

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/kg 体重/日投与群で妊娠 14~20 日に有意な減少と、妊娠 27 及び 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/kg 体重/日投与群の 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/kg 体重/日投与群の 1 例で流産が認められた。

母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 及び 1×10^7 IU/kg 体重/日投与群で黄体数が有意に多く、 1×10^7 IU/kg 体重/日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、総死亡胎児数及び着床後胚死亡率が統計学的に有意ではないが 1×10^7 IU/kg 体重/日投与群でやや高く、着床後胚死亡率の高値傾向に再現性が認められた。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。

(7) 遺伝毒性試験 (参照 22)

HuIFN- α の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 試験の結果を表 4 にまとめた。

表 4 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	0、 5×10^2 、 1×10^3 、 5×10^3 、 1×10^4 、 5×10^4 、 1×10^5 IU/plate (\pm S9mix)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL)	0、 1×10^4 、 1×10^5 、 1×10^6 (注 1) IU/mL (\pm S9mix)	陰性
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17(Rec ⁺)、M45(Rec ⁻)	0、 2.5×10^3 、 5×10^3 、 1×10^4 、 2×10^4 、 4×10^4 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。

上記のとおり、HuIFN- α を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験、染色体異常試験及び DNA 修復試験のいずれにおいても陰性であった。

これらのことから、HuIFN- α は、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

(8) 一般薬理試験

各種動物を用いて、HuIFN- α の薬理作用について調べた。

① 一般症状及び行動

マウス (ICR 系、雄、4 匹/群) に HuIFN- α を筋肉内投与し、Irwin の多次元観察法に準じて一般症状及び行動について観察した結果投与による影響は認められなかった。

(参照 23)

② 中枢神経系への作用

中枢神経系への作用は、マウス (ICR 系、雄、10 匹/群) に HuIFN- α を筋肉内投与し、自発運動 (自発運動測定装置)、ペントバルビタール睡眠 (正向反射、睡眠時間)、痙攣 (電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣)、体温測定 (直腸温)、鎮痛 (Koster 法(酢酸の腹腔内注射に対する身もだえの測定)) 及び筋弛緩 (回転棒、斜面法、けんすい法) について実施した。さらに、ウサギ (日本白色種、雄) を用いて人工呼吸下脳定位固定装置に固定後 HuIFN- α を静脈内投与して、急性脳波 (自発脳波測定) について観察した結果、いずれの試験においても投与による影響は認められなかった。(参照 23)

③ 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* でネコの HuIFN- α 静脈内投与後の瞬膜 (収縮への影響) について実施した。また、消化器系についてマウス (ICR 系、雄、10 匹/群) に HuIFN- α を筋肉内投与し、腸管輸送能 (端末移動) について、ラット (Wistar 系、雌雄、10 匹/群) に HuIFN- α を筋肉内投与し、胃液分泌 (胃液量、pH、総酸度) について観察した。いずれの試験においても投与による影響は認められなかった。(参照 23)

④ 呼吸循環器系への作用

呼吸循環器系への作用は、urethane 麻酔下背位固定したウサギ (日本白色種、雄) に HuIFN- α を静脈内投与して、呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図について、また、モルモット (Hartley 系、雄、3 匹/群) の摘出心房 (心拍数及び収縮力) について観察した結果、投与による影響は認められなかった。(参照 23)

⑤ 末梢神経系への作用

末梢神経系への作用は、ウサギ (日本白色種、雄、3 匹/群) に HuIFN- α を点眼して表面麻酔作用 (瞬目反応) 及び眼粘膜 (角膜、虹彩、結膜及び分泌物への影響) について、また urethane 麻酔下ラット (Wistar 系) の坐骨神経に刺激用電極をかけ、HuIFN- α を静脈内投与して神経筋伝達 (ラット; 腓腹筋の攣縮) について観察した結果、投与による影響は認められなかった。(参照 23)

⑥ 血液系への作用

血液系への作用は、ラット (Wistar 系、雌雄、10 匹/群) に HuIFN- α を筋肉内投与し、血液凝固能 (凝固時間) 及び血糖値について、ウサギ (日本白色種、雄) 血液を用いて赤血球膜 (溶血率)、血小板凝集 (最大凝集率) について調べた結果、投与による

