

群及び 1×10^6 IU 投与群でそれぞれ 1 例流産が認められた。

雌親動物の帝王切開時の剖検では、脱毛が対照群を含め用量順に、1,1,1,4 例、腎臓の嚢胞が投与群で用量順に 1,1,5 例認められた。ただし、脱毛及び腎臓の嚢胞はウサギではまれな所見ではない。

胎児については、 3×10^6 , 1×10^7 IU 投与群で着床後胚死亡率がやや高く生存胎児数が低値を示した。着床前胚死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量については投与に起因する異常は認められなかった。外表奇形は認められなかった。内臓異常として心室中隔欠損、総房室管遺残、大静脈後尿管、胆嚢欠損、胸腺頸部残留、異所食道、胸部大型動脈の分枝異常、肺副葉欠損、重複後大動脈、後大静脈の位置異常、重複腎静脈、腎盂拡張、胆嚢減形成、肝臓分葉異常、腸骨動脈の分岐位置異常等が散見されたが、対照群との間で差は認められなかった。骨格変異については、腰椎数 8 が 1×10^6 IU 投与群で少なく、尾椎体の偏位が用量依存的に低下した。他には、舌骨の屈曲、頸肋、第一頸椎弓の形態異常、仙椎の腰椎化、13 肋骨、長 13 肋骨、肋軟骨の癒合、胸骨分節非対称、胸骨分節癒合、胸骨分節分離かつ非対称が認められたが、対照群と差は認められなかった。

以上の結果から、胎児動物に対する NOAEL は 1×10^6 IU/kg 体重/日と考えられたが、母動物に対する NOAEL は決定できなかったことから、最低投与量を 1×10^5 IU にした追加試験が実施された。本試験においては対照群にはヒト血清アルブミンを投与した。

親動物については、前回の試験と同様 1×10^7 IU 投与群で妊娠 23,24 日に有意な体重増加抑制が認められた。摂餌量についても 1×10^7 IU 投与群で妊娠 14-20 日に有意な減少と、妊娠 27,28 日には逆に有意な増加が認められた。また、試験期間中に対照群の 1 例が安楽死処分され、 1×10^7 IU 投与群の 2 例が死亡したが死因は特定できなかった。また、対照群の 2 例、 1×10^7 IU 投与群の 1 例で流産が認められた。

雌親動物の帝王切開時の剖検では、投与に起因する異常は認められなかった。 1×10^5 , 1×10^7 IU 投与群で黄体数が有意に多く、 1×10^7 IU 投与群では着床数も有意に多かったが、投与時期がこれらに影響する時期ではないこと、背景資料の範囲内であったことから偶発的なものと考えられた。

胎児については、早期吸収胚数、総死亡胎児数、着床後胚死亡率が統計学的に有意ではないが 1×10^7 IU 投与群でやや高く、着床後胚死亡率の高値傾向に再現性がみられた。外表奇形は認められなかった。なお、追加試験においては胎児の内臓及び骨格検査は実施されなかった。

以上の結果からは母動物に対する NOAEL は 1×10^5 IU/kg 体重/日、胎児動物に対する NOAEL は 2 回の試験結果から 1×10^6 IU/kg 体重/日と考えられる

(4) 遺伝毒性試験⁽¹⁹⁾

IFN- α について実施された復帰変異試験、染色体異常試験、及び DNA 修復試験の結果は、以下の通りであった。(表 1 参照)

表 1 遺伝毒性試験結果概要

	試験	対象	投与量	結果
In vitro	復帰変異試験 (\pm S9mix)	<i>S.typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 <i>E.coli</i> WP2uvrA	$5 \times 10^2, 1 \times 10^3, 5 \times 10^3, 1 \times 10^4, 5 \times 10^4, 1 \times 10^5$ (IU/plate)	陰性
	染色体異常試験 (\pm S9mix)	チャイニースハムスター-肺由来の線維芽細胞 (CHL)	$1 \times 10^4, 1 \times 10^5, 1 \times 10^6$ 注 1) (IU/ml)	陰性
	DNA 修復試験	<i>B.subtilis</i> H17(Rec ⁺), M45(Rec ⁻)	$2.5 \times 10^3, 5 \times 10^3, 1 \times 10^4, 2 \times 10^4, 4 \times 10^4$ (IU/disk)	陰性

注 1) 当用量で 20~50% の細胞増殖抑制が認められた。

以上より、IFN- α について遺伝毒性はないと考えられた。

(5)一般薬理試験⁽²⁰⁾

【一般症状及び行動】

一般症状及び行動については、Irwinの多次元観察法(マウス)に準じて実施されたが一般症状及び行動に著変は認められなかった。

【中枢神経系への作用】

中枢神経系への作用は、自発運動(マウス；自発運動測定装置)、ペントバルビタール睡眠(マウス；正向反射、睡眠時間)、痙攣(マウス；電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣)、体温測定(マウス；直腸温)、鎮痛(マウス；Koster法(酢酸の腹腔内注射に対する身もだえの測定))、筋弛緩(マウス；回転棒、斜面法、けんすい法)、急性脳波(ウサギ；自発脳波測定)について実施されたが、被験物質投与による影響は認められなかった。

