

日本標準商品分類番号

872699

Smith+Nephew

総合製品情報概要

褥瘡・皮膚潰瘍治療剤

カデックス◇軟膏0.9%

薬価基準収載

一般名：ヨウ素

2.【禁忌】（次の患者には使用しないこと）
ヨウ素過敏性の患者

Contents

カデックス[®]軟膏0.9%

■ 開発の経緯	4
■ 特徴(特性)	5
■ Drag Information(製品情報)	
禁忌	6
組成	6
性状	6
効能又は効果	6
効能又は効果に関連する注意	6
用法及び用量	6
特定の背景を有する患者に関する注意	7
副作用	7
適用上の注意	8
その他の注意	8
■ 臨床成績	
有効性試験(国内第Ⅲ相試験)	9
各種皮膚潰瘍・褥瘡に対する臨床試験	
安全性に関する試験	10
甲状腺機能低下症患者への影響(国内第Ⅱ相試験)	
長期投与試験	
皮膚安全性試験	
副作用	11
■ 薬物動態	
吸収 / 分布 / 代謝 / 排泄	12
ヨウ素放出特性	13
■ 薬効薬理	
作用機序	14
非臨床試験	14
殺菌作用	
創傷治療に及ぼす影響	
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	18
■ 有効成分に関する理化学的知見	
有効成分 / 基剤 / 製剤の構造式	19
■ 製剤学的事項	
製剤の安定性 / 吸水能 / 配合変化試験	20
粘度 / 展延性 / 硬度	21
■ 取扱い上の注意・包装・関連情報	22
■ 主要文献	23

開発の経緯

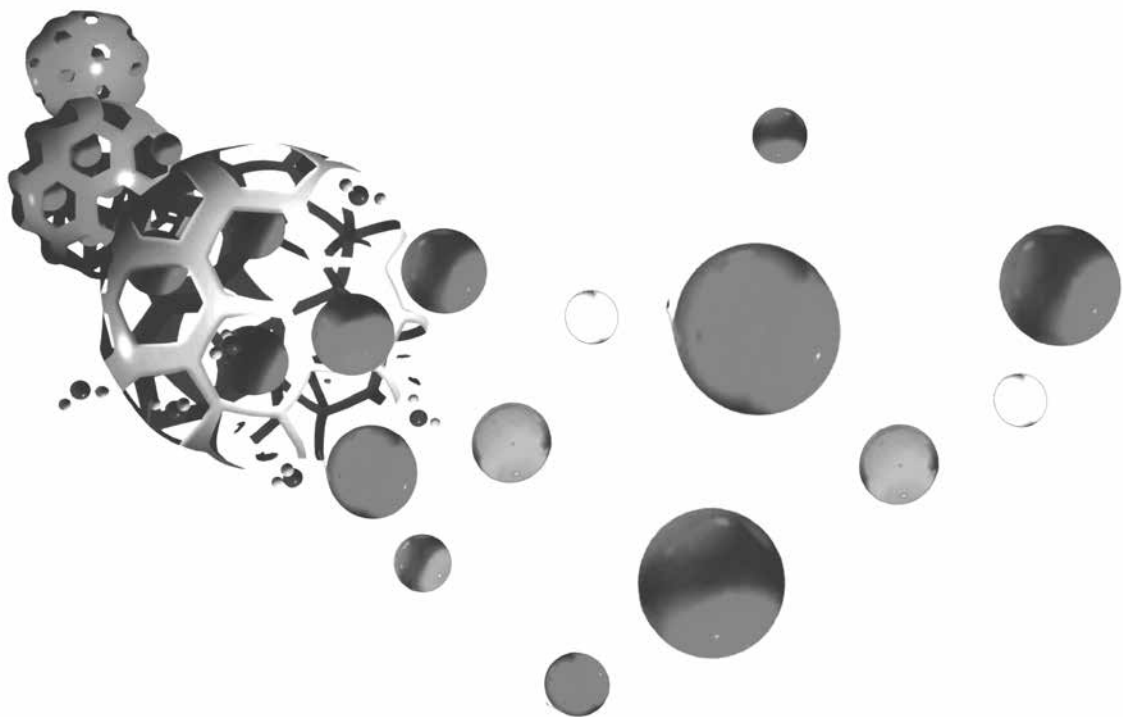
褥瘡・皮膚潰瘍治療は病態に応じた薬剤選択が行われています。

ヨウ素は低濃度で強い殺菌作用と広い抗菌スペクトルを有し耐性を生じにくいことから、古くより外用殺菌消毒に繁用されていますが、作用時間が短いという欠点があります。

スウェーデンのPerstorp社は、ヨウ素を保持・安定化し、かつ持続的に放出させるカデキソマーを1975年に開発しました。日本では1993年に、カデキソマーにヨウ素を0.9%含有させた外用散剤：カデックス外用散0.9%が販売開始となりました。

抗菌成分であるヨウ素は、カデキソマーが滲出液を吸収するに伴い徐々に放出され、潰瘍面および本剤に吸着された細菌に対し持続的な殺菌作用を発揮します。またカデキソマーは、滲出液・粘性壊死組織（スラフ）・起炎物質・細菌等を吸収・吸着し、潰瘍面を清浄化する機能を有します。

カデックス軟膏0.9%は、ヨウ素を含有するカデキソマーに水溶性の軟膏基剤であるマクロゴールを添加することで塗布しやすくした製剤で、2001年より臨床で使用されています。



独自の技術による作用機序

本剤は、カデキソマー（デキストリンポリマー）に有効成分であるヨウ素（I₂分子）を内包。カデキソマーが水分を吸収し膨潤することによりヨウ素が放出されるため、徐放性を示します。

広い抗菌スペクトラムを有します (in vitro)

(P14)

本剤はヨウ素を有効成分とするため、広い抗菌スペクトラムを有します。

5種の標準株（枯草菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌）と臨床分離真菌1株（カンジダ菌）ならびにMRSA11株を用いて殺菌効果を検討した結果、これらの菌に対する殺菌効果が確認されました。¹⁾ (in vitro) 【カデックス外用散0.9%使用】

