

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

外用感染治療剤

指定医薬品

ゲーベン[®]クリーム1%
GEBEN_{cream}1%

剤形	クリーム状軟膏
規格・含量	1g 中 日局 スルファジアジン銀 10mg 含有
一般名	和名：スルファジアジン銀 洋名：Sulfadiazine Silver
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2008年10月7日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1982年1月4日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL. FAX.

本IFは2008年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法) …… 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 4
7. CAS 登録番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 5
2. 物理化学的性質…………… 5
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
4. 有効成分の確認試験法…………… 6
5. 有効成分の定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 7
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 7
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
6. 溶解後の安定性…………… 8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 8
8. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
9. 溶出試験…………… 8
10. 生物学的試験法…………… 9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9
12. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
13. 力価…………… 9

14. 容器の材質…………… 9
15. 刺激性…………… 9
16. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 用法及び用量…………… 10
3. 臨床成績…………… 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 14
2. 薬理作用…………… 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 20
3. 吸収…………… 21
4. 分布…………… 21
5. 代謝…………… 22
6. 排泄…………… 23
7. 透析等による除去率…………… 24

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 26
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 26
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 26
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 26
5. 慎重投与内容とその理由…………… 26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 27
7. 相互作用…………… 27
8. 副作用…………… 28
9. 高齢者への投与…………… 31
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 31

11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	31
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	32
15. その他の注意	32
16. その他	32

XIII. 備考

その他の関連資料	40
----------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	33
2. 毒性	34

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	36
2. 貯法・保存条件	36
3. 薬剤取扱い上の注意点	36
4. 承認条件	36
5. 包装	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
9. 薬価基準収載年月日	36
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	37
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	37
12. 再審査期間	37
13. 長期投与の可否	37
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	37
15. 保険給付上の注意	37

XI. 文献

1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	38

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	39
------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スルファジアジン銀は 1943 年 M.Wruble により合成され、1967 年 Fox, C.L. Jr. は、はじめて熱傷患者に対してスルファジアジン銀の 1% 製剤を臨床応用した。1969 年 Marion Laboratories, Inc. が開発の権利を受け、1974 年に米国で Silvadene® の名称で 1% スルファジアジン銀クリームが販売された。本邦では当社が 1977 年に 1% スルファジアジン銀クリームを導入し、ゲーベンクリーム 1% の開発に着手した。そしてわが国の治療に適したクリーム基剤の創製と基礎及び臨床試験を重ね、1981 年 12 月新医薬品として中等度・重症熱傷の際の創面感染治療剤として承認を取得し、発売に至った。また、1982 年 3 月より各種皮膚潰瘍（褥瘡、下腿潰瘍、放射線潰瘍、糖尿病性壊疽、外傷性皮膚欠損など）の際の創面感染に対する臨床試験を実施して効能追加の申請を行い、1985 年 7 月に承認を得た。なお、1981 年 12 月から 1987 年 12 月まで、スルファジアジン銀製剤として 2,163 例の使用成績調査を行った結果、1989 年 3 月、薬事法第 14 条 2 項（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。2004 年 9 月 30 日付 抗菌薬再評価（本剤は対象外）の結果に基づき、再評価指定成分以外の成分であるスルファジアジン銀製剤においても適応菌種及び適応症の読み替えを行うことが通知され、本剤の「効能・効果」が変更された。これにより適応症の「中等度・重症熱傷」が「熱傷」とされたため、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「軽症熱傷には使用しないこと」を追記した。その後 2008 年 10 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008 年 12 月に変更銘柄名で薬価収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 幅広い抗菌スペクトル (*in vitro*)
グラム陰性菌（クレブシエラ属、緑膿菌）、グラム陽性菌（ブドウ球菌属、レンサ球菌属）、真菌（カンジダ属）などに対して、MIC はいずれも 100 μ g/mL 以下であった。
- (2) 中等度・重症熱傷、各種皮膚潰瘍の創面感染に優れた臨床効果を示し、「有効」以上の有効率は熱傷 71.6%（184 例/257 例）、皮膚潰瘍 73.2%（101 例/138 例）であった。
- (3) 耐性菌が生じにくい (*in vitro*)
菌の細胞膜、細胞壁に直接作用する。
- (4) 焼痂の除去が容易
乳剤性基剤であるため、焼痂の除去が難しくなる例は少なかった。
- (5) 副作用
総症例数 2,717 例中 187 例（6.88%） 205 件の副作用が報告されている。主な副作用は疼痛 112 件（4.12%）、白血球減少 70 件（2.58%）、発疹 21 件（0.77%）等であった。（再審査終了時）

なお, 重大な副作用として, 汎血球減少, 皮膚壊死, 間質性腎炎が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

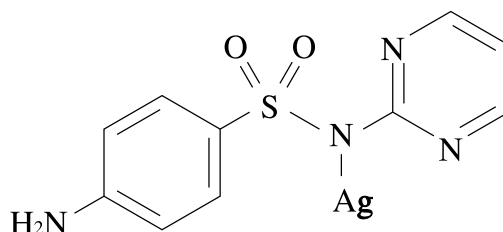
1. 販売名

- (1) 和名：
ゲーベンクリーム 1%
- (2) 洋名：
GEBEN cream 1%
- (3) 名称の由来：
特になし

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：
スルファジアジン銀(JAN,JP)
- (2) 洋名(命名法)：
Sulfadiazine Silver (JAN,JP)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{10}H_9AgN_4O_2S$

分子量：357.14

5. 化学名(命名法)

Monosilver 4-amino-*N*-(pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamidate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : AgSD

記号番号 : T-107 (開発記号)

7. CAS 登録番号

22199-08-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬, 指定医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄色の結晶性の粉末で, においはない。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性：

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。アンモニア試液に溶ける。

溶媒	1g を溶かすに要する溶媒量(mL)	「日局」による溶解性の表現
水	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール(95)	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない
アンモニア試液	20 ~ 50	溶ける*

* アンモニア試液により水溶性錯体を生成して溶ける。

(3) 吸湿性：

ほとんど吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

約 275℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

1) 比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (241nm) = 616, $E_{1cm}^{1\%}$ (255nm) = 614

2) 紫外吸収スペクトル

溶媒	極大吸収波長(nm)
アンモニア試液 0.1%	241, 255

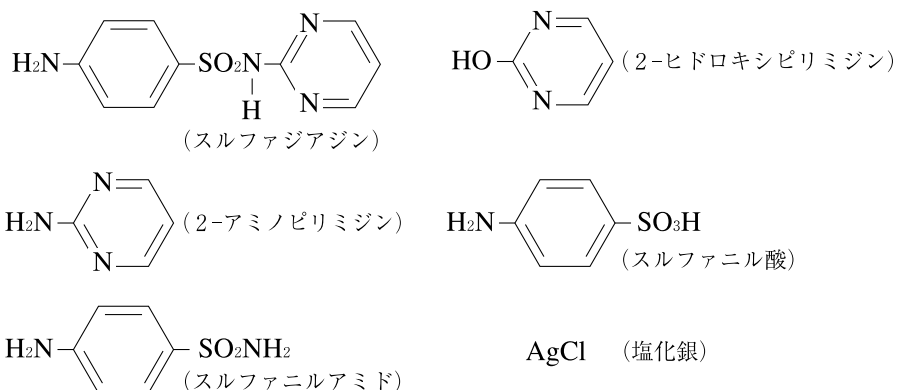
3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		褐色ガラス瓶	2年3ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラス瓶	6ヵ月	変化なし
		80℃	褐色ガラス瓶	6ヵ月	変化なし
	湿度	室温, 75%RH	ガラスシャーレ	6ヵ月	変化なし
		40℃, 75%RH	ガラスシャーレ	6ヵ月	変化なし
		80℃, 75%RH	ガラスシャーレ	6ヵ月	変化なし
	光	室内散乱光	ガラスシャーレ	1年	外観の変化(微褐色～淡褐色)がみられたが,他の試験項目は変化なし。
人工光(紫外線)		ガラスシャーレ	1年	外観の変化(淡褐色～褐色)がみられたが,他の試験項目は変化なし。	

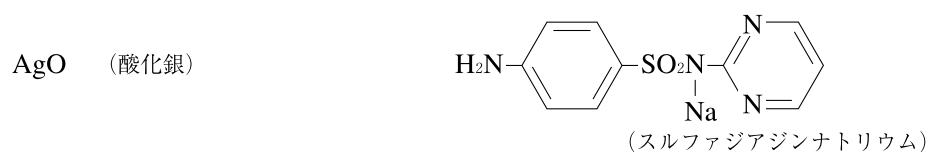
試験項目：外観, 確認試験, 融点, スルファジアジンナトリウム, X線回折, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 乾燥減量, 含量

