

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-73
	成分名 (一般名)	注射液：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
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1回 600mg 1日 4回
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェ	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

<p>ックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>開口が可能で、嚥下痛が少なく経口摂取が可能な中等度の顎炎患者の場合には、経口抗菌薬が適応となりますが、急性炎症症状が著しく、開口障害および嚥下困難を伴い注射用抗菌薬が適応となる重症の顎炎、蜂巣炎患者では、通常入院加療が望ましいとされています。一方で、口腔内は局所処置が行いやすく、適切な外科処置により菌数を減らし抗菌化学療法を併用することによって、菌性感染症のほとんどは軽快するとされています。</p> <p>以上のことから、適応疾病の重篤性はウに該当すると考えます。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>クリンダマイシンは経口剤において、顎骨周辺の蜂巣炎および顎炎を適応症として承認されており、顎骨周辺の蜂巣炎およ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本邦における有用性が期待できる。また、国内外の教科書において、クリンダマイシンリン酸エステル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。</p> <p>以上のことから、医療上の有用性はウに該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>					
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>					
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>					
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="505 1682 730 1765">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="730 1682 1394 1765">Cleocin Phosphate (Pfizer)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="505 1765 730 2020">効能・効果</td> <td data-bbox="730 1765 1394 2020"> <p>本剤に感性の嫌気性菌による重症感染症の治療</p> <p>本剤に感性のストレプトコッカス、肺炎球菌および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、あるいは、ペニシリンが適さないと医師が判断</p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Cleocin Phosphate (Pfizer)	効能・効果	<p>本剤に感性の嫌気性菌による重症感染症の治療</p> <p>本剤に感性のストレプトコッカス、肺炎球菌および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、あるいは、ペニシリンが適さないと医師が判断</p>
販売名 (企業名)	Cleocin Phosphate (Pfizer)					
効能・効果	<p>本剤に感性の嫌気性菌による重症感染症の治療</p> <p>本剤に感性のストレプトコッカス、肺炎球菌および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、あるいは、ペニシリンが適さないと医師が判断</p>					

		<p>した患者に使用するためとっておくこと。</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、クリンダマイシン使用前に医師は感染症の特徴及びその他毒性が少ない薬剤などの使用を検討すること。</p> <p>本剤の使用にあつたては、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</p> <p>下気道感染症：嫌気性菌、肺炎球菌、その他連鎖球菌（<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：化膿性連鎖球菌、黄色ブドウ球菌及び嫌気性菌</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、連鎖球菌（<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およ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もしくは強く疑われる場合にのみ使用すること。原因菌に関する情報が得られている場合は、抗菌薬の選択もしく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、疫学情報およ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： 非経口（筋肉内または静脈内）：好気性グラム陽性球菌およびより感受性の強い嫌気性菌（一般に <i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Peptococcus</i> 属、<i>Clostridium perfringens</i> を除く <i>Clostridium</i> 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 または 4 回に分けて投与すること。</p> <p>より重症の感染症、特に <i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Peptococcus</i> 属、<i>Clostridium perfringens</i> を除く <i>Clostridium</i> 属による感染が確定または推定されるものに対して、1日 1200-2700 mg を 2、3 または 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。 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> <table border="1" data-bbox="742 1377 1332 1724"> <thead> <tr> <th>血清中クリンダマイシン濃度</th> <th>急速静注時の速度</th> <th>持続静注時の速度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 mcg/mL 超</td> <td>10 mg/分 30 分間</td> <td>0.75 mg/分</td> </tr> <tr> <td>5 mcg/mL 超</td> <td>15 mg/分 30 分間</td> <td>1.00 mg/分</td> </tr> <tr> <td>6 mcg/mL 超</td> <td>20 mg/分 30 分間</td> <td>1.25 mg/分</td> </tr> </tbody> </table> <p>新生児（生後 1 ヶ月未満）：1日 15-20 mg/kg を 3 または 4 回に分けて投与すること。低体重の未熟児については、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</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 mcg/mL 超	10 mg/分 30 分間	0.75 mg/分	5 mcg/mL 超	15 mg/分 30 分間	1.00 mg/分	6 mcg/mL 超	20 mg/分 30 分間	1.25 mg/分
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 mcg/mL 超	10 mg/分 30 分間	0.75 mg/分													
5 mcg/mL 超	15 mg/分 30 分間	1.00 mg/分													
6 mcg/mL 超	20 mg/分 30 分間	1.25 mg/分													

