

総合製品情報概要

歯科用抗生物質製剤〈歯周炎治療薬〉

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

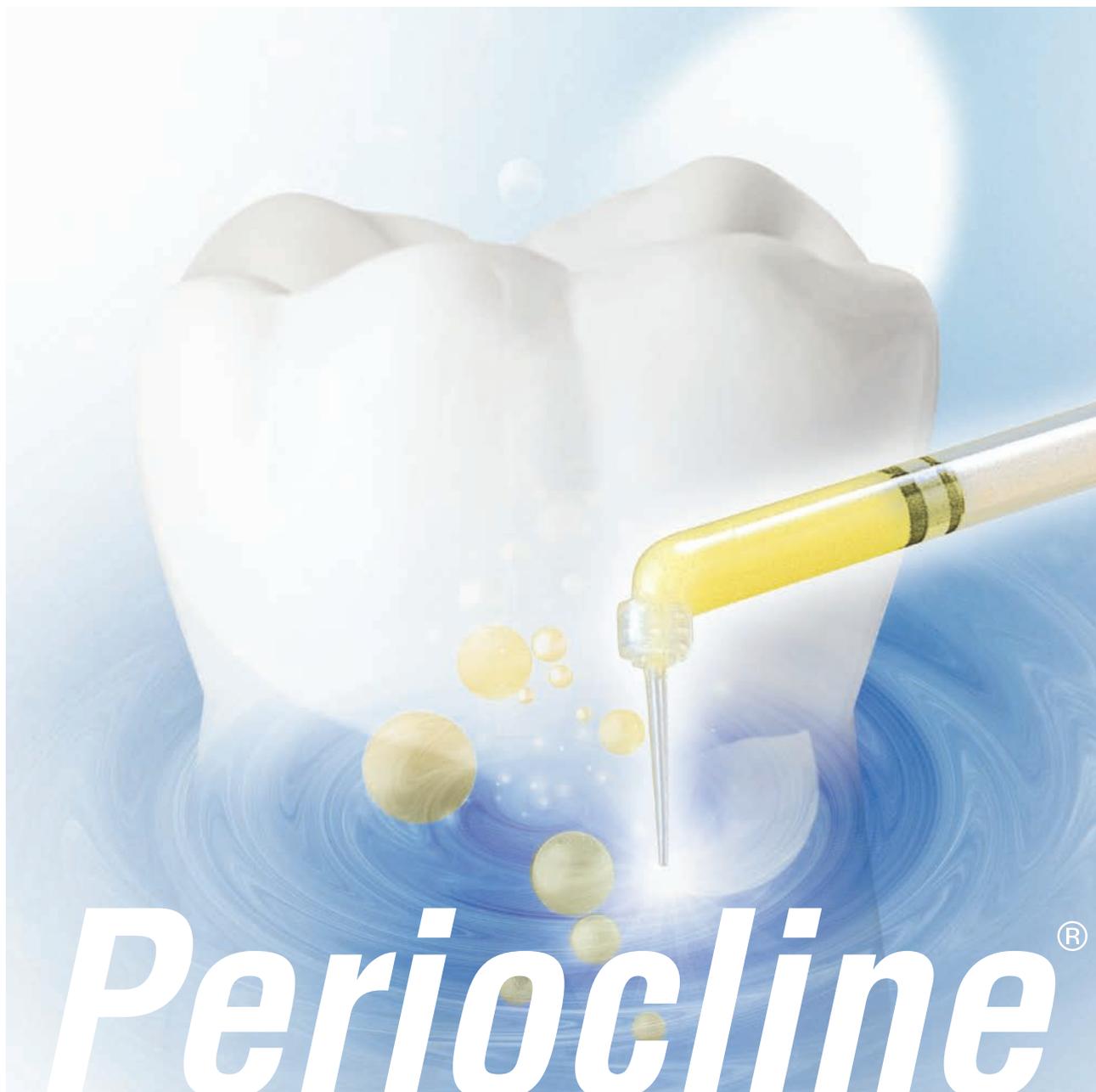
薬価基準収載

ペリオクリン[®] 歯科用軟膏

PERIOCLINE Dental Ointment

禁忌(次の患者には投与しないこと)

テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者





CONTENTS

開発の経緯	1
特徴(特性)	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
1. 禁忌	
2. 組成・性状	
3. 効能・効果	
4. 用法・用量及び用法・用量に 関連する注意	
5. 重要な基本的注意	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
7. 副作用	
8. 適用上の注意	
臨床成績	5
薬物動態	8
薬効薬理	9
毒性試験	10
有効成分に関する理化学的知見	11
製剤学的事項	11
取扱い上の注意	11
包装	11
関連情報	12
主要文献	12
製造販売業者の名称及び住所	12

開発の経緯

ミノサイクリン塩酸塩は、1961年(昭和36年)米国アメリカン・サイアナミッド社レダリー研究所(現:ファイザー株式会社)において合成されたテトラサイクリン系抗生物質です。