【自律神経系への作用】

自律神経系への作用は、*in vitro*で平滑筋の収縮について回腸(モルモット；アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮への影響)、回腸(ウサギ；自動運動測定)、気管(モルモット；筋緊張及びヒスタミンによる収縮への影響)、胃条片(ラット；筋緊張及びセロトニンによる収縮への影響)、輸精管(ラット；筋緊張及びノルエピネフリンによる収縮への影響)及び子宮(ラット；自動運動測定)、*in vivo*で瞬膜(ネコ；収縮への影響)について実施された。また、消化器系について腸管輸送能(マウス；炭末移動)、胃液分泌(ラット；胃液量、pH、総酸度)について実施された。いずれの試験においても被験物質投与による影響は認められなかった。

【呼吸循環器系への作用】

呼吸循環器系への作用は、呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図(いずれもウサギ)、摘出心房(モルモット；心拍数及び収縮力)について実施されたが、被験物質投与による影響は認められなかった。

【末梢神経系への作用】

末梢神経系への作用は、表面麻酔作用(ウサギ；瞬目反応)、眼粘膜(ウサギ；角膜、虹彩、結膜及び分泌物への影響)、神経筋伝達(ラット；腓腹筋の攣縮)について実施されたが、被験物質投与による影響は認められなかった。

【血液系への作用】

血液系への作用は、血液凝固能(ラット；凝固時間)、血糖値(ラット)、赤血球膜(ウサギ；溶血率)、血小板凝集(ウサギ；最大凝集率)について実施されたが、被験物質投与による影響は認められなかった。

【ウサギの発熱試験】

発熱試験には、100万IU/mlのIFN- α (BALL-1)をウサギ体重1kg当たり1mlを用いて実施した。ウサギ3羽の発熱反応の和は1.3°C以下であった。

【その他】

その他、利尿作用(ラット；尿量、Na⁺、K⁺、Cl⁻測定)、浮腫形成(ラット；カラゲニン皮下注射による浮腫率測定)が実施されたが、被験物質投与による影響は認められなかった。

(6)ウシにおける安全性試験⁽²¹⁾

ウシ(ホルスタイン種系雄；1-2カ月齢)を用いた経口投与(20, 200IU/kg体重)による5日間の安全性試験で認められた所見は以下のとおりである。

体重変化には投与による影響は認められなかった。

血液学的検査では、高用量群において投与終了後1日のリンパ球が低値を示し、投与後

7 日の単球が高値を示した。ただし、リンパ球、単球とも投与前の平均値とは差が無かったことから、偶発的なものと考えられた。その他には、投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

血液生化学的検査、尿検査、臓器重量では投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

剖検では、常用量群の 1 頭に右腎の嚢胞性変化が認められたが、病理組織学的検査から、投与に起因するものではないと考えられた。

病理組織学的検査では、剖検で嚢胞性変化が認められた右腎に嚢胞性変化、実質の軽微な圧迫萎縮性変化が認められたが、器質的異常所見は認められず、先天的な変化と考えられた。その他、常用量群の 1 頭の腎臓に間質性炎、対照群を含めて各群 1 頭ずつに肺に細気管支周囲にリンパ球浸潤を伴った間質性肺炎様病変が認められた。これらの変化は軽微であり、またほ乳期動物の輸送や採血に伴うストレス等によって引き起こされる反応性変化であることも考えられ、投与に起因するものではないと考えられた。

4. 残留性試験の概要⁽²²⁾

本製剤 (ビムロン) については、以下の理由により残留性試験は実施されていない。

本剤の有効成分は IFN- α であるが、前述したようにウサギ、イヌそしてサルにおいて IFN- α を 250~600 万 IU/kg 体重の用量で経口投与しても、血中に IFN- α は検出されていない。ビムロンをウシに投与する場合は、0.5 IU/kg 体重で経口投与することが規定されているが、これは先の実験投与量の数百万分の一であり、この用量で経口投与された IFN- α が血中に検出される可能性はほとんどないと考えられること。

さらに、ラットに IFN- α を筋肉内投与したときの組織分布試験の結果から、100 万 IU/kg 体重の投与後 4 時間には、分布濃度が最も高い腎臓においても活性のある IFN- α の存在を示す抗ウイルス活性は検出されなくなることから、IFN- α は生体内に投与後速やかに分解されており、特定の臓器に蓄積することもないと考えられること。

現時点における IFN- α の抗ウイルス活性による検出限界 3.4 IU/ml と使用量を考慮すると、臓器中から IFN- α が血中に検出される可能性はほとんどないと考えられること。

