

インターフェロン $\alpha$ 製剤  

**インターベリー $\alpha$** <sup>®</sup>  
 InterBerry $\alpha$

剤 型	粒・散剤（準散剤・顆粒剤を含む）
製剤の規制区分	一般用医薬品
規 格・含 量	1g 中改変イヌインターフェロンアルファ -4として $1.0 \times 10^3 \sim 1.2 \times 10^3$ LU
一 般 名	インターフェロンアルファ
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2013年10月11日
発 売 年 月 日	発 売： 2014年3月24日
開 発・製 造 販 売・ 提 携・販 売 会 社 名	製造販売元：ホクサン株式会社
	販 売：物産アニマルヘルス株式会社

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴および有用性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式または示性式	3
4. 分子式および分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4
7. CAS登録番号	4
<b>III. 原薬に関する項目</b>	
1. 物理化学的性状	5
2. 生物学的性状	5
3. 原薬の各種条件下における安定性	5
4. 原薬の試験	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	6
4. 製剤の試験	7
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある組成物	11
2. 薬理作用	11
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
1. 使用上の注意とその理由	16
2. 副作用	17

<b>VII. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	18
2. 毒性試験	18
<b>IX. 取扱い上の注意, 包装, 承認等に関する項目</b>	
1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 取扱い上の注意	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	23
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	23
11. 再審査期間	23
<b>X. 文献</b>	
1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	24
<b>X I . 参考資料</b>	
	24
<b>X II . 備考</b>	
	24

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ホクサン株式会社は、これまで遺伝子組換え植物を利用した有用物質生産技術の開発に取り組み、北里研究所生物製剤研究所（現北里第一三共ワクチン）と共に、平成16年～18年に「植物を利用したイヌインターフェロンの生産技術開発」（独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）助成事業）において、バキュロウイルス発現イヌインターフェロン $\alpha$ -4（以下CaIFN $\alpha$ -4という。）がイヌ歯肉炎に対し有効であることを確認した<sup>1)</sup>。その後、CaIFN $\alpha$ -4タンパク質を発現する遺伝子組換えイチゴ（以下CaIFN $\alpha$ -4発現イチゴという。）を作出し、同様にイヌの歯肉に塗布することで、イヌ歯肉炎に対する有効性を確認した。動物病院24施設において、多施設無作為割り付け二重盲検プラセボ対照試験を平成21年11月から平成23年3月まで実施した。平成23年10月に動物用医薬品製造販売承認申請を提出し平成25年10月に承認を受けた。

## 2. 製品の特徴及び有用性

本剤の特徴としては、CaIFN $\alpha$ -4発現イチゴ果実凍結乾燥粉末（遺伝子組換え）を主剤とし、マルトースを安定化剤として加えた製剤（散剤）を、イヌの歯肉に塗りこみ投与することで、歯肉炎の改善効果が得られることである。

本剤の有効性に係る薬理作用については、歯周病の大きな要因とされる歯周病原細菌数が本剤の投与によって減少したこと及び歯肉炎の臨床症状を軽減させる効果があったこと、更に歯周病原細菌数と歯肉炎の臨床症状の間には高い相関関係が認められたこと等から確認された。

イヌ歯周病は、犬における代表的な口腔疾患であり、3才齢以上の犬の約8割が歯周病に罹患しているとされる<sup>2)、3)、4)、5)、6)</sup>。歯周病の初期症状である歯肉炎は、歯の表面や歯周組織に蓄積したプラーク（歯垢）中の病原細菌によって引き起こされる疾患であり、主症状として歯肉に炎症、腫れ及び出血が見られる。歯肉炎を放置すると歯周炎へと進行し、歯周組織が破壊され最終的には歯の脱落といった重度の症状に至るため、犬の生活の質（Quality of Life;QOL）は著しく低下してしまう。

歯周病に罹患したイヌの歯垢中の細菌叢では、*Porphyromonas* 菌属の割合が80%に及ぶことがあり、イヌ歯周病の主要な病原細菌であると言われている<sup>7)、8)</sup>。更に、病状の進行と病原細菌数の間には相関がみられ、加齢とともに増悪することがわかっている。すなわち、この菌属の増殖を抑制することが、歯周病の予防・治療において効果的である。

獣医診療現場においては、歯周病が重症化し来院する犬に対する治療方法は確立されており、歯石除去及び抜歯等の外科的処置並びに施術後の抗菌薬投与を行う。しかし、歯周病の初期段階である歯肉炎の段階における治療方法は確立されていない。ヒトの歯肉炎予防と同様、犬歯肉炎の発症を抑える方法として、プラークコントロールによる歯石の付着防止が重要であり、ペット用歯磨き粉を利用した