影響は認められなかった。(参照 23)

⑦ ウサギの発熱試験

ウサギに IFN- α (BALL-1) を 100 万 IU/mL (1 mL/kg 体重) 投与して発熱試験を実施した。ウサギ 3 匹の発熱反応の和は 1.3 °C 以下であった。(参照 24)

⑧ その他

ラット (Wistar 系、雌雄、10 匹/群) に HuIFN- α を筋肉内投与し、利尿作用 (尿量、Na⁺、K⁺、Cl⁻) 及び浮腫形成 (カラゲニン皮下注射による浮腫率) を測定した結果、投与による影響は認められなかった。(参照 23)

(9) その他 (参照 2)

HuIFN- α は既に、腎臓がん、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、肝臓障害、腎臓障害、心臓疾患、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。

2. ヒトに対する安全性

HuIFN- α はヒト用医薬品 (製剤原料) として既に承認されており、現在もヒトに使用されているものである。ヒトの医療においては、HuIFN- α は 500 万 IU 程度を筋肉内注射して用いることが多いが、本製剤は経口投与でかつ牛では 0.5 IU/kg 体重、豚では 10 IU/頭というヒト臨床用量と比較して極めて微量を投与している。HuIFN- α はタンパク質であり、経口投与後は速やかに消化・吸収され活性を失うと考えられる。なお、生物活性を有する HuIFN- α の使用者への暴露予防のため、マスク等を用いて吸入の防止に努める旨「取り扱い上の注意」に記載されている。

さらに、賦形剤として使用されているアメ粉 (無水結晶マルトース) は、麦芽糖として食品から摂取されており、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

3. 対象動物に対する安全性

(1) 牛に対する安全性試験 (参照 25)

子牛 (ホルスタイン種、1~2 カ月齢、雄、3 頭/群) を用いて本製剤を 1 日 1 回 5 日間牛用代用乳に混じて経口投与 (0、20(常用量)及び 200(10 倍量) IU/kg 体重/日) し、本製剤の安全性について検討した。投与期間中及び最終投与 7 日後までの 12 日間、一般状態を観察し、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検

査を実施した。

試験期間中に死亡は認められず、一般状態及び体重に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、10倍量投与群において最終投与1日後のリンパ球が低値を示し、最終投与7日後の単球が高値を示した。ただし、リンパ球及び単球ともに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影響は認められなかった。

血液生化学的検査、尿検査及び臓器重量では投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、常用量群の1頭に右腎臓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臓に嚢胞性変化、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。

以上より、本製剤投与によると考えられる異常所見は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

(2) 豚に対する安全性試験 (参照 26)

離乳子豚(交雑種、26日齢、3頭(雄:2頭、雌:1頭)/群)を用いて本製剤を5日間強制経口投与(0、10(常用量)及び100(10倍量)IU/頭/日)し、本製剤の安全性について検討した。投与期間中及び最終投与7日後までの12日間、一般状態を観察し、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検を実施した。

試験期間中に死亡は認められず、一般状態、体重及び血液学的検査において投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、最終投与1日後における両投与群のTP及び10倍量群のLDH並びに最終投与7日後における常用量群のNaが有意に高かったが、いずれも豚の正常値の範囲内であった。

臓器重量では常用量群において脾臓の絶対及び比重量が有意に高かったが、脾臓の肉眼的病理所見に異常は認められず、他の臓器・組織にも変化がないこと、更に投与量との相関がみられず傾向的変化ではないことから、投与に起因するものではないと考えられた。

以上より、本製剤投与によると考えられる異常所見は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

(3) 豚に対する臨床試験 (参照 27)

離乳豚(21~25日齢、品種及び性別特定せず、86頭/群)計172頭を用いて本製剤の3日間経口投与(0及び10IU/頭/日)による臨床試験を実施した。投与期間中及び最終投与18日後までの21日間、体重、臨床症状(糞便の状態、糞便の色調、活力、食欲、

