mg/kg/日 4 日間	腫脹ほぼ消失、退院	記載なし
文献 66	歯ブラシによる小児の口腔外傷、入院、2歳3カ月女児	CLDM 900 mg/日 DIV (CTM)	改善、退院	記載なし
文献 67	下顎部膿瘍、入院、切開排膿、11歳女児、 <i>α-Streptococcus</i>	CLDM 600 mg/日 4 日間 (CPZ)	退院、再発なし	記載なし
	頸部膿瘍 (先天性梨状陥凹瘻感染)、入院、切開排膿、6歳男児、 <i>α-Streptococcus</i> 、 <i>Bacteroides ruminicola</i>	CLDM 600 mg/日 5 日間 (CPZ)	退院、再発なし	記載なし

IV：静脈内投与、DIV：点滴静脈内投与

ABPC：アンピシリン、CLDM：クリンダマイシン、CAM：クラリスロマイシン、LAPC：塩酸レナンピシリン、CEZ：セフアゾリン、CDTR：セフジトレン、CTR：セフトリアキソンナトリウム、IPM/CS：イミペネム/シラスタチン、CTM：セフォチアム、SBT/CPZ：スルバクタム/セフォペラゾン、CET：セファロチン、AMK：アミカシン、ABPC/SBT：アンピシリン/スルバクタム、CAZ：セフトアジジム、PAPM/BP：パニペネム/ベタミプロン、FMOX：フロモキシセフ、KM：カナマイシン、FRPM：ファロペネム、CPZ：セフォペラゾン

3) CLDM の薬剤感受性

「菌性感染症患者から分離した口腔内細菌に対する CLDM の薬剤感受性」に関する文献の報告状況について、下記の検索方法によりデータベースを検索した。その結果、検索式に該当した文献は7報 (JAPIC 医薬品情報データサービス：4報、OVID MEDLINE：3報)であった。これらのうち、日本人を対象とし、CLDM を含む各種抗菌薬の MIC 値を菌種別に示した3報の文献を選択した。

[検索方法]

● データベース : JAPIC 医薬品情報データサービス

検索式 : クリンダマイシン*薬剤感受性*歯性感染症

検索実施日 : 2013 年 5 月 9 日

検索対象年 : 1983 年以降

検索結果 : 5 報

選択した文献 : 2 報

選択理由 : CLDM を含む各種抗菌薬の MIC 値を菌種別に示した文献を採用した。

● データベース : OVID MEDLINE

検索実施日 : 2013 年 5 月 9 日

検索式 : (Clindamycin and antimicrobial susceptibility and dentoalveolar).af.

検索対象年 : 1946 年以降

検索結果 : 3 報

最終選定文献 : 1 報

選択理由 : 日本人を対象とし、CLDM を含む各種抗菌薬の MIC 値を菌種別に示した文献は 2000 年、2002 年、2007 年に報告されていた。これら 3 報は筆頭著者が同一であり、2007 年報告文献において、他 2 報は引用されていることから、最も新しい文献を選択した。

歯性感染症患者から分離した口腔内細菌に対する CLDM の薬剤感受性

歯性感染症は歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎及び顎骨周辺の蜂巣炎に分類される。これらはいずれも口腔常在菌由来の嫌気性菌及び好気性菌の複数菌感染症で、嫌気性菌の占める割合が高い。

金子らは、歯性感染症患者から分離された菌に対する抗菌薬の最小発育阻止濃度 [MIC₉₀ (µg/mL)] を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に準じて検討した^{文献 68, 69}。その結果、CLDM はグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示した。栗山らは、歯槽感染に関与する嫌気性病原菌の分離株 800 種類 (プレボテラ、フソバクテリウム、ポルフィロモナス属及びペプトストレプトコッカス・ミクロス属) のアモキシシリン、アモキシシリン/クラブラン酸、クリンダマイシン、メトロニダゾール等の抗生物質 13 種に対する感受性を検討した^{文献 70}。アモキシシリンは歯性感染症に対する第一選択の抗生物質であるものの、ペニシリンと同様にプレボテラに対する感受性低下が問題となっており、アモキシシリン/クラブラン酸、CLDM 及びメトロニダゾールが歯性感染症に関与する嫌気性細菌に対する代替薬として有用であると報告している。

文献 No.	対象疾患、菌種	抗菌薬、方法	主な結果		
			歯性感染症より検出されたグラム陰性菌に対する MIC ₉₀		
文献 68	歯性感染症閉塞膿瘍より検出された	ABPC、CLDM 等の抗菌薬、CLSI 法に	臨床分離株 (株数)	MIC ₉₀ (µg/mL)	
				ABPC	CLDM
			<i>Prevotella</i> spp (190 株)	64	0.06