〔強制分解による生成物〕

0.1mol/L HCl の懸濁液中 (80℃-1週間) で生成した分解物



希水酸化ナトリウム懸濁液中 (80℃-1週間) で生成した分解物



4. 有効成分の確認試験法

日局「スルファジアジン銀」の確認試験による

5. 有効成分の定量法

日局「スルファジアジン銀」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 投与経路：
経皮
- (2) 剤形の区別,規格及び性状：
白色のクリーム状軟膏で特異なおいがある。
- (3) 製剤の物性：
O/W 型クリーム状軟膏で,易洗浄性で展延性に優れる。
粘度： 3.0×10^4 CPS (測定温度;25°C)
pH：約 6
- (4) 識別コード：
なし
- (5) 無菌の有無：
該当資料なし
- (6) 酸価,ヨウ素価等：
該当資料なし

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量：
1g 中に日局スルファジアジン銀 10mg を含有する。
- (2) 添加物：
セタノール,ミリスチン酸イソプロピル,プロピレングリコール,メチルパラベン,ブチルパラベン,その他 4 成分を含有する。
- (3) 添付溶解液の組成及び容量：
該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤,乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH		ポリエチレン瓶+紙箱	4年	変化なし
			チューブ+紙箱	4年	変化なし
加速試験	40℃, 75%RH		ポリエチレン瓶+紙箱	6ヵ月	変化なし
			チューブ+紙箱	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	冷所	プラスチック容器	2年3ヵ月	変化なし
			チューブ	2年3ヵ月	変化なし
		30℃	プラスチック容器	6ヵ月	変化なし
			チューブ	6ヵ月	変化なし
	40℃	プラスチック容器	6ヵ月	変化なし	
		チューブ	6ヵ月	変化なし	
光	室温, 人工光(紫外線)	プラスチック容器(石英板の蓋付き)	4週	外観の変化(淡褐色)がみられたが, 他の試験項目は変化なし。	

試験項目：性状, 確認試験, 含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

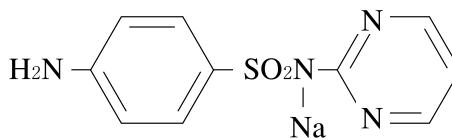
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

外皮用酵素製剤, 塩化物を含む消毒液との配合及び他剤との混合使用については VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-14-(2), 15-(1)参照

8. 混入する可能性のある夾雑物

合成工程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

中間体 スルファジアジンナトリウム ($C_{10}H_9N_4NaO_2S$)



副生成物 硝酸ナトリウム ($NaNO_3$)

9. 溶出試験

該当しない

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 銀塩の定性反応(3)
- (3) 薄層クロマトグラフィー

12. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

13. 力価

該当しない

14. 容器の材質

<100g・500g 容器>

ポリエチレン容器, ポリエチレン製中栓, ポリプロピレンキャップ+紙箱

<50g チューブ>

ポリエチレンアルミニウムラミネートチューブ, ポリプロピレンキャップ+紙箱

15. 刺激性

(1) 局所一次刺激性試験

1) 眼粘膜

ウサギの眼粘膜に 1%AgSD クリーム及びその基剤を単回塗布してその刺激性について試験した結果,いずれも対照として用いた局方親水軟膏と同程度の弱いものであった。

2) 皮膚

ウサギの背部健常及び擦傷皮膚に 1%AgSD クリーム及びその基剤を単回塗布してその刺激性について試験した結果,いずれも対照として用いた局方親水軟膏と同程度の弱いものであった。

(2) 累積刺激性試験

ウサギの背部健常及び擦傷皮膚に 1%AgSD クリーム及びその基剤を 7 日間連続塗布してその刺激性について試験した結果,いずれも対照として用いた局方親水軟膏と同程度で,連続塗布により刺激性が漸増する傾向は認められなかった。

16. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, 緑膿菌, カンジダ属

<適応症>

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, びらん・潰瘍の二次感染

<効能・効果に関連する使用上の注意>

軽症熱傷には使用しないこと。(疼痛がみられることがある。「重要な基本的注意」の項 参照)

2. 用法及び用量

1日1回, 滅菌手袋などを用いて, 創面を覆うに必要かつ十分な厚さ(約2~3mm)に直接塗布する。

又は, ガーゼ等に同様の厚さにのぼし, 貼付し, 包帯を行う。なお, 第2日目以後の塗布に際しては, 前日に塗布した本剤を清拭又は温水浴等で洗い落としたのち, 新たに本剤を塗布すること。

<解説>

温浴による分泌物等の除去は経験上, 効果があることが知られている。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果 :

1) 熱傷

熱傷面積及び深度を加味した Artz の基準による中等度及び重症熱傷患者を対象とした臨床試験の評価対象 257 例において, 「著効」・「有効」・「やや有効」・「無効」の 4 段階で評価を行い, 「有効」以上の有効率は次のとおりであった^{1~6)}。

疾患名	有効率(%)	有効以上
	中等度	
熱傷	重症	69.8 (125 例/179 例)
計		71.6 (184 例/257 例)

1)小野一郎 他 : 熱傷 1980 ; 5 (2) : 166-176

2)T-107 東部研究班 : 熱傷 1980 ; 5 (2) : 177-187

3)井沢洋平 他 : 外科診療 1981 ; 23 (2) : 254-260

- 4)吉岡敏治 他：救急医学 1980；4（4）：421-427
 5)難波雄哉 他：臨床と研究 1981；58（1）：306-312
 6)塚田貞夫 他：日本災害医学会会誌 1980；28（5）：325-330

2) 皮膚潰瘍

褥瘡等各種皮膚潰瘍を対象とした臨床試験の評価対象 138 例において、「著効」・「有効」・「やや有効」・「無効」の 4 段階で評価を行い、「有効」以上の有効率は次のとおりであった^{7~11)}。

疾患名		有効率(%)	有効以上
皮膚潰瘍	褥瘡		67.3（72 例/107 例）
	下腿潰瘍		91.7（11 例/ 12 例）
	放射線潰瘍		100.0（5 例/ 5 例）
	糖尿病性潰瘍		100.0（2 例/ 2 例）
	その他の皮膚潰瘍		91.7（11 例/ 12 例）
計			73.2（101 例/138 例）

- 7)由良二郎 他：CHEMOTHERAPY 1984；32（4）：208-222
 8)T-107 中国地区研究班：西日本皮膚科 1984；46（2）：582-591
 9)赤坂俊英 他：診療と新薬 1983；20（8）：1783-1789
 10)谷沢 恵 他：薬理と治療 1983；11（11）：5065-5071
 11)関西 T-107 研究班：基礎と臨床 1983；17（11）：3827-3836

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

皮膚疾患患者 30 名を対象とし、背部正常皮膚部位に、1%AgSD クリーム及びその基剤、1,5,10,20%AgSD 白色ワセリンをパッチ絆を用いてそれぞれ 48 時間貼布して刺激性について試験したところ、基剤によると思われる弱い刺激反応を 1 例認めたが、20%AgSD 白色ワセリンにおいても皮膚刺激性は認められなかった¹²⁾。

- 12)安西 喬 他：皮膚 1981；23（1）：129-135

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

<参考>

1%AgSD クリームの抗菌力と安全性及び使用上の問題点を探るべく、熱傷患者 40 名を対象として 1 日 1 回塗布して探索的な臨床試験を実施した。「著効」・「有効」・「やや有効」・「無効」の 4 段階で評価したところ、「有効」以上は熱傷面積にかかわらず 60%以上であった。

なお、本剤使用前の陽性例において、緑膿菌に対しては 3 日後に 72.7%に抗菌効果が認められ、7 日後では 92.9%が消失した。

副作用は 40 例中 4 例に認められ、疼痛 1 例、皮膚炎 1 例、白血球数の減少 2 例であった。(社内資料)

(4) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

中等度・重症熱傷(31名)を対象とし、スルファジアジン銀クリーム及び硫酸ゲンタマイシン軟膏を同一患者の対称的(熱傷深度,受傷面積)な熱傷部位に1日1回塗布し,治療期間14日間で比較試験を実施し,本剤の有効性が認められた¹³⁾。