カデックス軟膏0.9%を用いた検討においても、カデックス外用散0.9%と同様の殺菌作用を示しました。²⁾ (in vitro)

持続的な殺菌作用が示唆されました (ラット)

(P13)

ラット皮膚欠損モデルの創面に投与し製剤中の有効ヨウ素残存率を検討した結果、ヨウ素の減少の程度が緩やかであり、ヨウ素の徐放性により持続的な殺菌作用が期待できることが示唆されました。²⁾

潰瘍滲出液に含まれる起炎物質や血漿成分を吸収・吸着することが示唆されました (in vitro)

(P15)

下腿潰瘍にみられる滲出液に含まれる起炎物質や血漿成分等を吸収・吸着することが示されました。³⁾

【カデックス外用散0.9%使用】

1日1回の使用で創傷治癒日数の短縮が示唆されました (ラット)

(P16-17)

カデックス軟膏0.9%及びカデックス外用散0.9%をラット褥瘡モデル、ラット熱傷モデルに対してカデックス軟膏0.9%を1日1回塗布し、治癒日数（表皮形成が完了するまでに要した日数）を検討したところ、対照群に比して有意な治癒日数の短縮が認められました。⁴⁾

また、ラット褥瘡モデル並びにラット熱傷モデルの創傷部位に適用し効果を評価した結果、面積比総和（創面積比曲線下面積）の減少及び治癒日数の短縮ともに各同一用量間で同等の効果を示すことが確認されました。⁴⁾

副作用発現率は1.87%でした (カデックス外用散0.9%再審査終了時)

(P11)

総症例数3,258例中61例(1.87%) 69件の副作用が報告されています。

主な副作用は適用部位における疼痛17件(0.52%)、刺激感14件(0.43%)及び発赤9件(0.28%)でした。【カデックス外用散0.9%使用】

Drug Information (製品情報)

このDrug Informationは2022年4月改訂(第1版)の添付文書に基づいて作成したものです。
「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者に使用しないこと)
ヨウ素過敏症の患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	カデックス軟膏0.9%
有 効 成 分	1g中ヨウ素9mg
添 加 剤	マクロゴール400、マクロゴール4000、カデキシマー150

3.2 製剤の性状

販 売 名	カデックス軟膏0.9%
色 ・ 形 状	褐色、無臭～微特異臭、軟膏

4. 効能又は効果

褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)

5. 効能効果に関連する注意

- 5.1 本剤による治療は保存的治療であることに留意し、約2ヶ月間投与しても症状の改善が認められない場合には、外科的療法等を考慮すること。
- 5.2 本剤は熱傷潰瘍を適応としているので、臨床的に潰瘍がみられない熱傷に対しては、他の適切な療法を考慮すること。

6. 用法及び用量

潰瘍面を清拭後、通常1日1回、患部に約3mmの厚さに塗布する。(直径4cmあたり3gを目安に塗布する)。
滲出液の量が多い場合は、1日2回塗布する。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能に異常のある患者

創面から吸収されたヨウ素により症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 重症の熱傷の患者

広範囲の使用により、アシドーシスを起こすおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

血清中ヨウ素濃度が著しく上昇するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は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。長期にわたり広範囲に使用しない。

9.6 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。長期にわたり広範囲に使用しない。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 新生児に他のヨウ素系製剤を使用し、甲状腺機能低下症を起こしたとの報告がある。

11.副作用

11.2 その他の副作用

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。

発現頻度	カデックス軟膏0.9%
発現箇所	
皮膚	疼痛、刺激感、皮膚炎（発疹、水疱、発赤など）、そう痒等

注) 発現頻度は、カデックス外用散0.9%の使用成績調査を含む。

このDrug informationは、2022年4月改訂（第1版）の添付文書に基づき作成したものです。

14.適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 外用のみに使用し、経口投与しないこと。

14.1.2 眼科用に使用しないこと。

14.1.3 汚染を防ぐために、塗布の際、容器の先端が患部に触れないように注意すること。

14.1.4 患部を生理食塩液等で洗浄すること。

14.1.5 交換時には本剤を生理食塩液等で十分に洗浄除去すること。

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 腔内に他のヨウ素系製剤を使用し、血中無機ヨウ素値及び血中総ヨウ素値が上昇したとの報告がある。

15.1.2 本剤はヨウ素含有製剤であるので、多量投与及び長期連用時には甲状腺機能の変動に注意すること。

このDrug informationは、2022年4月改訂(第1版)の添付文書に基づき作成したものです。

禁忌を含む使用上の注意については、P6~8をご参照ください。

●有効性試験

国内第Ⅲ相試験【カデックス外用散0.9%使用】

各種皮膚潰瘍

各種皮膚潰瘍患者227例について無作為比較試験、一般臨床試験が実施され、その臨床成績は次のとおりである。⁵⁾⁻¹¹⁾本剤は1日1回の散布により臨床効果が認められた。

疾患名	有効率(有効以上例数/評価対象例数)
褥瘡	65.6%(103/157)
熱傷潰瘍	93.9%(31/33)
下腿潰瘍	64.9%(24/37)

また、各種皮膚潰瘍患者130例における細菌学的検討の結果、使用前に細菌感染が認められた79例中50例(63.3%)に菌の消失、減少又は一部消失が認められた。使用前に細菌感染が認められなかった51例中43例(84.3%)においては、使用終了後も菌の出現は認められなかった。

褥瘡

褥瘡患者157例について無作為比較試験、一般臨床試験が実施され、その臨床成績は次のとおりである。⁵⁾⁻¹¹⁾本剤は1日1回の散布により臨床効果が認められた。

疾患名	有効率(有効以上例数/評価対象例数)
真皮まで	70.1%(40/57)
脂肪組織に達する	64.7%(33/51)
筋膜に達する	70.0%(21/30)
筋組織に達する	47.3%(9/19)

