

ラット (SD 系、7 週齢、雄、2 匹) を用いて  $^{14}\text{C}$  標識 IFN- $\alpha$  を経口投与し、全身オートラジオグラフィ法により体内分布が検討された。

投与 1 時間後には、口腔を含めた消化管内に高い放射活性が存在した。その他、放射活性は全身的に認められた。投与 4 時間後では投与 1 時間後と比較して、口腔内を含め消化管内の放射活性が著しく低下し、臓器や血液中の放射活性は高くなる傾向が認められた。ただし、大脳、脂肪、肝臓及び胃壁では変化は少なかった。(参照 5)

ラット (Wistar 系、雌雄、3~4 匹/群) を用いた  $^{125}\text{I}$  標識 HuIFN- $\alpha$  ( $1 \times 10^5$  IU/kg 体重もしくは  $1 \times 10^6$  IU/kg 体重) の静脈内投与及び筋肉内投与において認められた HuIFN- $\alpha$  の薬物動態は次のとおりであった。

$1 \times 10^5$  IU/kg 体重もしくは  $1 \times 10^6$  IU/kg 体重の筋肉内投与あるいは  $1 \times 10^5$  IU/kg 体重の静脈内投与後、24 時間までの尿中に 67.2~83.6 %、糞中に 4.7~7.2 % が排泄された。

静脈内投与では、血中の放射活性は投与開始直後の測定で  $C_{\max}$  を示し、以後急速に低下した。血清中の免疫活性は、投与開始直後の測定で  $C_{\max}$  を示した後急速に低下し、1 時間後には消失した。

筋肉内投与 ( $1 \times 10^5$  IU/kg 体重) では、血中の放射活性は投与 30 分~2 時間後に  $C_{\max}$  を示し、以後漸次に低下し投与 24 時間後には 24 IUeq./ml 以下となった。

HuIFN- $\alpha$  を  $1 \times 10^5$  IU/kg 体重もしくは  $1 \times 10^6$  IU/kg 体重の用量で筋肉内あるいは静脈内に投与したときに認められた放射活性の組織内分布は次のとおりであった。

雌雄ラットへの筋肉内投与では、投与 1 時間後の腎臓の放射活性が最も高く、他に血液、肝臓、肺での放射活性が高かった。雌雄、投与量及び投与経路が異なってもこの傾向は同じであった。

雄ラットに  $1 \times 10^6$  IU/kg 体重の HuIFN- $\alpha$  を筋肉内投与したときに認められた主要臓器の抗ウイルス活性は次のとおりであった。

筋肉内投与 30 分後には、腎臓及び肺で抗ウイルス活性が検出されたが、肺では投与 2 時間後に、腎臓では投与 4 時間後に抗ウイルス活性は消失した。心臓、肝臓及び脾臓では抗ウイルス活性は全く検出されなかった。

HuIFN- $\alpha$  を  $1 \times 10^6$  IU/kg 体重の用量で筋肉内投与し、投与 1、4 及び 24 時間後の腎臓ホモジネート及び尿中の総放射活性、TCA 沈殿性放射活性、免疫活性及び抗ウイルス活性を測定した。投与 1 時間後の総放射活性に対する TCA 沈殿性放射活性、免疫活性及び抗ウイルス活性は 36.3、31.3 及び 5.8 % であり、投与 4 時間後には 5.5、17.4 % 及び検出限界 (検出限界値不明) 以下に低下し、24 時間後にはいずれも検出されなくなった。(参照 6)

### ③ 薬物動態試験 (ウサギ) (参照 7)

ウサギ (系統、週齢、性別及び匹数不明) を用いた HuIFN- $\alpha$  (300 万 IU) の静脈内、筋肉内、皮下及び経口投与試験において認められた HuIFN- $\alpha$  の血液中薬物動態は次のとおりであった。

静脈内投与では、投与後 1 時間で HuIFN- $\alpha$  の血中濃度は急速に低下した。この時の  $T_{1/2}$  は約 13 分であった。消失曲線には tailing 作用があり、投与後 1~6 時間で  $T_{1/2}$  を算