被毛、衰弱)、死亡率及び有害事象について観察した。臨床症状についてはスコア化し、総合臨床スコア及び症状発現日数を算出した。

その結果、投与群に1例、対照群に4例の死亡が認められ、投与群では軟便や下痢を含む臨床症状が認められたが、発現日数や症状の程度は対照群に比べ軽度で、平均臨床総合スコアも有意に低い値を示した。投与群において体重増加量は有意に高い値を示した。以上より、本製剤の効能・効果に関する有効性が確認された。

また、本製剤投与による有害事象は認められず、本製剤の臨床上の安全性に問題はないものと考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、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 HuIFN- 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 HuIFN- 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、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 HuIFN- α 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。

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリフォスファターゼ
C _{max}	最高濃度
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
T.Bil	総ビリルビン
TCA	トリクロロ酢酸
TP	総タンパク質
SDS-PAGE	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動

<参照>

- 1 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン
- 2 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン 概要
- 3 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 ビムロン
(豚) : 概要
- 4 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 10-1
Pierre Eid, Jean-Francois Meritet, Chantel Maury, Ahmed Lasfar, Dominique Weill and Michael G. Tovey. Oromucosal Interferon Therapy : Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Journal of Interferon and Cytokine Research, 1999, 19, p.157-169
- 5 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 10-5 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
- 6 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 10-6 生体内動態
- 7 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 10-2
K. Cantell and Liisa Phyhala. Circulating Interferon in Rabbits after Administration of Human Interferon by Different Routes, The Journal of general virology, 1973, 20, p.97-104
- 8 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 10-3
D.M. Gibson, S. Cotler, H.E. Spiegel, W.A. Colburn. Pharmacokinetics of Recombinant Leukocyte A Interferon Following Various Routes and Modes of Administration to the Dog, Journal of Interferon Research, 1985, 5, p.403-408
- 9 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 10-4
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, Journal of Interferon Research, 1984, 4, No.3, p.399-409
- 10 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 参考資料 5 ヒトインターフェロン α を有効成分とする医療用薬品に関する資料
- 11 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 4-1
田中 暢幸, 藤崎 俊夫, 尾崎 敦. 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, 1986, 17(2), p.215-221
- 12 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 4-4 マウスにおける静脈内投与急性毒性試験
- 13 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 4-3 マウスにおける筋肉内投与急性毒性試験
- 14 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 4-5 マウスにおける経口投与急性毒性試験
- 15 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン : 添付資料 4-2

- 渋谷 靖義, 浜田 悦昌, 黒川 美佐男, 浅岡 俊司, 志知 茂雄, 矢島 権八. 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, 1987, 18(1), p.45-59
- 16 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 5-1
田中 暢幸, 藤崎 俊夫, 尾崎 敦, 新保 幸太郎. 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, 1986, 17(2), p.222-233
- 17 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 5-2 ラットにおける静脈内投与亜急性毒性試験
- 18 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 6-1
古橋 忠和, 加藤 育雄, 板垣 佳明, 五十嵐 裕子, 大井 明英. 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, 1986, 17(2), p.234-245
- 19 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 6-3
渋谷 靖義, 浜田 悦昌, 黒川 美佐雄, 井上 憲一, 志知 茂雄. 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, 1987, 18(1), p.60-78
- 20 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 6-2
古橋 忠和, 牛田 和夫, 滝口 珠意, 児玉 理恵, 大井 明英. 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, 1986, 17(2), p.246-260
- 21 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 6-4
大井 明英, 竹内 僚一, 梶芳 勝治, 田尾 勝正, 東 聖人, 玉川 実. 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®, 1987, 21, No.6, p.204-216
- 22 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 6-5
伊藤 俊明, 加藤 薫, 柴原 俊一, 金子 悦子, 青儀 巧, 深沢 洋子, 石井 清士 津志本元. ヒト Interferon Alfa 製剤の変異原性試験, 医薬品研究, 1986, 17(2), p.208-214
- 23 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 9-1 一般薬理作用
- 24 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について (回答) (平成 16 年 5 月 24 日付け 食安基発第 0524001 号): 「インターフェロンアルファ」の食品健康影響評価に係る補足資料
- 25 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書 ビムロン: 添付資料 7-1 牛における安全性試験
- 26 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 ビムロン (豚): 添付資料 2-1 離乳子豚における安全性試験
- 27 バイオベット株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 ビムロン (豚): 添付資料 5-1 離乳子豚における臨床試験