

## ビダラビン軟膏3%「イワキ」同等性資料

岩城製薬 学術部  
(試験実施1998年)

## [概要]

## 抗ウイルス作用

マウス単純ヘルペスウイルス2型C-1(アシクロビル耐性)及び2型C-2(アシクロビル感受性)感染症モデルを用い、感染3時間後から本剤1日5回、14日間連続塗布し生存期間の延長、生存率の向上、皮膚病変の改善を指標として検討した結果、いずれの試験においてもビダラビン軟膏3%「イワキ」と標準製剤は、明らかな生存期間の延長、生存率の向上、皮膚病変の改善を認め、これらは両剤間で有意な差を認めなかったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	製品名	製造販売
試験製剤	ビダラビン軟膏3%「イワキ」	岩城製薬
標準製剤	アラセナーA軟膏	持田製薬株式会社

## [試験方法]

## [ウイルス調製]

前培養したウイルスについてプラーク法により力価を算定した。

使用ウイルス	アシクロビル ED <sub>50</sub>	使用ウイルス液力価(Vero細胞使用)
単純ヘルペスウイルス2型C-1(YS-4 C-1)	12.3 μg/mL アシクロビル耐性	2.3×10 <sup>7</sup> PFU/mL
単純ヘルペスウイルス2型C-2(YS-4 C-2)	1.2 μg/mL アシクロビル感受性	2.4×10 <sup>7</sup> PFU/mL

## [マウス感染症モデルを用いた in vivo 抗ウイルス試験]

## (1)感染症モデルの作成

6週齢の雌性マウスの腹腔内に、免疫抑制剤(シクロフォスファミド:DNA合成阻害剤)200mg/kgを投与した。投与3日後に側腹部を2cm×4cmに剃毛し、剃毛皮内に調製したウイルス液0.2mLを接種した。接種後3日後及び5日後、免疫抑制剤100mg/kgを腹腔内投与した。

## (2)薬剤塗布

感染症モデルの剃毛部分に、感染3時間後から薬剤を0.08g綿棒で塗布した。感染当日は2時間間隔で3回塗布し、翌日からは2時間間隔で1日5回塗布した。これを14日間繰り返した。(合計73回塗布)

なお、感染症モデルは1群10匹とし、試験製剤、標準製剤、及び試験製剤の基剤、薬剤なしの4群を設けた。

## (3)観察、評価方法

感染症モデルの一般状態(下痢及び行動の異常)、皮膚病変について観察した。

## 表)皮膚病変の観察スコア

スコア	病変	スコア	病変
0	病変なし	6	中度帯状皮疹
2	局所皮疹(水疱または糜爛)	8	重度帯状皮疹
4	軽度帯状皮疹	10	斃死

## [基剤成分のウイルスへの影響調査]

試験製剤の基剤各成分(白色ワセリン、流動パラフィン、モノステアリン酸グリセリン)とウイルスの共存状態で培養を行い、ウイルス増殖の有無を判定した。

[結果]

[マウス感染症モデルを用いた in vivo 抗ウイルス試験]

(1)観察

1)一般状態

いずれのウイルス、いずれの試験条件でも、全てのマウスにおいて、下痢及び行動の異常等の一般的状態に変化が認められなかった。

2)皮膚病変

表 1、表 2 に皮膚病変スコアを示す。

(2)平均生存期間

試験期間中、斃死のなかったマウスの生存期間を 15 日として計算した。

表)平均生存期間(日)

使用ウイルス	無塗布	試験製剤	標準製剤	試験製剤基剤	結果
C-1	8.6±2.0	12.6±2.7	12.7±2.1	11.3±2.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>無塗布群及び試験製剤基剤群に比較し、試験製剤、標準製剤塗布群は有意な生存期間の延長が見られた。</li> <li>無塗布群に対して試験製剤基剤塗布群は有意な差が認められなかった。</li> <li>試験製剤塗布群は、標準製剤塗布群に比較して有意な差が認められなかった。</li> </ul>
C-2	9.3±3.1	13.9±1.7	13.7±1.8	10.1±3.9	

