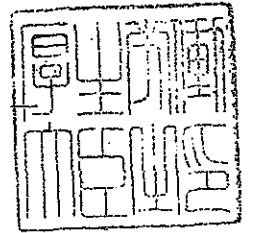


厚生労働省発食安0914第9号
平成21年9月14日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤

平成21年10月23日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲 子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰 雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年9月14日付け厚生労働省発食安0914第9号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤に係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤

今般の残留基準の検討については、本製剤の承認事項の変更（豚に対する効能効果の追加）に係る申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤
商品名：ビムロン

(2) 用途

牛（1ヶ月齢未満）；ロタウィルスの感染症による軽度下痢の発症日数の短縮、症状改善、増体量低減の改善

豚；大腸菌性下痢症における発症日数の短縮、症状改善

本剤は、有効成分である天然型ヒトインターフェロンアルファ（BALL-1）に賦形剤として無水結晶マルトースを加えた散剤であり、ヒトインターフェロンアルファ医療用医薬品（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。

(3) 有効成分：インターフェロンアルファ（BALL-1）原液

(4) 適用方法及び用量

牛；1日1回、体重1kgあたり、2.5mg（インターフェロンアルファ（BALL-1）として0.5IU）を5日間経口投与する。

豚；1日1回、1頭あたり、50mg（インターフェロンアルファ（BALL-1）として10IU）を離乳後0~2日目から3日間経口投与する。

(5) 諸外国における使用状況

本剤は、牛及び豚のいずれにおいても諸外国では承認されていない。

2. 残留試験結果

本製剤について、残留性試験は実施されていない。

3. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 21 年 7 月 3 日付け厚生労働省発食安 0703 第 2 号により、食品安全委員会あて意見を求めた牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤に係る食品健康影響評価については、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

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天然型ヒトインターフェロンアルファは、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予定使用量の数十万倍を経口投与した場合でも、糖タンパク質である天然型ヒトインターフェロンアルファ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天然型ヒトインターフェロンアルファ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。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

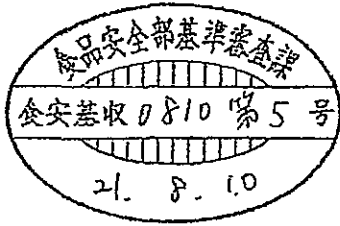
平成 16 年 3 月 19 日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価について要請
平成 16 年 3 月 25 日	第 38 回食品安全委員会（要請事項説明）
平成 16 年 4 月 27 日	第 9 回動物用医薬品専門調査会
平成 16 年 6 月 3 日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成 16 年 6 月 29 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成 16 年 7 月 8 日	第 53 回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成 16 年 10 月 15 日	薬事食品衛生分科会
平成 21 年 7 月 3 日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価について要請
平成 21 年 7 月 9 日	第 293 回食品安全委員会（要請事項説明）
平成 21 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長から厚生労働大臣へ通知
平成 21 年 9 月 14 日	厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
平成 21 年 9 月 25 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
[委員]

- | | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究so病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 齋藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養
調査プロジェクトリーダー |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |
- (○：部会長)

(答申案)

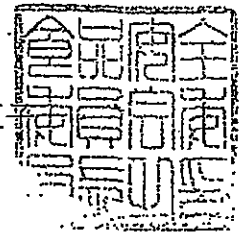
牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤については、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第754号
平成21年8月6日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年7月3日付け厚生労働省発食安0703第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められた牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与剤に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

牛及び豚用インターフェロンアルファ経口投与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。

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- α ）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- 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万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- 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。

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。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照1)

主剤は IFN- α (BALL-1)原液¹である。本製剤 1 g 中 IFN- α (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1kgあたり、2.5 mg (IFN- α (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- α (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- α 、 β 及び γ 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- α ではさらに 18 以上のサブタイプが確認されている。

IFN- α 及び β は I 型 IFN、 γ 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- α 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- α 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

¹ IFN- α (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- α 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- α 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- α 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}I 標識 rHuIFN- α (2×10^7 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- α 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）

ラット (SD 系、7 週齢、雄、2 匹) を用いて ^{14}C 標識 IFN- α 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}I 標識 HuIFN- α (1×10^5 IU/kg 体重もしくは 1×10^6 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- α の薬物動態は次のとおりであった。

1×10^5 IU/kg 体重もしくは 1×10^6 IU/kg 体重の筋肉内投与あるいは 1×10^5 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 (1×10^5 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- α を 1×10^5 IU/kg 体重もしくは 1×10^6 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 1×10^6 IU/kg 体重の HuIFN- α 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- α を 1×10^6 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かった。(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- α (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- α 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- α 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- α 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- α 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 ± 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 ± 5.8 ng/mL、 T_{max} は 3.0 ± 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 ± 1.99 ng/mL、 T_{max} は 3.0 ± 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- α 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- α 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 ± 11.4	点滴終了時	4.5
静脈内				6.9
筋肉内		17.5 ± 5.8	3.0 ± 1.0	4.7
皮下		13.1 ± 1.99	3.0 ± 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- α 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- α 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 ± 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 ± 3.4 ng/mL、 T_{max} は 3 ± 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- α 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- α 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 ± 61	点滴終了時	2.9
静脈内				2.6
筋肉内		19 ± 3.4	3 ± 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- α 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。