カデックス軟膏0.9%の用法・用量

潰瘍面を清拭後、通常1日1回、患部に約3mmの厚さに塗布する(直径4cmあたり3gを目安に塗布する)。
 滲出液の量が多い場合は、1日2回塗布する。

●安全性に関する試験

甲状腺機能低下症患者への使用の影響

国内第II相試験

低T₃症候群を呈する患者10例(低T₃症候群:9例、原発性甲状腺機能低下症:1例)にカデックス外用散0.9%を2週間投与し、甲状腺機能に及ぼす影響を検討したところ、有意な変動は認められなかった。⁶⁾

【カデックス外用散0.9%使用】

長期投与試験

褥瘡、熱傷潰瘍、下肢潰瘍(血管障害に伴う皮膚潰瘍)及びその他の皮膚潰瘍にカデックス外用散0.9%を4週間から16週間投与した。その結果、カデックス外用散0.9%の長期投与による効果の耐性発現及び忍容性の低下は認められなかった。¹⁰⁻¹¹⁾【カデックス外用散0.9%使用】

皮膚安全性試験

健康成人男子(20名)を対象に皮膚安全性試験(パッチテスト:48時間貼付)を行なった結果、カデックス軟膏基剤及び生理食塩液では皮膚変化が認められず、カデックス軟膏0.9%においてはカデックス外用散0.9%及び1%ヨウ素標準液と同程度であった。¹²⁾

結果 使用薬剤	陽性率(紅斑以上)	
	判定時間 薬剤除去30分後	判定時間 薬剤除去24時間後
カデックス軟膏0.9%	15.0%	10.0%
カデックス軟膏基剤	0.0%	0.0%
カデックス外用散0.9%	10.0%	10.0%
1%ヨウ素標準液	20.0%	5.0%
生理食塩液	0.0%	0.0%

注意に関する項目の抜粋

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能に異常のある患者

創面から吸収されたヨウ素により症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 重症の熱傷の患者

広範囲の使用により、アシドーシスを起こすおそれがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 腔内に他のヨウ素系製剤を使用し、血中無機ヨウ素値及び血中総ヨウ素値が上昇したとの報告がある。

15.1.2 本剤はヨウ素含有製剤であるので、多量投与及び長期連用時には甲状腺機能の変動に注意すること。

●副作用

総症例数3,258例中61例(1.87%)69件の副作用が報告されている。

主な副作用は、適用部位における疼痛17件(0.52%)、刺激痛14件(0.43%)及び発赤9件(0.28%)等であった。【カデックス外用散0.9%使用】

[カデックス外用散0.9%再審査終了時]

	承認時までの調査	承認時以降の累計	合計
調査症例数	307例	2,951例	3,258例
副作用発現症例数(%)	9例(2.93%)	52例(1.76%)	61例(1.87%)
副作用発現件数	14件	55件	69件
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	2(0.65)	10(0.34)	12(0.37)
接触(性)皮膚炎		4(0.14)	4(0.12)
痒痒(感)	1(0.33)	3(0.10)	4(0.12)
皮膚炎		2(0.07)	2(0.06)
皮膚びらん	1(0.33)	1(0.03)	2(0.06)
中枢・末梢神経系障害	1(0.33)		1(0.03)
痙縮増加	1(0.33)		1(0.03)
肝臓・胆管系障害		1(0.03)	1(0.03)
肝機能障害の増悪		1(0.03)	1(0.03)
適用部位障害	8(2.61)	40(1.36)	48(1.47)
疼痛	4(1.30)	13(0.44)	17(0.52)
刺激(感)	5(1.63)	9(0.30)	14(0.43)
発赤	2(0.65)	7(0.24)	9(0.28)
褥瘡の悪化		4(0.14)	4(0.12)
滲出液増量		1(0.03)	1(0.03)
創部周囲が黒くなる		1(0.03)	1(0.03)
びらん性出血		1(0.03)	1(0.03)
不良肉芽の痂皮化		1(0.03)	1(0.03)
創のつっぱり感		1(0.03)	1(0.03)
褥瘡周囲組織の壊死		1(0.03)	1(0.03)
褥瘡内膿瘍悪化		1(0.03)	1(0.03)
投与部位出血		1(0.03)	1(0.03)
体毛増強		1(0.03)	1(0.03)
抵抗機構障害		2(0.07)	2(0.06)
MRSA感染		2(0.07)	2(0.06)

●吸収 (カデックス外用散0.9%使用成績)

各種皮膚潰瘍患者11名に本剤を厚さ3mmとなるよう1日1回2週間散布した場合、血中蛋白結合ヨウ素濃度の変動は正常範囲内であった。⁵⁾

●分布 (ラット)

ラット損傷皮膚に散布した場合のヨウ素濃度は、甲状腺において最も高く、投与24時間後にピークを示した。その他の組織におけるピークはほとんどが投与4時間後であった。¹³⁾【カデックス外用散0.9%使用】

●代謝 (in vitro、ウサギ、ラット)

- in vitroでのヒトα-アミラーゼによる分解を検討したところ、基剤カデキソマーの主要分解物はマルトースであった。¹⁴⁾【カデックス外用散0.9%使用】
- ウサギ背部にカデックス及び基剤カデキソマーを皮下投与した結果、両剤とも投与後のグルコース及びマルトースの血漿中濃度上昇は認められなかった。¹⁵⁾【カデックス外用散0.9%使用】
- ラットの皮膚欠損部位に投与した場合、カデックス及び基剤カデキソマーとも分解の程度はごくわずかであった。¹⁶⁾【カデックス外用散0.9%使用】

●排泄 (カデックス外用散0.9%使用成績)

- 皮膚潰瘍患者における吸収及び排泄各種皮膚潰瘍を有する患者11例に本剤を1日1回2週間、創傷面に厚さ約3mmの層となるように均一に散布(投与量として0.3~3g/日)したところ、尿中ヨウ素排泄量は投与期間中有意に上昇したが($p < 0.05$)、投与終了後3~7日ではほぼ投与前値に戻った(表)。なお、投与中及び投与後の血中蛋白に結合しているヨウ素の濃度に有意な変動は認められず($p > 0.05$)、本剤投与により損傷皮膚から吸収されたヨウ素は速やかに尿中へ排泄されることが示された。⁵⁾

