

アシクロビル眼軟膏 3%「ニットー」

- 生物学的同等性に関する資料 -

I. 目的

アシクロビル眼軟膏 3%「ニットー」(1g 中にアシクロビル 30mg 含有)について、ゾビラックス眼軟膏 3%(製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社)を標準製剤として、眼組織内濃度を指標とした試験及び薬理効果を指標とした試験を実施し、生物学的同等性を評価した。

眼組織内濃度を指標とした試験について、ウサギ角膜中アシクロビル未変化体濃度の最高濃度到達時間とされている投与後 30 分のウサギ角膜中濃度を測定し比較した。

薬理効果を指標とした試験では、本剤の効能効果は単純ヘルペスウイルスに起因する角膜炎であるため、単純ヘルペスウイルスによる角膜感染モデルに対する効果を比較し、治療効果を検討した。

II. ウサギを用いた眼組織内濃度測定

1. 方法

雄性ウサギ(Kbl : JW)に対して、アシクロビル眼軟膏 3%「ニットー」(試験製剤)またはゾビラックス眼軟膏 3%(標準製剤)をそれぞれ片眼に 30 μ L ずつ、ガラス注射筒を用いて投与した。

投与後 30 分に安楽死させ、剃刀及びはさみを用いて角膜を採取した。採取した角膜中のアシクロビル濃度をバリデートされた方法を用いて測定した。

測定した角膜中アシクロビル未変化体濃度について、90%信頼区間法にて統計解析を実施した。

2. 結果

投与後 30 分の角膜中アシクロビル濃度を図 1 に示した。

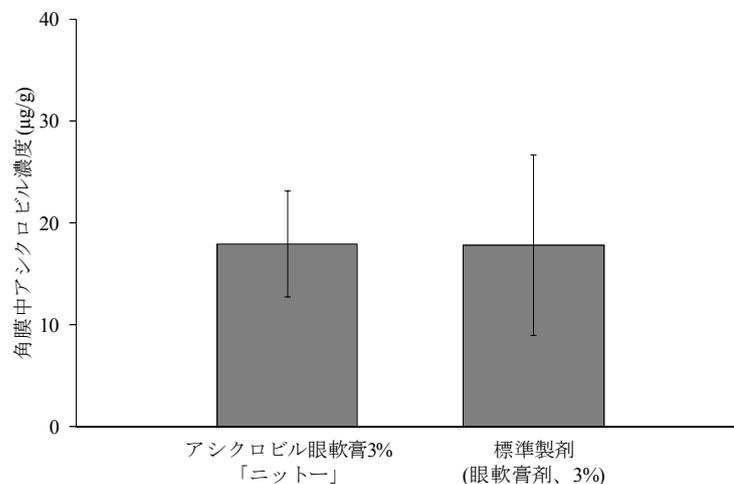


図 1 投与後 30 分における角膜中アシクロビル濃度

平均値±標準偏差, n=67

角膜中アシクロビル濃度は、試験製剤群及び標準製剤群でそれぞれ 17.9±5.2 $\mu\text{g/g}$ 及び 17.8±8.8 $\mu\text{g/g}$ であった。

統計解析の結果、 $\log(0.96)\sim\log(1.22)$ で許容域 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の角膜移行性は同等であると判断された。

III. HSV-1 角膜感染モデル動物試験

1. 方法

雄性ウサギ(Kbl:NZW)に対して、全身麻酔を施し、ガラス毛细管にて両眼の角膜上皮に単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)を片眼あたり25箇所接種した(ウイルス液のウイルス感染力価(TCID₅₀)を測定した結果、 $10^{6.76}$ TCID₅₀/mLであった)。

アシクロビル眼軟膏3%「ニットー」(試験製剤)、ゾビラックス眼軟膏3%(標準製剤)及び白色ワセリン(対照物質)の投与は、ウイルス接種48時間後よりガラス製シリンジを用いて50 μ Lずつ2時間ごとに1日5回、4日間投与した。