(3)生存率の比較

無塗布群の生存期間の平均が約 9 日間であることから、9 日目における各群の生存率を求めた。

表)感染 9 日後の生存率(%)

使用ウイルス	無塗布	試験製剤	標準製剤	試験製剤基剤	結果
C-1	30	100	100	90	<ul style="list-style-type: none"> <li>無塗布群に比較し、試験製剤、標準製剤塗布群、試験製剤基剤塗布群は有意な生存率の向上が見られた。</li> <li>試験製剤基剤塗布群に比較し、試験製剤、標準製剤塗布群は有意な差が認められなかった。</li> <li>試験製剤塗布群は、標準製剤塗布群に比較して有意な差が認められなかった。</li> </ul>
C-2	30	100	100	50	

(4)皮膚病変の比較

生存率同様に、9 日目における各群の皮膚病変の平均スコアを求めた。9 日目より前に斃死しているマウスについてはスコア 10 で計算した。

表)感染 9 日後の皮膚病変の比較

使用ウイルス	無塗布	試験製剤	標準製剤	試験製剤基剤	結果
C-1	8.0±3.8	2.0±3.3	1.6±2.8	3.6±4.0	<ul style="list-style-type: none"> <li>無塗布群比較し、試験製剤、標準製剤塗布群、試験製剤基剤塗布群は有意な皮膚病変の改善が見られた。</li> <li>試験製剤基剤塗布群に比較し、試験製剤、標準製剤塗布群は有意な差が認められなかった。</li> <li>試験製剤塗布群は、標準製剤塗布群に比較して有意な差が認められなかった。</li> </ul>
C-2	7.0±4.8	0.6±1.9	0.4±1.3	5.0±5.3	

[基剤成分のウイルスへの影響調査]

表)基剤成分の影響 (37℃ 3日間培養)

基剤成分	培養液中 基剤濃度	ウイルス名 (使用量: 1 培養あたり 100PFU)	
		C-1	C-2
白色ワセリン	0%	増殖	増殖
	0.001%	増殖	増殖
	0.01%	増殖	増殖
	0.1%	増殖	増殖
流動パラフィン	0%	増殖	増殖
	0.001%	増殖	増殖
	0.01%	増殖	増殖
	0.1%	増殖	増殖
モノステアリン 酸グリセリン	0%	増殖	増殖
	0.001%	増殖	増殖
	0.01%	増殖抑制有り	増殖
	0.1%	細胞毒性のため判定不能	細胞毒性のため判定不能
結果		・モノステアリン酸グリセリンによ ってアシクロビル耐性単純ヘルペ スウイルスの増殖が抑制された。	・いずれの基剤成分もアシクロビル 感受性株の単純ヘルペスウイルス の増殖を抑制しなかった。

[結論]

アシクロビル耐性株及び感受性株を用いたマウスの単純ヘルペスウイルス感染症において、生存率の向上及び皮膚病変改善などを指標として試験製剤と標準製剤の抗ウイルス作用を比較した結果、試験製剤と標準製剤は同程度の抗ウイルス作用を示したことから、両剤は生物学的に同等であると推定された。

アシクロビル耐性株において、試験製剤の基剤成分中のモノステアリン酸グリセリンが増殖を抑制しているものと考えられた。なお、モノステアリン酸グリセリンは、アシクロビル感受性株に対しては抑制しなかった。

(表 1)皮膚病変スコア (単純ヘルペスウイルス 2 型 C-1(YS-4 C-1))