ブラッシングを飼い主に推奨する獣医師が多いが、犬の場合にはブラッシングの習慣化が容易ではなく浸透していない。又、市販品のドライタイプペットフードには、物理的な歯石除去作用を利用した歯垢や歯石の付着を抑制する効果が期待できるが、歯垢を除去しても、病原菌そのものの抑制にはつながらない。本剤によって、病原菌の増殖抑制、あるいは歯肉炎症の低減が提供され、より高度な歯肉炎改善効果が得られる。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名 インターベリー α<sup>®</sup>  
(2) 洋名 InterBerry α

### 2. 一般名

- (1) 和名 インターフェロン・アルファ  
(2) 洋名 Interferon-alfa

### 3. 構造式または示性式

組換えイチゴ果実中のイヌインターフェロン α-4 は 187 個のアミノ酸からなる、Asn<sub>94</sub>、Asn<sub>101</sub>、Asn<sub>156</sub> の 3 か所に N 結合型糖鎖を持つ糖たん白質である。アミノ酸の理論分子量は 21377 Da となる。SDS ポリアクリルアミド電気泳動及びウエスタンブロッティング分析により糖鎖を含めた分子量の実測値は主に 27 kDa、25 kDa 及び 23 kDa を示した。

MetAlaLeuProCysSerPheSerValAlaLeuValLeuLeuSerCysHisSerLeuCys	10	20
CysLeuAlaCysAspLeuProAspThrHisSerLeuArgAsnTrpArgValLeuThrLeu	30	40
LeuGlyGlnMetArgArgLeuSerAlaSerSerCysAspHisTyrThrThrAspPheAla	50	60
PheProLysGluLeuPheAspGlyGlnArgLeuGlnGluAlaGlnAlaLeuSerValVal	70	80
HisValMetThrGlnLysValPheHisLeuPheCysThr <u>Asn</u> MetSerSerAlaProTrp	90	100
<u>Asn</u> MetThrLeuLeuGluGluLeuCysSerGlyLeuSerGluGlnLeuAspAspLeuAsp	110	120
AlaCysProLeuGlnGluAlaGiyLeuAlaGluThrProLeuMetHisGluAspSerThr	130	140
LeuArgThrTyrPheGlnArgIleSerLeuTyrLeuGlnAspArg <u>Asn</u> HisSerProCys	150	160
AlaTrpGluMetValArgAlaGluIleGlyArgSerPhePheSerLeuThrIleLeuGln	170	180
GluArgValArgArgArgLys		

Asn : 糖鎖結合部位

### 4. 分子式および分子量

記載不能

### 5. 化学名 (命名法)

記載不能

6. 慣用名、別名、略号、記号番号  
なし

7. CAS 登録番号  
該当番号なし

### Ⅲ. 原薬に関する項目

#### 1. 物理化学的性状

- (1) 外観・性状：本品は改変イヌインターフェロン アルファ - 4 発現イチゴ果実凍結乾燥粉末（遺伝子組換え）を含む淡赤色の粒・散剤である。
- (2) 溶解性：該当資料なし
- (3) 吸湿性：該当資料なし

#### 2. 生物学的性状

改変イヌインターフェロン アルファ - 4 発現イチゴ果実凍結乾燥粉末（遺伝子組換え）には、豚水疱性口内炎ウイルス（Vesicular Stomatitis Virus）による細胞変性効果（Cytopathic Effect）抑制法によって、抗ウイルス活性（生物活性）が確認され、定量が可能であった。

#### 3. 原薬の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5 °C ± 3 °C	27 ヶ月	保存用ボトルの中に原薬を充填し、更にラミネートパウチ袋にシリカゲルと共に充填し、熱シールで封をした状態	27 ヶ月間変化は認められず安定であった。
加速試験	25 °C ± 2 °C	27 ヶ月	保存用ボトルの中に原薬を充填し、更にラミネートパウチ袋にシリカゲルと共に充填し、熱シールで封をした状態	27 ヶ月間変化は認められず安定であった。

#### 4. 原薬の試験

- (1) 特性試験
- (2) 微生物限度試験（生菌数試験、特性微生物試験）
- (3) 力価試験（抗ウイルス活性）<sup>9)</sup>
- (4) 含湿度試験

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 区別：粒・散剤（準散剤・顆粒剤を含む）
- 2) 規格：本剤 1g 中に改変イヌインターフェロン アルファ - 4 発現イチゴ果実凍結乾燥粉末（遺伝子組換え）（改変イヌインターフェロン アルファ - 4 として） $1.0 \times 10^3 \sim 1.2 \times 10^3$ LU 含有
- 3) 性状：本剤は、淡赤色の粒・散剤である。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