	グラム陰性菌	準じた方法で薬剤感受性が測定された	<table border="1"> <tr> <td><i>Porphyromonas</i> spp (10株)</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td><i>Fusobacterium</i> spp (36株)</td> <td>0.25</td> <td>0.12</td> </tr> </table> <p>ABPC : アンピシリン</p>	<i>Porphyromonas</i> spp (10株)	0.25	0.25	<i>Fusobacterium</i> spp (36株)	0.25	0.12																													
<i>Porphyromonas</i> spp (10株)	0.25	0.25																																				
<i>Fusobacterium</i> spp (36株)	0.25	0.12																																				
文献 69	歯科口腔外科を受診した患者 242 例の閉塞膿瘍から穿刺吸引	<p>ABPC、<u>CLDM</u> 等の抗菌薬、</p> <p>CLSI 法に準じた方法で薬剤感受性が測定された</p>	<p>口腔内細菌に対する MIC₅₀/MIC₉₀</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臨床分離株 (株数)</th> <th colspan="2">MIC₅₀/MIC₉₀ (µg/mL)</th> </tr> <tr> <th>ABPC</th> <th>CLDM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Streptococcus anginosus</i> group (100株)</td> <td>0.25/0.25</td> <td>0.06/0.12</td> </tr> <tr> <td><i>Peptostreptococcus</i> species (100株)</td> <td>≤ 0.015/0.03</td> <td>0.12/0.5</td> </tr> <tr> <td><i>Prevotella</i> species (100株)</td> <td>0.12/64</td> <td>≤ 0.015/0.03</td> </tr> <tr> <td><i>Fusobacterium</i> species (50株)</td> <td>0.06/0.06</td> <td>0.06/0.12</td> </tr> </tbody> </table> <p>ABPC : アンピシリン</p>	臨床分離株 (株数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (µg/mL)		ABPC	CLDM	<i>Streptococcus anginosus</i> group (100株)	0.25/0.25	0.06/0.12	<i>Peptostreptococcus</i> species (100株)	≤ 0.015/0.03	0.12/0.5	<i>Prevotella</i> species (100株)	0.12/64	≤ 0.015/0.03	<i>Fusobacterium</i> species (50株)	0.06/0.06	0.06/0.12																		
臨床分離株 (株数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (µg/mL)																																					
	ABPC	CLDM																																				
<i>Streptococcus anginosus</i> group (100株)	0.25/0.25	0.06/0.12																																				
<i>Peptostreptococcus</i> species (100株)	≤ 0.015/0.03	0.12/0.5																																				
<i>Prevotella</i> species (100株)	0.12/64	≤ 0.015/0.03																																				
<i>Fusobacterium</i> species (50株)	0.06/0.06	0.06/0.12																																				
文献 70	歯槽感染に關与する嫌気性病原菌の分離株 800 種類	<p>AMPC、<u>CLDM</u> 等の抗菌薬、</p> <p>CLSI 法に準じた方法で薬剤感受性が測定された</p>	<p>歯槽感染に關与する嫌気性病原菌に対する MIC₅₀/MIC₉₀</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臨床分離株 (株数)</th> <th colspan="2">MIC₅₀/MIC₉₀ (µg/mL)</th> </tr> <tr> <th>AMPC</th> <th>CLDM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Fusobacterium nucleatum/necrophorum</i> (153株)</td> <td>0.06/1</td> <td>0.06/0.25</td> </tr> <tr> <td><i>Peptostreptococcus micros</i> (100株)</td> <td>0.12/0.5</td> <td>0.12/0.25</td> </tr> <tr> <td><i>Porphyromonas gingivalis/endodontalis</i> (48株)</td> <td>≤ 0.03/1</td> <td>≤ 0.03/0.06</td> </tr> <tr> <td><i>Prevotella buccae</i> (85株)</td> <td>0.12/> 64</td> <td>≤ 0.03/0.25</td> </tr> <tr> <td><i>P. denticola</i> (36株)</td> <td>≤ 0.03/> 64</td> <td>≤ 0.03/0.03</td> </tr> <tr> <td><i>P. intermedia/nigrescens</i> (132株)</td> <td>0.06/64</td> <td>≤ 0.03/0.06</td> </tr> <tr> <td><i>P. loescheii</i> (45株)</td> <td>0.06/> 64</td> <td>≤ 0.03/0.06</td> </tr> <tr> <td><i>P. melaninogenica</i> (88株)</td> <td>0.12/64</td> <td>≤ 0.03/0.12</td> </tr> <tr> <td><i>P. oralis/oris</i> (87株)</td> <td>0.25/> 64</td> <td>≤ 0.03/0.25</td> </tr> <tr> <td>Unidentified <i>Prevotella</i> spp. (26株)</td> <td>0.25/64</td> <td>≤ 0.03/> 64</td> </tr> </tbody> </table> <p>AMPC : アモキシシリン</p>	臨床分離株 (株数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (µg/mL)		AMPC	CLDM	<i>Fusobacterium nucleatum/necrophorum</i> (153株)	0.06/1	0.06/0.25	<i>Peptostreptococcus micros</i> (100株)	0.12/0.5	0.12/0.25	<i>Porphyromonas gingivalis/endodontalis</i> (48株)	≤ 0.03/1	≤ 0.03/0.06	<i>Prevotella buccae</i> (85株)	0.12/> 64	≤ 0.03/0.25	<i>P. denticola</i> (36株)	≤ 0.03/> 64	≤ 0.03/0.03	<i>P. intermedia/nigrescens</i> (132株)	0.06/64	≤ 0.03/0.06	<i>P. loescheii</i> (45株)	0.06/> 64	≤ 0.03/0.06	<i>P. melaninogenica</i> (88株)	0.12/64	≤ 0.03/0.12	<i>P. oralis/oris</i> (87株)	0.25/> 64	≤ 0.03/0.25	Unidentified <i>Prevotella</i> spp. (26株)	0.25/64	≤ 0.03/> 64
臨床分離株 (株数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (µg/mL)																																					
	AMPC	CLDM																																				
<i>Fusobacterium nucleatum/necrophorum</i> (153株)	0.06/1	0.06/0.25																																				
<i>Peptostreptococcus micros</i> (100株)	0.12/0.5	0.12/0.25																																				
<i>Porphyromonas gingivalis/endodontalis</i> (48株)	≤ 0.03/1	≤ 0.03/0.06																																				
<i>Prevotella buccae</i> (85株)	0.12/> 64	≤ 0.03/0.25																																				
<i>P. denticola</i> (36株)	≤ 0.03/> 64	≤ 0.03/0.03																																				
<i>P. intermedia/nigrescens</i> (132株)	0.06/64	≤ 0.03/0.06																																				
<i>P. loescheii</i> (45株)	0.06/> 64	≤ 0.03/0.06																																				
<i>P. melaninogenica</i> (88株)	0.12/64	≤ 0.03/0.12																																				
<i>P. oralis/oris</i> (87株)	0.25/> 64	≤ 0.03/0.25																																				
Unidentified <i>Prevotella</i> spp. (26株)	0.25/64	≤ 0.03/> 64																																				