13) 大山勝郎 他：熱傷 1980；6 (1)：87-96

褥瘡(72名),下腿潰瘍他(14名)の慢性皮膚潰瘍の二次感染を対象とし,スルファジアジン銀クリーム及び硫酸ゲンタマイシンクリームを1日1回塗布し,治療期間14日間で二重盲検比較試験を実施し,本剤の有効性が認められた¹⁴⁾。

14) T-107 中国地区研究会：西日本皮膚科 1984；46 (2)：582-591

3) 安全性試験：

褥瘡・下腿潰瘍などの皮膚潰瘍の創面感染を対象とした一般臨床試験(59例)の中で本剤を64～180日間使用した21例の安全性について検討したところ,肉芽に対する不良化例はなく,副作用は認められなかった^{9～11)}。

9) 赤坂俊英 他：診療と新薬 1983；20 (8)：1783-1789

10) 谷沢 恵 他：薬理と治療 1983；11 (11)：5065-5071

11) 関西 T-107 研究班：基礎と臨床 1983；17 (11)：3827-3836

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

ゲーベンクリーム使用成績調査

以下に示す調査は、「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(1997年3月27日薬安第34号)により実施された調査ではない。

1981年12月7日～1987年12月6日までの6年間に実施した調査症例は,熱傷2,073例,各種皮膚潰瘍6例,その他84例の計2,163例であった。この内,有効性解析対象例は2,007例で,効果の程度を「著効」・「有効」・「やや有効」・「無効」の4段階で判定した調査結果は以下のとおりであった。

疾患別有効性

疾患名	著効	有効	やや有効	無効	合計
熱傷	623 (31.1%)	1,177 (90.0%)	176 (98.8%)	25	2,001
各種皮膚潰瘍	1 (16.7%)	4 (83.3%)	1 (100.0%)	0	6

()内は累積有効率(%)

熱傷,各種皮膚潰瘍の疾患別に,性別,年齢,1日量,総投与量,使用日数,重症度,併用薬,合併症の有無に関して解析を行った。

その結果,熱傷については年齢別,1日量別,総投与量別,使用日数別,重症度別,合併症の有無別により有意差が認められたものの,本剤の有効性に影響を与える因子は認められなかった。

各種皮膚潰瘍についてはいずれの患者背景要因も有効性に対し,有意差は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

硝酸銀

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

スルファジアジン銀(AgSD)は Sulfonamide の誘導体であるが、*p*-aminobenzoic acid によって競合的阻害を受けず、いわゆるサルファ剤とは異なる作用機序を有し、銀が細胞膜、細胞壁に作用して抗菌作用を発現すると考えられている。なお、AgSD は、体内で吸収されて薬理作用を発現するものではなく、創傷面で菌との接触により抗菌力を発揮する。

1) $^{110}\text{AgSD}$ の分布 ¹⁵⁾

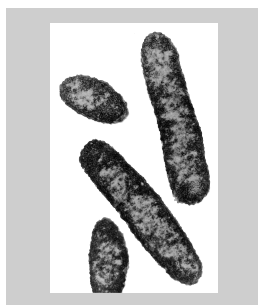
緑膿菌を $^{110}\text{AgSD}$ で処置したとき、その放射活性はほとんどが細胞外構造(細胞膜、細胞壁)に分布した。

$^{110}\text{AgSD}$ で処置した緑膿菌の放射活性分布

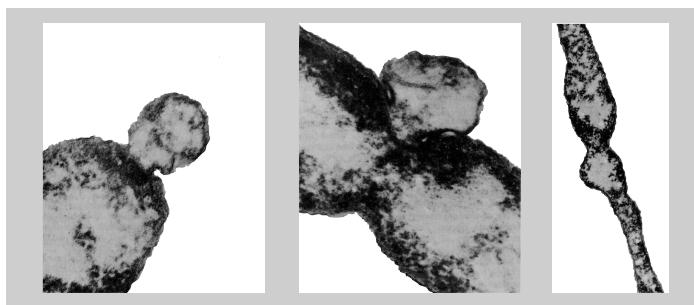
	放射活性分布(%)
細胞膜	76
細胞壁	26
可溶性分画(RNA,DNA など)	< 1

2) 緑膿菌の微細構造に及ぼす作用 ¹⁶⁾

緑膿菌に AgSD を 1 時間処置し、電子顕微鏡で観察すると、ほとんどの細胞は形態学的に歪められ、大きな突出構造 blebs と、時々長い細胞が認められた。



未処置



AgSD ($2.8 \times 10^{-5}\text{M}$) 処置, 1時間後

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) *in vitro*

① 抗菌スペクトル^{17～19)}

AgSD は熱傷、創傷などへの侵襲菌といわれているグラム陰性菌(クレブシエラ属, エンテロバクター属, 緑膿菌), グラム陽性菌(ブドウ球菌属, レンサ球菌属)及び真菌(カンジダ属)に抗菌スペクトルを有する。

また, 多剤耐性菌に対しても良好な感受性が認められている。MIC はいずれも 50～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり, これは1%スルファジアジン銀クリーム 1g \div 1mL あたりの濃度 10,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に比べはるかに低い。なお, 緑膿菌に対しては, 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で殺菌的に作用する。

○ 保存菌株

細菌に対する効果

	菌種	No.	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
グラム陰性菌	<i>E.coli</i>	RTF	3.13
	<i>E.coli</i>	1200	25
	<i>E.coli</i>	1334	6.25
	<i>Klebsiella</i>	1415	50
	<i>Enterobacter</i>	1249	1.56
	<i>Enterobacter</i>	1521	1.56
	<i>P.aeruginosa</i>	1186	1.56
グラム陽性菌	<i>S.aureus</i>	1212	50
	<i>S.aureus</i>	1436	25
	<i>S.epidermidis</i>	1202	25
	<i>Enterococcus</i>	1561	50
	(group D <i>Streptococcus</i>)		

○ 臨床分離株

細菌に対する効果

菌種	使用菌株数	感受性分布(%)								
		MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
グラム陰性菌	<i>E.coli</i>	63	3.2	3.1	23.9	20.6	20.6	19.1	9.5	
	<i>Klebsiella</i>	54	7.4	3.7	3.7	16.7	29.6	13.0	24.1	1.8
	<i>Enterobacter</i> (except <i>E.cloacae</i>)	50	0	8.0	2.0	10.0	24.0	22.0	30.0	4.0
	<i>E.cloacae</i>	24	0	4.2	0	16.6	25.0	33.4	20.8	
	<i>P.aeruginosa</i>	130	0.8	4.6	23.8	30.8	19.2	13.9	6.9	
グラム陽性菌	<i>S.aureus</i>	101	3.0	3.0	10.9	10.9	9.9	38.6	22.8	0.9
	<i>S.epidermidis</i>	51	3.9	3.9	21.6	21.6	23.5	11.8	13.7	
	<i>Enterococcus</i> (group D <i>Streptococcus</i>)	53	0	0	0	0	0	1.9	94.3	3.8

〈表の見方の例：130株中0.8%の*P.aeruginosa*は、MICが0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。〉

カンジダ属に対する効果

菌種	使用菌株数	感受性分布 (%)							
		MIC ($\mu\text{g/mL}$)							
		< 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>Candida albicans</i>	50	0	0	2.0	10.0	54.1	3.7	16.3	13.9

<表の見方の例：50 株中 2.0%の *Candida albicans* は、MIC が 3.13 $\mu\text{g/mL}$ であった。>

② 多剤耐性菌に対する作用¹⁸⁾

AgSD はスルファジアジンあるいは各種抗生物質に対して耐性を有するグラム陰性菌 4 菌種、グラム陽性菌 3 菌種に対しても感受性を示した。

AgSD の多剤耐性菌に対する作用

菌種	No.	AgSD MIC ($\mu\text{g/mL}$)	CB	CF	AM	P	M	L	E	GM	K	S	C	Te	Cl	NA	SD	
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i>	RTF	3.13	S	S	S	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S		
	<i>Escherichia coli</i>	1200	25	R	R	R					S	R		R	R	S	S	R
	<i>Escherichia coli</i>	1334	6.25	S	R	R					S	S		R	R	S	R	S
	<i>Klebsiella</i>	1415	50	R	R	R					S	R		R	R	S		R
	<i>Enterobacter</i>	1249	1.56	R	R	R					S	S		R	S			S
	<i>Enterobacter</i>	1521	1.56	S	R	R					S	R		S	R	S		S
	<i>P.aeruginosa</i>	1186	1.56	R	R	R					R	R		R	R	S	R	R
グラム陽性菌	<i>S.aureus</i>	1212	50		S	R	R	R	R	S			R	R			R	
	<i>S.aureus</i>	1436	25		S	R	R	R	R	S			S	R			S	
	<i>S.epidermidis</i>	1202	25		S	R	R	R	R	S			R	R			R	
	<i>Enterococcus</i> (group D <i>Streptococcus</i>)	1561	50		R	R	R	R	R	R			R	R			R	