ペリオクリン[®]歯科用軟膏は1g中にミノサイクリン塩酸塩を20mg(力価、2%)含有する徐放性の局所投与歯周炎治療剤で、患部の歯周ポケット内に直接かつ容易に投与できるように医薬品注入器(口腔用シリンジ)に0.5gを充填したキット製品です。本剤はポルフィロモナス・ジンジバリスをはじめとする歯周病原性菌に対して強い抗菌作用を示し、歯周炎に優れた臨床効果を示します。

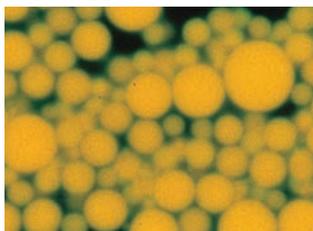


特徴(特性)

1. ドラッグデリバリーシステム(DDS)

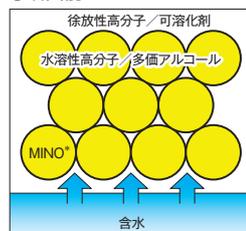
- ・ マイクロカプセルタイプの軟膏の滞留性・徐放性により、口腔内薬物投与で最も困難とされる、歯周ポケット内局所での有効濃度維持を歯科領域においてはじめて可能にしました。

蛍光顕微鏡写真



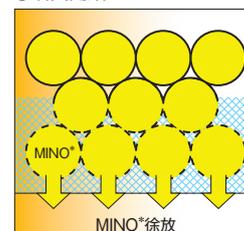
●マイクロカプセルタイプの形状を確認

①溶出前



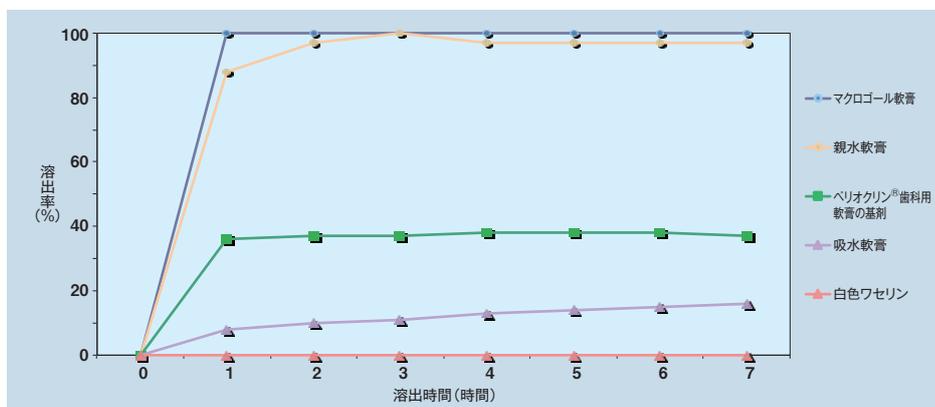
●ペリオクリン®歯科用軟膏構造模式図

②溶出開始



* MINO:ミノサイクリン塩酸塩

- ・ *in vitro* における溶出試験において、本剤の基剤はミノサイクリン塩酸塩を持続的に溶出しました¹⁾。



2. 1週間に1回投与

- ・ 有効薬物濃度が長時間持続し、1週間に1回の投与ですむため、患者の負担を軽減できます。

3. 優れた抗菌効果 (P9参照)

- ・ 歯周病原性菌に最も有効なミノサイクリン塩酸塩を含有しています。
- ・ 病原性菌を抑制し、健常な状態に近づけます。
- ・ 市販後の菌感受性調査の結果、本剤の対象菌種において特に感受性の低い菌株は認められませんでした。

4. 優れた臨床効果 (P5～7参照)

- ・ 発赤、腫脹、出血、排膿などの炎症症状の緩解だけでなく、歯周ポケットの深さも改善します。

5. ディスポーザブル

- ・ 院内感染を防止するために、1シリンジ1患者1回使用のディスポーザブル製品です。

6. 副作用

- ・ 重大な副作用
ショック、アナフィラキシー(頻度不明):ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、そう痒、全身潮紅、喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・ 市販後における使用成績調査(1990年8月～1995年1月)の解析対象症例3291例中、39例(1.19%)に副作用が認められ、主な副作用は投与部位の疼痛34件(1.03%)でした。
- ・ 電子添文の副作用の項をご参照ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分留意してください。 電子添文改訂年月：2024年3月改訂(第3版)

1. 禁忌

禁忌(次の患者には投与しないこと)

テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 組成・性状

(1) 組成

1シリンジ(0.5g)中、(日局)ミノサイクリン塩酸塩10mg(力価)を含有する。

添加物として、塩化マグネシウム、ヒドロキシエチルセルロース、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、トリアセチン、濃グリセリンを含有する。