出した場合 73 分であった。投与 12 時間後には活性はほぼ消失した。筋肉内投与では、投与約 1 時間後に  $C_{max}$  に達しこれはほぼ投与 12 時間後まで持続した。皮下投与では、投与 3~6 時間後に  $C_{max}$  に達し、その後徐々に低下したが投与 24~36 時間後でもなお活性の痕跡が認められた。投与量を増加した場合、活性の持続時間が延長された。経口投与では、250 万 IU 及び 600 万 IU を投与しても、投与 1~24 時間後の血中に IFN 活性は検出されなかった。

#### ④ 薬物動態試験 (イヌ) (参照 8)

イヌ (ビーグル種、雄、15 匹) を用いた rHuIFN- $\alpha$ A (18,000 ng/kg 体重) の静脈点滴、静脈内、筋肉内、皮下及び経口投与試験において認められた rIFN- $\alpha$ A の血液中薬物動態は次のとおりであった。(1 IU=0.006 ng と換算)

静脈点滴の点滴終了時の  $C_{max}$  は  $116 \pm 11.4$  ng/mL、 $T_{1/2}$  は 4.5 時間であった。静脈内投与の  $T_{1/2}$  は 6.9 時間であった。筋肉内投与の  $C_{max}$  は  $17.5 \pm 5.8$  ng/ml、 $T_{max}$  は  $3.0 \pm 1.0$  時間、 $T_{1/2}$  は 4.7 時間であった。皮下投与した場合の  $C_{max}$  は  $13.1 \pm 1.99$  ng/mL、 $T_{max}$  は  $3.0 \pm 0.58$  時間、 $T_{1/2}$  は 9.5 時間であった。なお、経口投与した場合では、血中に rIFN- $\alpha$ A は全く検出されなかった (<20 pg/mL)。 (表 1)

表 1 イヌにおける rHuIFN- $\alpha$ A の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)
静脈点滴	18,000 ng/kg 体重 (300 万 IU)	$116 \pm 11.4$	点滴終了時	4.5
静脈内				6.9
筋肉内		$17.5 \pm 5.8$	$3.0 \pm 1.0$	4.7
皮下		$13.1 \pm 1.99$	$3.0 \pm 0.58$	9.5
経口		検出されず		

#### ⑤ 薬物動態試験 (サル) (参照 9)

サル (アフリカミドリザル、4 頭) を用いた rHuIFN- $\alpha$ A (300 万 IU/kg 体重(胃管は 600 万 IU/kg 体重)) の静脈点滴、静脈内、筋肉内、皮下及び胃管投与試験において認められた rHuIFN- $\alpha$ A の血液中薬物動態は次のとおりであった。

静脈点滴の点滴終了時の血中  $C_{max}$  は  $144 \pm 61$  ng/mL、 $T_{1/2}$  は 2.9 時間であった。静脈内投与の  $T_{1/2}$  は 2.6 時間であった。筋肉内投与の  $C_{max}$  は  $19 \pm 3.4$  ng/mL、 $T_{max}$  は  $3 \pm 1$  時間、 $T_{1/2}$  は 3.4 時間であった。なお、経口投与した場合では、血中に rIFN- $\alpha$ A は全く検出されなかった (<20 pg/mL)。 (表 2)

表 2 サルにおける rHuIFN- $\alpha$ A の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)
静脈点滴	300 万 IU/kg 体重	$144 \pm 61$	点滴終了時	2.9
静脈内				2.6
筋肉内		$19 \pm 3.4$	$3 \pm 1$	3.4

経口	600 万 IU/kg 体重	検出されず
----	----------------	-------

### ⑥ ヒトにおける臨床知見 (参照 10)

悪性腫瘍患者に HuIFN- $\alpha$  製剤を筋肉内投与 (500 万 IU) したところ、投与 1 時間後より血清中に抗ウイルス活性が認められ、投与 4 時間後には 23 IU/mL に達し、その後漸減し投与 24 時間後には検出限界以下となった。

健常人男性に HuIFN- $\alpha$  製剤 500 万 IU を皮下あるいは筋肉内投与したところ、皮下投与では  $T_{max}$  は 7 時間、その時の  $C_{max}$  は 45.5 IU/mL、筋肉内投与では  $T_{max}$  は 4 時間、その時の  $C_{max}$  は 53.3 IU/mL であった。