S : 感受性あり R : 耐性

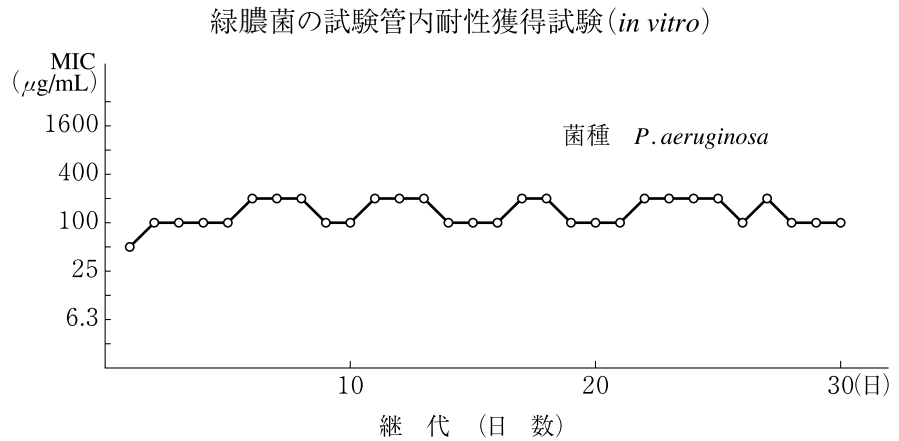
CB : carbenicillin, CF : cephalothin, AM : ampicillin, P : penicillin, M : methicillin,

L : lincomycin, E : erythromycin, GM : gentamicin, K : kanamycin, S : streptomycin,

C : chloramphenicol, Te : tetracyclin, Cl : colistin, NA : nalidixic acid, SD : sulfadiazine(sodium)

③ 耐性獲得試験¹⁷⁾

緑膿菌を用いて *in vitro* 耐性獲得を 30 代継代培養を行い,検討したところ,MIC の上昇は認められず,AgSD は耐性が出現しにくいと考えられた。



④ 殺菌能試験¹⁷⁾

緑膿菌における AgSD の殺菌能を試験したところ,AgSD $25\mu\text{g/mL}$ の濃度で 2 時間,また 200, $1,600\mu\text{g/mL}$ の濃度では 1 時間以内に死滅した。同時に施行した各時点での塗抹標本においては,形態的变化を認めるが,いずれも菌形の存在を認めており,溶菌することなしに殺菌されるものと考えられた。

緑膿菌の殺菌能試験

(*P.aeruginosa* NCTC10490)

濃度	時間									
	(分)			(時間)						
	5	15	30	1	2	4	6	18	24	
$25\mu\text{g/mL}$	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
$200\mu\text{g/mL}$	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
$1600\mu\text{g/mL}$	+	+	+	-	-	-	-	-	-	

菌の生死 (+生存, -死滅)

2) *in vivo*

① 熱傷感染動物に対する救命効果²⁰⁾

実験的熱傷創を作製し,緑膿菌を創面に接種して感染させ,ラットに 1%スルファジアジン銀クリームを適用して抗菌効果をみたところ,死亡率の低下,細菌数の減少を示した。

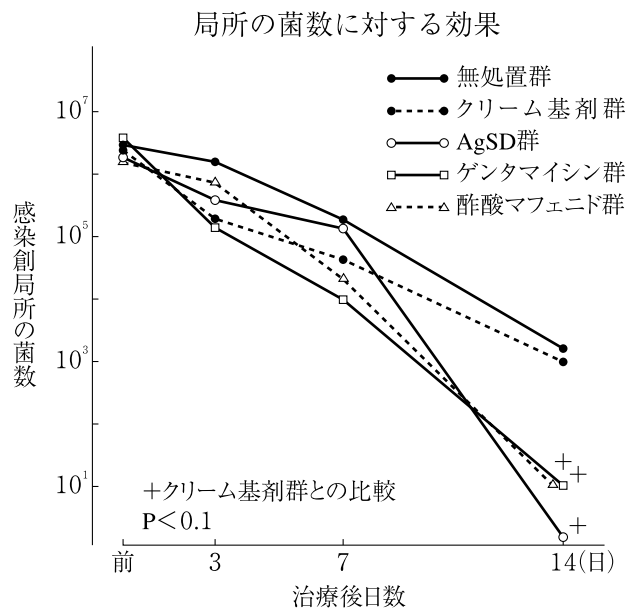
ラット死亡率に対する効果

検査項目	対照	基剤塗布群 (Neobase)	酢酸 マフェニド	スルファジアジン銀	
				Neobase	Silvadene®
<i>P.aeruginosa</i> WHGT No.2					
使用動物数	107	7	85	26	115
死亡数	103	7	9	6	12
死亡率(%)	96	100	10.6	23.0	10.4
平均生存日数	7.5	13.5	13.3	9.7	5.3
血中に菌が検出された例数	96	7	2	4	3
臨床分離株(2株)					
使用動物数	19	-	19	19	-
死亡数	13	-	4	0	-
死亡率(%)	68	-	21	0	-
全使用動物数	126	7	104	45	115
死亡率(%)	92	100	12.5**	11.2**	

**対照群との比較 P < 0.01

② 熱傷感染動物の局所菌数に及ぼす作用²¹⁾

ラットに実験的熱傷創を作製し、緑膿菌を創面に接種して1%AgSDクリームを14日間反復塗布したときの抗菌効果をみたところ、経日的に菌数は減少し、無処置群に比べ局所菌数の減少が著しかった。



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当しない(本剤は,局所作用による創面感染治療を目的とした外用剤である。)

(2) 最高血中濃度到達時間：

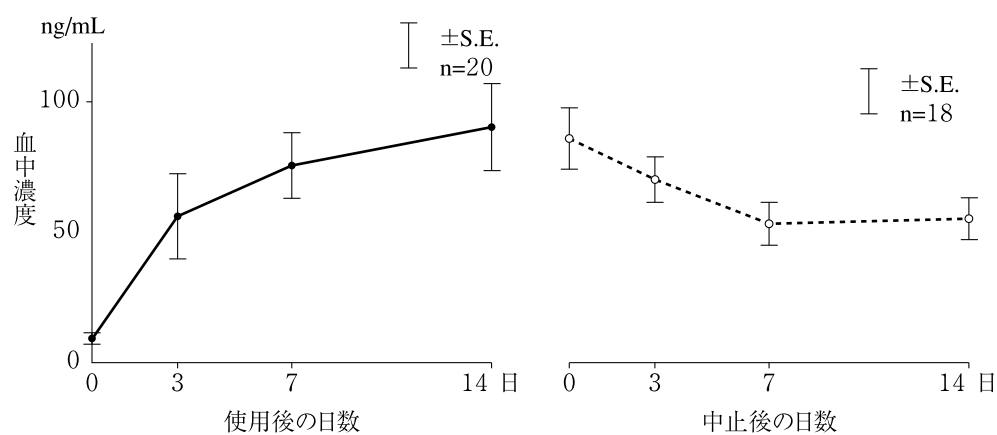
該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度²²⁾：

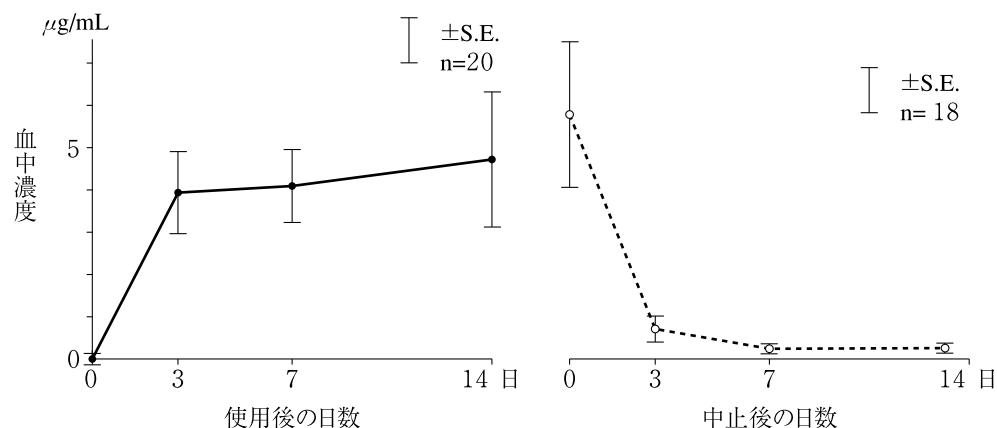
熱傷患者に1%スルファジアジン銀(AgSD)クリームを14日間反復塗布(平均400g/日)したとき,銀の血中濃度は使用開始後徐々に上昇し,90.8ng/mLに達した。一方,中止により次第に減少し,中止後14日目には54.8ng/mLとなった。