(2) 性状

本剤は淡黄色の軟膏剤で、口腔用シリンジに充填されている。

3. 効能・効果

<適応菌種> ミノサイクリンに感性のアクチノバチラス・アクチノミセテムコミタンス、エイケネラ・コロデンス、カプノサイトファーガ属、プレボテラ属、ポルフィロモナス・ジンジバリス、フソバクテリウム・ヌクレアタム

<適応症> 歯周組織炎

4. 用法・用量及び用法・用量に関連する注意

通常1週に1回、患部歯周ポケット内に充満する量を注入する。

<用法・用量に関連する注意>

局所にミノサイクリン耐性菌又は非感性菌による感染症があらわれた場合には投与を中止すること。

<使用方法>

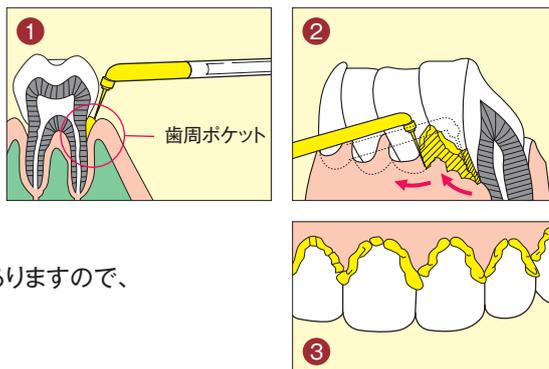
●ブラッシング等の歯肉縁上プラークコントロール下で投与します。

- ①患部歯周ポケット底に薬物が到達するようにシリンジの先端部を十分な深さまで挿入し、軟膏を注入します。
- ②歯周ポケットにゆっくりとくまなく軟膏を注入します。
- ③少し溢れ出るくらいまで注入します。

●計4回投与で有効であることが確認されています。

●冷蔵庫に保管された本剤をただちに使用すると疼痛が生じることがありますので、使用前にしばらく室温で放置してください。

●使用前に押し圧、内容物の押し出し速度・量をご確認ください。



5. 重要な基本的注意

- ・ 感作されるおそれがあるので、観察を十分に行い、感作されたことを示す兆候(そう痒、発赤、腫脹、丘疹、小水疱等)があらわれた場合には投与を中止すること。
- ・ 過敏症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ・ 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- ・ 症状の改善が見られない場合は、漫然と使用しないこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 妊婦

妊婦及び妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(3) 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

7. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

蕁麻疹、そう痒、全身潮紅、喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
口腔・粘膜障害	疼痛	刺激(発赤等)、知覚異常(歯の挺出感)	
その他		片頭痛、発疹	倦怠感、発熱、悪心・嘔吐

注)発現頻度は使用成績調査を含む

8. 適用上の注意

(1) 薬剤投与時の注意

本剤の投与に際しては、次のことに留意すること。

- ・ ブラッシング等の歯肉縁上プラークコントロール下で本剤の投与を行うこと。
- ・ 投与前にスクレーリングを実施しておくことが望ましい。
- ・ 歯周ポケット底に薬物が到達するよう注入器の先端部を十分な深さまで挿入し、注入すること。
- ・ 注入直後の激しい洗口及び飲食は避けること。
- ・ 本剤はデスポーザブル製品であるので1シリンジは1患者1回限りの使用とすること。

本剤を注入するとき、患部に一時的な疼痛・刺激があらわれることがあるので注意すること。

臨床成績

1. 国内承認時の評価

(1) 国内第Ⅲ相試験 二重盲検試験

歯周炎患者62例124歯を対象とした二重盲検試験成績では、全有効性解析対象歯における本剤投与群の臨床症状に対する総合的な改善率は、下表のとおり、プラセボ群に比べ有意に高くなりました ($p < 0.01$ Fisherの直接確率法)²⁾。

	投与間隔・投与回数	改善率 (%)	
		投与終了後1週	投与終了後4週
本剤投与群	1週間隔・4回投与	76.7 (46/60歯)	81.7 (49/60歯)
プラセボ群		28.3 (17/60歯)	35.0 (21/60歯)

2) 村山洋二 他 . 日歯周誌 . 1988. 30(1). p.206. 本研究はサンスター株式会社の資金提供及び支援により実施された。

(2) 国内第Ⅲ相試験 一般臨床試験

歯周炎患者87例87歯を対象とした一般臨床試験において、全有効性解析対象歯における臨床症状に対する総合的な改善率は下表のとおりでした^{3, 4)}。

	投与間隔・投与回数	改善率 (%)	
		投与終了後1週	投与終了後4週
ペリオクリン歯科用軟膏	1週間隔・4回投与	84.6 (33/39歯)	84.2 (32/38歯)
	2週間隔・3回投与	80.5 (33/41歯)	89.5 (34/38歯)