		<p>内または静脈内)</p> <p>用法・用量：1日 20-40 mg/kg を3または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) または 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>
	備考	
英国	販売名（企業名）	Dalacin C Phosphate Sterile Solution (Pharmacia Ltd)
	効能・効果	<p>抗菌薬</p> <p>本剤に感性的のグラム陽性菌による重症感染症：スタフィロコッカス（ペニシリナーゼ産生および非産生）、ストレプトコッカス（<i>S. faecalis</i> を除く）、肺炎球菌</p> <p>本剤に感性的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、有効域に達する濃度まで血液脳関門を透過することはできない。</p>
	用法・用量	<p>非経口（筋肉内または静脈内）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：</p> <p>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または、</p>

		<p>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。</p> <p>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、分布および代謝、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>肝または腎障害患者 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="742 1758 1165 1982"> <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															
	備考																

	独国	販売名（企業名）	Sobelin Solubile（Pharmacia GmbH）
		効能・効果	<p>クリンダマイシンに感性の菌種による急性および慢性感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> －骨および関節感染症 －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 －骨盤内および腹部の感染症 －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
		用法・用量	<p><u>成人および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>成人および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、感染部位およ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 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、用量を減量または、投与間隔をあける必要がある。</p> <p>腎障害患者 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、重度の腎障害または無尿症の場合は、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、用量を減量または、投与間</p>

		<p>隔を8または12時間まであける必要がある。</p> <p>透析患者 クリンダマイシンは血液透析されない。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 本剤は筋注また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。 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。 点滴静注するまえに、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>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	Dalacin (Pfizer Holding France)
	効能・効果	<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およ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>本剤に感性的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的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まで血液脳関門を透過しないため、髄膜の感染症は使用しない。</p> <p>予防 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 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</p>

		<p>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>
	用法・用量	<p>感染症の治療</p> <p>－成人：1日 600～2400 mg を 2、3、または 4 回に分け投与すること。</p> <p>－小児：1日 15～40 mg を 3 または 4 回に分け投与すること。</p> <p>予防</p> <p>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>
	備考	
加国	販売名（企業名）	Dalacin C Phosphate (Pfizer Canada Inc)
	効能・効果	<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、レンサ球菌および肺炎球菌）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または、耐性菌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）、本剤を選択する前に、医師は感染症の特徴およ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感染による重症感染</p>

			<p>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、黄色ブドウ球菌およ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：嫌気性菌またはクラミジアトラコマチ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）及び本剤に感性的嫌気性菌であり、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>骨および関節の感染症：黄色ブドウ球菌およ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カリニ肺炎：既存療法に不耐容または耐性の患者に対し、プリマキンと併用する。</p> <p>本剤は、脳脊髄液まで浸透しないため髄膜炎の治療の適応は有していない。</p> <p>原因菌の同定および感受性の確認をおこなうこと。</p> <p>必要に応じ手術およびドレナージを抗菌薬治療と併用すること。</p>
		用法・用量	本剤投与中に下痢の症状が発現した場合は、投

			<p>与を中止すること。</p> <p>用量および投与経路は感染の重症度、患者の状態およ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（筋肉内または静脈内）： 腹腔内、女性骨盤内およびその他複雑性または重症感染症に対し、通常成人には、2400～2700 mg を 2、3、または 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 または 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> <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。</p> <p>AIDS 患者におけるニューモシスチスカリニ肺炎 本剤 600～900 mg を 6 時間ごとまたは 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。もしくは、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、プリマキンおよび／または本剤の減量を検討すること。</p> <p>生後 1 ヶ月以上の小児（筋肉内または静脈内）： 1 日 20～40 mg/kg を 3 または 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。</p>
--	--	--	--