また,スルファジアジン(SD)及びその代謝物(N⁴-acetyl sulfadiazine)の血中濃度は,使用開始後3日目には3.9 μ g/mLと上昇し,14日目には4.7 μ g/mLに達した。中止後は迅速に血中から消失し,7日目には0.2 μ g/mLまで低下した。

<銀>



<スルファジアジン及びその代謝物>



(4) 中毒症状を発現する血中濃度 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数 :

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ²⁸⁾

^{110m}Ag-AgSD 及び ³⁵S-AgSD をラットに皮下投与したとき,^{110m}Ag は 24 ~ 48 時間後に最高血中濃度を示し,以後緩慢に減少した。生物学的半減期 ($t_{1/2}$) は 125 時間であった。³⁵S は投与と同時に急速に上昇し,3 ~ 6 時間で最高値に達し, $t_{1/2}$ =10.7 時間で減少した。

(4) クリアランス :

該当資料なし

(5) 分布容積 :

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

VII-2-(3)参照

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 胎児への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)²³⁾

^{110m}Ag-AgSD を妊娠ラットに皮下投与したとき、^{110m}Ag は胎盤に高濃度に分布し、その他肝、脾、胸腺、腸管、卵巣等に分布が認められたが胎児への移行は極めてわずかであった。

³⁵S-AgSD を妊娠ラットに皮下投与したとき、³⁵S は主に甲状腺、血漿、肺に高濃度の分布が認められたが、胎児への移行は他の卵巣、胎盤、子宮等の組織と同じく低濃度であった。

(3) 乳汁中への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)²³⁾

^{110m}Ag-AgSD を授乳ラットに皮下投与したとき、乳汁中に ^{110m}Ag の移行を認め、投与 24 時間後に最高値を示したが、以降の消失は速やかであった。

³⁵S-AgSD を授乳ラットに皮下投与したとき、乳汁中に ³⁵S の移行を認めたが、その濃度は極めて低かった。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)²³⁾

^{110m}Ag-AgSD1%クリームをラット正常皮膚及び熱傷皮膚に経皮投与したとき、正常皮膚では 24 時間後の投与部位にやや高濃度の分布を認め、その他各組織内への分布はごくわずかであった。一方、熱傷皮膚では投与部位のほかに腸管、肝にやや分布が認められた。

³⁵S-AgSD1%クリームをラット正常皮膚及び熱傷皮膚に経皮投与したとき、正常皮膚では 24 時間後の投与部位に高濃度の分布を認め、また甲状腺、血液、肝、肺、腸管内などに低濃度の分布が認められた。その中で特に甲状腺、血液への分布が顕著であった。

一方,熱傷皮膚では全般的に正常皮膚より高濃度であったが分布傾向に差は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

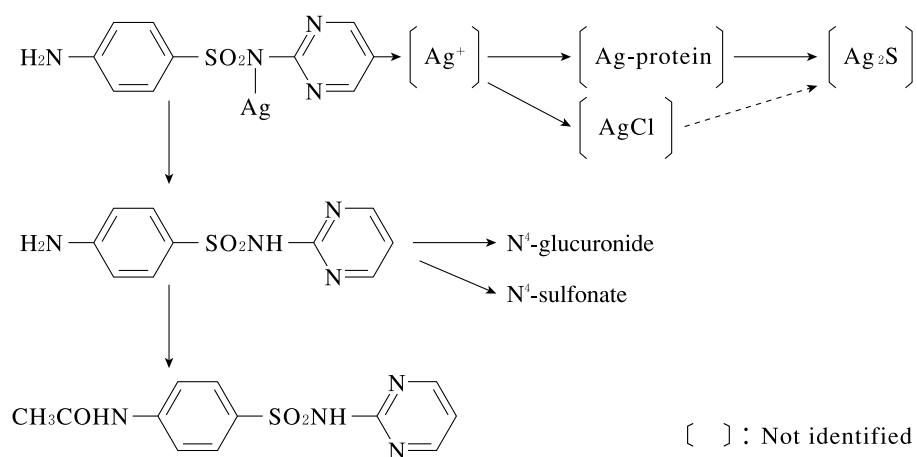
該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ^{23,24)}

^{110m}Ag-AgSD 及び ³⁵S-AgSD をラットに皮下投与したときの尿,糞,胆汁の各排泄部位での放射性代謝物を検討したところ,^{110m}Ag の放射能は極めて微量なため代謝物の同定はできなかった。

一方,³⁵S-AgSD 投与後の尿中に排泄された放射性代謝物はスルファジアジン,^N4-アセチルスルファジアジン,スルファジアジン-^N4-グルクロニド,スルファジアジン-^N4-スルホン酸の4種,胆汁中に排泄された放射性代謝物はスルファジアジン,スルファジアジン-^N4-スルホン酸の2種であった。

なお,Ag 部分の代謝については,吸収部位での体液中の蛋白,塩素イオンと結合し,AgCl, Ag-蛋白複合体を形成し,最終的に Ag₂S として存在すると推定されている。



ラットにおけるAgSDの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

代謝物である AgCl は、銀のハロゲン化物が抗菌作用を有さないとの報告があり、抗菌力に関与しないものと推定される²⁵⁾。

また代謝物の SD は、緑膿菌に対する抗菌作用が AgSD に比べ明らかに弱かった²⁶⁾。

薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
AgSD	1.8
SD	500.6

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット)

$^{110\text{m}}\text{Ag-AgSD}$, $^{35}\text{S-AgSD}$ をそれぞれラットに単回皮下投与したとき及び $^{110\text{m}}\text{Ag-AgSD}$ クリーム, $^{35}\text{S-AgSD}$ クリームをそれぞれラットに単回経皮投与(正常皮膚, 熱傷皮膚)したときの $^{110\text{m}}\text{Ag}$, ^{35}S の排泄部位及び累積排泄率(48時間)は下表のとおりであった。

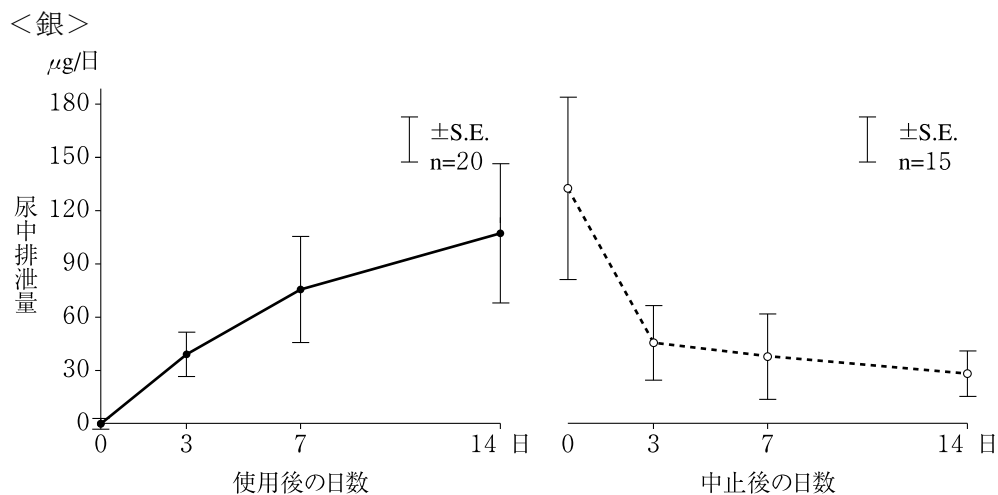
なお, $^{110\text{m}}\text{Ag}$ の主排泄経路は糞であり, ^{35}S の主排泄経路は尿であった。

	排泄部位	累積排泄率(48時間) < % >		
		ラット皮下投与	ラット経皮投与	
			正常皮膚	熱傷皮膚
$^{110\text{m}}\text{Ag}$	尿	< 0.1	< 0.1	< 0.1
	糞	14.6	0.5	16.2
	胆汁	2.6	0.3	2.2
	呼気	N.D.	N.D.	N.D.
^{35}S	尿	84.2	5.0	51.8
	糞	7.5	0.7	6.3
	胆汁	4.2	0.3	9.4
	呼気	N.D.	N.D.	N.D.