3) 上田雅俊 他 . 日歯周誌 . 1988. 30(1). p.223.、4) 石川烈 他 . 日歯保誌 . 1988. 31(2). p.636. 本研究はサンスター株式会社の資金提供及び支援により実施された。

2. 再審査申請時の使用成績調査

● 全般的改善度

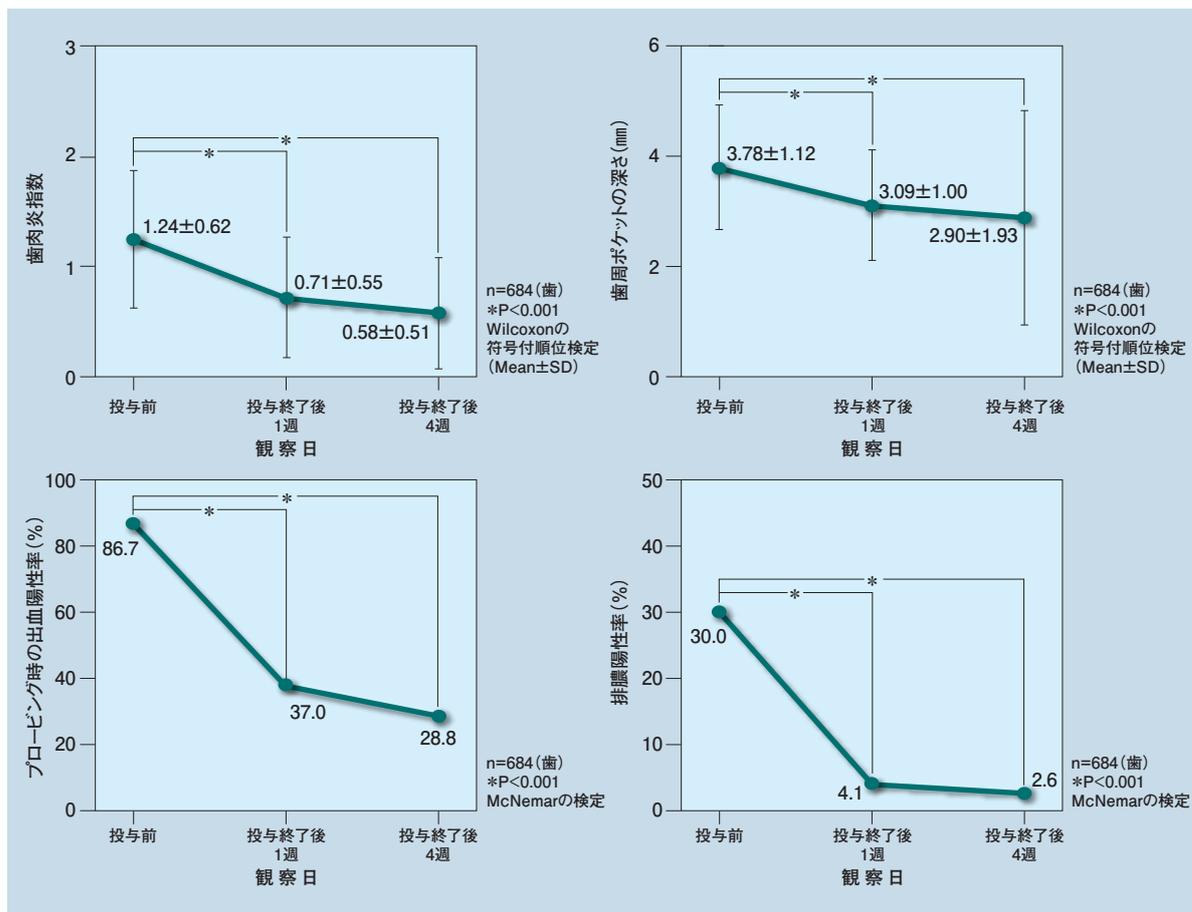
再審査申請のために実施された使用成績調査の全有効性解析対象歯における臨床症状に対する総合的な改善率は下表のとおりでした。

判定日	改善率 (%)	有効性・安全性調査	副作用調査
投与終了後1週		67.2 (479/713歯)	62.7 (1772/2828歯)
投与終了後4週		75.4 (535/710歯)	

● 有効性・安全性調査における臨床評価値の推移

市販後における使用成績調査の結果、実使用下における本剤の効果が確認できました。

歯肉炎指数、歯周ポケットの深さ、プロービング時の出血及び排膿は、本剤を投与することにより改善し、投与終了後1週及び投与終了後4週において、投与前と比較して有意な差がありました。