尿中ヨウ素排泄量 (mg/日)

投与前	1日後	3日後	7日後	14日後	投与終了 3~7日後
0.27±0.24	1.63±1.11	3.85±4.13	2.76±2.57	2.73±2.47	0.96±1.19

平均値±SD

注意に関する項目の抜粋

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能に異常のある患者

創面から吸収されたヨウ素により症状が悪化するおそれがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 腔内に他のヨウ素系製剤を使用し、血中無機ヨウ素値及び血中総ヨウ素値が上昇したとの報告がある。

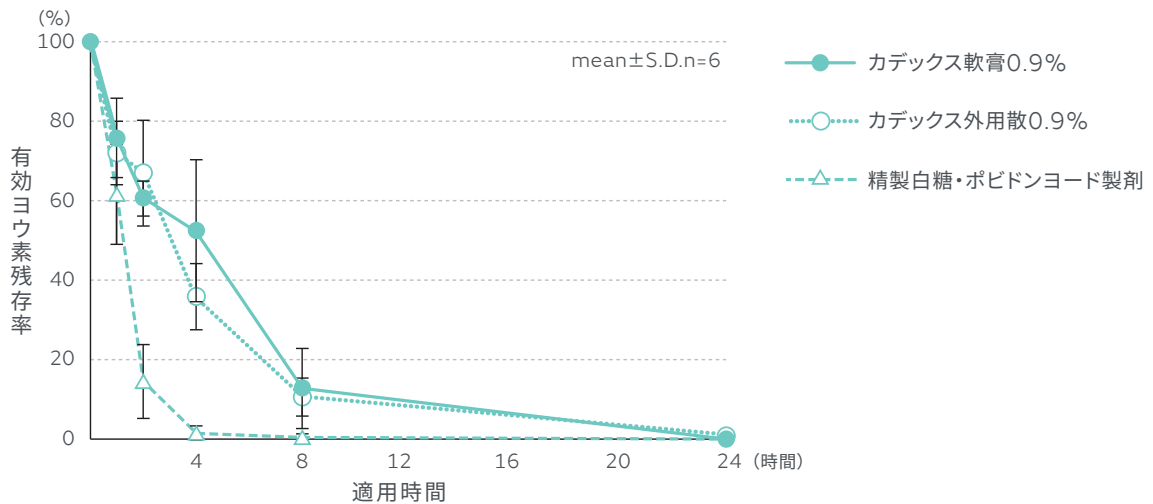
15.1.2 本剤はヨウ素含有製剤であるので、多量投与及び長期連用時には甲状腺機能の変動に注意すること。

●ヨウ素放出特性(ラット)

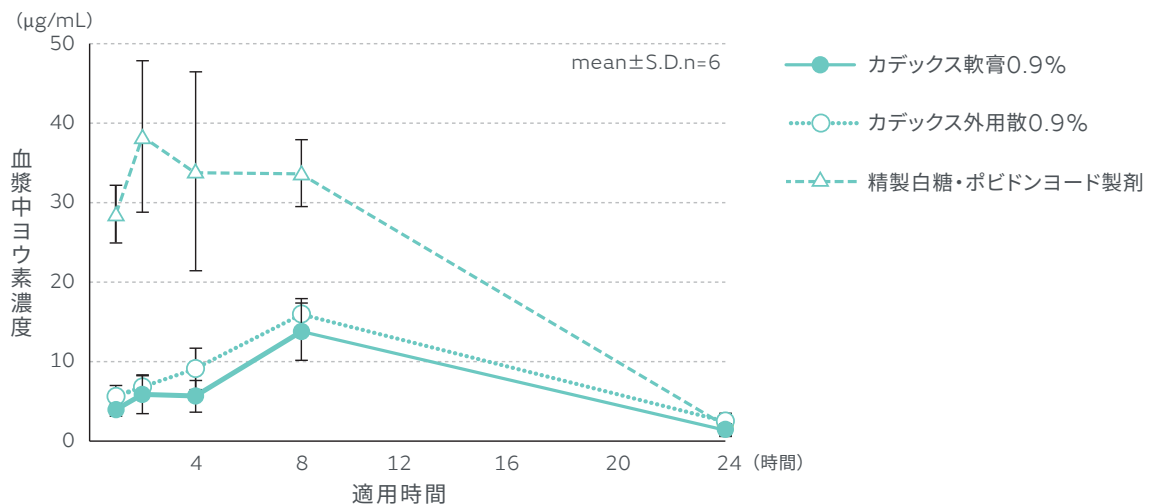
有効ヨウ素残存率の推移から、カデックス軟膏0.9%及びカデックス外用散0.9%は精製白糖・ポビドンヨード製剤に比し緩徐なヨウ素放出を示した(上図)。²⁾

血漿中ヨウ素濃度は、精製白糖・ポビドンヨード製剤の上昇に比し、カデックス軟膏0.9%及びカデックス外用散0.9%の推移は緩徐であった(下図)。²⁾

有効ヨウ素残存率の推移



血漿中ヨウ素濃度の推移



<試験方法>

ラット欠損創モデルを用い、ヨウ素量として1.8mgにあたるカデックス軟膏0.9% 0.2g、カデックス外用散0.9% 0.2g、精製白糖・ポビドンヨード製剤0.6gを創面に投与し、製剤中有効ヨウ素残存率並びに血漿中ヨウ素濃度を検討した。

●作用機序

本剤は、ヨウ素を有効成分とし、カデキソマー（デキストリンポリマー）を基剤としたものであり、潰瘍面における滲出液等の吸収による創面の清浄化効果及び徐々に放出されたヨウ素による持続的な殺菌作用により、潰瘍治癒促進効果を示す。