改変イヌインターフェロン アルファ - 4 発現イチゴ果実凍結乾燥粉末  
（遺伝子組換え）

本剤 1g 中に（改変イヌインターフェロン アルファ - 4 として）

$1.0 \times 10^3 \sim 1.2 \times 10^3$ LU

#### (2) 添加物

マルトース水和物（日局）

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5 °C ± 3 °C	27 ヶ月	ラミネートパウチ袋にシリカゲルと共に充填し、熱シールで封をした状態（製剤の包装形態）	27 ヶ月間変化は認められず安定であった。
加速試験	25 °C ± 2 °C	27 ヶ月	ラミネートパウチ袋にシリカゲルと共に充填し、熱シールで封をした状態（製剤の包装形態）	27 ヶ月間変化は認められず安定であった。
加速試験	40 °C ± 2 °C	6 ヶ月	ラミネートパウチ袋にシリカゲルと共に充填し、熱シールで封をした状態（製剤の包装形態）	6 ヶ月間変化は認められず安定であった。
その他の試験	25 °C ± 2 °C	4 ヶ月	製剤を開封後、ラミネートパウチ袋のチャックの開閉を行った状態	4 ヶ月間変化は認められず安定であった。
その他の試験	25 °C ± 2 °C	4 ヶ月	製剤を開封後、製剤を分包しラミネートパウチ袋にシリカゲルと共に入れ、チャックの開閉を行った状態	4 ヶ月間変化は認められず安定であった。

#### 4. 製剤の試験

- (1) 特性試験
- (2) 微生物限度試験（生菌数試験、特性微生物試験）
- (3) 力価試験（抗ウイルス活性）<sup>9)</sup>
- (4) 含湿度試験

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 承認を受けた効能又は効果

犬：歯肉炎指数が1以下の歯肉炎の軽減

#### (2) 効能効果に関連する使用上の注意

- 1) 本剤は効能・効果について定められた目的にのみしようすること。
- 2) 歯肉炎指数（歯肉縁（歯と歯肉の境目）の炎症程度）は以下の基準に従って算定してください。

GI スコア	判定基準
0	歯肉縁に炎症が認められない。
0.5	歯肉縁に軽度の炎症が認められる。
1	歯肉縁にはっきりとした炎症が認められる。
2	歯肉縁にはっきりとした炎症が認められ、且つプローブ等で押すと出血が認められる。
3	歯肉縁にはっきりとした炎症が認められ、且つ自然出血が認められる。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 承認を受けた用法及び用量

対象動物の月齢、使用期間を6～12ヶ月齢の歯肉炎指数が1以下の犬とする。

- 1) 獣医師が本剤1包装分（2.75g：10回分）を1回分ずつに分包する。
- 2) 分包後はラミネートパウチ袋に1回分に分包した本剤を入れ、チャックで封をする。
- 3) 飼い主は、投与（歯肉に塗り込み）する際、指先を水道水で濡らして本剤の1回分を一日一回、犬の歯肉に塗り込み投与する。
- 4) 投与は3乃至4日に一回の間隔で合計10回行う。

#### (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

- 1) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- 2) 対象月齢以外の犬に投与する場合は、獣医師の指示に従うこと。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

国内における動物病院24施設を利用して、6ヶ月～12ヶ月齢の犬174頭を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

有効性は、犬の歯肉炎指数（GI値）を測定し、個体毎の歯肉炎に対する効果で評価した。

判定基準：

「改善」；被検犬の投与開始時のGI値に比べて投与開始後1ヶ月目又は2ヶ月目のそれが減少した症例

「変化無」；被検犬の投与開始時の GI 値に比べて投与開始後 1 ヶ月目又は 2 ヶ月目のそれが変化しなかった症例

「悪化」；被検犬の投与開始時の GI 値に比べて投与開始後 1 ヶ月目又は 2 ヶ月目のそれが増加した症例

投与開始時に歯肉炎を発症していた症例は、124 頭、71.3 % (実薬群：n=85、プラセボ群：n=39) であった。本症例においては両群間の成績に有意な差が認められ、実薬の投与によるイヌ歯肉炎改善効果が実証された (カイ 2 乗検定、投与開始後 1 ヶ月目及び 2 ヶ月目：p=0.0004)。投与開始後 1 ヶ月目の症状と投与開始後 2 ヶ月目の症状を比較したところ、実薬群とプラセボ群との間に有意な差が認められ、実薬の投与によるイヌ歯肉炎改善効果が投与開始後 2 ヶ月目にも持続することが実証された (p=0.0002)。

