

ビダラビン軟膏 3%「JG」の
生物学的同等性に関する資料
(単純ヘルペスウイルス感染症モデルに対する薬力学試験)

シオノケミカル株式会社

ビダラビン軟膏 3%「JG」の生物学的同等性に関する資料 (単純ヘルペスウイルス感染症モデルに対する薬力学試験)

【はじめに】

ビダラビン製剤であるビダラビン軟膏 3%「JG」と標準製剤との生物学的同等性を評価するため、マウスを用いた単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型感染症モデルでの抗ウイルス作用を指標とした薬力学的試験を実施した。

【試験方法】

1.検体

試験製剤：ビダラビン軟膏 3%「JG」（シオノケミカル(株)製)

標準製剤：アラセナ-A 軟膏 3%（持田製薬(株)製)

いずれも 1g 中にビダラビン 30mg（力価）含有

プラセボ：試験製剤の処方にビダラビンを添加していないもの

2.使用動物

BALB/c CrSlc 系雌マウス（4 群、1 群 10 匹）

3.ウイルス

(1) 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) : 7401 H 株

(2) 単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2) : ITO-1262 株

4.試験手順

(1) ウイルスの接種

マウスの側腹部を除毛し、5×5mm の擦過傷を作り、ウイルス液（ 1×10^8 pfu/mL）
10 μ L を滴下し、擦り込んだ。

(2) 被験物質の投与

感染日はウイルス接種 1 時間前に 1 回及び接種後 5 回、その後は 1 日 4 回、軟膏として 1 回 70mg（ビダラビンとして 2.1mg）をウイルス接種部位に塗布した。感染後 7 日間にわたって塗布した。

(3) 皮膚病変の評価

皮膚病変の進展を 1 日 3 回観察し、以下のように数値化して皮膚病変の評価を行った。

病変 0 : 病変なし

2 : 局所水泡

4 : びらん及び（又は）潰瘍

6 : 軽度帯状皮疹

8 : 中等度帯状皮疹

10 : 重度帯状皮疹及び死亡

また、ウイルス接種後より水疱が認められるまでの日数を記録した。

(4) 統計学的検定

死亡日数及び平均生存日数、皮膚病変発現日、経時変化並びに皮膚病変の平均評点について、統計学的検定を行った。

【結果】

1.HSV-1 接種マウスに対する効果

皮膚病変及び死亡発生の総括を表 1 及び表 2 に、統計学的検定結果は表 3 及び表 4 に示した。また、平均生存日数は表 2 に示した。

2.HSV-2 接種マウスに対する効果

皮膚病変及び死亡発生の総括を表 5 及び表 6 に、統計学的検定結果は表 7 及び表 8 に示した。また、平均生存日数は表 6 に示した。

【評価】

1.HSV-1 接種マウスに対する効果

(1) 皮膚病変

皮膚病変発現までの平均投与回数は、無処置群では 16.4 ± 0.22 回、プラセボ投与群では 16.5 ± 0.45 回であったが、試験製剤投与群では 17.8 ± 0.44 回、標準製剤投与群では 18.0 ± 0.42 回であった。試験製剤投与群及び標準製剤投与群では、無処置群及びプラセボ投与群に対していずれも皮膚病変の有意な発現遅延及び皮膚病変初期において発現病変の有意な抑制が見られた。また、両製剤投与群間に有意差は見られなかった。

(2) 平均生存日数

無処置群及びプラセボ投与群では、投与期間中でも死亡例が見られたが、試験製剤投与群及び標準製剤投与群では投与期間中の死亡例は見られず、プラセボ投与群に対して有意な抑制が見られた。

平均生存日数は、無処置群では 6.6 ± 0.45 日、プラセボ投与群では 6.6 ± 0.42 日と両群間に有意差は認められなかった。一方、試験製剤投与群では 9.2 ± 0.29 日、標準製剤投与群では 8.8 ± 0.35 日と無処置群に比し有意に平均生存日数を延長した。また、両製剤投与群間に有意差は見られなかった。