感染モデル		感染後日数										生存期間 (日)				
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			15		
無塗布	①	0	0	6	8	8	10(前日午後)							9	平均生存期間 8.6日±2.0	
	②	0	2	6	8	10(前日午後)								8		
	③	0	4	6	8	10(前日午後)								8		
	④	0	0	0	10(前日午後)									7		
	⑤	0	0	0	0	2	4	6	10(前日午後)					11		
	⑥	0	2	8	10(前日午後)									7		
	⑦	0	0	0	0	0	0	6	6	8	10(前日午後)					13
	⑧	0	0	6	8	10(前日午後)								8		
	⑨	0	4	6	10(前日午後)									7		
	⑩	0	0	4	8	10(前日午後)								8		
感染モデル		感染後日数										生存期間 (日)				
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15				
試験製剤塗布群	①	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	平均生存期間 12.6日±2.7		
	②	0	0	4	8	8	10(前日午後)						9			
	③	0	0	0	0	0	6	8	10(前日午後)				11			
	④	0	0	0	0	0	0	0	4	10(前日午後)					12	
	⑤	0	0	4	6	6	10(前日午後)						9			
	⑥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
	⑦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	15			
	⑧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
	⑨	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
	⑩	0	0	2	4	6	8	10(前日午後)					10			
感染モデル		感染後日数										生存期間 (日)				
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15				
標準製剤塗布群	①	0	0	4	8	8	8	10(前日午後)					10	平均生存期間 12.7日±2.1		
	②	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
	③	0	0	0	0	0	4	6	8	10(前日午後)			12			
	④	0	0	0	0	4	6	6	10(前日午後)				11			
	⑤	0	0	0	4	4	6	10					10			
	⑥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
	⑦	0	0	0	0	0	0	6	8	10(前日午後)			12			
	⑧	0	0	0	0	0	0	0	8	10(前日午後)			12			
	⑨	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
	⑩	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
感染モデル		感染後日数										生存期間 (日)				
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15				
試験製剤基剤塗布群	①	0	0	4	6	8	10(前日午後)						9	平均生存期間 11.3日±2.9		
	②	0	0	0	0	0	0	10(前日午後)					10			
	③	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
	④	0	2	4	4	6	6	10(前日午後)					10			
	⑤	0	0	0	4	10(前日午後)							8			
	⑥	0	0	0	0	0	0	2	4	6	10		13			
	⑦	0	0	0	4	6	10(前日午後)						9			
	⑧	0	0	0	4	6	10(前日午後)						9			
	⑨	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			
	⑩	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15			

(表 2)皮膚病変スコア (単純ヘルペスウイルス 2 型 C-2(YS-4 C-2))

感染モデル		感染後日数										生存期間 (日)			
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			15	
無塗布	①	0	0	0	10(前日午後)								7	平均生存期間 9.3日+3.1	
	②	0	4	8	10(前日午後)								7		
	③	0	4	6	8	10(前日午後)							8		
	④	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	⑤	0	0	6	6	10(前日午後)							8		
	⑥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	⑦	0	0	0	0	0	2	10(前日午後)					10		
	⑧	0	0	2	6	10(前日午後)							8		
	⑨	0	4	4	10(前日午後)								7		
	⑩	0	0	0	6	10(前日午後)							8		
感染モデル		感染後日数										生存期間 (日)			
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
試験製剤塗布群	①	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	平均生存期間 13.9日+1.7	
	②	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	10(前日午後)	13		
	③	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	10(前日午後)		14
	④	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		15
	⑤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		15
	⑥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		15
	⑦	0	0	0	4	6	8	10(前日午後)							10
	⑧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		15
	⑨	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		15
	⑩	0	0	0	0	0	0	0	0	2	10(前日午後)				12
感染モデル		感染後日数										生存期間 (日)			
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
標準製剤塗布群	①	0	0	0	0	0	0	2	4	6	10(前日午後)		13	平均生存期間 13.7日+1.8	
	②	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	③	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	④	0	0	0	0	0	4	6	6	10(前日午後)			12		
	⑤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	⑥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	⑦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	⑧	0	0	0	0	4	6	10(前日午後)					10		
	⑨	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	⑩	0	0	0	0	0	0	6	6	10(前日午後)	0	0	12		
感染モデル		感染後日数										生存期間 (日)			
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
試験製剤基剤塗布群	①	0	0	0	0	0	0	10(前日午後)					10	平均生存期間 10.1日+3.9	
	②	0	0	0	0	0	0	4	6	10(前日午後)			12		
	③	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	④	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	⑤	0	0	10(前日午後)									6		
	⑥	0	10(前日午後)										5		
	⑦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15		
	⑧	2	4	6	10(前日午後)								7		
	⑨	0	0	0	8	10(前日午後)							8		
	⑩	0	2	2	6	10(前日午後)							8		

以上