●非臨床試験

殺菌作用

— 標準菌株に対する作用 —

5種の標準株（枯草菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌）と臨床分離真菌1株（カンジダ菌）ならびにMRSA11株を用いて殺菌効果を検討した結果、これらの菌に対する殺菌効果が示唆された。¹⁾ (in vitro) 【カデックス外用散0.9%使用】

遮光ガラス容器内にカデックス軟膏0.9%、カデックス外用散0.9%の各薬剤を入れ、菌液を加えて混合し、経時的（10, 30, 60, 120, 360分）にサンプリングし、チオ硫酸ナトリウムで中和した後、その一定量を寒天培地で培養し、生菌数（コロニー数）を測定した。なお、ガラス容器内に菌液を加えた時の最終ヨウ素濃度を0.27%に、菌数は約 10^7 CFU/mLに揃えて実験を行った。その結果、カデックス軟膏0.9%はカデックス外用散0.9%と同様の殺菌作用を示した。²⁾ (in vitro)

	カデックス軟膏 0.9%	カデックス外用散 0.9%
緑膿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	○	○
大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>)	○	○
黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	○	○
肺炎桿菌 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	○	○
プロテウス (<i>Proteus mirabilis</i>)	○	○
アシネトバクター (<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>)	○	○
カンジダ・アルビカンス (<i>Candida albicans</i>)	○	○
枯草菌 (<i>Bacillus subtilis</i>)	△	△

○:10分で殺菌、 △:360分で殺菌

— 5%ヒト血清存在下でのMRSAに対する作用 —

MRSA (10株) を用い、遮光ガラス容器内にカデックス軟膏0.9%、カデックス外用散0.9%、精製白糖・ポビドンヨード製剤及びポビドンヨード製剤の各薬剤を入れ、希釈液及びヒト血清を加えて混合し、さらに菌液を加えて混合後(ポビドンヨード製剤は事前に希釈)、経時的(10, 30, 60, 120分)にサンプリングした。サンプリングした試料はチオ硫酸ナトリウムで中和した後、その一定量を液体培地で培養した。培養後、培地の混濁の有無により殺菌効果を判定した。なお、ガラス容器内に菌液を加えた時の最終ヨウ素濃度を0.01%、ヒト血清濃度を5%に、菌数は約 3×10^7 CFU/mLに揃えて試験を行った。その結果、カデックス軟膏0.9%はカデックス外用散0.9%と同様の殺菌作用を有した。²⁾ (*in vitro*)

5%ヒト血清中におけるMRSA 10株に対する各製剤の抗菌効果

死滅したMRSA株の数(殺菌率 %)

時間	10分	30分	60分	120分
カデックス軟膏0.9%	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
カデックス外用散0.9%	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
精製白糖・ポビドンヨード製剤	5 (50)	5 (50)	7 (70)	10 (100)
ポビドンヨード製剤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*in vitro*における潰瘍滲出液の吸収・吸着作用

下腿潰瘍にみられる滲出液に含まれる起炎物質や血漿成分等を吸収・吸着することを示した。³⁾【カデックス外用散0.9%使用】

●非臨床試験

創傷治癒に及ぼす影響(ラット)

ラット褥瘡モデルおよびラット熱傷モデルに対してカデックス軟膏0.9%およびカデックス外用散0.9%を1日1回塗布し、治癒日数(表皮形成が完了するまでに要した日数)を検討したところ、両剤ともに150, 300, 600mg/rat/day群において、対照群およびカデックス軟膏基剤群に比較し有意な短縮が認められた。⁴⁾

褥瘡モデル

	投与量	ラット数	治療日数
対照		7	21.6 ± 0.8
カデックス軟膏基剤	300 mg/rat/day	7	21.1 ± 0.9
カデックス軟膏0.9%	75 mg/rat/day	7	21.0 ± 0.8
	150 mg/rat/day	7	19.1 ± 1.3 **, #
	300 mg/rat/day	7	17.6 ± 1.6 **, ##
	600 mg/rat/day	7	17.9 ± 1.5 **, ##
カデックス外用散0.9%	75 mg/rat/day	7	20.1 ± 1.2
	150 mg/rat/day	7	18.9 ± 0.9 **
	300 mg/rat/day	7	17.4 ± 1.5 **
	600 mg/rat/day	7	17.6 ± 1.6 **

治療日数は平均±SD

** $p < 0.01$ コントロール群と比較

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ カデックス軟膏基剤群と比較

<試験方法>

ラット右大転子の皮膚を除毛後、麻酔下にて24時間圧付加(約900g/cm²、接触部直径12mm)して作成した実験的褥瘡モデルに、圧付加解除2日後からカデックス軟膏基剤、カデックス軟膏0.9%、カデックス外用散0.9%を1日1回適用し、創面全体の上皮形成が完了するまでの治癒数日を検討した。

熱傷モデル

	投与量	ラット数	治療日数
対照		7	20.4 ± 0.5
カデックス軟膏基剤	300 mg/rat/day	7	20.6 ± 0.5
カデックス軟膏0.9%	75 mg/rat/day	7	19.7 ± 0.8
	150 mg/rat/day	7	18.1 ± 0.9 **, ##
	300 mg/rat/day	7	17.4 ± 1.0 **, ##
	600 mg/rat/day	7	17.4 ± 1.0 **, ##
カデックス外用散0.9%	75 mg/rat/day	7	19.9 ± 0.7
	150 mg/rat/day	7	18.4 ± 0.5 **
	300 mg/rat/day	7	17.4 ± 0.5 **
	600 mg/rat/day	7	17.4 ± 1.0 **

治療日数は平均±SD

** $p < 0.01$ コントロール群と比較

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ カデックス軟膏基剤群と比較

＜試験方法＞

ラット背部を除毛後、麻酔下で301-303℃に加熱した電気ゴテ(100Wのハンダゴテを改造、重さ52-58g、直径10mm、接触圧63.7-76.5g/cm²)を10秒間接触させ熱傷を惹起した。その2日後に麻酔下にて壊死組織を外科的に除去し熱傷モデルとした。カデックス軟膏基剤、カデックス軟膏0.9%、カデックス外用散0.9%を1日1回創面に適用し、創面全体の上皮形成が完了するまでの治癒数日を検討した。