2.HSV-2 接種マウスに対する効果

(1) 皮膚病変

皮膚病変発現までの平均投与回数は、無処置群では 16.5 ± 0.16 回、プラセボ投与群では 16.6 ± 0.10 回であったが、試験製剤投与群では 21.0 ± 0.64 回、標準製剤投与群では 21.0 ± 0.57 回であった。試験製剤投与群及び標準製剤投与群では、無処置群及びプラセボ投与群に対していずれも皮膚病変の有意な発現遅延及び皮膚病変初期において発現病変の有意な抑制が見られた。また、両製剤投与群間に有意差は見られなかった。

(2) 平均生存日数

無処置群及びプラセボ投与群では、投与期間中でも死亡例が見られたが、試験製剤投与群及び標準製剤投与群では投与期間中の死亡例は見られず、プラセボ投与群に対して有意な抑制が見られた。

平均生存日数は、無処置群では 6.2 ± 0.13 日、とプラセボ投与群 6.1 ± 0.10 日と両群間に有意差は認められなかった。一方、試験製剤投与群では 8.3 ± 0.15 日、標準製剤投与群では 8.7 ± 0.36 日と無処置群に比し有意に平均生存日数を延長した。また、両製剤投与群間に有意差は見られなかった。

【結論】

ビダラビン軟膏 3%「JG」及び標準製剤の抗ウイルス作用を、二種類の単純ヘルペスウイルス感染症モデルに対する作用により検討した。統計学解析を実施した結果、無処置群及びプラセボ投与群の皮膚病変抑制効果及び死亡抑制効果に有意差は認められなかった。試験製剤投与群及び標準製剤投与群は無処置群に対して、有意に皮膚病変効果と死亡抑制効果を示した。試験製剤投与群及び標準製剤投与群はプラセボ群に対しても有意な抗ウイルス作用を示し、両製剤投与群間に有意差は認められなかった。

従って、ビダラビン軟膏 3%「JG」及び標準製剤は単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型を用いた薬力学的試験より、生物学的に同等であると判断された。

表 1. HSV-1 感染マウスの皮膚病変発現及び死亡抑制

観察日数		0			1			2			3			4			5			6			7			8			9			10						
観察回数		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33				
観察時点での投与回数		1	2	4	6	7	9	10	11	13	14	15	17	18	19	21	22	23	25	26	27	29	30	31	33	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
群	無処置	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	8	7	7	5	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
		平均皮膚評点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	1.2	3.4	3.6	3.8	5.0	5.4	5.7	6.5	6.57	6.57	6.4	6.8	7.0	6.0	6.0	6.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	—			
		標準誤差											0.20	0.44	0.30	0.26	0.35	0.33	0.42	0.40	0.32	0.36	0.36	0.40	0.48													
	プラセボ 投与	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		平均皮膚評点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	1.2	3.2	2.0	2.4	3.8	4.0	4.8	6.0	6.0	5.0	4.0	3.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		標準誤差												0.32	0.44	0.29	0.26	0.35	0.29	0.44	0.94	0.94	1.00	1.41														
	試験製剤 投与	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	7	6	6	5	5	5	5	5	5
		平均皮膚評点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.6	2.2	3.0	3.6	3.8	4.4	5.2	5.6	4.6	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	5.3	5.4	5.3	5.3	5.2	5.2	4.0			
		標準誤差													0.40	0.46	0.44	0.26	0.20	0.26	0.32	0.26	0.30	0.30	0.48	0.30	0.30	0.30	0.33	0.36	0.42	0.42	0.48	0.48				
	標準製剤 投与	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	8	7	5	5	4	4	4	4	4	4	4
		平均皮膚評点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	1.6	2.0	3.2	3.4	3.6	4.0	5.4	5.4	4.2	4.8	4.8	5.4	5.3	5.0	5.4	5.2	5.2	5.0	5.0	4.5	4.0			
		標準誤差												0.20	0.49	0.42	0.32	0.30	0.26	0.0	0.30	0.30	0.20	0.32	0.32	0.52	0.57	0.75	0.71	0.48	0.48	0.57	0.57	0.50				

表 2. HSV-1 感染マウスの皮膚病変及び死亡抑制効果

群	皮膚病変初発までの投与回数	平均生存日数 (日)
無処置	16.4±0.22	6.6±0.45
プラセボ投与	16.5±0.45	6.6±0.42
試験製剤投与	17.8±0.44	9.2±0.29
標準製剤投与	18.0±0.42	8.8±0.35