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

要望内容に係る国内外の総説、メタ・アナリシス等の報告は見出されなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. ^{文献}
71

化膿性・口腔顔面・歯性感染症及び Ludwig's angina (口底蜂窩織炎を含む)、歯性感染症、下顎骨骨髓炎の治療に対して、抗菌薬の一つとして クリンダマイシン 600mg 静注 6 時間毎の使用が推奨されている。原因菌は *Streptococcus viridans* 並びに他の *Streptococci*、*Staphylococcus* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Bacteroides* spp. 及び他の口腔内嫌気性菌である。

感染症	原因菌	抗菌薬の治療計画 (レジメン)
-----	-----	-----------------

化膿性・口腔顔面・歯性感染症及び Ludwig's angina (口底蜂窩織炎) を含む	<i>Streptococcus viridans</i> 及び他の <i>Streptococci</i> 、 <i>Peptostreptococcus</i> spp.、 <i>Bacteroides</i> spp.、並びに他の口腔内嫌気性菌	Penicillin G、2~4 MU 静注 4~6 時間毎 plus metronidazole、0.5 g 静注 6 時間毎 又は Ampicillin-sulbactam、2 g 静注 4 時間毎 又は <u>Clindamycin、600 mg 静注 6 時間毎</u> 又は Cefoxitin、1~2 g 静注 6 時間毎
歯性感染症	<i>S. viridans</i> 及び他の <i>Streptococci</i> 、 <i>Staphylococcus</i> spp.、 <i>Peptostreptococcus</i> spp.、 <i>Bacteroides</i> spp. 並びに他の口腔内嫌気性菌	Penicillin G、2~4 MU 静注 4~6 時間毎、plus metronidazole、0.5 g 静注 6 時間毎 又は Ampicillin-sulbactam、2 g 静注 4 時間毎 又は <u>Clindamycin、600 mg 静注 6 時間毎</u>
下顎骨骨髓炎	同上	<u>Clindamycin、600 mg 静注 6 時間毎</u> 又は Moxifloxacin、400 mg 経口 or 静注 24 時間毎

2) The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011 (41 ed.) 文献 72

感染症	原因菌	考えられる処方
下顎領域感染症、両側性 (Ludwig's angina)	口腔内嫌気性菌、通性 <i>Streptococci</i>	<u>Clindamycin、600 mg 静注 6~8 時間毎</u> (ペニシリンアレルギー患者に対して)
傍咽頭腔感染；扁桃周囲膿瘍、歯の衛生状態不良、抜歯、異物 (例、爪楊枝、魚の骨)	多種細菌性： <i>Streptococcus</i> 属、嫌気性菌、 <i>Eikenella corrodens</i> 、嫌気性菌は好気性菌より多い	<u>Clindamycin 600~900 mg 静注 8 時間毎</u> 、又は PCG + メトロニダゾール静注

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2011 年版 >> 第 26 章 歯科・口腔外科疾患 >> 口腔感染症と他臓器への影響 文献 73

口腔感染症の治療にあたる際には、患者の病態及び炎症の波及範囲を十分把握し、炎症の原因の検索を行う。また、抗菌薬の投与をできる限りすみやかに行うことも重要である。原因菌が同定されれば、歯科的治療が優先されるが、膿瘍形成が認められた場合には、積極的に切開排膿処置を行う。