試験開始時に歯肉炎を発症していた症例の歯肉炎改善効果

群	投与開始後 1 ヶ月目			投与開始後 2 ヶ月目			合計
	改善	変化無	悪化	改善	変化無	悪化	
実薬群	57 67.1%	27 31.8%	1 1.2%	66 77.6%	19 22.4%	0 0.0%	85
プラセボ群	13 33.3%	21 53.8%	5 12.8%	13 33.3%	17 43.6%	9 23.1%	39

各群の合計症例数に対する「改善」、「変化無」又は「悪化」症例の割合を示す。

投与開始時に未発症であった症例は、50 頭、28.7 % が未発症犬 (実薬群：n=35、プラセボ群：n=15) であった。本症例では実薬群とプラセボ群で有意な差が認められず、投与開始から 2 ヶ月目まででは実薬の明らかな歯肉炎予防効果は確認されなかった。

群	投与開始後 1 ヶ月目			投与開始後 2 ヶ月目			合計
	改善	変化無	悪化	改善	変化無	悪化	
実薬群	— —	33 94.3%	2 5.7%	— —	31 88.6%	4 11.4%	35
プラセボ群	— —	15 88.6%	0 0.0%	— —	13 86.7%	2 13.3%	15

各群の合計症例数に対する「改善」、「変化無」又は「悪化」症例の割合を示す。

## (2) 安全性試験

実薬群の 1 症例で有害事象が認められた。本症例では、耳、腹部、鼻及び唇に軽度の発赤が確認された (痒みは確認されなかった)。本症状は投与期間中

に1回確認（第6回投与日の翌日）されたが、その翌日には回復した。発生時点では投与との因果関係は不明であったが、その後当該被験犬に同様の症状は確認されず、本症例の1ヶ月目及び2ヶ月目の検査時に一般臨床症状及び血液生化学検査等で異常は認められなかったことから、本剤の投与との因果関係はないものと判断された。なお、実験室内試験においては本症例のような事例は認められなかった。

## VI. 薬効・薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある組成物

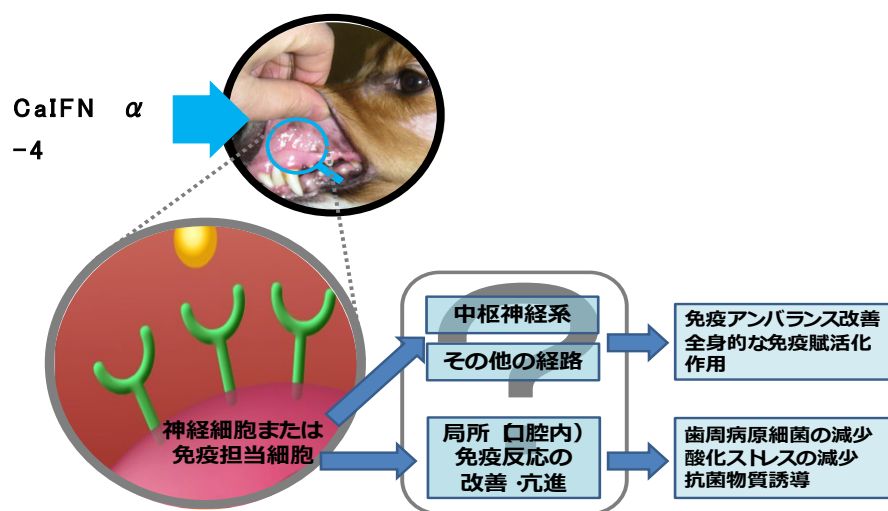
イヌインターフェロン アルファ - 4

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

インターフェロン $\alpha$ の低用量経口投与による療法が哺乳動物の様々な疾病に有効であることが明らかとなっているが、最新の文献においても十分に作用機序が解明されていない<sup>10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20)</sup>。これまで報告されている文献より、経口投与されたインターフェロン $\alpha$ が、口腔内又はその周辺の粘膜細胞のレセプターに結合し、投与局所の免疫反応を亢進させるとともに、関連酵素や他種サイトカインの誘導・抑制、免疫担当細胞の移動等、何らかの情報伝達を介して全身的な免疫賦活化作用を示すのではないかとの仮説が有力である。本剤の場合、何らかの原因で口腔内の免疫状態が悪化し、歯周病原細菌によって引き起こされた軽度の歯肉炎症に対し、本剤を歯肉に塗り込むことで上記のようなメカニズムによって口腔内の免疫バランスが改善され、歯周病原細菌の減少とともに歯肉炎症の軽減（抗炎症作用）といった効果を発揮することが推察される（図 1-1）。なお、予備的な実験結果だが、CaIFN $\alpha$ -4の歯肉塗布後に抗菌物質である $\beta$ ディフェンシン遺伝子の発現が上昇したというデータがあり、局所においてこれらを含めた免疫賦活化作用が発揮されていると考えられる。

