

動物用医薬品 犬：マラセチア皮膚炎 外皮用剤

マラセブ®

技術資料〈臨床試験、安全性、毒性、吸収Data〉

2%

$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$

Miconazole nitrate

2%

$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$

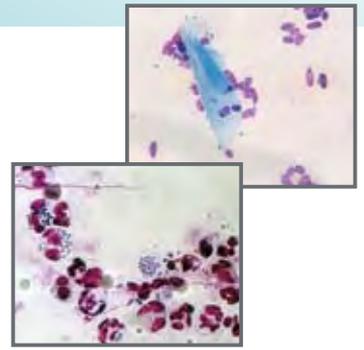
Chlorhexidine gluconate

ミコナゾール硝酸塩・クロルヘキシジングルコン酸塩 各2w/v%含有



マラセブ®

マラセブ®は、抗真菌剤ミコナゾールと殺菌剤クロルヘキシジングルコン酸塩を各2w/v%含有。



豪州Dermcare-Vet Pty Ltd.社は、犬のマラセチア皮膚炎（マラセチアが関与する脂漏性皮膚炎）における酵母様真菌マラセチアとブドウ球菌の共存に注目し、

両菌に殺菌的に作用する成分を配合した外皮用剤マラセブ®を開発しました。

1996年に同国で動物用医薬品承認を取得の後、現在では海外9カ国での販売実績を有します。

有効性を示す良好なエビデンスが高く評価されており※、日本国内で実施した臨床試験では、

治療期間2週間で76.3%と高い平均改善率が得られています。



好発犬種

シー・ズー、ダックスフンド、ブードル、マルチーズ、チワワ、コーギー、ポメラニアン、バズ、フレンチブルドッグ、ヨークシャーテリア、チンパピヨン、ビーグル、ウェスト・ハイランド・ホワイト・テリア、シエルティー、ゴールデンレトリバー、キャバリア、柴犬、コッカースパニエル、パセツハウンドなど

好発部位

腋窩、鼠径、頸部腹側、腹部正中、尾腹側、下顎口唇、指間、耳

出典：※Negre et al. (2008) Evidence-based Veterinary Dermatology: a Systematic Review of Interventions for Malassezia Dermatitis in Dogs. *Veterinary Dermatology* 20:1-12



MALASEB™



2つの成分を配合

マラセブ®は、100mLあたり、
 ミコナゾール硝酸塩2.0g及び
 クロルヘキシジングルコン酸塩2.0gを含有した
 動物用医薬品です。

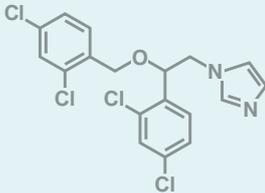
原因微生物
 への確かな
有効性

即効性

安全性

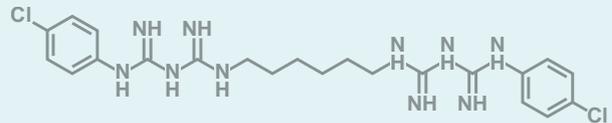
ミコナゾール硝酸塩※1

アゾール系抗真菌薬で、*Malassezia*属を中心とした酵母、皮膚糸状菌に、
 広く強力な抗真菌作用を發揮します。
 作用機序は真菌細胞膜のエルゴステロール生成の阻害です。外用では角質
 層に良好に浸透しますが、経皮からの血中吸収が極めて微量で、潜在的な
 毒性にも乏しい成分です。



クロルヘキシジングルコン酸塩

ピスビグアニド系の殺菌・消毒薬で、グラム陽性菌を中心とした細菌、真菌、
 酵母、ウイルスに広く抗菌作用を發揮します。*2
 作用機序は、細菌の細胞膜への障害による細胞質成分の不可逆的漏出、ア
 デニン三リン酸の生成阻害です。*1
 角質層のたんぱく質と結合し、難分解性の物質として一部残留するため、反
 復塗布により持続的な抗菌作用を發揮します。*3
 経皮からの血中吸収が極めて微量で、潜在的な毒性にも乏しい成分です。



洗浄成分

マラセブ®は、被毛から皮膚への成分浸透を容易にし、効率的な薬効發揮効果をもたらす低刺激の植物由来界面活性剤を配合しています。この界面活性剤は、
 更に表皮脂質バリアを守りつつ、菌の養分となる余分な皮脂、鱗屑、アレルギー、その他汚染物をやさしく除去し、皮膚環境の総合的な補正を促します。

