

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- 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 1 kg 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的 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- 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。

健常人男性に 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 LD_{50} 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 HuINF- 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、心臓に小肉芽や小癬痕、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