本剤の歯肉炎改善効果において推定される作用機序



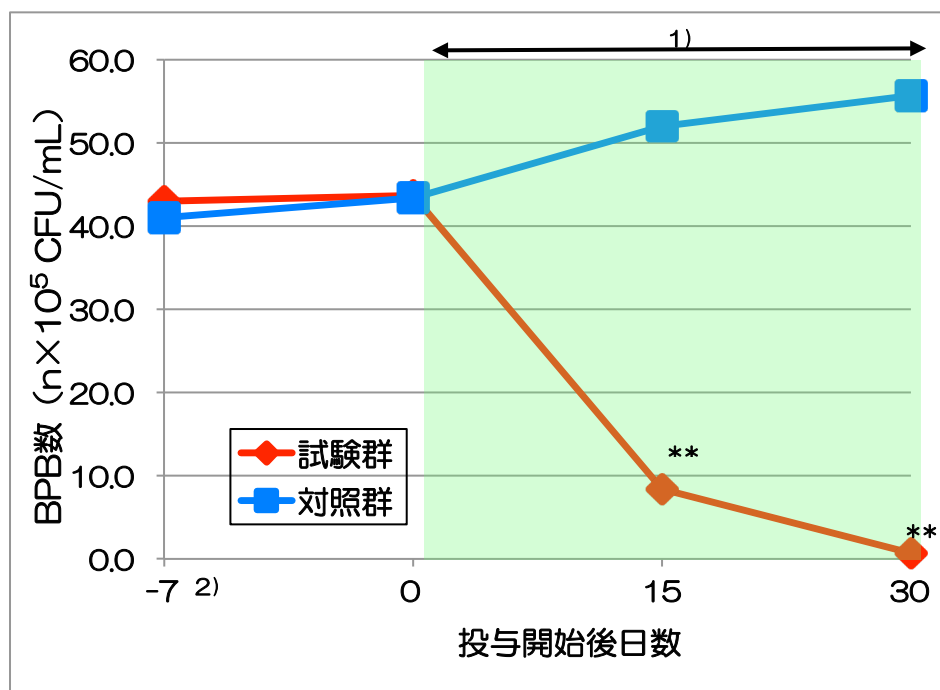
## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) イヌインターフェロン アルファ - 4 の歯周病原細菌減少効果

本剤原薬の中間体であるイヌインターフェロン アルファ - 4 発現イチゴ果実破砕液を犬の歯肉に塗布し、当該犬の唾液中の歯周病原細菌を測定することで、その抗菌効果を確認し、投与との因果関係を検証した。その結果、唾液中の BPB 数 (*Porphyromonas* 属を black-pigmented bacteria 数としてカウント) は、試験群では原薬の中間体の歯肉塗布により減少し、投与開始後 15 日目及び 30 日目には対照群のそれに対して有意に低値を示した ( $P < 0.01$ )。これに対して対照群では BPB 数が増加した。

以上の成績から、イヌインターフェロン アルファ - 4 によりイヌ歯肉炎増悪の主要な要因の一つとされる歯周病原細菌を減少させることが可能であることが示された。

投与開始前後における唾液中 BPB 数の推移



\*\* : BPB 数の平均値が対照群と比べて有意に低値であった ( $P < 0.01$ )