健康人男性に HuIFN- α 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- α は、前述したようにウサギ、イヌ及びサルに対して HuIFN- α を 250~600 万 IU/kg 体重の用量で経口投与しても、血中に HuIFN- α 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- 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- 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た。

また、ラットに HuIFN- 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 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- 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、HuIFN- α 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- α 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- α 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- α 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 LD₅₀ は、マウス及びラットで 2.5×10^8 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- α 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	1×10^6 、 3×10^6 、 1×10^7	$>1 \times 10^7$
		筋肉内	1×10^7	$>1 \times 10^7$
	6 週齢	静脈内	5×10^7 、 2.5×10^8	$>2.5 \times 10^8$
		筋肉内	5×10^7 、 2.5×10^8	$>2.5 \times 10^8$
		経口	1×10^7 、 5×10^7 、 2.5×10^8	$>2.5 \times 10^8$

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

(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-α製剤の静脈内投与(0、1×10⁶、3×10⁶及び1×10⁷ 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、1×10⁷ 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。3×10⁶ 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。1×10⁶ 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²が増加した。1×10⁷ 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、1×10⁶ 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1×10⁷ IU/kg体重/日投与群で強く認められた。1×10⁷ 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-α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-α(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HuIFN-α製剤の静脈内投与(0、3×10⁵、1×10⁶、3×10⁶及び1×10⁷ IU/kg体重/日)による30日間の亜急性毒

² 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、 3×10^5 IU/kg 体重/日以上投与群の雄及び 3×10^6 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、 3×10^6 IU/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 活性値の上昇、 1×10^7 IU/kg 体重/日投与群の雌で γ -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 3×10^6 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 1×10^6 IU/kg 体重/日以上投与群で胸腺の絶対及び比重量の減少、 1×10^7 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、 3×10^5 IU/kg 体重/日以上投与群の雄及び 3×10^6 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- α 製剤の筋肉内投与 (0、 3×10^5 、 1×10^6 、 3×10^6 及び 1×10^7 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、 1×10^7 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、 1×10^7 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、 1×10^7 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、 1×10^7 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、 1×10^7 IU/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺の絶対重量の減少、 3×10^6 IU/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量の減少、 1×10^6 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、 3×10^5 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- α 製剤の筋肉内投与 (0、 1×10^6 、 3×10^6 及び 1×10^7 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、 1×10^7 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、 1×10^7 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、 1×10^6 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 1×10^6 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。 3×10^6 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- α 製剤の筋肉内投与 (0、 1×10^6 、 3×10^6 及び 1×10^7 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 1×10^7 IU/kg 体重/日投与群で心室中隔欠損が 1 例、 3×10^6 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。 3×10^6 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、 1×10^7 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_2 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- α 製剤の筋肉内投与 (0、 1×10^6 、 3×10^6 及び 1×10^7 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_0 母動物を剖検し、 F_1 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_1 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_0) 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_1 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、 1×10^7 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 1×10^7 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、 1×10^6 及び 1×10^7 IU/kg 体重/日投与群で肝臓の過形成がそれぞれ 1 例、 1×10^6 IU/kg 体重/日投与群で精巣周囲の脂肪組織内における腫瘤 (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、 1×10^6 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。F₁の交尾率、授精率及び受胎率に異常は認められなかった。

F₂胎児については、胎盤癒着が 1×10^6 IU/kg 体重/日投与群で1例、 3×10^6 IU/kg 体重/日投与群で2例、 1×10^7 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、 1×10^6 、 3×10^6 及び 1×10^7 IU/kg 体重/日) による器官形成期投与試験 (投与期間; 妊娠 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、 1×10^7 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、 1×10^6 IU/kg 体重/日投与群で妊娠 13及び14日に、 3×10^6 IU/kg 体重/日投与群では妊娠 14及び19日に、 1×10^7 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、試験期間中に対照群の1例が安楽死処分され、 1×10^6 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、対照群及び 1×10^6 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、対照群並びに 1×10^6 、 3×10^6 及び 1×10^7 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、 3×10^6 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、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/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、対照群と差は認められなかった。

以上より、胎児については、 3×10^6 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 1×10^5 IU/kg 体重/日にした追加試験が実施された。本試験においては対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 1×10^7 IU/kg 体重/日投与群で妊娠 23及び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/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