また、カデックス軟膏0.9%及びカデックス外用散0.9%のそれぞれ75mg/rat/day、150mg/rat/day、300mg/rat/day、600mg/rat/dayをラット褥瘡モデル並びにラット熱傷モデルの創傷部位に適用し、軟膏及び散剤の効果を評価した結果、面積比総和(創面積比曲線下面積)の減少及び治癒日数の短縮ともに各同一用量間で同等の効果を示すことが確認された。⁴⁾

● 毒性試験

単回投与毒性試験(ラットおよびマウス)

ラット及びマウスを用いた経皮及び経口投与試験並びにラットを用いた皮下及び腹腔内投与試験の結果、いずれの試験でも死亡例は認められず、最小致死量は経皮投与10,000mg/kg以上¹⁷⁾、経口投与ではトウモロコシ油懸濁液で16,000mg/kg以上、水懸濁液で6,800mg/kg以上^{18,19)}、皮下投与及び腹腔内投与では2,000mg/kg以上であった。²⁰⁾【カデックス外用散0.9%使用】

反復投与毒性試験(ウサギおよびマウス)

ウサギに1,000mg/kg/日を用いて28日間²¹⁾及び90日間²¹⁾閉塞貼付した経皮投与した試験では、本剤に起因すると考えられる特記すべき変化は認められなかった。

ラットに60、200及び700mg/kg/日を30日間皮下投与した試験では、脾臓及びリンパ節に泡沫細胞の出現が認められたが、これらの変化は不溶性異物である本剤を大量投与したことによる生体の異物処理機能が働いたことによるものと考えられた。²¹⁾【カデックス外用散0.9%使用】

その他の特殊毒性(ウサギ、モルモット、マウス)

1) 眼粘膜刺激性²⁴⁾

ウサギの眼粘膜に対して可逆的な刺激性が認められた。

2) 接触感作性^{25, 26)}、遅延型接触過敏性^{27, 28)}

モルモットを用いた試験において、接触感作性及び遅延型接触過敏性は認められなかった。

3) 変異原性²⁹⁾

細菌による復帰突然変異試験(*in vitro*)、線維芽細胞による染色体異常試験並びにマウスによる小核試験の結果はいずれも陰性であった。

上記1)～3)はいずれも【カデックス外用散0.9%使用】

注意に関する項目の抜粋

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 外用のみに使用し、経口投与しないこと。

14.1.2 眼科用に使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 腔内に他のヨウ素系製剤を使用し、血中無機ヨウ素値及び血中総ヨウ素値が上昇したとの報告がある。

15.1.2 本剤はヨウ素含有製剤であるので、多量投与及び長期連用時には甲状腺機能の変動に注意すること。

●有効成分

一般名称：ヨウ素 (Iodine)

化学名：Iodine

分子式： I_2

分子量：253.8

構造式：I-I

性状：灰黒色の板状又は粒状の重い結晶で、金属製の光沢があり、特異なにおいがある。ジエチルエーテルに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

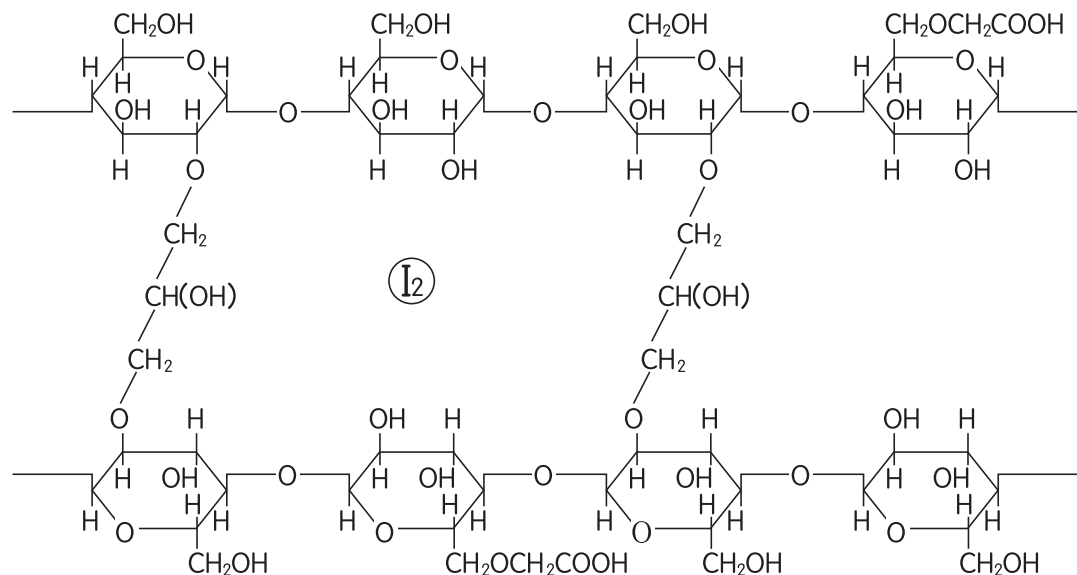
●基剤

一般名称：カデキシマー150 (Cadexomer150)

起原：パレイショデンプンを加水分解して得られるデキストリンにエピクロロヒドリンで交差架橋をほどこし、更にカルボキシメチル化したもの。

性状：白色～淡黄色の粉末又は粒で、におい及び味はない。
水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