口腔感染症に対する治療
炎症が近隣臓器に波及している重症例では、1) と 2) を併用する。

1) チエナム注 (イミペネム・シラスタチンナトリウム)、1 回 0.5~1 g、1 日 2 回、点滴静注

2) ダラシン S 注 (クリンダマイシンリン酸エステル)、1 回 0.6~1.2 g、1 日 2 回、点滴静注

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

該当なし

<日本におけるガイドライン等>

歯性感染症の臨床分類

歯性感染症の主な疾患には歯周組織炎、歯冠周囲炎、並びにそれらが原因で顎骨及び顎骨周囲に炎症が波及した骨炎、顎骨周辺の蜂巣炎等が挙げられる。これら歯性感染症は下記の1群から4群に分類される^{文献74、75}。

歯性感染症の群別分類	注射用抗菌薬
第1群：歯周組織炎	—
第2群：歯冠周囲炎	—
第3群：顎炎 顎骨骨髓炎、顎骨周囲炎、歯槽骨膜炎	ペニシリン系薬、セフェム系薬、ペネム系薬、リンコマイシン系薬（クリンダマイシン）
第4群：顎骨周辺の蜂巣炎 顎骨周辺の蜂巣炎	

重症の顎炎、顎骨周囲蜂巣炎（注射用抗菌薬の適応）^{文献74}

急性炎症症状が著しく、開口障害、嚥下困難を伴う重症の顎炎、蜂巣炎では入院が望ましい。蜂巣炎では隙の開放が必要で、切開排膿を行う。採取した検体を塗抹しグラム染色を行い、原因菌を推定する。膿瘍を確認し、ドレナージが行えればアンピシリンから開始する。ドレナージができない場合は、β-ラクタマーゼ産生嫌気性菌を考慮しカルバペネム系薬を選択する。より重症な症例ではクリンダマイシンを併用するとともに、カルバペネム系薬は半減期より考えて1日3回の投与が必要である。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

要望されたCLDM注射剤については、本邦において顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎に対する開発は行われていない。

なお、CLDM塩酸塩の経口剤については、「顎骨骨髓炎、歯槽骨膜炎、顎骨骨髓炎、頬部蜂窩織炎」（現：「顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎」）の効能・効果の承認が昭和48年12月に取得されている。この申請に際し、口腔外科領域感染症及び術後感染予防334例を対象に、成人には300～1200mg/日を、小児には300～450mg/日を投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験が実施されており、有効率（著効・有効）は89%（296/334例）であった。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について、5.（1）に示した公表文献以外の情報はない。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価につ

いて

要望された CLDM 注射剤における顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎に関して、独国及び仏国では歯科・口腔領域における感染症に対する適応で承認されており、用法・用量として、1日 600mg～2700mg を1日 2～4 回での点滴静注が推奨されている。また、海外の教科書^{文献71}では化膿性・口腔顔面・歯性感染症、Ludwig's angina、歯性感染症、及び下顎骨骨髄炎等（原因菌：*Streptococcus viridans* 及び他の *Streptococci*、*Staphylococcus spp.*、*Peptostreptococcus spp.*、*Bacteroides spp.* 並びに他の口腔内嫌気性菌）の感染症の治療に対して CLDM 注射剤を推奨している。

国内の成書^{文献73}では重症の口腔感染症に対する治療として、CLDM 注射剤の点滴静注が推奨されている。さらに、国内のガイドラインにおいて、顎炎又は顎骨周囲の蜂巣炎に対する治療として CLDM 注射剤が推奨されている^{文献74}。

また、本邦において、CLDM 経口剤（CLDM 塩酸塩）で「顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎」の効能・効果を取得しており、CLDM が顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎の主な原因菌であるペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属に対して抗菌活性を有することが明らかとなっていることから、注射剤においても有用性が期待できる。

実際に、国内における症例報告において、CLDM 注射剤は、歯科・顎・口腔領域の重症感染症成人患者 63 例に対して1日あたり 600～2400mg を、また、歯科・顎・口腔領域の重症感染症患児 16 例に対して1日あたり 300～1800mg 又は 20～40mg/kg を、それぞれ点滴静注又は静脈内投与された結果、全例で救命、改善又は経過良好であったと報告されており、高い有効性が示されている^{文献3-67}。

以上のように、これまでの国内外における歯科・顎・口腔領域の重症感染症患者に対する CLDM 注射剤の使用経験を踏まえると、「顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎」に対する注射剤の有効性は期待できると考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外において懸念される有害事象は報告されていない。本邦においても、CLDM 注射剤は、歯科・顎・口腔領域の重症感染症成人患者 63 例に対して1日あたり 600～2400mg を、また、重症感染症患児 16 例に対して1日あたり 300～1800mg 又は 20～40mg/kg を、それぞれ点滴静注又は静脈内投与されており、これらの症例において報告された有害事象は、肝機能障害 1 例、下痢 1 例であり、これらの有害事象は既知の事象であった。