1) : グラフ中、アミ掛け部分は投与期間を示す。

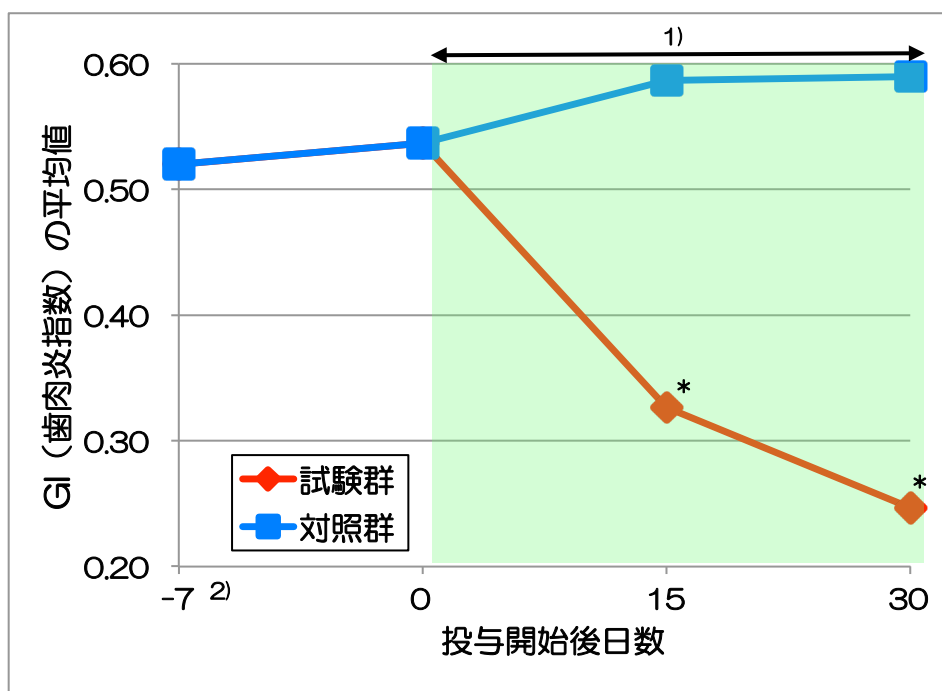
2) : 投与開始 7 日前を示す。

### 2) イヌインターフェロン アルファ - 4 の歯肉炎指数減少効果

本剤原薬の中間体であるイヌインターフェロン アルファ - 4 発現イチゴ果実破砕液を犬の歯肉に塗布し、当該犬の歯肉炎指数を測定することで、その抗炎症効果を確認し、投与との因果関係を検証した。その結果、試験群における歯肉炎指数は、投与開始後に減少し、投与開始後 15 日目及び 30 日目には対照群に比べ有意に低値を示した ( $P < 0.05$ )。

以上の成績から、イヌインターフェロン アルファ - 4 は顕著な歯肉炎改善効果を示すことが確認された。

投与開始前後における歯肉炎指数 (GI) の推移



\*: 歯肉炎指数の平均値が対照群と比べて有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。

1): グラフ中、アミ掛け部分は投与期間を示す。

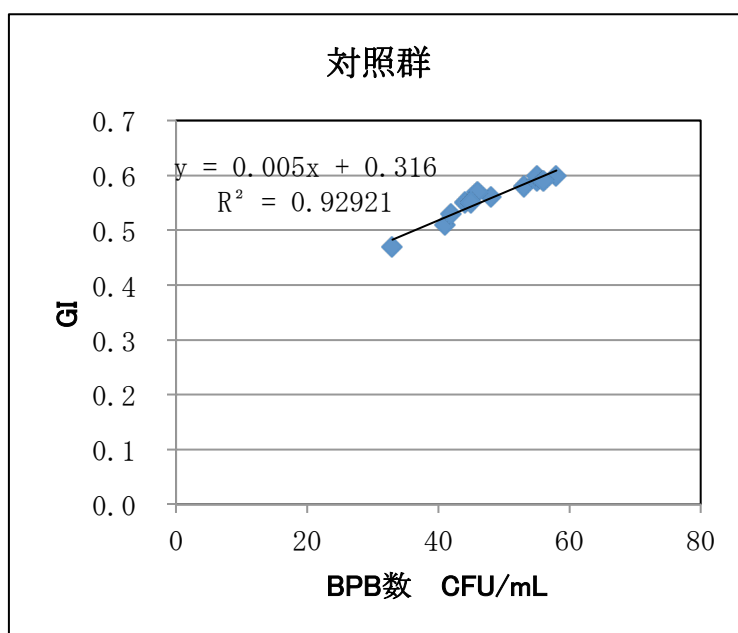
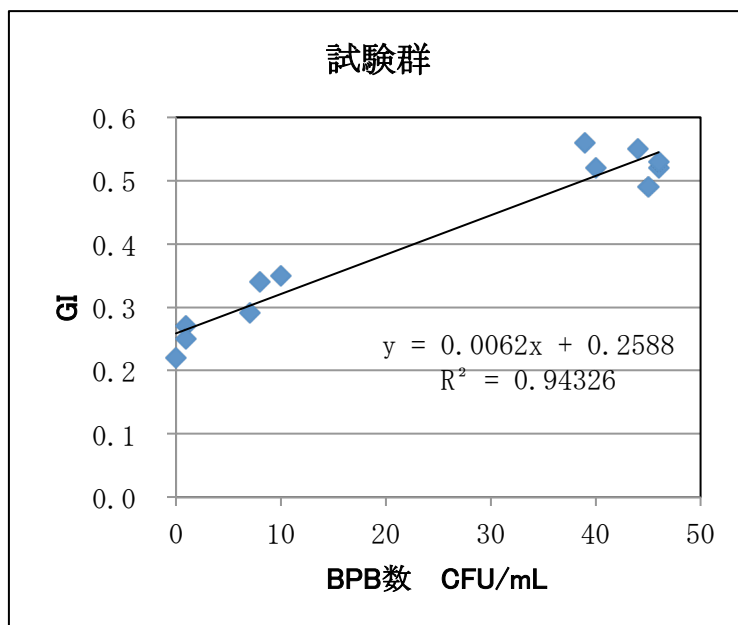
2): 投与開始 7 日前を示す。