		<p>生後 1 ヶ月未満の新生児（筋肉内または静脈内）：</p> <p>1 日 10～20 mg/kg を 3 または 4 回に分けて投与すること。低体重の早産時については、さらに低い用量が適切と考える。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>年齢(日齢)</th> <th>用量</th> <th>経路</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><2 kg</td> <td>0～7</td> <td>5 mg/kg q12h</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td><2 kg</td> <td>8～30</td> <td>5 mg/kg q8h</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 kg</td> <td>0～7</td> <td>5 mg/kg q8h</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 kg</td> <td>8～30</td> <td>5 mg/kg q6h</td> <td>IV</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>1200 mg 以上を 1 時間で点滴静注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、継続して点滴静注を行うこともできる。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血清中クリンダマイシン濃度</th> <th>急速静注時の速度</th> <th>継続静注時の速度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 mcg/mL 以上</td> <td>10 mg/分 30 分間</td> <td>0.75 mg/分</td> </tr> <tr> <td>5 mcg/mL 以上</td> <td>15 mg/分 30 分間</td> <td>1.00 mg/分</td> </tr> <tr> <td>6 mcg/mL 以上</td> <td>20 mg/分 30 分間</td> <td>1.25 mg/分</td> </tr> </tbody> </table> <p>高齢者 クリンダマイシンを経口投与また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>	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	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 mcg/mL 以上	10 mg/分 30 分間	0.75 mg/分	5 mcg/mL 以上	15 mg/分 30 分間	1.00 mg/分	6 mcg/mL 以上	20 mg/分 30 分間	1.25 mg/分
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																															
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 mcg/mL 以上	10 mg/分 30 分間	0.75 mg/分																																
5 mcg/mL 以上	15 mg/分 30 分間	1.00 mg/分																																
6 mcg/mL 以上	20 mg/分 30 分間	1.25 mg/分																																
	備考																																	
豪州	販売名（企業名）	Dalacin C Phosphate (Pfizer Australia Pty Ltd)																																
	効能・効果	本剤に感性的の嫌気性菌による重症感染症																																

			<p>本剤に感性的のレンサ球菌、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または、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＞）および女性骨盤ならびに子宮内膜などの生殖管感染症、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 本剤に感性的の菌種による慢性骨および関節の感染症に対する手術の補助療法</p> <p>適切な手術を抗菌治療と併用して実施すること。原因菌の同定および感受性の確認を行うこと。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>用量および投与経路は感染の重症度、患者の状態および原因菌の感受性により判断すること。 成人（筋肉内または静脈内）： 腹腔内、女性骨盤内およびその他複雑性または重症な感染症に対し、通常成人には、1200～2700 mg を 2、3、または 4 回に分けて投与する。 1 日 4800 mg まで有効に使用できる。複雑でな</p>

		<p>い感染症に対しては、より低い用量、1日 600～1200 mg を 3 または 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（筋肉内または静脈内） 重症感染症 15～25 mg/kg/日 3 または 4 回に分割 より重症な感染症 25～40 mg/kg/日 3 または 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、また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>																		
	備考																			
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="405 1469 1380 2004"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">英国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライン名		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		ガイドラインの根拠論文		備考		英国	ガイドライン名		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）																			
米国	ガイドライン名																			
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）																			
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）																			
	ガイドラインの根拠論文																			
	備考																			
英国	ガイドライン名																			
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）																			

		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連 のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連 のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連 のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連 のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連 のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<海外における臨床試験等>

データベース： Medline (Ovid 版) 1946-present & In-Process.

検索式：

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

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

検索時期：2011年11月22日.

検索結果：歯科・口腔外科領域において、クリンダマイシンリン酸エステル（注射剤）で治療した無作為化比較対験の論文は見出し得なかった。経口クリンダマイシンで治療した無作為化比較試験3報，PK/PD試験1報，および注射用クリンダマイシン使用した症例報告1報を選定した。

海外における臨床試験の概要

経口クリンダマイシンを投与して歯科口腔外科領域の感染症を治療した無作為化比較試験成績の論文は3報あった^{企業-1, -2, -3}。本経口剤は歯性感染症に使用され，原因菌は嫌気性菌，および嫌気性菌と好気性菌の混合感染であった。クリンダマイシン投与群の細菌学的効果（著効+有効）は100%であり，その副作用は *Clostridium difficile* 関連の下痢を含めた胃腸障害であった（表1）。