以上のように、疾患に特異的な有害事象は報告されておらず、「1日 600～1200mg（最大 2400mg）を1日 2～4 回」との用法・用量は既承認の用法・用量と同一であり、敗血症等の重症感染症に対して既に使用されていることから、安全性に大きな問題はないと考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

「（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価に

について」及び「(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項を踏まえ、CLDM 注射剤の、顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

予定される効能・効果

<適応菌種>

クリンダマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、マイコプラズマ属

<適応症>

敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

(下線部追加)

設定根拠

CLDM 注射剤について、独国、仏国では、歯科・口腔領域における感染症に対する適応症で承認されている。また、国内外の教科書及びガイドラインにおいても、口腔感染症に対する治療として CLDM 注射剤が推奨されている。さらに、本邦における文献報告より、CLDM 注射剤は歯科・顎・口腔領域の重症感染症成人患者及び患児に対する有効性及び安全性が確認されている。

以上から、臨床試験から得られているエビデンスは限られているものの、CLDM 注射剤の歯科・顎・口腔領域の重症感染症患者に対する有効性は期待できるものと考ええる。

したがって、本邦の CLDM 経口剤の効能・効果と同様に「顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎」を適応症とすることは、適切であると判断した。

(2) 用法・用量について

予定される用法・用量

[点滴静脈内注射]

通常成人には、クリンダマイシンとして1日 600~1,200mg (力価) を 2~4 回に分けて点滴静注する。

通常小児には、クリンダマイシンとして1日 15~25mg (力価) /kg を 3~4 回に分けて点滴静注する。

なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、成人では1日 2,400mg (力価) まで増量し、2~4 回に分けて投与する。

また、小児では1日 40mg (力価) /kg まで増量し、3~4 回に分けて投与する。

点滴静注に際しては、本剤 300～600mg（力価）あたり 100～250mL の日局 5%ブドウ糖注射液、日局生理食塩液又はアミノ酸製剤等の補液に溶解し、30分～1時間かけて投与する。

〔筋肉内注射〕

通常成人には、クリンダマイシンとして 1日 600～1,200mg（力価）を 2～4回に分けて筋肉内注射する。

なお、症状により適宜増減する。

設定根拠

本剤の成人における用法・用量については、以下のように考える。

重篤な口腔顔面・歯性感染症に対して海外の教科書では 600mg 静注 6時間毎であり、国内の成書における口腔感染症に対する治療は、1回 0.6～1.2g、1日 2回点滴静注である。海外添付文書における歯科領域の用法・用量は 1日 600mg～2700mg、1日 2～4回に分けて点滴静注が推奨されている。

本邦における文献報告より、歯科・顎・口腔領域の重症感染症成人患者に対して、本剤 1日あたり 600～2400mg を点滴静注又は静脈内投与した際、有効性が確認されており、また、安全性にも大きな問題はないことが確認されている。さらに、「1日 600～1200mg（最大 2400mg）を 1日 2～4回」との用法・用量は既承認の用法・用量と同一であり、敗血症等の重症感染症に対して既に使用されていることから、安全性で懸念される点はないと考える。

顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎を有する成人患者に対して CLDM 注射剤が筋肉内投与された報告はないものの、静脈内投与時の有効性に基づき、PK-PD の観点から、筋肉内投与時の有効性は以下のとおり担保可能であると考えられる。CLDM では血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）/MIC 又は time above MIC が抗菌作用の指標とされている。CLDM 600mg を健康成人に対して筋肉内投与した際と静脈内投与した際の AUC の平均はそれぞれ 24.5 及び 23.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であることから、筋肉内投与時と静脈内投与時とで得られる AUC/MIC は同程度であると考えられる。また、筋肉内投与後 2時間までの血清中 CLDM 濃度は静脈内投与時を下回るものの、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎の原因菌に対する CLDM の MIC₉₀ (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下) を十分に上回るため、投与経路の違いは time above MIC に影響を及ぼさないと考えられる。したがって、既承認の用法・用量において CLDM 注射剤を筋肉内投与した際においても静脈内投与時と同様の有効性が期待できると考えられる。また、これまでに実施された臨床試験及び製造販売後の情報より、筋肉内投与時の安全性について特に懸念される報告はされていない。

以上から、成人における顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎に対する本剤の用法・用量として、「1日 600～1200mg（最大 2400mg）を 2～4回に分けて点滴静注」、及び「1日 600～1200mg を 2～4回に分けて筋肉内注射」と設定することは妥当であると考えられる。

本剤の小児における用法・用量については、以下のように考える。

海外において実施された、歯原性急性顔面蜂巣炎を有する小児を対象とした無作為化比較試験において、CLDM 注射剤が既承認の用法・用量と同じ用法・用量にて投与され、全例で

症状の改善が確認され、重大な有害事象も報告されていない。また、本邦における文献報告においても、歯科・顎・口腔領域の重症感染症患児に対して本剤を既承認の用法・用量と同じ用法・用量にて投与した際、高い有効性を示し、安全性にも問題がないことが確認されている。

