

動物用医薬品評価書

牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤

(第2版)

2009年8月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 主剤	6
2. 効能・効果	6
3. 用法・用量	6
4. 添加剤等	6
5. 開発の経緯及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 本製剤及び INF について	7
(1) 薬物動態	7
(2) 残留試験	10
(3) 急性毒性試験	10
(4) 亜急性毒性試験	11
(5) 慢性毒性/発がん性試験	13
(6) 生殖発生毒性試験	13
(7) 遺伝毒性試験	16
(8) 一般薬理試験	16
(9) その他	18
2. ヒトに対する安全性	18
3. 対象動物に対する安全性	18
(1) 牛に対する安全性試験	18
(2) 豚に対する安全性試験	19
(3) 豚に対する臨床試験	19
III. 食品健康影響評価	20
・別紙 1：検査値等略称	21
・参照	22

## <審議の経緯>

### 第1版関係

- 2004年 3月19日 農林水産大臣より承認に係る食品健康影響評価について要請（15消安第7075号）、関係書類の接受  
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0319001号）、関係書類の接受
- 2004年 3月25日 第38回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 4月27日 第9回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 6月3日 第68回食品安全委員会（報告）
- 2004年 6月3日 より2004年6月30日 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年 7月7日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 7月8日 第53回食品安全委員会（報告）  
（同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

### 第2版関係

- 2009年 7月3日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0703第2号）、関係書類の接受
- 2009年 7月9日 第293回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 8月6日 第297回食品安全委員会（審議）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)  
寺尾 允男 (委員長代理)  
小泉 直子  
坂本 元子  
中村 靖彦  
本間 清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉 直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
廣瀬 雅雄  
野村 一正  
畑江 敬子  
村田 容常

\*: 2009年7月9日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
大野 泰雄 林 眞  
菅野 純 藤田 正一  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 津田 修治  
明石 博臣 寺本 昭二  
江馬 眞 長尾 美奈子  
大野 泰雄 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 藤田 正一  
嶋田 甚五郎 吉田 緑  
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)

青木	宙	寺本	昭二
明石	博臣	長尾	美奈子
江馬	眞	中村	政幸
小川	久美子	林	眞
渋谷	淳	平塚	明
嶋田	甚五郎	藤田	正一
鈴木	勝士	吉田	緑
津田	修治		

青木	宙	寺本	昭二
今井	俊夫	頭金	正博
今田	由美子	戸塚	恭一
江馬	眞	中村	政幸
小川	久美子	林	眞
下位	香代子	山崎	浩史
津田	修治	吉田	緑
寺岡	宏樹		

(2008年4月1日から)

三森	国敏	(座長)	
井上	松久	(座長代理)	
青木	宙	寺本	昭二
今井	俊夫	頭金	正博
今田	由美子	戸塚	恭一
江馬	眞	中村	政幸
小川	久美子	能美	健彦
下位	香代子	山崎	浩史
津田	修治	吉田	緑
寺岡	宏樹		

## 要 約

牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤（ビムロン）について食品健康影響評価を実施した。

実施された毒性試験の多くは非経口投与試験であるが、本製剤の主剤であるインターフェロンアルファ（IFN- $\alpha$ ）は、臨床予定使用量の数億倍の用量でも急性毒性が認められず、また、遺伝毒性発がん性や催奇形性はないと考えられる。

各種哺乳類における本製剤の臨床予定使用量の数十万倍用量を経口投与した場合でも、糖タンパク質である IFN- $\alpha$  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、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。また、本製剤の使用量はヒトの臨床用量の数分から数十万分の一である。これらのことから、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 IFN- $\alpha$  を摂取する可能性はほとんど無いと考えられる。

また、本製剤の添加剤として含まれる物質については、当該物質を摂取することによる健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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。

以下、インターフェロンについては IFN、天然型ヒトインターフェロンを HuIFN、組換え型ヒトインターフェロンを rHuIFN と表記する。

## 1. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤 (参照 1)

主剤は IFN- $\alpha$ (BALL-1)原液<sup>1</sup>である。本製剤 1 g 中 IFN- $\alpha$ (BALL-1)が 200 国際単位 (IU) 含まれている。

### 2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、1 ヶ月齢未満の牛に対してロタウイルス感染症による軽度下痢の発症日数の短縮、症状改善及び増体量低減の改善、豚に対して大腸菌性下痢症における発症日数の短縮及び症状改善である。

### 3. 用法・用量 (参照 1)

用法・用量は、牛に対しては 1 日 1 回、体重 1 kg あたり、2.5 mg (IFN- $\alpha$ (BALL-1)として 0.5 IU) を 5 日間経口投与し、豚に対しては 1 日 1 回、1 頭あたり、50 mg (IFN- $\alpha$ (BALL-1)として 10 IU) を離乳後 0~2 日目から 3 日間経口投与する。