●製剤の構造式



● 製剤の安定性

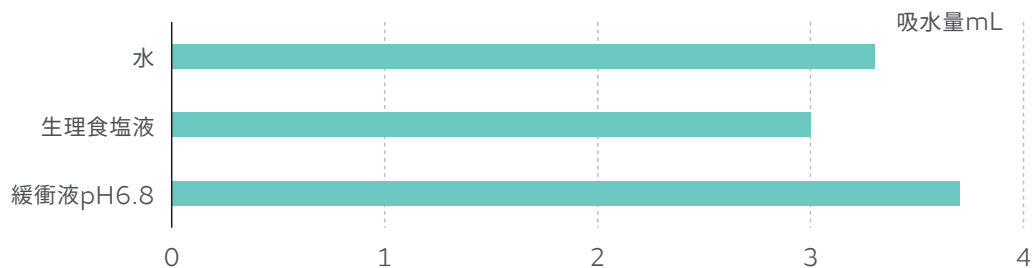
各種条件下における安定性³⁰⁾

	保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	40gチューブ	60ヵ月	特記すべき変化なし。
加速試験	40°C、75%RH	40gチューブ	6ヵ月	特記すべき変化なし。
苛酷試験	25°C、約24%RH 暗所	シャーレ(開放)	3ヵ月	特記すべき変化なし。
	25°C、90%RH 暗所	シャーレ(開放)	1週間	1日目から軟膏表面に水が溜まり退色し、ヨウ素臭が発生した。その他特記すべき変化なし。
	25°C、60%RH 暗所	シャーレ(開放)	1ヵ月	両保存条件において、特記すべき変化なし。
	25°C、60%RH 光照射 (約2,000Lux)			
	50°C、60%RH 暗所	シャーレ(開放)	1ヵ月	1週間目から表面が退色固化し、ヨウ素含量が低下した。

試験項目：性状、吸水能、イオン交換能、ヨウ素放出性及び定量

● 吸水能

メスシリンダーに各試験液100mL及びカデックス軟膏0.9%を1gを入れ、一昼夜放置し、吸水・膨潤したカデックス軟膏0.9%の沈殿物の容積を測定した結果、水、生理食塩液、緩衝液pH6.8のいずれにおいても自重の3倍以上を吸収した。³¹⁾



● 配合変化試験

カデックス軟膏と各種軟膏を重量比1:1で配合し、性状、吸水能、乾燥減量、ヨウ素放出性およびヨウ素含量を測定した。その結果、脂溶性基剤を含む軟膏との配合は、練合物が疎水性を帯びるためヨウ素が放出されにくくなることが予想された。

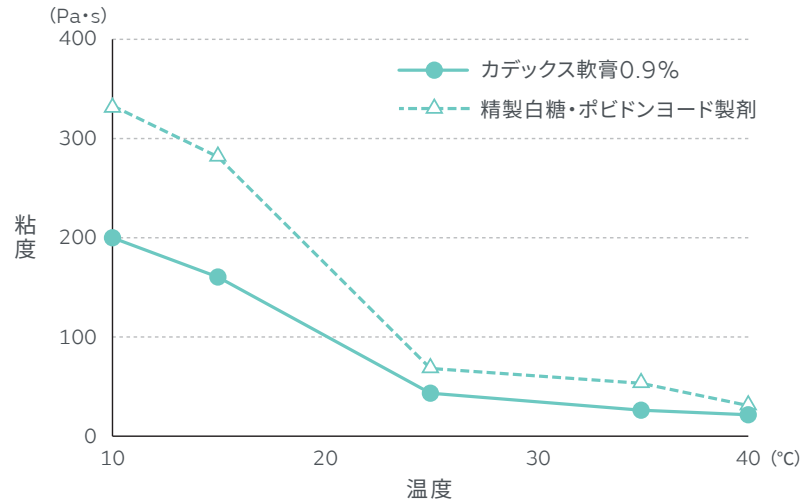
一方、水溶性基剤を含む軟膏との配合では、カデックス軟膏の特性は損なわれなかったが、温度管理や用時調整が必要と考えられた。ただし85%の水分を含む水溶性基剤の軟膏と配合した場合においてはヨウ素臭が確認され、カデックス軟膏が練合によりその水分を吸収しヨウ素が放出されることが示唆された。

吸水能においては、脂溶性基剤、水溶性基剤のいずれの軟膏においても練合した場合に測定不能であった。³¹⁾

● 粘度・展延性・硬度

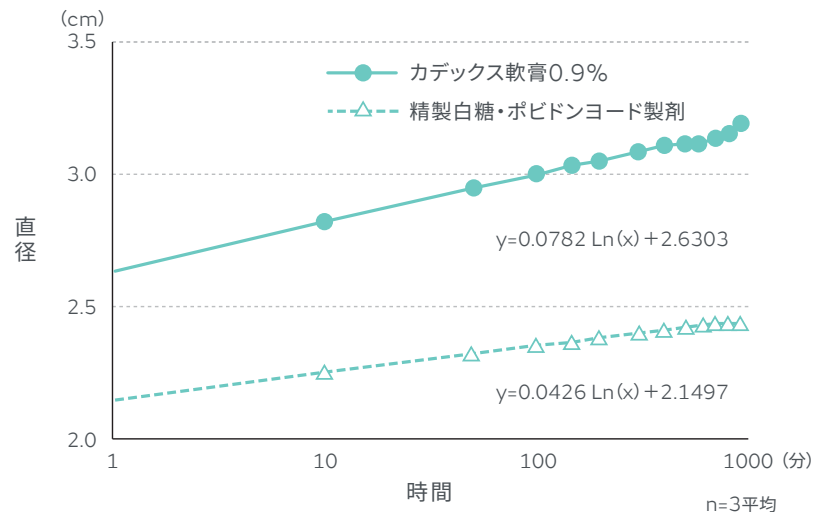
粘度

カデックス軟膏0.9%及び精製白糖・ポビドンヨード製剤のみかけの粘度をE型粘度計を用いて測定した結果、カデックス軟膏0.9%はいずれの温度でも対照薬よりも粘度が低い値を示した。(各製剤 n=3)³¹⁾