口腔顔面および歯性感染症領域における各種抗菌薬の治療効果を薬物動態/薬力学的作用により評価した。経口クリンダマイシンと各種経口抗菌薬（β-ラクタム系薬，マクロライド系薬，フルオロキノロン系薬，ニトロイミダゾール系薬，テトラサイクリン系薬）とを比較ところ，歯性感染症から分離された細菌に対してクリンダマイシンは amoxicillin/clavulanic acid とともに十分な効果を示した^{企業-4}。

重症歯性感染症（膿瘍形成）で penicillin アレルギーを示す患者に対して，クリンダマイシン（900 mg 8時間毎 静脈内投与）が使用された^{企業-5}。

表 1. 歯科口腔外科領域の感染症に対するクリンダマイシンの治療^{企業-1,2,3}。

文献番号, (発行年), 研究の種類	対象疾患, 例数, 原因菌	用法・用量, 対照薬	有効性評価	安全性評価
企業 1. (1992), 無作為化対照試験	急性口腔顔面感染症, 成人 60 例 (各群 30 例) (20-70 歳), 嫌気性菌, 好気性菌, 混合感染	CLDM: 150 mg, 6 時間毎, 7 日間 po. 対照薬: PCV	臨床効果: CLDM 群の疼痛, 腫脹, 発熱は PCV 群に比べて短期間であった (両群間に有意差なし).	安全性: CLDM 群では中等度~重度の胃腸不快感 6 例, <i>Clostridium difficile</i> 関連の下痢が 1 例認められた.
企業 2. (1990), 無作為化二重盲検比較試験	急性口腔顔面膿瘍を伴う歯性感染症, 成人 106 例 (14-70 歳), 嫌気性菌, 好気性菌, 混合感染	CLDM: 150 mg, 1 日 4 回, 7 日間 po. 対照薬: ABPC	細菌学的効果: CLDM 群では有効 36/52 例 (69%), 改善: 16/52 例 (31%), ABPC 群では有効 42/54 例 (78%), 改善 11/54 例 (20%), 無効 1/54 例であった.	安全性: CLDM 群では副作用なし.
企業 3. (1988), プロスペクティブ	中等度~重度の歯性感染症, 成人 55 例, 嫌気性	CLDM: 150 mg, 1 日 4 回, 7 日間	臨床効果: CLDM 群では有効 23/28 例 (82%), 改善: 5/28 例 (18%), PCV	安全性: 下痢が CLDM 群 2 例, PCV 群 1 例を認め, 治療を中止した. CLDM

イブ二重盲検 試験	菌, 好気性菌, 混合感染	po. 対照薬: PCV	群では有効 22/27 例 (81%), 改善 5/27 例 (19%)であった.	群に <i>Clostridium difficile</i> 関連の下痢が1例認めら れたが, 治療により消 退.
--------------	------------------	--------------------	---	---

CLDM:clindamycin, ABPC:ampicillin, PCV:phenoxymethylpenicillin, po:経口投与

<国内における臨床試験等, 公表文献>

データベース: 医中誌 Web (検索対象: 1983 年以降)

検索式: #1 ((Clindamycin/TH or ダラシン/AL) or (Clindamycin/TH or clindamycin/AL)) and
((蜂窩織炎/TH or 蜂巣炎/AL) or 顎炎/AL or (病巣感染-菌性/TH or 菌性感染
症/AL) or (口/TH or 口腔/AL) and (顎/TH or 顎/AL))

#2 (#4) and (PT=症例報告, 原著論文)

検索時期: 2011 年 11 月 22 日.

検索結果: 45 報が検索された。歯科口腔外科領域における顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎関連の
無作為化比較試験の論文は見出し得なかったが, 成人の症例報告 11 報を選定し
た(小児科, 眼科領域の論文, 総説・解説などは除いた)。

なお, 医中誌データベースには 1983 年以前の文献が含まれていないこと,
クリンダマイシンはこれ以前に開発されたため, 弊社のデータベースにおいて
検索した。顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎関連の感染症に対して, 経ロクリンダマイ
シンにより治療した臨床試験の 4 報, リン酸クリンダマイシンの PK/PD を含む
臨床試験の 2 報を選定した。

国内における臨床試験の概要

歯科口腔外科領域における経ロクリンダマイシンの基礎実験, 吸収・排泄・代謝・組
織内濃度, 臨床効果(頬部蜂窩織炎, 口腔底蜂窩織炎, 顎骨骨髓炎, 顎骨骨膜炎など)
について有効性と安全性が示され^{企業 6,7,8,9}, 本邦では経ロクリンダマイシンは歯科領域
の適応があり処方されている。