以上から、小児における顎骨周辺の蜂巣炎及び顎炎に対する本剤の用法・用量として、「1日 15～25mg（力価）/kg [最大 40mg（力価）/kg] を 3～4 回に分けて点滴静注」と設定することは妥当であると考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容に関する国内外のエビデンス及び臨床使用実態は十分であり、不足している点はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 文献1 Flynn TR, Shanti RM, Hayes C. Severe odontogenic infections, part 2: prospective outcomes study. J Oral Maxillofac Surg 2006;64:1104-13.
- 文献2 Rush DE, Abdel-Haq N, Zhu JF, et al. Clindamycin versus Unasyn in the treatment of facial cellulitis of odontogenic origin in children. Clinical Pediatrics 2007;46(2):154-9.
- 文献3 川田 晃弘、崎浜 教之、大里 康雄、他. 頸部蜂窩織炎の形で発症した劇症型 A 群溶連菌感染症の 1 例. 日耳鼻 2005;108:810-3.
- 文献4 水谷 太尊、上滝 俊彦、山口 晃、他. 青年女性にみられたガス産生性頸部蜂窩織炎の 1 例. 歯学 2000;88(1):320-3.
- 文献5 斎木 康正、中川 清昌、熊谷 茂宏、他. リン酸クリンダマイシンとセフトラジジム併

- 用療法を施行し著効を示した急性歯性感染症の2例. 歯薬療法 1994;13(1):16-21.
- 文献6 金川 昭啓、上村 俊介. 重篤な歯性感染症の1例. 口科誌 1993;42(2):341-4.
- 文献7 草間 幹夫、山中学、野口 忠秀、他. 顎下部ガス産生性蜂窩織炎の1例. 栃木県歯科医学会誌 2007;59:57-9.
- 文献8 出原 絵里、藤原 成祥、佐藤 春樹、他. 顎顔面ガス産生感染症の4例. 愛院大歯誌 2008;46(2):177-86.
- 文献9 藤井 仁、鈴木 慎太郎、古山 令子、他. 抜歯後感染によりガス産生性深頸部感染症を発症した1例. 愛知学院大学歯学会誌 2012;50(1):27-34.
- 文献10 土屋 欣之、野口 忠秀、篠崎 泰久、他. 歯性感染症によるガス壊疽を伴った眼窩内膿瘍の1例. 日本口腔外科学会雑誌 2012;58(2):67-71.
- 文献11 永尾 史徳、村木 祐孝、西山 祐生、他. 上顎癌治療による慢性放射線性骨髄炎の急性転化によりDICを発症した1例. 日本口腔診断学会雑誌 2012;25(1):49-54.
- 文献12 井上 裕美子、横江 義彦. 歯性感染症により側頭筋間隙および咀嚼筋間隙膿瘍を発症した1例. 日本口腔診断学会雑誌 2012;25(1):38-42.
- 文献13 田部 士郎、村木 祐孝、永尾 史徳、他. ステロイド薬服用関節リウマチ患者に発症した重症顔面蜂窩織炎の3例. 日本口腔診断学会雑誌 2010;23(2):274-82.
- 文献14 外丸 雅晴、茂木 健司、根岸 明秀、他. 糖尿病性腎症を有する患者に生じた歯性感染症に由来するガス壊疽の1例. 日本口腔外科学会雑誌 2008;54(3):145-9.
- 文献15 山中 清孝、原岡 剛一、元村 尚嗣、他. 歯性感染より生じた咀嚼筋間隙膿瘍の1例. 日本形成外科学会誌 2007;27:706-9.
- 文献16 鹿嶋 光司、黒川 英雄、高森 晃一、他. 集中治療で救命し得た智歯周囲炎に起因する顔面頸部蜂窩炎・縦隔炎・両側膿胸の1例. 日本口腔外科学会雑誌 2007;53(7):420-4.
- 文献17 長島 弘征、浅田 洸一、山本 英雄、他. 放線菌感染が疑われた下顎骨骨髄炎の2例. 歯科薬物療法 2006;25(2):47-52.
- 文献18 荒木 博三、栗山 智有、中川 清昌、他. β -ラクタマーゼ産生菌が重症化、難治化に関与したと考えられる顎骨骨髄炎の2例. 日本口腔外科学会雑誌 2001;47(4):262-5.
- 文献19 金子 茂、中村 昭一、大矢 亮一、他. 歯性感染から生じた頸部壊死性筋膜炎の2例. Hosp. Dent. (Tokyo) 1998;10(2):49-54.
- 文献20 長田 奈津紀、佐野 和生、池田 久住、他. 重篤な経過をたどった歯性感染症の3例. 日本口腔外科学会雑誌 1999;45(8):518-20.
- 文献21 佐塚 太一郎、内藤 克美、橋本 賢二. 脳膿瘍を併発したと考えられる頬部蜂窩織炎の1例. 日本口腔外科学会雑誌 1999;45(2):122-4.
- 文献22 花田 泰宜、梅田 正博、中谷 徹、他. 歯性感染症に起因するガス産生性蜂窩織炎の2症例. 日本口腔科学会雑誌 1998;47(1):89-94.
- 文献23 Sakamoto H, Naito H, Aoki T, et al. Necrotizing fasciitis of the neck due to an odontogenic