2%濃度の確かな有効性

洗浄泡立てのための被毛の水分により薬剤が希釈されても（想定最大希釈倍率45倍）、
 有効な薬理学的効果を維持する濃度を含有します。*4

有効成分	対象菌	最小殺真菌 /殺菌濃度 (MFC/MBC)	最小発育 阻止濃度 (MIC)	マラセブ® 含有濃度	マラセブ® 45倍希釈時 有効成分濃度	マラセブ® 45倍希釈時の 対MFC/MBC倍率
ミコナゾール 硝酸塩	<i>M.pachydermatis</i>	3.3µg/mL	2.0µg/mL	20.0g/L	444µg/mL (0.02g÷45)	MFCの 135倍濃度を確保 (444÷3.3)
クロルヘキシジ ングルコン酸塩	<i>S.pseudintermedius</i>	20.0µg/mL	6.7µg/mL	20.0g/L	444µg/mL (0.02g÷45)	MBCの 22倍濃度を確保 (444÷20)

2剤配合による優れた改善効果

マラセブ®と、ミコナゾール単剤（2%濃度シャンプー剤）、クロルヘキシジン単剤（2%濃度シャンプー剤）の
 海外における臨床的有効性比較試験によると、マラセブ®の結果は、いずれの単剤含有製剤より有意に優れ
 ていました（ $p < 0.01$ 、 χ^2 検定）。

犬のマラセチア皮膚炎に関連する2つの菌の同時減少による、優れた症状改善が示されました。*5・6

出典：*1 (2006). 第十五改正日本薬局方解説書 廣川書店

*2 Davies, G. E. et al. (1954) 1:6-DI-4- CHLOROPHENYLDIGUANIDOHXANE ("HIBITANE"). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *British Journal of Pharmacology*, Vol.9, 192-196.

*3 Lemarié, J.R., & Hogsgood, G. (1995). Antiseptics and Disinfection in Small Animal Practice. *The Compendium*, 17, 1342-1347

*4・6 Dermcare社 社内資料

*5 Bond et al. (1995) Comparison of two shampoos for treatment of *Malassezia pachydermatis*-associated seborrheic dermatitis in basset hounds. *Journal of Small Animal Practice* 36 : 99-104

臨床試験

マラセブ®は犬のマラセチア皮膚炎に、高い有効性を示すことが確認されています。

そう痒及び発赤、並びに鱗屑又は脂漏が関節部中心に認められ、患部塗抹標本の1,000倍の鏡検で、マラセチアが10視野で合計10個以上認められる犬126症例（有効性評価対象 112症例）を用いて臨床試験を実施しました。

■試験スケジュール

日数（日目）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
投与（4日毎）	★				★				★				★	
評価時点	●													●

マラセブ®を試験期間2週間にわたり1週間に2回（1日1回、投与間隔4日）、合計4回投与しました。

投与方法は被毛を十分に湿らせた犬の全身に、規定量を塗布し全身に擦り込むように泡立て10分間放置した後、薬液を残さないよう十分に濯ぎ、洗浄しました。

開始時及び最終投与終了後1日の、発赤、鱗屑又は脂漏及びそう痒を、程度と範囲に分けてその状態を0（なし）から6（最重度）までのVNS（Verbal Numerical Scale）により記録したスコアを合計し、改善率を算出し有効性を判定しました。

また、マラセチア皮膚炎の対症療法に一般に使用されている、二硫化セレン含有シャンプー剤（1gあたり、二硫化セレン10mg含有）を対照薬としました。

試験期間中、剤形や用法を問わず抗菌、抗真菌作用のある薬剤、抗炎症剤及び皮膚洗浄剤の使用は禁止しました。

①総臨床評価スコア改善率

	開始時（平均±SD）	最終投与後1日（平均±SD）	改善率（平均±SD）	統計解析
マラセブ®投与群	59.5 ± 32.2	14.1 ± 12.8	76.3%	p≤0.001 ⁽³⁾
二硫化セレン投与群	52.2 ± 33.5	26.9 ± 23.8	47.6%	p≤0.001 ⁽³⁾
統計解析	—	p=0.001 ⁽¹⁾	p≤0.001 ⁽²⁾	—