### 4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 g 中に賦形剤としてアメ粉 (無水結晶マルトース) が適量含まれている。

### 5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 1~3)

IFN は、1950 年代にウイルス干渉作用 (ウイルスの感染を阻止する現象) の研究中に干渉因子として発見され、その後、生体内抗ウイルス物質であることが明らかにされた。現在は抗原構造の違いにより IFN- $\alpha$ 、 $\beta$  及び  $\gamma$  に大別され、いずれも糖タンパク質であることが判明している。IFN- $\alpha$  ではさらに 18 以上のサブタイプが確認されている。

IFN- $\alpha$  及び  $\beta$  は I 型 IFN、 $\gamma$  は II 型 IFN と呼ばれている。このうち I 型 IFN は、生体内でウイルス感染等の刺激に反応して体細胞で生産され、標的細胞のレセプターを介して結合し、十数種類の遺伝子群を発現ないしは抑制して、抗ウイルス作用を一過的に誘起する。この他に細胞増殖抑制作用、ナチュラルキラー細胞及びマクロファージの活性化を介する免疫増強作用、さらに MHC (主要組織適合遺伝子複合体) クラス I 分子や他の表面マーカーの増強作用等を示す。これらの作用が確認されたことから、ヒト用医薬品としての研究開発が進み、1980 年代後半にはがん等の治療薬として実用化されている。一方、II 型 IFN は T リンパ球で生産される。

現在ヒト用医薬品として実用化されている IFN- $\alpha$  には培養細胞によって生産される天然型と遺伝子組換え大腸菌を利用して生産される遺伝子組換え型がある。天然型 IFN- $\alpha$  は複数のサブタイプを含む糖タンパク質混合物であり、遺伝子組換え型は 1 種類の糖鎖を

<sup>1</sup> IFN- $\alpha$ (BALL-1)は急性リンパ性白血病患者から樹立された白血病性 B 細胞である BALL-1 細胞を用いて製造される HuIFN- $\alpha$  である。

持たないタンパク質である。しかしながら、これらの中で主要な適応疾患、薬理薬効作用は共通であり、投与量や副作用にも大きな違いは認められていない。

このように HuIFN- $\alpha$  は混合物であり、その用量は通常抗ウイルス活性をもとにした力価（一般には IU）で示される。

ヒト IFN の他の動物種における活性については、*in vitro* で動物の培養細胞に様々な強度で抗ウイルス活性を誘導したと報告されている。また、静脈中等に投与された場合にはヒト IFN は動物において異種タンパク質として認識され、長期の投与では中和抗体が産生される可能性がある。

HuIFN- $\alpha$  の経口投与剤である本製剤は、免疫機能賦活による効果が期待され、微量経口投与が可能となり、臨床試験で子牛の軽度の下痢に対する有効性及び安全性が確認されたことから、2004 年 7 月にロタウイルス感染による子牛の下痢症を対象疾患として製造承認された。さらに、子牛と同様全身性の免疫能力が低い時期の離乳豚において大腸菌性下痢症を対象疾患として試験を実施した結果、有効性及び有用性が確認されたことから、今回、動物用医薬品製造販売承認事項の変更が申請されている（2006 年 9 月）。なお、本製剤の投与方法による作用機序は定かでないが、口腔内あるいはその近傍の細胞に作用して投与局所の免疫反応を亢進させるとともに、何らかの情報伝達機構を介し全身的な免疫賦活作用を示すのではないかとの仮説が報告されている。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 本製剤及び IFN について

#### (1) 薬物動態

##### ① 薬物動態試験（マウス）（参照 4）

マウス（Swiss 系、6~7 週齢、雌、3 匹/群）を用いた  $^{125}\text{I}$  標識 rHuIFN- $\alpha$  ( $2 \times 10^7$  IU) の静脈、腹腔内及び経口単回投与試験において認められた投与物質の薬物動態は次のとおりであった。

血液中の放射活性レベルについては、各投与方法で投与後、全血及び血清中に存在する放射活性レベルを 24 時間測定した。静脈内投与では、投与開始直後の計測で最も高い値を示し、その後は徐々に減少した。腹腔内投与では、投与 4 時間後に  $C_{\max}$  に達しその後ゆっくりと減少した。経口投与では、投与約 1 時間後に  $C_{\max}$  に達し、その後徐々に減少した。全血及び血清中の放射性物質の消失曲線は 2 相性のようであり、消失率の平衡状態は投与後 4~8 時間に観察された。経口投与された血中の放射活性レベルは、いずれの時点においても静脈内及び腹腔内投与で検出されたレベルよりも低かった。また、どの投与方法においても、全血中よりも血清中で高い放射活性が認められた。血清中に認められた放射活性物質を免疫沈降し、SDS-PAGE で分析したところ、静脈及び腹腔内投与した動物の血清中には rHuIFN- $\alpha$  に相当するバンドが認められたが、経口投与した動物の血清中からは検出されなかった。また、各血清について IFN の生物活性を測定したところ、静脈及び腹腔内投与された動物の血清では IFN の生物活性が認められたが、経口投与した動物の血清では検出できなかった。

##### ② 薬物動態試験（ラット）