3) イヌインターフェロン アルファ - 4 の歯肉塗布による歯周病原細菌数と歯肉炎指数との相関

本剤原薬の中間体であるイヌインターフェロン アルファ - 4 発現イチゴ果実破砕液を犬の歯肉に塗布した時の歯周病原細菌数と歯肉炎指数との関連を確認し、投与との因果関係を検証した。その結果、試験群ではイヌインターフェロン アルファ - 4 の投与により歯肉炎指数が減少した。これに対して対照群の歯肉炎指数は観察期間中増加した。唾液中の BPB 数を測定したところ、試験群ではイヌインターフェロン アルファ - 4 の投与により BPB 数が減少した。これに対して対照群では BPB 数が増加した。各群における歯肉炎指数と BPB 数は平行した挙動を示し、高い相関関係が認められた (試験群:  $r^2 = 0.9433$ 、対照群:  $r^2 = 0.9292$ )。

以上の成績から、臨床症状のマーカである歯肉炎指数の測定により、イヌ歯肉炎増悪の主要な要因の一つとされる歯周病原細菌数を推し量ることが可能であることが示唆され、歯肉炎指数が歯肉炎の改善もしくは増悪の判定指標となりうることが示された。

歯肉炎指数（GI）と唾液中 BPB 数との関係

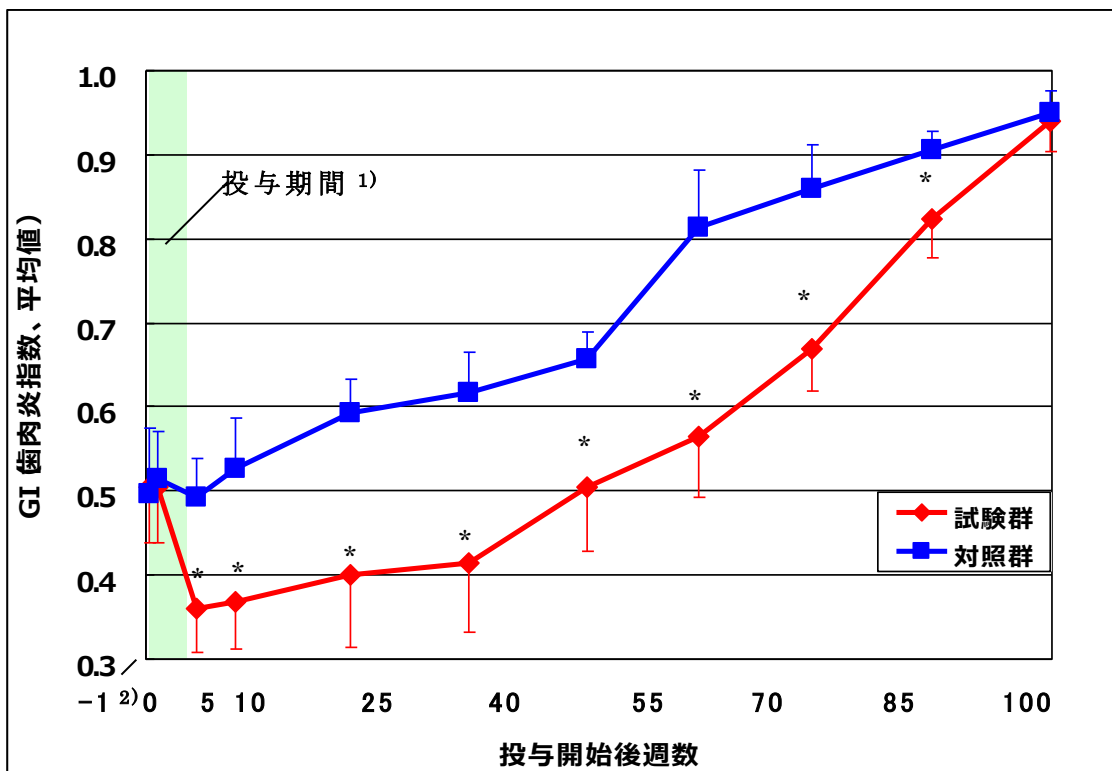


(3) 効果持続時間

本剤投与における歯肉炎指数の推移を確認した。その結果、試験群における歯肉炎指数は投与開始後に減少し、投与開始後 5 週目には対照群に比べて有意に低値を示した ( $P < 0.05$ )。投与終了後、試験群の歯肉炎指数は徐々に上昇したが、投与開始後 100 週目まで対照群に比べて有意に低値を示した ( $P < 0.05$ )。以上の成績から、本剤を投与（歯肉塗布）したイヌでは、投与終了後約 1 年（55 週間）目に投与開始時の歯肉炎程度まで歯肉炎が増悪するが、投与終了後 1 年