リン酸クリンダマイシンについて, 歯科口腔外科領域では頸部・顎口腔領域蜂窩織炎,
ガス産生性顔面・深頸部膿瘍, 重篤な菌性感染症, 化膿性顎性関節炎で本剤の使用経験
が報告されている(表 2)^{企業 12~18, 要望 1~5}。これら歯科口腔外科領域の感染症は口腔内
嫌気性菌, 好気性菌との複数混合感染であり, 他の抗生剤(表 2. 脚注参照: ピペラシ
ンナトリウム, アンピシリン, ホスホマイシンなど)と併用投与された。リン酸クリン
ダマイシンの吸収・排泄・代謝・組織内濃度についての報告は 2 報あり^{企業 10,11}, 本剤を
600 mg/60min 点滴静脈内投与した場合, 投与開始後 1 時間で最高値 11.9 μ g/mL を示
した^{企業 10}。

兼子ら(1985)^{企業 18}は口腔外科領域感染症に対するリン酸クリンダマイシンの臨床
的検討を行った。対象症例は 15 例(内訳: 顎骨炎 12 例, 智歯周囲炎 2 例, 口腔底蜂窩
織炎 1 例)であった。リン酸クリンダマイシンの投与は 1 日 1 回
1,200 mg 3~7 日間の点滴静注で, 原則として他の抗生剤, 消炎剤は使用しなかった。
その結果; ①細菌学的検査: 12 例中 10 例の検出株数は 20 株(好気性菌 55%, 嫌気性
菌 45%)であった。②臨床効果: 著効 5 例, 有効 9 例, 無効 1 例で有効率 93%であった。

③副作用は下痢 1 例であった。

表 2. 顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎患者に対してクリンダマイシンを使用した
症例報告^{企業 12-18, 要望 1-5}

文献 (発行年)	対象疾患・原因菌	併用薬, 用法・用量	有効性 評価	安全性 評価
企業 12 (2005), 症例報告	頸部蜂窩織炎(劇症型 A 群溶連 菌感染症), 55 歳, 男性	PIPC, CLDM: 1,200 mg/ 日, ABPC	退院, 再発の兆 候なし	記載なし
企業 13 (2000), 症例報告	(ガス産生を伴う)口底頸部蜂 窩織炎, 28 歳, 女性. 好気性菌, 嫌気性菌	ABPC, CLDM: 2,400 mg/日など	退院	記載なし
企業 14 (1994), 症例報告	左側下顎側切歯根尖性歯周炎 による急性オトガイ部脳瘍, 28 歳, 男性. 口腔内嫌気性菌感染	CLDM: 1,800 mg/日, CAZ, 混合併用	改善, 経過良好	記載なし
	右側下顎第 2 大臼歯辺縁辺縁性 歯周炎による急性頬部膿瘍, 36 歳, 男性. 口腔内嫌気性菌感染	CLDM: 1,200 mg/日, CAZ, 点滴静注	経過良好, 退院	記載なし
企業 15 (1993), 症例報告	右側頬部口底蜂窩織炎, 58 歳, 女性. 嫌気性菌, 複数菌感染	FOM, ラタモキセフ, CLDM: 600 mg/日, ベ ニロン [®]	退院	記載なし
企業 16 (2007), 症例報告	非クロストリジウム性ガス産 生性蜂窩織炎, 92 歳, 女性.	IPM/CS と CLDM の併 用投与	入院 31 日目に 軽快退院	記載なし
企業 17 (2008), 症例報告	頬部ガス産生蜂窩織炎, 26~77 歳, 男性 3 例, 女性 1 例. 嫌気性菌(グラム陰性桿菌およ びグラム陽性桿菌)	IPM/CS+CLDM (3 例), PCG+AMK+CLDM (1 例)	経過良好, 退院	記載なし
企業 18 (1985) 臨床的検討	顎骨炎 12 例, 智歯周囲炎 2 例, 口腔底蜂窩織炎 1 例, 好気性菌 55%, 嫌気性菌 45%	CLDM-P 1 日 1 回 1,200 mg, 3~7 日間, 点滴静 注	臨床効果: 著効 5 例, 有効 9 例, 無効 1 例; 有効 率 93%	下痢 1 例
要望 1 (2010), 症例報告	顎下部膿瘍からの Lemierre 症 候群, 78 歳, 女性. <i>Hafnia alvei</i> 検出	SBT/ABPC, CPFEX, CLDM: 1.8 g/日	顎下部腫脹は 徐々に消退	記載なし
要望 2 (2010), 症例報告	顎下部蜂窩織炎, 智歯周囲炎お よび下顎骨骨髓炎(病的下顎骨 折), 58 歳, 女性	CLDM 600 mg, IPM/CS 1 日 2 回	頬部・顎下部腫 脹軽減, 軽快退 院	記載なし
要望 3 (2008), 症例報告	口腔底および頸部蜂窩織炎(糖 尿病性腎障害, 高血圧症), 35 歳, 男性. グラム陰性桿菌およ び連鎖球菌の混合感染	フルマリン(フロモキ セフナトリウム), CLDM: 1.2 g/日	約 1 ヶ月で消炎	記載なし

