

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、 $F_2$  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- $\alpha$  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  $F_0$  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、 $1 \times 10^7$  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、 $1 \times 10^6$  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 $1 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で1例、 $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で2例、 $1 \times 10^7$  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- $\alpha$ 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 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、 $1 \times 10^7$  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、 $1 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群で妊娠 13及び14日に、 $3 \times 10^6$  IU/kg 体重/日投与群では妊娠 14及び19日に、 $1 \times 10^7$  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、 $1 \times 10^6$  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 $1 \times 10^6$  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 $1 \times 10^6$ 、 $3 \times 10^6$ 及び $1 \times 10^7$  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、 $3 \times 10^6$  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 $1 \times 10^6$  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、 $3 \times 10^6$  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 $1 \times 10^5$  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 $1 \times 10^7$  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  $1 \times 10^7$  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、 $1 \times 10^7$  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、 $1 \times 10^7$  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。 $1 \times 10^5$  及び  $1 \times 10^7$  IU/kg 体重/日投与群で黄体数が有意に多く、 $1 \times 10^7$  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  $1 \times 10^7$  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- $\alpha$  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、 $5 \times 10^2$ 、 $1 \times 10^3$ 、 $5 \times 10^3$ 、 $1 \times 10^4$ 、 $5 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^5$ IU/plate ( $\pm$ 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、 $1 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^5$ 、 $1 \times 10^6$ 注 1) IU/mL ( $\pm$ S9mix)	陰性
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17(Rec <sup>+</sup> )、M45(Rec <sup>-</sup> )	0、 $2.5 \times 10^3$ 、 $5 \times 10^3$ 、 $1 \times 10^4$ 、 $2 \times 10^4$ 、 $4 \times 10^4$ 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。

上記のとおり、HuIFN- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  (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- $\alpha$  を筋肉内投与し、利尿作用 (尿量、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>) 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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变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- $\alpha$  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- $\alpha$  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 HuIFN- $\alpha$  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。

<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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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