- infection: A case report. *Journal of Infection and Chemotherapy* 1996;2:290-3.
- 文献 24 藤田 善教、菅田 辰海、明見 能成、他. 縦隔に波及した歯性頸部蜂窩織炎の 2 例. *日本口腔外科学会雑誌* 1998;44(6):586-8.
- 文献 25 高畑 智文、中島 純子、羽田 朱里、他. 下顎骨骨髓炎より生じたと疑われた脳膿瘍の 1 例. *日本口腔診断学会雑誌* 2010;23(1):98-102.
- 文献 26 金沢 弘美、合津 和央、寺田 寿美子、他. 高齢者における自覚症状の乏しい深頸部膿瘍の 1 例. *埼玉県医学会雑誌* 2005;40(2):231-4.
- 文献 27 松岡 映子、大西 徹郎、前田 有美、他. 歯性感染が中頭蓋底部に波及したと思われた 1 例. *大阪大学歯学雑誌* 2002;46(2):100-3.
- 文献 28 物部 寛子、籠谷 領二、戸島 均. 敗血症を伴った側頭下窩ガス壊疽例. *耳鼻咽喉科臨床* 2008;101(10):781-4.
- 文献 29 長谷川 博、鹿野 真人、菅野 寿、他. 歯性感染症に起因した非クロストリジウム性ガス壊疽の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 1999;45(5):351-3.
- 文献 30 松田 耕策、越後 成志、菊池 淳一. 抜歯後感染に起因した頭頸部ガス壊疽の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 1997;46(4):409-13.
- 文献 31 市川 和夫、佐藤 吉彦、鈴木 悟、他. 歯性感染症から急性化膿性縦隔炎に進展した糖尿病の 1 例. *糖尿病* 1997;40(8):557-62.
- 文献 32 立石 晃、天野 裕治、相田 高幸、他. 敗血症を併発した歯性感染症による非クロストリジウム性頭頸部ガス壊疽の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 2002;48(8):423-6.
- 文献 33 谷 和俊、西村 泰一、藤盛 真樹、他. 乳癌患者に発症した顔面部ガス壊疽の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 2011;57(11):591-5.
- 文献 34 平岡 慎一郎、伊藤 章、木全 正彰、他. 下顎打撲を契機に発症した急性化膿性顎関節炎の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 2011;57(11):596-600.
- 文献 35 荒木 真美佳、福喜多 晃平、福家 智仁、他. 抜歯後の頸部・縦隔ガス壊疽例. *耳鼻咽喉科臨床* 2011;104(7):523-9.
- 文献 36 吉田 陽一、角田 隆規、佐藤 誠宏、他. 下顎智歯周囲炎により頸部壊死性筋膜炎を引き起こした 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 2000;46(3):178-80.
- 文献 37 寶地 信介、得居 直公、宇高 毅、他. 顎下部膿瘍に進展した慢性硬化性下顎骨骨髓炎の 1 例. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2005;77(12):943-6.
- 文献 38 廣瀬 暁子、岡田 洋右、神田 加壽子、他. 抜歯後に重症の非クロストリジウム性頸部壊死性筋膜炎を来した 2 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 2003;46(10):807-11.
- 文献 39 亀井 慶子、茂木 健司、根岸 明秀、他. 急性化膿性顎関節炎の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 2003;49(2):126-9.
- 文献 40 高岡 一樹、岸本 裕充、森寺 邦康、他. 抗菌薬の投与制限を要した頬部・側頭部壊死性筋膜炎の 2 例—肝硬変合併例と慢性腎不全合併例—. *日本口腔外科学会雑誌* 2002;48(6):330-3.
- 文献 41 伊藤 聡、細田 超、金村 弘成、他. 下顎智歯周囲炎から発症した頸部壊死性筋