要望 4 (2008), 症例報告	非クロストリジウム性ガス産 生蜂窩織炎, 72 歳, 男性	ABPC/SBT, CLDM : 1,200 mg/日	抜歯・腐骨除去 術を施行. 顎 部・顎下部の腫 脹が改善	記載なし
要望 5 (2006), 症例報告	歯周炎, 左側側頭部膿瘍、左側 頬部膿瘍, 76 歳, 男性	CMZ, CLDM-P : 1,200 mg/日 (点滴), CAM	経過観察, 再感 染は認めない	記載なし

CLDM:クリンダマイシン, CLDM-P:リン酸クリンダマイシン,
 PIPC:ピペラシンナトリウム, ABPC:アンピシリン, FOM:ホスホマイシン, CAZ:セフトアジジム, 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, ABPC/SBT:アンピシリン・スルバクタム, CMZ:
 セフメタゾール, CAM:クラリスロマイシン, CPFX:シプロフロキサシン

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

1) 重症菌性感染症（顎口腔領域蜂窩織炎）の分析^{企業 19}

対象患者は 2003 年 9 月から 2005 年 8 月までの 2 年間に、自治医科大学附属病院歯科口腔外科を受診し、顎口腔領域の蜂窩織炎と診断され、入院下に治療を行った 34 例である。重症菌性感染症の発症年齢は、高齢者よりも 50 歳代男性が最も多い結果となった。原因菌では下顎大臼歯が 55%、診断名は根尖性歯周炎が 73%であった。検出菌の結果、ほとんどが混合感染であり、*Streptococcus* sp. が最も多かった。投与した抗生物質は、イミペネムとリン酸クリンダマイシン (CLDM-P) の併用が 18 例、フロモキフナトリウム 5 例、イミペネム 4 例 などであった。

(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 ^{企業 20}.

膿性・口腔顔面・菌性感染症および Ludwig's angina (口底蜂窩織炎を含む), 菌性感染症, 下顎骨髄炎の治療に対して, 抗菌薬のひとつとしてクリンダマイシン 600 mg 静注 6 時間毎の使用が推奨されている。原因菌は *Streptococcus viridans* および他の streptococci, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. および他の口腔内嫌気性菌である。

口腔顔面・菌性感染症の抗菌薬療法

感染症	原因菌	抗菌薬の治療計画 (レジメ)
化膿性・口腔 顔面・菌性感 染症および Ludwig's angina (口底蜂 窩織炎) を含 む	<i>Streptococcus viridans</i> およ び他の streptococci, <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., および他 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 または Ampicillin-sulbactam, 2 g 静注 4 時間毎 または Clindamycin, 600 mg 静注 6 時間毎 または Cefoxitin, 1-2 g 静注 6 時間毎

歯性感染症	<i>S. viridans</i> および他の streptococci, <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp. および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 または Ampicillin-sulbactam, 2 g 静注 4 時間毎 または Clindamycin, 600 mg 静注 6 時間毎
下顎骨骨髓炎	同上	Clindamycin, 600 mg 静注 6 時間毎 または Moxifloxacin, 400 mg 経口または静注 24 時間毎