### (2) 残留試験 (参照 2、3)

本製剤の有効成分である HuIFN- $\alpha$  は、前述したようにウサギ、イヌ及びサルに対して HuIFN- $\alpha$  を 250~600 万 IU/kg 体重の用量で経口投与しても、血中に HuIFN- $\alpha$  は検出されなかった。本製剤を牛に投与する場合は 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 HuIFN- $\alpha$  が血中に検出される可能性はほとんどないと考えられた。豚では本製剤を 10 IU/頭で経口投与することが規定されており、牛と同様に HuIFN- $\alpha$  が血中に検出される可能性はほとんどないと考えられた。

また、ラットに HuIFN- $\alpha$  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 4 時間後には、分布濃度が最も高い腎臓においても活性のある HuIFN- $\alpha$  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、HuIFN- $\alpha$  は生体内で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た。

さらに、現時点における HuIFN- $\alpha$  の抗ウイルス活性による検出限界 3.9 IU/mL と使用量を考慮すると、HuIFN- $\alpha$  が牛及び豚の臓器や血中から検出される可能性はほとんどないと考えられた。

以上の理由から、残留性試験は実施されなかった。

### (3) 急性毒性試験 (参照 11~15)

マウス及びラットを用いて HuIFN- $\alpha$  の急性毒性試験を実施した。いずれの試験においても死亡及び投与に起因する影響は認められず、経口投与、静脈内投与及び筋肉内投与による  $LD_{50}$  は、マウス及びラットで  $2.5 \times 10^8$  IU/kg 体重以上であった。(表 3)

表 3 マウス及びラットを用いた HuIFN- $\alpha$  の急性毒性試験

動物種	齢数	投与経路	投与量 (IU/kg 体重)	$LD_{50}$ (IU/kg 体重)
マウス (ICR 系)	7 週齢	静脈内	$1 \times 10^6$ 、 $3 \times 10^6$ 、 $1 \times 10^7$	$>1 \times 10^7$
		筋肉内	$1 \times 10^7$	$>1 \times 10^7$
	6 週齢	静脈内	$5 \times 10^7$ 、 $2.5 \times 10^8$	$>2.5 \times 10^8$
		筋肉内	$5 \times 10^7$ 、 $2.5 \times 10^8$	$>2.5 \times 10^8$
		経口	$1 \times 10^7$ 、 $5 \times 10^7$ 、 $2.5 \times 10^8$	$>2.5 \times 10^8$

ラット (Wistar 系)	6 又は 7 週 齢	静脈内	1×10 <sup>7</sup> 、5×10 <sup>7</sup> 、2.5×10 <sup>8</sup>	>2.5×10 <sup>8</sup>
		筋肉内		>2.5×10 <sup>8</sup>
		経口		>2.5×10 <sup>8</sup>

#### (4) 亜急性毒性試験

##### ① 30 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 16)

マウス (ICR 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いた HuIFN- $\alpha$  製剤の静脈内投与 (0、1×10<sup>6</sup>、3×10<sup>6</sup> 及び 1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日) による 30 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に死亡は認められず、一般状態に投与に起因する影響は認められなかった。摂餌量、体重及び血液学的検査では、散発的に有意差が認められた事象も認められたが、いずれも一過性あるいは用量相関がないもので、投与に起因した影響とは認められなかった。

血液生化学的検査では、1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群の雌雄で GOT の上昇、雄で GPT の上昇、A/G 比の低下が認められた。3×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群の雄で GPT の上昇、A/G 比の低下、雌で ALP の低下が認められた。1×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群の雄で ALP 活性値の低下が認められた。ただし、GOT 及び GPT の上昇の程度は軽度で、病理組織学的検査でもこれを反映する変化は観察されていないことから、毒性学的に大きな意味を持つものとは認められなかった。

臓器重量では、全投与群の雌雄で脾臓の絶対及び比重量<sup>2</sup>が増加した。1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の比重量の増加が認められた。その他、1×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群の雄で腎臓の絶対及び比重量の減少、雌で顎下腺の絶対重量の増加が認められた。

剖検では、対照群を含め大多数例で尾部の投与部位に軽度のうっ血が認められた。その他、胸腺の軽度退縮、腺胃部の点状出血等が対照群を含めて少数例で認められたがいずれの変化も用量依存性は認められなかった。