3. 承認時まで及び使用成績調査における副作用の全体像

時期	承認時までの調査		使用成績調査の累計	
調査症例数	197		3291	
副作用発現症例数	5		39	
副作用発現件数	5		43	
副作用発現症例率	2.54%		1.19%	
副作用の種類	種類別発現件数	発現率 (%)	種類別発現件数	発現率 (%)
口腔・粘膜障害	4例	2.03%	38例	1.15%
刺激 (発赤を含む)	3	1.52%	5	0.15%
疼痛	1*	0.51%	34	1.03%
知覚異常	0	0.00%	2	0.06%
その他	1例	0.51%	2例	0.06%
不快感	1	0.51%	0	0.00%
片頭痛	0	0.00%	1	0.03%
発疹	0	0.00%	1	0.03%

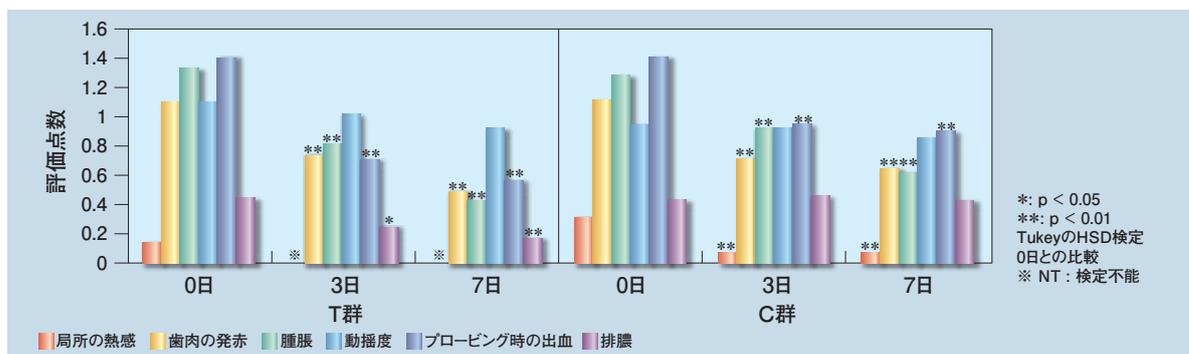
*添付文書においては局所刺激として集計

4. 急性歯周膿瘍へのペリオクリン® 歯科用軟膏投与(単回)効果

急性歯周膿瘍の患者99例99歯を対象として、歯周ポケット内の洗浄後に本剤を単回投与した群 (T群) と、歯周ポケット内洗浄のみを行った群 (C群) とで、処置後7日までの臨床症状、総菌数、歯周病原性菌の検出率を比較した結果、下記のとおりでした⁵⁾。

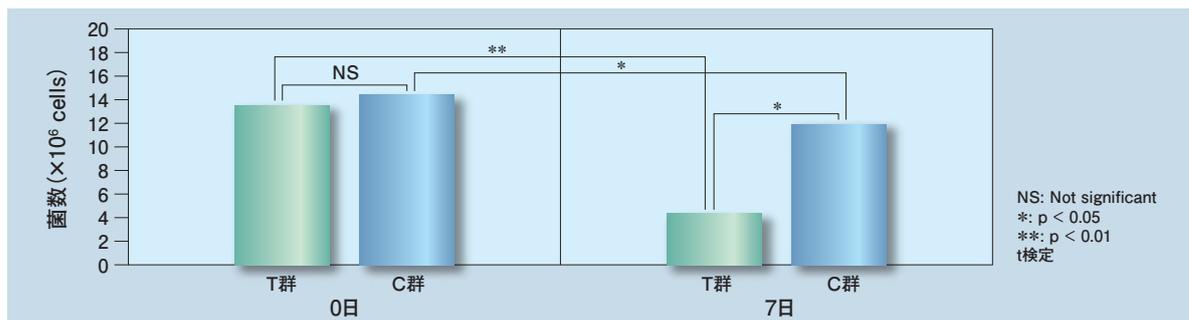
● 臨床症状の経時的評価(群内比較)

ペリオクリン® 歯科用軟膏投与群では、特に排膿に有意な改善が認められました。



● 処置前後における総菌数の変化(群間・群内比較)

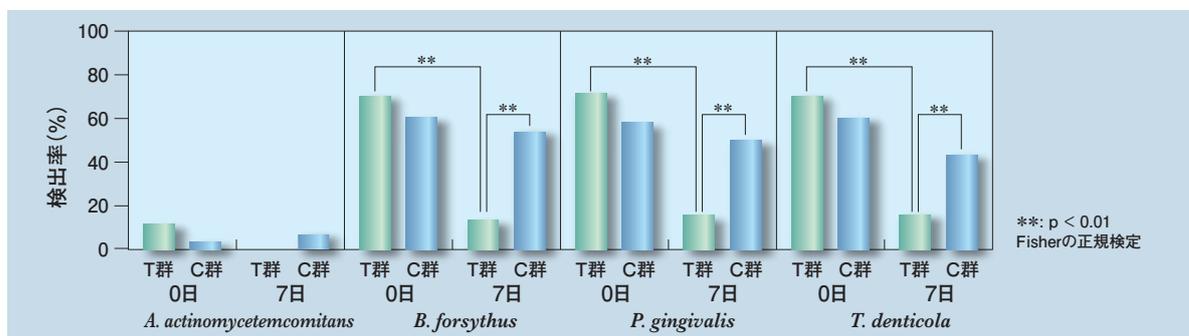
ペリオクリン® 歯科用軟膏投与群では7日目の検査において総菌数の有意な減少が認められました。