2) The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011 (41 ed.) 企業 21

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>	Clindamycin, 600 mg 静注 6~8 時間毎, (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>Staphylococcus</i> 属, 嫌気性菌, <i>Eikenella corrodens</i> , 嫌気性菌は好気性菌より多い	Clindamycin 600~900 mg 静注 8 時間毎, または PCG + メトロニダゾール 静注

<日本における教科書等>

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 企業 22

口腔感染症の治療にあたる際には, 患者の病態およ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 0.5~1g, 1 日 2 回, 点滴静注
- 2) ダラシン S 注 (リン酸クリンダマイシン), 1 回 0.6~1.2g, 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>

不明

<日本におけるガイドライン等>

不明

(5) 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（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

リン酸クリンダマイシンの顎骨周辺の蜂巣炎，顎炎に対する使用実態について，海外および国内の公表文献，教科書，ガイドライン等により調査した。リン酸クリンダマイシンは，経口剤においては歯科領域の感染症に対して既に適応があり処方されているが，注射剤においては歯科・口腔外科領域の重篤な顎骨周辺の蜂巣炎，顎炎の感染症の入院患者または経口剤の投与が困難な症例の治療に必要な薬剤であり，「未承認薬・適応外薬の要望」の記載については下記の理由により妥当であると考えられた。

<要望効能・効果について>

本要望の効能・効果に関しては，海外の教科書^{企業²⁰}では化膿性・口腔顔面・歯性感染症および Ludwig's angina，歯性感染症，下顎骨骨髓炎など（原因菌；*Streptococcus viridans* および他の streptococci, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. および他の口腔内嫌気性菌）の感染症の治療に対してクリンダマイシン（注射剤）を推奨している。国内の成書^{企業²²}では重度の口腔感染症に対する治療として，イミペネム・シラスタチンナトリウムとリン酸クリンダマイシンとの併用投与（点滴静脈内）を記載している。

文献検索の結果，penicillin 耐性のため治療できなかった中等度～重度の歯性感染症患者においてはクリンダマイシンの静脈内投与により治癒した^{企業⁵}。本邦においてもクリンダマイシン（注射剤，経口剤）は頸部・顎口腔領域蜂窩織炎，ガス産生性顔面・深頸部膿瘍，重篤な歯性感染症，化膿性顎性関節炎に使用されその有効性が報告されている^{企業¹²～18, 要望¹～5}。また歯科・口腔外科領域の感染症に対して経口クリンダマイシンで治療した試験があり^{企業^{6,7,8,9}}，国内外において歯科領域の感染症に対して既に適応があり処方されている。

以上のことから，要望の効能・効果は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

本剤の用法・用量について，重篤な口腔顔面・歯性感染症に対して海外の教科書^{企業²⁰}では 600 mg 静注 6 時間ごとであり，国内の治療指針（成書）^{企業²²}における口腔感染症に対する治療は，1 回 600～1,200 mg，1 日 2 回点滴静注である。

ダラシンカプセル 75 mg および 150 mg において，顎骨周辺の蜂巣炎，顎炎は適応症として承認されており，用法・用量は『通常，成人はクリンダマイシン塩酸塩として 1 回 150 mg（力価）を 6 時間ごとに経口投与，重症感染症には 1 回 300 mg（力価）を 8 時間ごとに経口投与する。』となっている。今回要望されている用法・用量は，『1 日 600 mg～1200 mg を 2～4 回に分けて点滴静注』である。1 回に投与する用量としては経口投与時の 150 mg または 300 mg と比較して点滴静注時で 150 mg～600 mg，1 日投与量としては経口投与時の 600 mg～900 mg と比較して点滴静注時で 600 mg～1200 mg と，今回要望されている点滴静注の投与量は，いずれも経口投与時の用量と同じまたは上回る。したがって，静注時のバイオアベイラビリティが 100%であることを考慮すると，今回要望されている用法・用量で投与したときの血清中クリンダマイシン濃度は，経口投与したときの濃度を上回ると考えられることから，顎骨周辺の蜂巣炎および顎炎に対して，同等またはそ