5. その他の知見について⁽²²⁾

IFN- α は既に、腎癌、HBe 抗原陽性かつ DNA ポリメラーゼ陽性 B 型慢性活動性肝炎ウイルス血症の改善、C 型慢性肝炎ウイルス血症の改善、慢性骨髄性白血病についてヒト用医薬品として承認されており、10 年以上の使用実績がある。臨床用量は成人では 250~1000 万 IU/ヒト、小児では 10 万 IU/kg 体重である。B 型肝炎では 4 週間の連日投与、C 型肝炎では週 3 回 12 週間を目安、白血病では 12 週間の連日投与となっている。

重大な副作用として間質性肺炎、うつ状態、自己免疫現象、糖尿病、汎血球減少、白血球減少、血小板減少、肝障害、腎障害、心疾患、消化管出血、消化性潰瘍、中枢・精神神経障害、ショック、脳出血、敗血症等が指摘されているが、最も一般的な副作用は発熱、悪寒等のインフルエンザ様症状である。

6. 食品健康影響評価について

上記のように、ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤(ビムロン)の主剤である天然型のヒトインターフェロン- α は、臨床予定使用量の数億倍の用量でも急性毒性を認めない。また、各種の遺伝毒性試験、発生毒性試験の結果から、遺伝毒性発がん性や催奇形性はないと認められる。

また、各種ほ乳類における本製剤の臨床予定使用量の数百万倍用量を経口投与した場合でも、糖蛋白質であるヒトインターフェロン- α が経口投与された場合速やかに分解され

るため、血液中から薬理活性のある成分は検出されておらず、また、静脈中への強制投与試験から、動物体内への蓄積性も認められていない。このことから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、ヒトが食品を通じて薬理活性を有するヒトインターフェロン- α を摂取する可能性はほとんど無いと考えられる。なお、本製剤の使用量はヒトの臨床用量の数百万分の一である。

これらのことを考慮すると、ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤(ビムロン)は、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

<出典>

- 1) Pierre Eid, Jean-Francois Meritet, Chantel Maury, Ahmed Lasfar, Dominique Weill and Michael G. Tovey
Oromucosal Interferon Therapy: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics;
J. Interferon and Cytokine Res. 19: 157-169(1999)
- 2) K. Cantell and Liisa Pihyala
Circulating Interferon in Rabbits after Administration of Human Interferon by Different Routes;
J. gen. Virol. 20:97-104(1973)
- 3) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); 生体内動態(未公表)
- 4) D.M. Gibson, S. Cotler, H.E. Spiegel and W.A. Colburn
Pharmacokinetics of Recombinant Leukocyte A Interferon Following Various Routes and Modes of
Administration to the Dog;
J. Interferon Res. 5: 403-408(1985)
- 5) Robert J. Wills, Herbert E. Spiegel and Kenneth F. Soike
Pharmacokinetics of Recombinant Alpha A Interferon Following IV IFNusion and Bolus, IM, and PO
Administrations to African Green Monkeys;
J. Interferon Res. Vol. 4, No.3, 399-409(1984)
- 6) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); 経口インターフェロン- α の動態試験 ラットにおける分布
(未公表)
- 7) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); ヒトインターフェロン- α を有効成分とする医療用医薬品に
関する資料(未公表)
- 8) ヒト Interferon Alfa 製剤の毒性試験(第1報) マウスにおける筋肉内及び静脈内投与急性毒性試
験; 医薬品研究 17(2) 215-221 (1986)
- 9) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); マウスにおける筋肉内投与急性毒性試験(未公表)
- 10) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); マウスにおける静脈内投与急性毒性試験(未公表)
- 11) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); マウスにおける経口投与急性毒性試験(未公表)
- 12) ヒト Interferon Alfa 製剤の毒性研究 ラットにおける急性及び亜急性毒性試験;
医薬品研究 18(1) 45-59 (1987)
- 13) ヒト Interferon Alfa 製剤の毒性試験(第2報) マウスにおける30日間静脈内投与亜急性毒性試
験; 医薬品研究 17(2) 222-233 (1986)
- 14) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); ラットにおける静脈内投与亜急性毒性試験(未公表)
- 15) ヒト Interferon Alfa 製剤の生殖試験(第1報) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期筋肉内投与試
験; 医薬品研究 17(2) 234-245 (1986)
- 16) ヒト Interferon Alfa 製剤の生殖試験(第2報) ラットにおける周産期及び授乳期筋肉内投与試験;
医薬品研究 17(2) 246-260 (1986)
- 17) ヒト Interferon Alfa 製剤の毒性研究 ラット胎仔の器官形成期投与試験;
医薬品研究 18(1) 60-78 (1987)

- 18) ヒト Interferon Alfa 製剤のウサギにおける器官形成期筋肉内投与試験;
基礎と臨床® Vol.21 No.6 Apr. '87
- 19) ヒト Interferon Alfa 製剤の変異原性試験; 医薬品研究 17(2) 208-214 (1986)
- 20) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); 一般薬理作用(未公表)
- 21) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); 牛における安全性試験(未公表)
- 22) 動物用医薬品製造承認申請書(ビムロン); 概要書(未公表)