● 処置前後における各菌種の検出率変化(群間・群内比較)

ペリオクリン® 歯科用軟膏投与群では7日目の検査において歯周病原性菌の3菌種の検出率が有意に減少しました。ポケット内洗浄のみの群では検出率の有意な変化は認められませんでした。

アクチノバチラス・アクチノミセテムコミタンスは検出率が低く両群とも有意差は認められませんでした。



● 副作用

本試験ではペリオクリン® 歯科用軟膏投与群において、49例中4例(8.16%)の副作用が報告されました。

症例	症状	因果関係
1	処置4時間後に全身だるさ、眠気を催す。1時間で消退し、その後症状なく経過。	無いと考えるが否定できない
2	処置30分後から痛み発現。1から1.5時間後に鎮痛剤服用。5時間後に痛み消退。	あり
3	処置後4時間ほど痛み発現。それ以後は腫脹のみで悪化は無し。以後症状なく経過。	あり
4	処置後から翌日朝まで鈍痛あり。放置したところ昼頃には自然消退。以後症状なく経過。	あり

⁵⁾ 梅田誠 他. 日歯周誌. 1999. 41(4). p.436. 本研究はサンスター株式会社の資金提供及び支援により実施された。

薬物動態

1. 血中濃度

(1) 歯周ポケット内投与時

歯周炎患者3例の歯周ポケット内に本剤0.5g(ミノサイクリン塩酸塩10mg(力価))を週1回4週投与した場合、第1回目、第4回目投与とも投与後4時間で約0.1 μ g/mLの血清中ミノサイクリン濃度を示しましたが、第4回目投与直前には検出されませんでした。

■歯周ポケット内投与時の血清中濃度 (μ g/mL)

	投与前	1時間後	2時間後	4時間後
1回目投与	ND	0.01	0.07	0.08
4回目投与	ND	0.03	0.09	0.10

ND:検出されず(検出限界濃度0.015 μ g/mL)

(2) 経口投与時

健康成人2例に本剤0.5g(ミノサイクリン塩酸塩10mg(力価))を1回経口投与^{注)}した場合、最高血清中ミノサイクリン濃度は0.19 μ g/mL、最高血清中濃度に達する時間は2時間でした。

注) 歯周組織炎の治療に対して承認されている本剤の用法及び用量は、「通常1週に1回、患部歯周ポケット内に充満する量を注入する。」である。

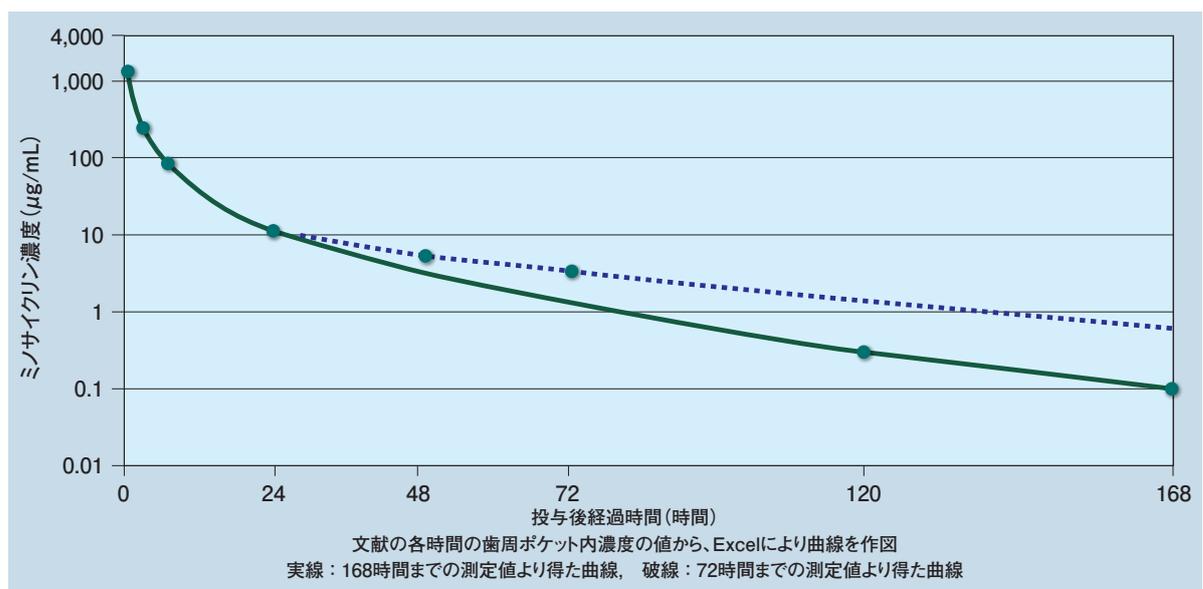
■経口投与時の血清中濃度 (μ g/mL)