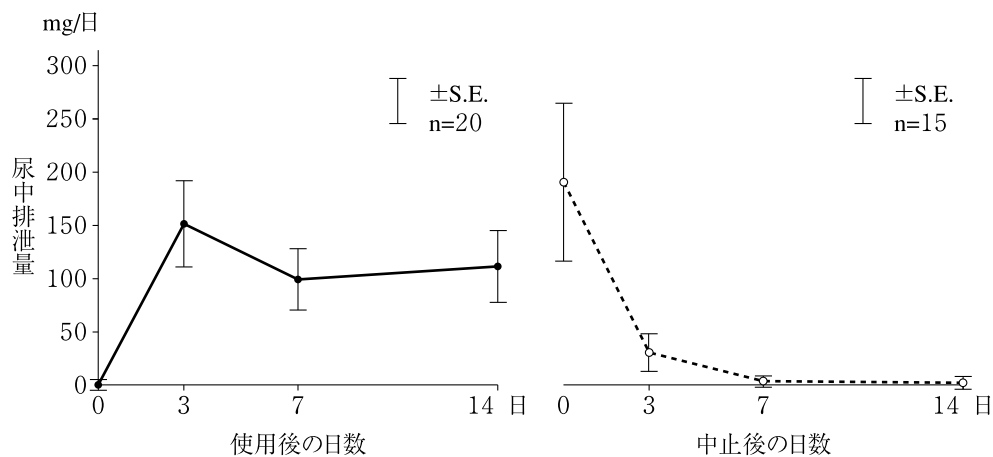
(社内資料)

(3) 排泄速度²²⁾ :

熱傷患者に1%AgSD クリームを14日間反復塗布(平均400g/日)したとき,銀(Ag)の尿中排泄量は,使用開始後徐々に上昇し,14日目に108.2 μ g/日に達した。一方,中止と同時に減少しはじめ,3日後には46.3 μ g/日となった。また,スルファジアジン及びその代謝物(N⁴-acetyl sulfadiazine)の尿中排泄量は投与開始後直ちに上昇して110.5mg/日に達し,中止後は速やかに減少した。



<スルファジアジン及びその代謝物>



7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析 :

該当資料なし

(2) 血液透析：
該当資料なし

(3) 直接血液灌流：
該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

現段階では定められていない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

- (1) 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 新生児〔高ビリルビン血症を起こすおそれがある。〕
- (3) 低出生体重児〔高ビリルビン血症を起こすおそれがある。〕
- (4) 軽症熱傷(「重要な基本的注意」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

軽症熱傷には使用しないこと。(疼痛がみられることがある。「重要な基本的注意」の項参照)

<解説>

軽症熱傷への使用では疼痛がみられることから、使用しない旨の注意を記載している。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 光線過敏症の既往歴のある患者
- (3) エリテマトーデスの患者〔エリテマトーデスにみられる白血球減少が悪化するおそれがある。〕
- (4) グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠損症の患者〔溶血を惹起するおそれがある。〕
- (5) 肝障害のある患者〔本剤の代謝が抑制され、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (6) 腎障害のある患者〔本剤の代謝が抑制され、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕

<解説>

- (1) サルファ剤は過敏反応を起こしやすい薬物の一つであり、薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重投与が必要と考えられる。
- (2) サルファ剤に共通した現象として光毒性、光アレルギー性がみられる。

- (3) エリテマトーデスの患者では血液障害(白血球減少等)がみられ,本剤投与で白血球減少が発現することがあるので,慎重投与が必要と考えられる。
- (4) グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠損症は,遺伝的溶血性貧血に属する赤血球酵素異常症の一つである。サルファ剤による溶血性貧血の発症機序の一つとして,本症の関与が考えられている。
- (5) 肝障害のある患者では代謝,排泄が低下し,薬物の蓄積が生ずるおそれがある。
- (6) 腎障害のある患者では排泄が低下し,薬物の蓄積が生ずるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 軽症熱傷に使用すると,疼痛がみられるので使用しないこと。
- (2) サルファ剤の全身投与の場合と同様の副作用があらわれるおそれがあるので,長期使用は避けること。
- (3) 感作されるおそれがあるので,観察を十分に行い,感作された兆候(痒疹,発赤,腫脹,丘疹,小水疱等)があらわれた場合には使用を中止すること。
- (4) 広範囲熱傷に使用した場合,本剤中のプロピレングリコールにより,高浸透圧状態を来すことがあるので,定期的に血清浸透圧を測定し異常が認められた場合には,休薬等の適切な処置を行うこと(特に乳児,小児の場合注意すること)。

<解説>

- (1) 使用成績調査において,表在性熱傷例において疼痛を訴える症例が多かったため。
- (2) スルファジアジン銀は経皮吸収されることから,大量又は長期使用によりサルファ剤の全身投与の場合と同様の副作用があらわれるおそれがある。
- (3) スルファジアジンが生体内に吸収されるので,スルファジアジン同様に感作されるおそれがあるため,薬発第 1179 号を参考に設定した。
- (4) 本剤は,高張なプロピレングリコールを含有するので大量かつ広範囲に使用した場合,多量のプロピレングリコールが吸収されると血清浸透圧が上昇することがあるとの報告がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 :

該当しない

(2) 併用注意とその理由 :

他剤又は外用酵素製剤との併用についてはⅧ-15-(1)参照

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例数 2,717 例中 187 例(6.88%) 205 件の副作用が報告されている。主な副作用は疼痛 112 件(4.12%) ,白血球減少 70 件(2.58%) ,発疹 21 件(0.77%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用と初期症状：

- 1) 汎血球減少(頻度不明)：汎血球減少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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚壊死(頻度不明)：皮膚壊死が発生したとの報告がある。
- 3) 間質性腎炎(頻度不明)：間質性腎炎が発生したとの報告がある。

2) その他の副作用：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹	接触皮膚炎	発赤,光線過敏症
菌交代現象 ^{注1)}			耐性菌・非感性菌による化膿性感染症
血液 ^{注2)}	白血球減少		貧血,血小板減少
皮膚 ^{注2)}	疼痛		

注1)このような場合には,使用を中止すること。

注2)このような場合には,使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

承認時までの調査,効能追加申請の調査及び市販後の使用成績調査(1981年12月～1987年12月まで)において得られた成績を示す。

項目 \ 時期	承認時までの状況	効能追加申請の調査 (1985年7月～1986年3月まで)	使用成績調査の累計 (1981年12月～1987年12月まで)	計
調査施設数	65	28	547	640
調査症例数	405	149	2,163	2,717
副作用発現症例数	46	3	138	187
副作用発現件数	48	3	154	205
副作用発現症例率(%)	11.36	2.01	6.38	6.88
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)			
適用部位障害	27(6.67)	2(1.34)	106(4.90)	135(4.97)
疼痛	23(5.68)	1(0.67)	88(4.07)	112(4.12)
発疹	3(0.74)	0(0.00)	18(0.83)	21(0.77)
皮膚炎	1(0.25)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.04)
接触皮膚炎	0(0.00)	1(0.67)	0(0.00)	1(0.04)
白血球網内系障害	21(5.19)	1(0.67)	48(2.22)	70(2.58)
白血球減少	21(5.19)	1(0.67)	48(2.22)	70(2.58)

<臨床検査値>

臨床検査を実施した343例において、本剤に起因すると判定された検査値異常項目は白血球減少と白血球分画であり、白血球減少は19例(5.5%)に認められた。(承認時までの調査)

(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度:

使用成績調査(1981年12月7日～1987年12月6日:6年間)における調査症例は2,163例であった。副作用は2,163例中138例(6.4%), 154件(7.1%)に認められ、副作用の種類は、疼痛88件(4.1%), 発疹18件(0.8%), 白血球の減少48件(2.2%)であった。

背景別副作用発現状況(使用成績調査)

患者背景要因		症例数	副作用発現			検定結果
			症例数	件数	症例率	
性別	男	1,185	75	80	6.33%	N.S.
	女	978	63	74	6.44%	
	未記入	0	0	0		