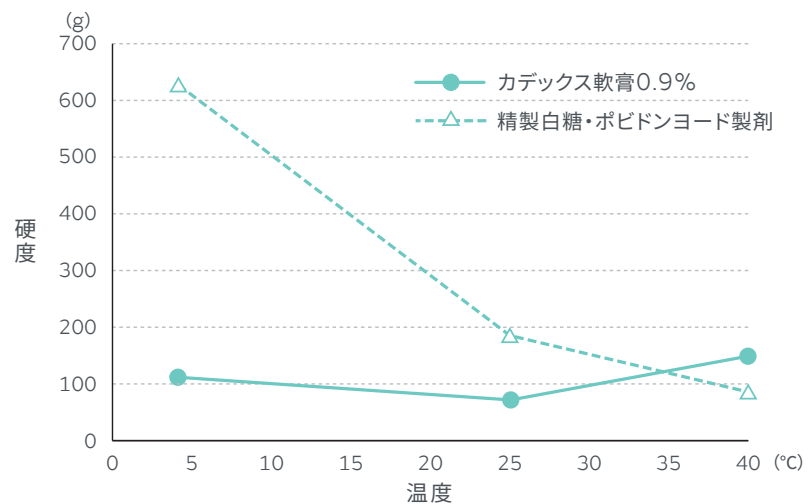
展延性

カデックス軟膏0.9%及び精製白糖・ポビドンヨード製剤の展延性は、横軸に時間経過を対数目盛で取り、縦軸にスプレッドメーターで測定した拡がりの直径を取ったグラフで示した。このグラフにおいて勾配が大きくなるほど『伸び』が大きくなる。測定は4°C、25°C、40°Cの3条件で行なった結果、25°C、40°Cではカデックス軟膏0.9%の方が大きな傾きを示した。(各製剤 n=3)³¹⁾



硬度

レオメーターを使用し、カデックス軟膏0.9%及び精製白糖・ポビドンヨード製剤の硬度を4°C、25°C、40°Cの3条件で検討した結果、カデックス軟膏0.9%は温度変化に対する硬度変化が小さかった。(各製剤 n=3)³¹⁾



取扱い上の注意・包装・関連情報

●取扱い上の注意

貯 法：室温で保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。(40g包装、100g包装：3年)

●包装

カデックス◇軟膏0.9% チューブ：40g×1本、100g×1本

●関連情報

日本標準商品分類番号：872699

輸入承認年月日：2001年3月13日

承認番号：21300AWY00072000

薬価収載年月日：2001年7月6日

販売開始年月日：2001年9月

- 1.村瀬 均 他 薬理と治療 1996; 24(4): 815-819
- 2.黒崎美保 他 薬理と治療 2001; 29(11): 839-847
- 3.Perstorp社 社内資料 (Hellgen L, et al. Absorption effect *in vitro* of iodophor gel on debris fractions in leg ulcers.)
- 4.山崎則之 他 薬理と治療 2001; 29(11): 827-837
- 5.石橋康正 他 臨床医薬 1989; 5(11): 2271-2289
- 6.原 義人 他 臨床医薬 1990; 6(2): 295-310
- 7.安西 喬 他 臨床医薬 1989; 5(12): 2585-2612
- 8.石橋康正 他 臨床医薬 1990; 6(4): 785-816
- 9.久木田淳 他 臨床医薬 1990; 6(4): 817-848
- 10.堀 嘉昭 他 西日本皮膚科 1990; 52(2): 351-359
- 11.朝田康夫 他 臨床医薬 1990; 6(3): 583-599
- 12.スミス・アンド・ネフュー株式会社 社内資料 (第Ⅰ相試験 軟膏パッチテスト)
- 13.Perstorp社 社内資料 (ラット背部創傷投与後の吸収・組織分布・排泄)
- 14.スミス・アンド・ネフュー株式会社 社内資料 (ヒト α -アミラーゼによる*in vitro*での酵素的加水分解)
- 15.スミス・アンド・ネフュー株式会社 社内資料 (家兎皮下投与における生体内動態)
- 16.スミス・アンド・ネフュー株式会社 社内資料 (ラット皮膚欠損部位での分解)
- 17.スミス・アンド・ネフュー株式会社 社内資料 (マウスおよびラット経皮投与急性毒性)
- 18.Perstorp社 社内資料 (マウスにおける経口急性毒性)
- 19.Perstorp社 社内資料 (ラットにおける経口急性毒性)
- 20.水橋徹男 他 応用薬理 1992; 44(4): 389-396
- 21.Perstorp社 社内資料 (28日間経皮反復投与試験)
- 22.Perstorp社 社内資料 (90日間経皮反復投与毒性試験)
- 23.村瀬 均 他 応用薬理 1992; 44(4): 397-416
- 24.Perstorp社 社内資料 (眼粘膜に対する刺激作用)
- 25.Perstorp社 社内資料 (0.65%ヨウ素接触感作性)
- 26.Perstorp社 社内資料 (1.32%ヨウ素接触感作性)
- 27.Perstorp社 社内資料 (0.65%ヨウ素遅延性接触感作性)
- 28.Perstorp社 社内資料 (1.32%ヨウ素遅延性接触感作性)
- 29.岩倉啓子 他 応用薬理 1992; 44(2): 157-165
- 30.スミス・アンド・ネフュー株式会社 社内資料
- 31.金子哲男 他 薬理と治療 2001; 29(9): 603-610

【文献請求先】

スミス・アンド・ネフュー株式会社 ウンドマネジメント事業部

〒105-0011 東京都港区芝公園二丁目4番1号

電話番号:03-5403-8930

2022年10月作成(第2版)

販売店

製造販売元

スミス・アンド・ネフュー株式会社 ウンドマネジメント事業部

〒105-0011 東京都港区芝公園二丁目4番1号 TEL.03-5403-8830

札幌営業所 TEL.011-736-9596 FAX.011-736-9755
仙台営業所 TEL.022-276-6726 FAX.022-276-6652
東京営業所 TEL.03-5403-8915 FAX.03-5403-8916
名古屋営業所 TEL.052-221-1407 FAX.052-221-1420
大阪営業所 TEL.06-6399-3303 FAX.06-6399-3993
広島営業所 TEL.082-502-7322 FAX.082-502-7325
福岡営業所 TEL.092-452-0142 FAX.092-452-0146

<http://www.smith-nephew.com/japan/>

°Trademark of Smith+Nephew
© 2016-2022 Smith+Nephew

CA-5
202210-2