病理組織学的検査では、全投与群で脾臓の胚中心の反応性増生 (リンパ芽球及び大食細胞の増生)、赤脾髄の大食細胞を主とする細網系細胞の原形質の腫大が認められた。これらの所見は 1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群で強く認められた。1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群の雌 3 例及び雄 1 例で腸間膜リンパ節のリンパ節髓質の増生が認められた。その他に投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。脾臓で認められた変化については、IFN- $\alpha$  がマウスにとって異種タンパク質であることから通常の生体の防御反応である可能性や IFN の薬理作用を反映している可能性が示唆されたが、その原因は明らかでなかった。なお、HuIFN- $\alpha$  (BALL-1) がマウスにおいてマウスの I 型 IFN の作用を代替するという知見は現在まで得られていない。

##### ② 30 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 17)

ラット (Wistar 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いた HuINF- $\alpha$  製剤の静脈内投与 (0、3×10<sup>5</sup>、1×10<sup>6</sup>、3×10<sup>6</sup> 及び 1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日) による 30 日間の亜急性毒

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という。以下同じ。

性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に死亡は認められず、一般状態に投与に起因する影響は認められなかった。

摂餌量、飲水量及び体重では、散発的に有意差が認められた事象も認められたが、いずれも用量相関性はなく、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、 $3 \times 10^5$  IU/kg 体重/日以上投与群の雄及び  $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日以上投与群の雌で血小板の減少が認められた。

血液生化学的検査では、 $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 活性値の上昇、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群の雌で  $\gamma$ -グロブリン分画の増加が認められた。

尿検査、視聴覚検査及び剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、雄で  $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日以上投与群で胸腺と心臓の絶対及び比重量の減少が認められた。雌で  $1 \times 10^6$  IU/kg 体重/日以上投与群で胸腺の絶対及び比重量の減少、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群で副腎の絶対及び比重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、 $3 \times 10^5$  IU/kg 体重/日以上投与群の雄及び  $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日以上投与群の雌の脾臓で軽度ないし中程度のリンパ濾胞の反応性増生が認められた。その他に投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

### ③ 91 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 15)

ラット (Wistar 系、6 又は 7 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いた HuIFN- $\alpha$  製剤の筋肉内投与 (0、 $3 \times 10^5$ 、 $1 \times 10^6$ 、 $3 \times 10^6$  及び  $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日) による 91 日間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

投与期間中、死亡は認められなかった。

一般状態及び体重に投与による影響は認められなかった。

摂餌量では、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群の雌で投与 6 及び 7 週に摂餌量の一過性の減少が認められた。

飲水量及び血液学的検査では、散発的に有意差が認められた事象も認められたが、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群の雌で T.Bil の減少が認められた。

尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

眼科的検査では、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群の雌 1 例に左目の軽度な混濁が認められたが、右目には異常はなく、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

臓器重量では、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群の雌で肝臓、副腎の絶対及び比重量の減少が認められた。その他、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺の絶対重量の減少、 $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量の減少、 $1 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群の雄で脳 of 絶対重量の増加、肝臓の比重量の減少、 $3 \times 10^5$  IU/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺及び肝臓の絶対重量の減少、雌で副腎の絶対重量の減少が認められたが、いずれも用量相関性は認められなかった。

剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、対照群を含めて、心臓に小肉芽や小瘢痕、肺に微小肺炎巣、限局性の線維症及び無気肺が散発的に認められ、雌雄全群で脾臓の血鉄素症、全投与群の雄で尿細管主部上皮細胞に eosinophilic body の出現、全投与群の雌で遠位尿細管に

石灰沈着が認められたが、いずれも投与と関連のない自然発生病変と考えられた。なお、30 日間の試験で認められた脾臓の軽度ないし中程度のリンパ濾胞の反応性増生は本試験では認められなかった。