患者背景要因		症例数	副作用発現			検定結果
			症例数	件数	症例率	
年齢	6歳未満	480	16	18	3.33%	N.S.
	9歳まで	133	11	13	8.27%	
	19歳まで	171	10	11	5.85%	
	29歳まで	213	16	17	7.51%	
	39歳まで	273	26	30	9.52%	
	49歳まで	275	22	25	8.00%	
	59歳まで	220	17	17	7.73%	
	69歳まで	178	10	11	5.62%	
	70歳以上	217	10	12	4.61%	
	不明	3	0	0	0.00%	
使用理由	重症熱傷	292	39	45	13.36%	P < 0.001
	重症熱傷+合併症	201	25	28	12.44%	
	中等熱傷	316	27	28	8.54%	
	中等熱傷+合併症	94	8	8	8.51%	
	軽症熱傷	1,042	29	33	2.78%	
	軽症熱傷+合併症	128	6	8	4.69%	
	各種皮膚潰瘍	3	0	0	0.00%	
	各皮潰瘍+合併症	3	0	0	0.00%	
	その他	84	4	4	4.76%	
総投与量	100gまで	528	33	33	6.25%	N.S.
	500gまで	589	30	34	5.09%	
	1000gまで	220	5	5	2.27%	
	1500gまで	122	3	3	2.46%	
	2000gまで	76	4	6	5.26%	
	2500gまで	58	1	1	1.72%	
	2501g以上	544	36	43	6.62%	
	不明	26	26	29	100.00%	
使用期間	7日まで	594	77	83	12.96%	P < 0.001
	14日まで	638	18	20	2.82%	
	30日まで	578	11	15	1.90%	
	60日まで	230	5	6	2.17%	
	61日以上	97	1	1	1.03%	
	不明	26	26	29	100.00%	
併用薬有無	なし	695	29	29	4.17%	P=0.005
	あり	1,468	109	125	7.43%	
	未記入	0	0	0		
合併症有無	なし	1,684	98	109	5.82%	N.S.
	あり	479	40	45	8.35%	
	未記入	0	0	0		
合計		2,163	138	154	6.4%	

<有意差の認められた項目の説明>

使用理由,使用期間及び併用薬の有無の3項目で有意差を認めた。熱傷の場合,重症度に応じて発現率が高くなる傾向があった。

使用期間別では投与「1～7日」の期間での副作用発現率が明らかに高かった。また,併用薬の「あり」群の副作用発現率が有意に高かった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌(次の患者には使用しないこと)＜抜粋＞

(1) 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用＜抜粋＞

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹	接触皮膚炎	発赤, 光線過敏症

注1) このような場合には使用を中止すること。

「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

9. 高齢者への投与

現段階では定められていない

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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使用すること。[安全性は確立していない。]
(2) 授乳中の婦人に使用する場合には, 授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

＜解説＞

- (1) 妊婦における比較試験は実施されていないため, 本剤の使用が明らかに必要な場合に限定する。
(2) VII. 薬物動態に関する項目-4-(3)参照

11. 小児等への投与

現段階では定められていない

なお, 新生児, 低出生体重児は「禁忌」である (VIII-2-(2), (3)参照)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(1) 使用部位：

眼科用として使用しないこと。

(2) 使用時：

1) 本剤を使用する場合はできる限り温水浴,シャワー等の併用により,創面の清浄化,壊死組織の除去を行うこと。

2) 他剤と混合して使用しないこと。

3) 塩化物を含む消毒液(塩化ベンザルコニウム等)が本剤に混入し,その後曝光すると変色するおそれがあるので,軟膏ベラはよく清拭して用いること。

15. その他の注意

(1) 外皮用酵素製剤の作用を減弱させるおそれがあるので,併用する場合には注意すること。[銀が酵素のSH基と結合し,酵素活性を減弱させる可能性がある。]

(2) ラットに本剤を経皮投与した実験で,諸臓器(肝,脾,腸間膜リンパ節等)への銀沈着と可逆性の軽度なアルカリフォスファターゼ上昇を認めたとの報告がある。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

一般薬理作用として中枢神経系,呼吸・循環器系,体性神経系,自律神経系等に及ぼすスルファジアジン銀の作用をマウス,ラット,ネコ,ウサギ等を用いて試験した結果,下表に示したように摘出した臓器に対して筋の緊張性増大(ラット:摘出心房,横隔膜神経筋標本,ウサギ:摘出回腸)と筋の収縮(ラット:輸精管,摘出子宮)を示したが,生体位では何ら作用を認めなかったことにより生体に及ぼす影響はほとんどないと考えられる。

項目	動物	実験方法	投与経路	結果	
行動観察	マウス	Irwin の多次元観察法	(皮下)	作用なし	
中枢神経系	急性脳波	ウサギ	Gallamine 不動化		(静脈内)
	脊髓反射	ネコ	脊髓ネコ		(静脈内)
	麻酔増強作用	マウス	Thiopental Na (i.p.)		(皮下)
	抗痙攣作用	マウス	電撃,Pentetrazole, Strychnine 痙攣		(皮下)
	体温	ラット	正常体温,解熱作用		(皮下)
	鎮痛作用	マウス	0.7%酢酸(i.p.)		(皮下)
	協調運動	マウス	回転棒法		(皮下)
呼吸循環器系	イヌ	呼吸,血圧,心拍数,心電図	(静脈内)	10 ⁻⁵ g/mL で筋の緊張性増大	
体性神経系	摘出心房	ラット	Magnus 法		—
	横隔膜神経筋標本	ラット	Magnus 法		—
	局所麻酔作用	モルモット	角膜反射	(点眼)	作用なし
自律神経系	摘出回腸	ウサギ	Magnus 法(自動運動)	—	10 ⁻⁵ g/mL で筋の緊張性増大
		モルモット	Magnus 法(各種 Agonist に対する作用)	—	Papaverine と拮抗
	生体位回腸	モルモット	自動運動	(静脈内)	作用なし
	輸精管	ラット	Magnus 法	—	10 ⁻⁵ g/mL で筋が収縮
	摘出子宮	ラット	Magnus 法(非妊娠,妊娠)	—	5×10 ⁻⁶ g/mL で筋が収縮
	生体位子宮	ラット	非妊娠,妊娠	(静脈内)	作用なし
	消化管輸送能	マウス	活性炭(p.o.)	(皮下)	
	抗潰瘍作用	ラット	幽門結紮法	(皮下)	
	瞳孔径	マウス	Scale lupe で測定	(皮下)	
	瞬膜	ネコ	電気刺激	(静脈内)	
その他	抗炎症作用	ラット	Carrageenin 浮腫法	(皮下)	
	腎機能	ラット	利尿作用,PSP 試験	(皮下)	
	肝機能	ラット	BSP 試験	(皮下)	
	血糖値	マウス	4 時間目まで測定	(皮下)	
	血液凝固能	ラット	Prothrombin 時間など	(皮下)	

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾ :

		mg/kg	
動物	投与経路	♂	♀
マウス	経口	> 5,000*	> 5,000*
	皮下	> 10,000*	> 10,000*
	腹腔内	110 (66.7 ~ 181.5) **	130 (81.3 ~ 208.0)**
ラット	経口	> 10,000*	> 10,000*
	皮下	> 10,000*	> 10,000*
	腹腔内	126 (84.0 ~ 189.0) **	152 (104.1 ~ 221.9) **
幼若ラット	経口	> 2,500*	> 2,500*
	皮下	> 10,000*	> 10,000*
	腹腔内	95 (73.1 ~ 123.5) **	155 (118.3 ~ 203.1) **

7日間観察：*MLD (最少致死量)

**LD₅₀ Litchfield-Wilcoxon 法, ()内は 95%信頼限界

(2) 反復投与毒性試験 :

1) 亜急性毒性^{28, 29)}

ラットに AgSD0.5, 2, 8, 32, 125, 500, 2,000mg/kg を 1日1回 1ヵ月間皮下投与した結果,8mg/kg 以上の群にアルカリフォスファターゼの軽度上昇を認め,また,125mg/kg 以上の群でスルファジアジンに起因すると考えられる下垂体-甲状腺系の変化が認められたが,いずれも 1ヵ月の休薬により回復あるいは軽減する傾向を示した。

なお,肝,脾,腸間膜リンパ筋など臓器への銀沈着が 8mg/kg 以上の群で認められたが,これに起因する組織障害性,反応性変化を全く伴わず機能的な影響はないと考えられる。

ラットに 1%AgSD クリーム 1g/kg,10%AgSD クリーム 1,2.5g/kg を 1日1回 1ヵ月間経皮投与した結果も皮下投与とほぼ同様の傾向であったが,程度は軽いものであり,休薬により回復した。