れ以上の有効性が期待される。欧米等 6ヶ国において、同様の用法・用量で好気性グラム陽性球菌およびより感受性の強い嫌気性菌による重症感染症もしくは歯科、顎領域の感染症に対して適応を取得していることから、リン酸クリンダマイシンの顎骨周辺の蜂巣炎および顎炎に対する有効性および安全性は確立している。また、要望されている用法・用量は、国内の別効能の承認用量の範囲であり、日本人における安全性は確立している。

以上のことから、要望の用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

本剤の臨床的位置づけについて、重症菌性感染症（顎口腔領域蜂窩織炎、顎炎など）で penicillin 耐性のため治療できない症例、およびクリンダマイシンの経口投与が困難な重篤な患者に使用される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 収集された国内外のエビデンスは日本人における有効性と安全性を十分に説明していると考ええる。よって、新たな試験の実施は不要と考える。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

1) 学会要望-参考文献

<国内における症例報告>

- 要望 1 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.
- 要望 2 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.
- 要望 3 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.
- 要望 4 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.
- 要望 5 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・健康医療フロンティアセンター年報, 2006; 33: 22-5.

1) 企業見解-参考文献

<海外における無作為化比較試験>

- 企業 1 von Konow L, Kondell PA, Nord CE, et al. Clindamycin versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute orofacial infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1992; 11(12):1129-35.
- 企業 2 Mangundjaja S, Hardjwinata K. Clindamycin versus ampicillin in the treatment of

- odontogenic infections. *Clinical Therapeutics*, 1990; 12(3):242-9.
- 企業 3 Gilmore WC, Jacobus NV, Gorbach SL, et al. A prospective double-blind evaluation of penicillin versus clindamycin in the treatment of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg*, 1988; 46:1065-70.
- 企業 4 Isla A, Canut A, Gascon AR, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinetics*, 2005; 44(3):305-16.
- 企業 5 Flynn TR, Shanti RM, Hayes C, et al. Severe odontogenic infections, part 2: prospective outcomes study. *J Oral Maxillofac Surg*, 2006; 64:1104-13.

<国内における臨床試験等>

- 企業 6 玉井 健三, 福田 順子, 水野 治郎, 他. 歯科口腔外科領域における抗生剤の組織内濃度について: 第 2 報 Clindamycin の基礎実験, 特に顎骨内濃度と臨床効果. *日本口腔科学会雑誌*, 1971; 20(4):742-9.
- 企業 7 上野 正, 内田 安信, 道 健一, 他. クリンダマイシンの口腔外科領域における基礎および臨床的研究. *日本口腔外科学会雑誌*, 1971; 17(2):67-84.
- 企業 8 竹内 弘, 南波 正, 小森 康雄, 他. 口腔外科領域における塩酸クリンダマイシン (商品名ダラシン) の使用成績. *歯界展望*, 1975; 45(5):797-801.
- 企業 9 山下 一郎, 島田 桂吉, 加藤 久幸, 他. 顎口腔領域における Clindamycin の使用経験. *歯界展望*, 1971;38(2):352-4.
- 企業 10 Imoto T, Takasaki K, Miyachi S, et al. The dynamics of clindamycin-2- phosphate in vivo and its transfer to tissues. *Tokai J Exp Clin Med*, 1981; 6 (1) : 85 -95.
- 企業 11 中山 一誠, 岩本 英男, 岩井 重富, 他. Clindamycin-2-phosphate の吸収・排泄・代謝・臓器内濃度および外科における臨床応用について. *Jap J Antibiotics*, 1977; 30(4): 266-77.

<国内における症例報告等>

- 企業 12 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(8):810-3.
- 企業 13 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.
- 企業 14 齋木 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.
- 企業 15 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.
- 企業 16 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.
- 企業 17 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.
- 企業 18 兼子 光生, 冨塚 清治, 藤村 長久, 他. 口腔外科領域感染症に対するリン酸クリンダマイシン (CLDM) の臨床的検討. *歯薬療法*, 1985;4(2):147.

<国内の総説等>

企業 19 草間 幹夫, 平塚 正樹, 土屋 欣之, 他. 当科における重症菌性感染症の検討－入院下に治療を行った顎口腔領域蜂窩織炎の分析－. 栃木県歯科医学会誌, 2006;58:37-42.

< 国内外の教科書等 >

企業 20 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. 855-871.

企業 21 Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 2011:43-7.

企業 22 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.