#### (5) 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性/発がん性試験は実施されていない。

#### (6) 生殖発生毒性試験

2 世代繁殖毒性試験は実施されていないが、医薬品の安全性試験ガイドラインに沿った生殖発生毒性試験が実施された。

##### ① 妊娠前及び妊娠初期投与試験（第 I 節）（ラット）（参照 18）

ラット（SD 系、雄：6~7 週齢、雌：10~11 週齢、25 匹/群）を用いた HuINF- $\alpha$  製剤の筋肉内投与（0、 $1 \times 10^6$ 、 $3 \times 10^6$  及び  $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日）による妊娠前及び妊娠初期投与試験（投与期間；雄：同居前 63 日間を含む 91 日間 雌：同居前 14 日間、同居期間中及び妊娠 0~7 日）において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、妊娠動物は、妊娠 20 日に剖検し子宮を観察した。妊娠を確認できなかった雌は交尾 20 日に剖検し、卵巣及び子宮を病理組織学的に検査した。

親動物は全群の雌雄とも試験期間中に死亡は認められず、体重及び摂餌量に、投与による影響は認められなかった。雌の性周期にも投与の影響は認められなかった。臓器重量では、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群の雄で精巣の絶対重量の増加が認められたが、比重量に差はなかった。剖検では、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群の雄で脾臓の肥大及び脾臓と腹膜の癒着、雌で乳腺腫がそれぞれ 1 例認められた。これらは少数例のため、偶発例と考えられた。生殖機能については、交尾率、授精率、受胎率に投与による影響は認められなかった。また、平均黄体数、平均未着床率、平均着床率、平均胚死亡率、平均生存胎児数、性比、生存胎児の発育に投与の影響は認められなかった。

胎児については、 $1 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で平均浸軟胎児率の増加が認められたが用量相関性はなかった。外表奇形は  $1 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で外脳及び口蓋裂の合併が 1 例認められたが、偶発的なものと考えられた。内臓異常として心室中隔欠損、右奇静脈遺残、膀胱部左側臍動脈、胸腺の頸部残留、腎盂拡張及び尿管拡張が散見され、骨格変異として椎体化骨核の分離、腰椎数の変異、頸肋、13 肋骨の短縮及び腰肋が散見されたが、これらの出現頻度に対照群との間で有意な差は認められなかった。 $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で第 5 中手骨未化骨が 5 例認められ、これは対照群と比べて有意であったが用量相関性は認められなかった。

##### ② 器官形成期投与試験（第 II 節）（ラット）（参照 19）

妊娠ラット（Wistar 系、13 又は 14 週齢、36~39 匹/群）を用いた HuINF- $\alpha$  製剤の筋肉内投与（0、 $1 \times 10^6$ 、 $3 \times 10^6$  及び  $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日）による器官形成期投与試験（投与期間：妊娠 7~17 日）において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、各群 24 匹を帝王切開して出産前の検査に、残りの 12~15 匹は自然分娩させて出

産後の検査に供した。

母動物については、試験期間中に死亡は認められず、体重、摂餌量、分娩及び哺育状態、妊娠期間、出産率、剖検、臓器重量、黄体数、着床数のいずれにも投与に起因する影響は認められなかった。

胎児については、吸収胚・死亡胎児数、生存胎児数、性比、生存胎児体重及び胎盤重量のいずれにも投与に起因する影響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 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群で心室中隔欠損が1例、 $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で右心症、腎臓及び精巣の位置異常が各1例、内臓変異として肝臓の横隔膜面中央部の小隆起、左臍動脈及び腎盂の軽度な拡張、骨格変異として頸肋、14肋骨、胸椎椎体分離及び胸骨核の分離又は非対称が散見されたが、これらの出現頻度に対照群との間で有意差は認められなかった。 $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で第5中手骨未化骨が5例認められ、対照群と比べて有意であったが用量相関性は認められなかった。

出生児については、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群において離乳時のオープンフィールド試験において潜時の減少が認められたが、区画移動数には変化はなく、離乳後のオープンフィールド試験では異常は認められなかったことから、この変化は本質的な意義はないものと考えられた。その他、離乳前の外表奇形、性比、体重、生存率、生後分化、離乳率、離乳時の感覚機能、運動機能、剖検所見、離乳後の体重、摂餌量、情動性、学習能力、性成熟、生殖能力、剖検所見、臓器重量、F<sub>2</sub>胎児への影響は認められなかった。