各項目の評価スコア=程度のVNS値×範囲のVNS値

総臨床評価スコア=各項目の評価スコア合計

※改善率(%)=(開始時スコア-最終投与後1日スコア)/開始時スコア×100

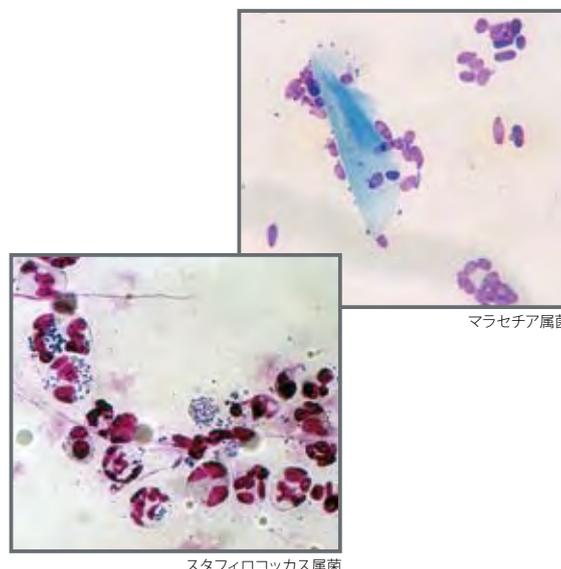
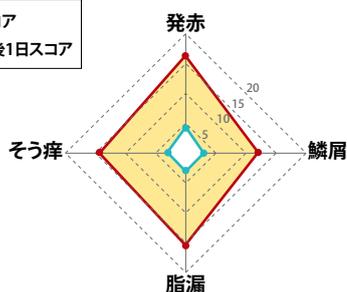
(有効性評価対象全症例)

②臨床評価項目別改善率

有効性評価項目	発赤	鱗屑	脂漏	そう痒
マラセブ®投与群	73%	69.6%	74.1%	72.7%
二硫化セレン投与群	47.8%	51.5%	51.8%	32.1%

③評価項目別 試験前後平均スコア比較（マラセブ®投与群）

■	開始時スコア
■	最終投与後1日スコア



④有効率

	著効	有効	やや有効	無効	症例数	有効率*1
マラセブ®投与群	22 (28.6%)	35 (45.5%)	17 (22.1%)	3 (3.9%)	77	74.0%
二硫化セレン投与群	4 (11.4%)	3 (8.6%)	15 (42.9%)	13 (37.1%)	35	20.0%
統計解析	p≤0.001 ⁽¹⁾					

*1 有効率(%)=著効+有効症例数/有効性評価対象症例数×100

(有効性評価対象全症例)

(1) Mann-WhitneyのU検定 (2) t検定 (3) Wilcoxonの符号順位検定

■有効性判定基準

有効性判定は、総臨床評価スコア改善率

85%以上:著効、70%以上85%未満:有効、40%以上70%未満:やや有効、40%未満:無効としました。

結果

マラセブ®投与群における最終投与後1日の総臨床評価値は、開始時より有意に減少し(p≤0.001⁽³⁾)、平均改善率は76.3%、有効率は74.0%でした。二硫化セレン投与群との比較では、最終投与後1日の総臨床評価値はマラセブ®投与群が有意に低く(p=0.001⁽¹⁾)、改善率(p≤0.001⁽²⁾)及び有効率はマラセブ®投与群で有意に高いことが確認されました。

臨床評価項目(発赤、鱗屑、脂漏及びそう痒)別評価値は、マラセブ®投与群でいずれも有意に減少しました(p≤0.001⁽²⁾)。二硫化セレン投与群との比較では、最終投与後1日の発赤(p=0.009⁽¹⁾)、鱗屑(p=0.042⁽¹⁾)、そう痒(p≤0.001⁽¹⁾)の評価値はマラセブ®投与群が有意に低いことが確認されました。

マラセブ®の国内臨床試験において、適正な使用方法で実施された84例中3例でマラセブ®投与との因果関係が示唆される有害事象が1回目の投与後に確認されましたが、2回目投与以降では異常が認められなかったことから、安全性についても特に問題となる所見は認めれないと判断されました。

有効菌種(ミコナゾール、クロルヘキシジン)

主剤であるミコナゾール硝酸塩とクロルヘキシジングルコン酸塩は、犬のマラセチア皮膚炎に關与する *M.pachydermatis* および *S.pseudintermedius* に対して良好な抗真菌活性、抗菌活性を有するほか、獣医皮膚科临床上重要な下記真菌、細菌に対する優れた活性が確認されています。