ウイルス接種部位(25箇所)の観察は、ウイルス接種48時間後より24時間ごとに計5回行った。観察方法は1%ローズベンガル液を1滴点眼した後、表1に示す基準に従って接種部位ごとにスコアを付け、接種部位25箇所の合計点を各眼のスコアとした。得られた各眼のスコアについて、観察日ごとにTukey法を用いて検定し、各投与群間の比較を行った。

表1 ウイルス感染の判定基準

症状	スコア
染色像なし	0
染色像;円周の1/4	1
染色像;円周の1/2	2
染色像;円周の3/4	3
染色像;円周の4/4	4
染色像;円内の1/2	5
染色像;円内の全て	6

2. 結果

各群のスコア推移を図2に示した。

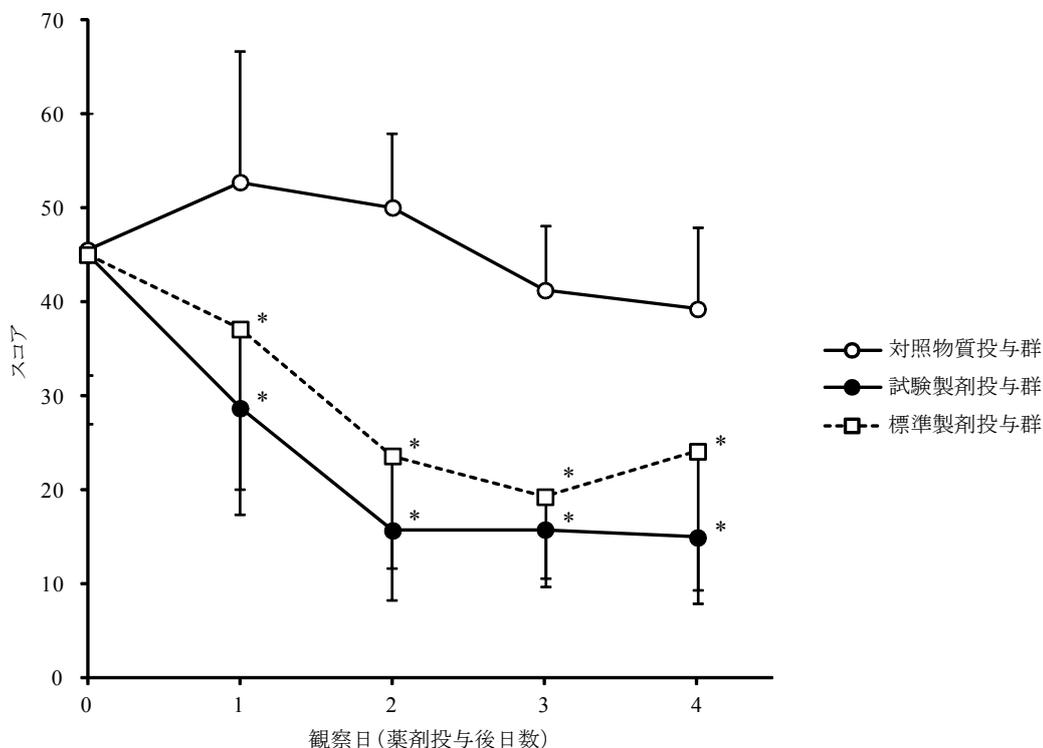


図2 HSV-1 角膜感染モデルのスコア推移

平均値±標準偏差, n=12 眼(試験製剤投与群, 標準製剤投与群), 10 眼(対照物質投与群)

Tukey 法, * p<0.05(vs.対照物質投与群)

統計解析の結果, 試験製剤投与群, 標準製剤投与群ともに対照物質群との間に有意差が認められ(投与1日後以降: $p < 0.05$), 両製剤投与群間で有意差が認められなかったことから, 試験製剤及び標準製剤はいずれも HSV-1 角膜感染モデルに対しての治療効果が認められ, また, 角膜感染スコアのプロファイルは類似していることが確認された。

IV. 評価

以上の結果より, アシクロビル眼軟膏 3% 「ニットー」は, 標準製剤と生物学的に同等であると判定された。

以上