### ③ 周産期及び授乳期投与試験（第三節）（ラット）（参照 20）

ラット（SD系、13又は14週齢、25匹/群）を用いたHuIFN- $\alpha$ 製剤の筋肉内投与（0、 $1 \times 10^6$ 、 $3 \times 10^6$ 及び $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日）による周産期及び授乳期投与試験（投与期間：妊娠17～分娩後21日）において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、分娩22日後にF<sub>0</sub>母動物を剖検し、F<sub>1</sub>母動物については妊娠20日に剖検した。機能検査として、全F<sub>1</sub>児に角膜反射、耳介反射、正向反射及び痛覚反応、加えて4～5週齢時の各腹雌雄各1匹について瞳孔反射、Preyer反射（5,000及び15,000 Hz）を、行動検査として4～5週齢時の各腹雌雄各1匹について、回転棒、傾斜板、懸垂を、情動性検査として5～6週齢時の各腹雌雄各1匹についてオープンフィールド検査を行った。

母動物（F<sub>0</sub>）については、体重、摂餌量、分娩及び哺育状態、妊娠期間、出産率、剖検のいずれにも被験物質の投与に起因する影響は認められなかった。

F<sub>1</sub>児については、平均出生児数、死亡率、性比、出生率、生存率及び離乳率に異常は認められなかった。生後分化状態の観察で、 $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群で生後17日の眼瞼開裂率の減少が認められたが、軽度であり、生後18日には対照群と差が認められなくなったことから、正常範囲内の変動と判断された。内臓異常として $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群で横隔膜ヘルニア、片側精巣腫大（病理組織学的には精細管拡張、精子及び精上皮の減少）がそれぞれ1例、 $1 \times 10^6$  及び $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群で肝臓の過形成がそれぞれ1例、 $1 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で精巣周囲の脂肪組織内における腫瘍（病理組織学的には脂肪壊死）が1例認められたが、いずれも偶発例と考えられた。機能検査では、 $1 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群の雄で傾斜板角度の減少が認められたが、用量相関性は認められなかった。その他に異常は認められなかった。また、電撃回避試験

による学習能力にも投与に起因する異常は認められなかった。F<sub>1</sub>の交尾率、授精率及び受胎率に異常は認められなかった。

F<sub>2</sub>胎児については、胎盤癒着が1×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群で1例、3×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群で2例、1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群で1例に認められたが、その発現率は変動の範囲内であった。その他、平均黄体数、平均着床数、胎児の死亡率、平均生存胎児数、胎児の性比、体重及び胎盤重量について投与に起因する影響は認められなかった。

#### ④ 器官形成期投与試験（ウサギ）（参照 21）

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、3又は4ヶ月齢、13又は15匹/群）を用いたHuIFN-α製剤の筋肉内投与（0、1×10<sup>6</sup>、3×10<sup>6</sup>及び1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日）による器官形成期投与試験（投与期間；妊娠6~18日）において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、妊娠29日に全被験動物の子宮及び卵巣について調べ、剖検した。

母動物については、全投与群で妊娠14日前後から体重増加の抑制傾向が認められ、1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群では妊娠23、24日及び26~29日の体重増加の抑制が認められた。摂餌量についても全投与群で妊娠10日頃から減少傾向が認められ、1×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群で妊娠13及び14日に、3×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群では妊娠14及び19日に、1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群では妊娠14~22日に摂餌量が有意に減少した。また、試験期間中に对照群の1例が安楽死処分され、1×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群の1例が死亡した。この死亡例については剖検の結果、粘液性腸疾患が疑われた。また、对照群及び1×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群でそれぞれ1例の流産が認められた。帝王切開時の剖検では、对照群並びに1×10<sup>6</sup>、3×10<sup>6</sup>及び1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群で脱毛がそれぞれ1、1、1及び4例、腎臓の嚢胞が投与群でそれぞれ1、1及び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<sup>6</sup> IU/kg 体重/日以上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影響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、对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<sup>6</sup> IU/kg 体重/日投与群で少なく、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、对照群と差は認められなかった。

以上より、胎児については、3×10<sup>6</sup> IU/kg 体重/日以上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ことから、最低投与量を1×10<sup>5</sup> IU/kg 体重/日にした追加試験が実施された。本試験においては对照群にはヒト血清アルブミンを投与した。

母動物については、前回の試験と同様1×10<sup>7</sup> IU/kg 体重/日投与群で妊娠23及び24