表 3. HSV-1 感染マウスの皮膚病変抑制効果

比較群	一元配置分散分析	Kruskal-Wallis 検定
無処置 VS プラセボ投与	—	—
無処置 VS 試験製剤投与	—	**
無処置 VS 標準製剤投与	—	**
プラセボ投与 VS 試験製剤投与	—	**
試験製剤投与 VS 標準製剤投与	—	—

* : p<0.05 ** : p<0.01 — : 有意差なし

表 4. HSV-1 感染マウスの死亡抑制効果

比較群	一元配置分散分析	Kruskal-Wallis 検定
無処置 VS プラセボ投与	—	—
無処置 VS 試験製剤投与	**	**
無処置 VS 標準製剤投与	**	**
プラセボ投与 VS 試験製剤投与	**	**
試験製剤投与 VS 標準製剤投与	—	—

* : p<0.05 ** : p<0.01 — : 有意差なし

表 5. HSV-2 感染マウスの皮膚病変発現及び死亡抑制

観察日数		0			1			2			3			4			5			6			7			8			9			10			
観察回数		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	
観察時点での投与回数		1	2	4	6	7	9	10	11	13	14	15	17	18	19	21	22	23	25	26	27	29	30	31	33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
群	無処置	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	8	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平均皮膚評点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	2.6	3.2	4.0	4.6	5.0	5.8	6.2	6.0	6.2	6.0	6.0	6.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		標準誤差												0.33	0.30	0.32	0.29	0.60	0.61	0.55	0.46	0.0	0.22												
	プラセボ投与	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	8	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平均皮膚評点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.6	2.6	3.4	3.8	3.0	4.2	6.2	7.2	7.25	8.0	8.0	8.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		標準誤差												0.30	0.30	0.30	0.20	0.0	0.20	0.69	0.44	0.52	0.37												
	試験製剤投与	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	6	3	2	2	0	0	0
		平均皮膚評点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.4	0.4	3.0	3.0	3.4	4.0	4.0	4.0	4.2	4.8	4.6	4.6	4.6	4.3	5.3	5.0	5.0	—	—	—
		標準誤差													0.20	0.26	0.26	0.53	0.53	0.30	0.0	0.0	0.0	0.20	0.32	0.30	0.30	0.30	0.33	0.66					
	標準製剤投与	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	8	7	6	6	5	3	2	1
		平均皮膚評点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2	0.4	3.2	3.4	3.8	4.0	4.0	4.0	4.2	4.4	4.6	4.25	4.75	4.85	5.0	4.66	4.8	4.0	4.0	4.0
		標準誤差													0.20	0.20	0.26	0.53	0.42	0.20	0.0	.0.0	0.0	0.20	0.26	0.30	0.25	0.36	0.40	0.44	0.42	0.48			

表 6. HSV-2 感染マウスの皮膚病変及び死亡抑制効果

群	皮膚病変初発までの投与回数	平均生存日数 (日)
無処置	16.5±0.16	6.2±0.13
プラセボ投与	16.6±0.10	6.1±0.10
試験製剤投与	21.0±0.64	8.3±0.15
標準製剤投与	21.0±0.57	8.7±0.36

表 7. HSV-2 感染マウスの皮膚病変抑制効果

比較群	一元配置分散分析	Kruskal-Wallis 検定
無処置 VS プラセボ投与	—	—
無処置 VS 試験製剤投与	**	**
無処置 VS 標準製剤投与	**	**
プラセボ投与 VS 試験製剤投与	**	**
試験製剤投与 VS 標準製剤投与	—	—

* : p<0.05 ** : p<0.01 — : 有意差なし

表 8. HSV-2 感染マウスの死亡抑制効果

比較群	一元配置分散分析	Kruskal-Wallis 検定
無処置 VS プラセボ投与	—	—
無処置 VS 試験製剤投与	**	**
無処置 VS 標準製剤投与	**	**
プラセボ投与 VS 試験製剤投与	**	**
試験製剤投与 VS 標準製剤投与	—	—

* : p<0.05 ** : p<0.01 — : 有意差なし