■表1 ミコナゾールに感受性を示す各種真菌等の最小発育阻止濃度(MIC)^{*1}

	菌種	MIC (μg/mL)	
真菌	Malassezia属	<i>Malassezia pachydermatis</i>	1
		<i>Malassezia furfur</i>	0.1
	Candida属	<i>Candida sp.</i>	10
	Trichosporon 属	<i>Trichosporum cutaneum</i>	1
	Geotrichum属	<i>Geotrichum candidum</i>	100
	Microsporium属	<i>Microsporium canis</i>	1
		<i>Microsporium audouini</i>	1
		<i>Microsporium gypseum</i>	10
	Trichophyton属	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.1
		<i>Trichophyton sp.</i>	1~10
Epidermophyton属		<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.1

■表2 クロルヘキシジンに感受性を示す各種細菌の最小発育阻止濃度(MIC)^{*2}

	菌種	MIC (μg/mL)		
グラム陽性菌	Micrococcus属	<i>Micrococcus flavus</i>	0.5	
		<i>Micrococcus lutea</i>	0.5	
	Staphylococcus属 (ブドウ球菌)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.6	
		<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	6.7	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.8	
		<i>Streptococcus属 (連鎖球菌)</i>	<i>Streptococcus faecalis</i>	38
		<i>Streptococcus mutans</i>	2.5	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11	
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	
		<i>Streptococcus sanguis</i>	9	
グラム陰性菌	Bacillus属	<i>Bacillus subtilis</i>	1	
	Corynebacterium属	<i>Corynebacterium sp.</i>	1.6	
	Propionibacterium属	<i>Propionibacterium acne</i>	8	
	Escherichia属	<i>Escherichia coli</i>	4	
		Pseudomonas属	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
			<i>Pseudomonas fluorescens</i>	4
	Serratia属	<i>Serratia marcescens</i>	30	

出典: *1 Van Cutsem, J. M. et al (1972) Miconazole, a Broad-Spectrum Antimycotic Agent with Antibacterial Activity. 17, 392-404

*2 DENTON, G. W. (1991) Chlorhexidine. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, Chapter 16, 274-289

安全性試験

1.犬に対する高用量投与試験※1

マラセブ®の安全性の確認のため、物理的投与可能最高量を週2回4週間連続で投与し、一般状態の観察、血液生化学検査及び血液学検査を実施しました。

結果 一般状態の観察結果、試験期間中の全症例についてマラセブ®投与に起因すると考えられる異常は認められませんでした。血液生化学検査、及び血液学検査における統計比較の結果、尿素窒素、総コレステロール、ナトリウム、WBCで試験後に基準値内の僅かな上昇が認められましたが、健常動物における安全性については問題がないものと判断されました。

2.皮膚刺激性試験※2

マラセブ®14倍希釈液0.5mLを、バリカンで剃毛したウサギの皮膚体幹部背面2×3cmの範囲に塗布し4時間曝露した後拭い、60分後、24/48/72時間後の皮膚反応の所見を記録しました。

結果 マラセブ®の皮膚刺激指数は、Draize Scaleに基づく評価法で0.33となり、刺激指数判定は「わずかな刺激」と評価されました。

3.臨床試験

マラセブ®の国内臨床試験において、適正な使用方法で実施された84例中3例でマラセブ®投与との因果関係が示唆される有害事象が1回目の投与後に確認されましたが、2回目投与以降では異常が認められなかったことから、安全性についても特に問題となる所見は認めれないと判断されました。

毒性試験

急性経口毒性試験※3

ラットにおけるマラセブ®の急性毒性を逐次法により検討し、あわせて2成分の毒性相互作用について検討しました。

結果 有効成分のLD₅₀値（推定値）はミコナゾール硝酸塩2500mg/kg、クロルヘキシジングルコン酸塩1000mg/kg、2成分1:1配合剤で2000mgとなり、成分の配合で新たな毒性徴候が認められないことから、配合による毒性の相乗効果は無いことが確認されました。また、配合剤のGHSの危険度分類カテゴリー（5段階評価）に基づく評価では区分4に該当し、危険度の低い区分に位置づけられています。

吸収試験

経皮吸収試験※4

用法・用量から考慮し得るマラセブ®の最高用量を犬（3頭）に投与し、有効成分であるミコナゾールとクロルヘキシジンの血中濃度を経時的に測定し、吸収性及び蓄積性を検討しました。

結果 マラセブ®で実施した経皮吸収試験では、ミコナゾールとクロルヘキシジンは投与から24時間後までに犬の血中から検出されず（検出限界0.25µg/mL）、血液生化学検査の結果でも異常な値や有意な変化は認められませんでした。