投与前	1時間後	2時間後	4時間後	8時間後	24時間後
ND	0.16	0.19	0.13	0.09	0.04

ND:検出されず(検出限界濃度0.015 μ g/mL)

2. 歯周ポケット内濃度

歯周炎患者の歯周ポケット内(深さ4mm以上、97歯)に本剤を1歯あたり約0.05mL(ミノサイクリン塩酸塩1.3mg(力価))を投与したとき、歯周ポケット内ミノサイクリン濃度は、投与後168時間(1週間)において0.1 μ g/mLでした⁶⁾。



薬効薬理

1. 作用部位

ペリオクリン® 歯科用軟膏は、歯周ポケット内歯周病原性菌及び歯肉縁下プラーク中細菌に直接作用します。

2. 歯周炎患者由来の歯肉縁下プラーク中細菌に対する生育抑制作用⁷⁾

濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	歯肉縁下プラーク中細菌に対する生育抑制率平均値 (%)	歯肉縁下プラーク中黒色素産生性バクテロイデスに対する生育抑制率平均値 (%)
0.01	<1	12
0.1	53	97
1	97	100
5	98	100
25	100	100

3. 作用機序

ミノサイクリン塩酸塩は、細菌のタンパク合成系においてaminoacyl tRNAがmRNA・リボソーム複合体と結合するのを妨げ、蛋白合成を阻害することにより、抗菌作用を発揮します。また、動物のリボソーム80Sには作用せず、細菌のリボソーム70Sに特異的に作用することから、選択毒性を有すると報告されています。

4. 歯周病原性菌(基準菌株)に対する抗菌作用(感受性分布)

本剤の対象菌種のミノサイクリン塩酸塩に対する感受性分布は最小発育阻止濃度(MIC)が $0.05\mu\text{g/mL}$ から $0.39\mu\text{g/mL}$ と良好な結果を示し、特に感受性の低い株は認められませんでした。

またポルフィロモナス・ジンジバリスの菌株に対してミノサイクリン塩酸塩は $0.1\mu\text{g/mL}$ のMIC値を示し、レボフロキサシン水和物やアジスロマイシン水和物よりも高い抗菌力を有することが示されました⁸⁾。

菌 株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	10 ⁶ cells/mL		
	MINO	LVFX	AZM
<i>P. gingivalis</i> FDC 381	0.1	0.78	0.39
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	0.1	0.2	0.39
<i>P. intermedia</i> ATCC 25261	0.05	<0.013	ND
<i>P. melaninogenica</i> ATCC 26845	0.1	0.78	0.1
<i>F. nucleatum</i> ATCC 23726	0.05	0.78	0.39
<i>A. actinomycetemcomitans</i> Y4	0.2	<0.013	0.1
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC 29522	0.2	<0.013	0.78
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC 29523	0.2	<0.013	1.56
<i>C. gingivalis</i> ATCC 33624	0.2	0.1	0.39
<i>C. sputigene</i> ATCC 33612	0.2	0.1	ND
<i>E. corrodens</i> ATCC 23824	0.39	0.025	ND

MINO:ミノサイクリン塩酸塩 LVFX:レボフロキサシン水和物 AZM:アジスロマイシン水和物 ND:Not Determined

5. その他の薬理作用(コラゲナーゼ活性阻害作用)

ミノサイクリン塩酸塩は菌周組織破壊や菌周ポケット形成に關与するコラゲナーゼ活性を阻害しました(*in vitro*)。ミノサイクリン塩酸塩50 μ g/mLの濃度でポルフィロモナス・ジンジバリス由来コラゲナーゼ活性を約50%、100 μ g/mLの濃度でヒト好中球由来コラゲナーゼ活性を約65%阻害しました⁹⁾。

7)中島光一 他. 日歯周誌. 1987. 29(2). p.463. 本論文の著者のうち5名はサンスター株式会社の社員である。

8)江口徹 他. 感染症誌. 2002. 76(11). p.939. 本論文の著者のうち2名はサンスター株式会社の社員である。

9)前原玲子 他. 日歯周誌. 1988. 30(1). p.182. 本論文の著者のうち3名はサンスター株式会社の社員である。

毒性試験

1. 急性毒性

- ・ペリオクリン[®]歯科用軟膏 致死量(ラット経口)>5000mg/kg
- ・ミノサイクリン塩酸塩(経口) LD₅₀: mg/kg

マウス		ラット	
♂	♀	♂	♀
3600	4250	3900	2380

2. 皮膚感作性(ペリオクリン[®]歯科用軟膏)