- 膜炎の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 2002;48(4):221-4.
- 文献 42 牛尾 宗貴、沖田 渉、佐々木 徹、他. 頭頸部における重症深部感染症の 2 症例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2000;72(13):903-8.
- 文献 43 百瀬 東子、上村 隆雄、白木 直也、他. ガス産生頸部蜂窩織炎が縦隔に進展した 1 例. 耳鼻咽喉科臨床 2000;補冊 104:101-5.
- 文献 44 泉谷 敦子、吉田 正己、渡邊 章子、他. 智歯周囲炎から続発した頸部・縦隔ガス壊疽の 1 例. 皮膚 1998;40(3):283-7.
- 文献 45 松本 理佐、塩盛 輝夫、花栗 誠、他. 重症化した Ludwig アンギーナの 1 症例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2011;83(6):415-8.
- 文献 46 木村 寛. *Actinomyces naeslundii* による頸部放線菌症の 1 例. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2011;114:620-3.
- 文献 47 内山 公男、磯畑 祐司、斉藤 義章、他. 腎透析患者に発生した重篤な菌性感染症の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 1993;42(3):558-61.
- 文献 48 岡本 茉莉子、久保井 敬之、大日向 由光、他. 深頸部蜂窩織炎例. 耳鼻咽喉科臨床 1997;90(2):209-14.
- 文献 49 藤倉 輝道、秋元 利香、馬場 俊吉. 深頸部感染症の 5 症例. 耳鼻咽喉科展望 1997;40(2):180-5.
- 文献 50 小林 吉史、亀山 忠光、中村 芳明、他. 頸部に発生したガス壊疽. 日本口腔外科学会雑誌 1997;43(8):634-6.
- 文献 51 深川 智恵、古土井 春吾、高橋 英哲、他. 顎下部膿瘍から Lemierre 症候群に至ったと考えられた 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 2010;56(10):605-8.
- 文献 52 桐澤 知子、藤澤 徹、川上 剛史、他. ビスフォスフォネート系製剤服用患者に生じた病的下顎骨骨折に対して低出力超音波治療を行った 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 2010;56(10):586-90.
- 文献 53 有家 巧. 気管切開を要した重症菌性感染症の 1 例. 大阪府歯科医師会雑誌 2008;(698):16-7.
- 文献 54 田中 宏明、小原 真美、高田 健治、他. 慢性辺縁性歯周炎にて抜歯後に非クロストリジウム性ガス産生蜂窩織炎を合併した血液透析患者の 1 例. 透析会誌 2008;41(6):395-400.
- 文献 55 信田 普崇、伊藤 悠、宮本 謙. 菌性感染症により側頭部、頬部膿瘍を発症した 1 例. 岐阜県立下呂温泉病院・下呂温泉病院年報 2006;33:22-5.
- 文献 56 浅田 洸一、臼井 弘幸、中山 礼子、他. 膿瘍形成を認めた下顎骨 Garre 骨髄炎の 1 例. 歯科薬物療法 2007;26(2):61-7.
- 文献 57 横山 俊之、市場 尚文、小倉 威郎、他. *Moraxella catarrhalis* による急性上顎骨骨髄炎の 1 幼児例. 小児内科 1996;28(9):1315-9.
- 文献 58 江口 美香、高橋 喜浩、松原 祐介、他. 小児の頸部蜂窩織炎の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 2006;52(Suppl.):174.

- 文献 59 田畑雅士、大崎雅義、杉原一正、他. 深頸部ガス産生性蜂窩織炎の 1 症例. 日本口腔科学会雑誌 1996;45(2):179-83.
- 文献 60 斎藤伸治、多米淳、田島敏広、他. 乳児上顎骨髄炎 3 例の臨床的検討. 臨床小児医学 1990;38(5):241-6.
- 文献 61 石川祥一朗、平井康太、高橋美穂、他. 口腔底部の外傷による Ludwig's angina の 1 例. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2012;23(1):3-7.
- 文献 62 文珠正大、秋定健、栗飯原輝人、他. 頸部外切開を要した小児深頸部膿瘍例. 耳鼻咽喉科臨床 2009;102(9):787-91.
- 文献 63 藤川恵美、唐木將行、小林隆一、他. 咽頭外傷により蜂窩織炎に至った 1 例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2001;73(11):779-82.
- 文献 64 平田修、藤田直人、浜本和子、他. 小児咽後膿瘍の 4 例. 小児科臨床 2006;59(11):2315-21.
- 文献 65 工藤典代、有本友季子. 歯ブラシによる小児の口腔・咽頭外傷. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2006;78(8):551-3.
- 文献 66 畑中幸子、石丸正、渋谷和郎、他. 小児口腔外傷の 2 例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2001;73(7):469-71.
- 文献 67 上田大、信原健二、安田繁伸、他. 小児の頸部膿瘍 5 症例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2002;74(3):201-5.
- 文献 68 金子 明寛. 委託研究 平成 18 年度委託研究課題 1. 縁下歯石除去時の抗菌薬使用のガイドライン. 日本歯科医学会誌 2008;27:25-9.
- 文献 69 金子 明寛、山根 伸夫、渡辺 大介、他. 誤嚥性肺炎の起炎菌として高頻度に分離される口腔内細菌の薬剤感受性. 日本化学療法学会雑誌 2007;55(5):378-81.
- 文献 70 Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. Oral Microbiology Immunology 2007;22:285-8.
- 文献 71 Chow AW. 60 - Infections of the Oral Cavity, Neck, and Head, Clinical Manifestations and Management, Orofacial odontogenic infections. In: Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 855-71.
- 文献 72 Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011(41ed.) 2011:43-7.
- 文献 73 西條 英人. 第 26 章 歯科・口腔外科疾患、口腔感染症と他臓器への影響. 今日の治療指針 2011 年版.
- 文献 74 日本化学療法学会、日本嫌気性菌感染症研究会. 10 歯科・口腔領域感染症. In:嫌気性菌感染症 診断・治療ガイドライン 2007. 東京 協和企画 2007:150-4.
- 文献 75 日本感染症学会、日本化学療法学会. II-14. 歯科・口腔外科感染症、V-2. 抗菌薬の効能・効果に関する疾患名対応表. In:抗菌薬使用のガイドライン. 東京 協和企画 2005:213-6, 261-3.