2) 慢性毒性³⁰⁾

ラットに AgSD16,32,64mg/kg を 1日1回 3ヵ月間及び 2,4,8mg/kg を 1日1回 6ヵ月間皮下投与した結果,白血球数の増加と投与量に依存したアルカリフォスファターゼの上昇が認められたが,いずれの変化も休薬により回復した。また,スルファジアジン銀に起因する諸臓器への銀沈着が認められたが,組織障害性,反応性変化を全く伴わず機能的な影響はないと考えられる。

(3) 生殖発生毒性試験³¹⁾ :

ラットの妊娠前及び妊娠初期に AgSD125, 250, 500mg/kg,胎児の器官形成期に 1,000, 2,000, 4,000mg/kg,周産期及び授乳期に 250, 500, 1,000mg/kg,また,ウサギの胎児の器官形成期に 500, 1,000, 2,000mg/kg を皮下投与した結果,いずれも雌雄の繁殖能力,妊娠母体,妊娠末期の胎

児あるいは自然分娩後の出生児の生後発育、繁殖能力及びその次世代に対し影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性：

1) がん原性

3%及び10%AgSDクリームをマウスとラットに6ヵ月間連続経皮投与した後、マウスについては12ヵ月間、ラットについては18ヵ月間にわたって観察したが、いずれもスルファジアジン銀にがん原性の兆候は認められなかった。(社内資料)

2) 抗原性

モルモットを用いて全身アナフィラキシー反応とMaximization Testにより試験した結果、いずれもスルファジアジン銀に、抗原性は認められなかった。

なお、ヒトにおけるパッチテストの結果でも全て陰性で、感作の成立は認められなかった。(社内資料)

3) 変異原性

細胞DNAの組換え修復変異を細菌を用いたRec assayで、また復帰突然変異をプレート法及びプレインキュベーション法にてそれぞれ試験した結果、いずれの方法においてもスルファジアジン銀による変異菌数の増加は認められず、突然変異原性のないことが推測された。(社内資料)

4) 局所刺激性

ウサギの眼粘膜及び背部皮膚(健常・擦傷皮膚)に対して、1%AgSDを用いて一次刺激性及び累積刺激性を試験した結果、本剤の局所刺激性は弱く、局方親水軟膏と同程度の緩和なものであった。(社内資料)

5) 光過敏性

モルモットを用いて光過敏性試験として光毒性及び光アレルギーを試験した結果、本剤はAgSDのスルファジアジン部分に関与したサルファ剤に共通した現象と推測される光毒性、光アレルギー性を示したが、その程度は弱いものであった。(社内資料)

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

遮光保存,室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

開封後はなるべく速やかに使用すること

(スルファジアジン銀は光により着色する。)IV. 製剤に関する項目-5 参照

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

50g×10, 100g, 500g

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

ゲンタマイシン硫酸塩,スルファジアジン,フラジオマイシン硫酸塩,フラジオマイシン硫酸塩・バシトラシン配合剤,フィブリノリジン・デオキシリボヌクレアーゼ配合剤

7. 国際誕生年月日

1973年11月2日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2008年10月7日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22000AMX02237000

9. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日(変更銘柄名での収載日)

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 効能・効果追加年月日：1985年7月1日

内容：効能・効果に「各種皮膚潰瘍(褥瘡, 下腿潰瘍, 放射線潰瘍, 糖尿病性壊疽, 外傷性皮膚欠損など)の際の下記原因菌による創面感染」を追加
緑のう菌, エンテロバクター属, クレブシエラ属, ブドウ球菌属, 溶血連鎖球菌, カンジダ属

(2) 効能・効果読替え年月日：2004年9月30日

抗菌薬再評価結果に伴う適応菌種等の読替えの通知に基づき, 効果・効能を変更した。

旧効能・効果：中等度・重症熱傷, 各種皮膚潰瘍(褥瘡, 下腿潰瘍, 放射線潰瘍, 糖尿病性壊疽, 外傷性皮膚欠損など)の際の下記原因菌による創面感染

緑のう菌, エンテロバクター属, クレブシエラ属, ブドウ球菌属, 溶血連鎖球菌, カンジダ属

読替え後：<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, 緑膿菌, カンジダ属

<適応症>

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, びらん・潰瘍の二次感染

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1989年3月1日

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

12. 再審査期間

1981年12月7日～1987年12月6日(終了)

13. 長期投与の可否

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2633705N1031

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 小野一郎 他：熱傷 1980 ; 5 (2) : 166-176
- 2) T-107 東部研究班：熱傷 1980 ; 5 (2) : 177-187
- 3) 井沢洋平 他：外科診療 1981 ; 23 (2) : 254-260
- 4) 吉岡敏治 他：救急医学 1980 ; 4 (4) : 421-427
- 5) 難波雄哉 他：臨床と研究 1981 ; 58 (1) : 306-312
- 6) 塚田貞夫 他：日本災害医学会会誌 1980 ; 28 (5) : 325-330
- 7) 由良二郎 他：CHEMOTHERAPY 1984 ; 32 (4) : 208-222
- 8) T-107 中国地区研究班：西日本皮膚科 1984 ; 46 (2) : 582-591
- 9) 赤坂俊英 他：診療と新薬 1983 ; 20 (8) : 1783-1789
- 10) 谷沢 恵 他：薬理と治療 1983 ; 11 (11) : 5065-5071
- 11) 関西 T-107 研究班：基礎と臨床 1983 ; 17 (11) : 3827-3836
- 12) 安西 喬 他：皮膚 1981 ; 23 (1) : 129-135
- 13) 大山勝郎 他：熱傷 1980 ; 6 (1) : 87-96
- 14) T-107 中国地区研究会：西日本皮膚科 1984 ; 46 (2) : 582-591
- 15) Rosenkranz, H. S. et al. : Antimicrob. Ag. Chemother. 1972 ; 2 (5) : 367-372
- 16) Coward, J. E. et al. : Antimicrob. Ag. Chemother. 1973 ; 3 (5) : 621-624
- 17) 由良二郎 他：CHEMOTHERAPY 1980 ; 28 (9) : 1163-1170
- 18) Carr, H. S. et al. : Antimicrob. Ag. Chemother. 1973 ; 4 (5) : 585-587
- 19) Wlodkowski, T. J. et al. : Lancet 1973 ; Sep. 29 : 739-740
- 20) Fox, C. L. Jr. et al. : Arch. Surg. 1970 ; 101 : 508-512
- 21) 杉谷幸男 他：薬理と治療 1980 ; 8 (10) : 3683-3694
- 22) 田辺三菱製薬(株)：ゲーベンクリーム 1%の薬物動態に関わる資料(社内資料)
- 23) 鈴木晶子 他：薬理と治療 1980 ; 8 (10) : 3657-3681
- 24) Buckley, W. R. et al. : Arch. Dermat. 1965 ; 92 : 697-705
- 25) Skoroclumov, L. N. : Chem. Zentr. 1939 ; 2 : 1223-1223
- 26) Modak, S. M. and Fox, C. L. : Biochem. Pharmacol. 1973 ; 22 : 2391-2404
- 27) 上野 柁 他：基礎と臨床 1980 ; 14 (10) : 2850-2855
- 28) 上野 柁 他：基礎と臨床 1980 ; 14 (10) : 2856-2892
- 29) 上野 柁 他：基礎と臨床 1980 ; 14 (10) : 2894-2910
- 30) 飯田 芙佐枝 他：基礎と臨床 1980 ; 14 (10) : 2913-2937
- 31) 豊島 滋 他：薬理と治療 1980 ; 8 (10) : 3637-3656

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売されていない)

<参考>

外国でのスルファジアジン銀を含有する製品の状況は、アメリカで1973年11月承認、1974年の発売をはじめとしてイギリス、オーストラリア、スイス、オランダ、ドイツ等幅広く世界各国で販売され、熱傷の外用感染治療剤として使用されている。なお、熱傷以外の適応は **Silvadene® Cream** がスイスにおいて、下腿潰瘍、褥瘡の効能を取得している。

国名	会社名	商品名	発売年度
アメリカ	King Pharms	Silvadene	1974年
スイス	Max Ritter	Silvadene	1979年
イギリス	Smith & Nephew	Flamazine	1976年
アイルランド	Smith & Nephew	Flamazine	1977年
南アフリカ共和国	Smith & Nephew	Flamazine	1976年
オランダ	Philips Duphar	Flammazine	1974年
ドイツ	Duphar Pharma GmbH	Flammazine	1977年
フランス	Labs, Duphar	Flammazine	1979年
オーストラリア	Smith & Nephew	Silvazine	1976年
韓国	同和薬品工業	Silvazine	1977年

XⅢ. 備考

その他の関連資料