モルモットにおける皮膚感作性試験(Maximization test)を実施しましたが、陰性であり、接触感作性は認められませんでした。

3. 局所刺激性(ペリオクリン[®]歯科用軟膏)

ウサギにおける眼粘膜刺激性試験では、一時的な刺激が認められましたが、投与72時間後には全て消失する可逆的なものでした。

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験では、健常皮膚及び角質剥離皮膚のいずれにも刺激性を示唆する所見は認められませんでした。

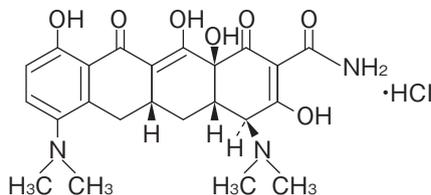
イヌの歯肉に5日間毎日塗布した歯肉刺激性試験において、健常歯肉及び上皮剥離歯肉のいずれにも刺激性は認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミノサイクリン塩酸塩 (Minocycline Hydrochloride)

化学名：(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4,7-Bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetracene-2-carboxamide monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇N₃O₇·HCl

分子量：493.94

性状：黄色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。

製剤学的事項

1. 製剤の安定性

長期安定性試験において、製剤をポリプロピレン製シリンジに充填しアルミニウム製袋に入れ密閉し、15℃で30ヶ月保存した結果、外観・水分・力価残存率はいずれも規格内で、安定であることが確認できました。

取扱い上の注意

1. 注意

本剤はデイスポーザブル製品であるので1シリンジは1患者1回限りの使用とすること。

2. 貯法

冷所保存(2~15℃)。本剤は遮光保存のため、アルミパウチは使用直前に開封すること。

3. 使用期限

2年(アルミパウチ及び外箱に記載)

包装

1シリンジ(0.5g)×10本

関連情報

承認番号	20200EMZ00010000	販売開始年月	1990年8月
承認年月	1990年1月	再審査結果公表年月	1998年3月
薬価基準収載年月	1990年5月	再評価結果公表年月	2004年9月

1. 「保険給付上の注意」に関する情報

(1) 歯科診療報酬点数表 区分「I 010」歯周病処置

- ・ 歯周病処置は、歯周病の症状の改善を目的として、歯周ポケット内へ特定薬剤を注入した場合に、1口腔を単位として算定する。なお、歯周病処置を算定する場合は、使用薬剤名を診療録に記載すること。
- ・ 歯周病処置を算定する歯周ポケット内に特定薬剤を注入する場合は、用法用量に従い使用した場合に限り特定薬剤料として別に算定する。
- ・ 歯周基本治療の後の歯周病検査の結果、期待された臨床症状の改善がみられず、かつ歯周ポケットが4ミリメートル以上の部位に対して、十分な薬効が期待できる場合において、計画的に1月間特定薬剤を注入した場合は、本区分により算定する。なお、当該処置後、再度の歯周病検査の結果、臨床症状の改善はあるが、歯周ポケットが4ミリメートル未満に改善されない場合であって、更に1月間継続して薬剤注入を行った場合は同様に算定する。
- ・ 歯周病による急性症状時に症状の緩解を目的として、歯周ポケット内へ薬剤注入を行った場合は、本区分により算定する。
- ・ 糖尿病を有する患者であって、歯周ポケットが4ミリメートル以上の歯周病を有するものに対して、歯周基本治療と並行して計画的に1月間特定薬剤（歯科用抗生物質製剤に限る。）の注入を行った場合は、本区分により算定する。ただし、医科の保険医療機関又は医科歯科併設の保険医療機関の医師からの診療情報提供（診療情報提供料の様式に準ずるもの）に基づく場合に限る。

主要文献

- 1) 喜多一吉 他. 薬剤学. 1990. 50(3). p.239.
- 2) 村山洋二 他. 日歯周誌. 1988. 30(1). p.206.
- 3) 上田雅俊 他. 日歯周誌. 1988. 30(1). p.223.
- 4) 石川烈 他. 日歯保誌. 1988. 31(2). p.636.
- 5) 梅田誠 他. 日歯周誌. 1999. 41(4). p.436.
- 6) 里見綾子 他. 日歯周誌. 1987. 29(3). p.937.
- 7) 中島光一 他. 日歯周誌. 1987. 29(2). p.463.
- 8) 江口徹 他. 感染症誌. 2002. 76(11). p.939.
- 9) 前原玲子 他. 日歯周誌. 1988. 30(1). p.182.

製造販売業者の名称及び住所

サンスター株式会社 〒569-1195 大阪府高槻市朝日町3-1

〔資料請求先〕 サンスター株式会社 医薬品インフォメーションセンター TEL 072-682-4815



サンスター株式会社

〒569-1195 大阪府高槻市朝日町3-1

2024年4月改訂