目までは歯肉炎症の程度を低く抑え、進行を防ぐ効果が確認された。

投与開始前後における歯肉炎指数（GI）の推移



\* : 歯肉炎指数の平均値が対照群と比べて有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。

1) : グラフ中、アミ掛け部分の期間は投与期間を示す。投与開始日 (0)、投与開始後 3、6、9、13、16、20、23、27 及び 30 日目に投与を実施した。

2) : 投与開始 1 週間前を示す。

## Ⅶ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 使用上の注意とその理由

	使用上の注意	設定根拠
一般的注意	本剤は効能・効果について定められた目的にのみ使用すること。	誤用を避けるため。
	本剤は定められた用法・用量を厳守すること。	誤用を避けるため。
	本剤は獣医師の指導の下で使用すること。	誤用を避けるため。
	本剤には歯肉炎の予防効果は認められないため、注意すること。	誤用を避けるため。
使用者に対する注意	本剤は犬の口内に直接指を入れるため、必要があれば手袋等を着用して投与すること。	事故を防ぐため。
	投与者がイチゴ（バラ科植物）に対するアレルギーを持つ場合は、事前に医師に確認をすること。	事故を防ぐため。
	犬が神経質な場合や飼い主が歯肉塗布に不慣れな場合等は、指を噛まれないように獣医師の指導を受ける等、事故を避けるように注意すること。	事故を防ぐため。
犬に対する注意	副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。	事故を防ぐため。
	対象月齢以外の犬に投与する場合は、獣医師の指示に従うこと。	事故を防ぐため。
	犬がイチゴ（バラ科植物）に対するアレルギーを持つ場合は、事前に獣医師に確認をすること	事故を防ぐため。
	参考：歯肉炎指数の算定方法 歯肉炎指数（歯肉縁（歯と歯肉の境目）の炎症の程度）は以下の基準に従って算定してください。	誤用を避けるため。
取り扱い上の注意	使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。	事故を防ぐため。
	本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。	事故を防ぐため。
	本剤は速やかに投与すること。	適切に効果を得るため。
保管上の注意	小児の手の届かないところに保管すること。	事故を防ぐため。
	本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。	品質を安定に保つため。

	誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないこと。	誤用を避けるため。
その他の注意	<p>獣医師が行う分包作業の注意事項</p> <p>1) ラミネートパウチ袋には、10回投与分の散剤が入っています。</p> <p>2) 本剤の封を開け、分包機で10回分に分けて分包してください。</p> <p>3) ラミネート袋には本剤の他にタブレット状のシリカゲルが入っています。分包する際にシリカゲルを取り除いてください。</p> <p>4) 分包後はシリカゲルとともに本剤1回分×10包をラミネートパウチに入れ、封をしてください。</p>	誤用を避けるため。

**2. 副作用**  
該当なし

## VIII. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

マウスの一般行動試験の結果、特筆すべき所見は認められなかった。マウスの小腸輸送能試験の結果、特筆すべき所見は認められなかった。ウサギの血圧、心拍数及び呼吸数試験の結果、3,000 mg/kg 用量で投与直後に僅かな低下が認められたが、投与後 1 分で回復傾向が認められ、投与後 5 分で回復した。又、本個体では、心拍数及び呼吸数について被験物質投与による変化は認められなかったことから、呼吸・循環系への作用は僅かなものと判断した。

以上の成績から、被験物質は臨床的に問題となる特異的な薬理作用はないものと判断した。

### 2. 毒性試験

毒性試験結果一覧表

項目	内容	
急性毒性試験	試験名	イチゴ果実不活化粉末のラットにおける急性経口毒性試験
	被検薬名	試作原薬ロット T-3
	動物	SPF ラット、SD 系[CrI:CD(SD)]、雌
	投与経路	経口投与
	LD <sub>50</sub>	3,000 mg/kg 以上
亜急性毒性試験	試験名	イチゴ果実不活化粉末のラットを用いる 21 日間混餌投与による亜急性毒性試験
	被検薬名	試作原薬ロット T-3
	動物	SPF ラット、SD 系[CrI:CD(SD)]、雌雄
	投与経路	混餌投与
	投与期間	投与期間：21 日間
	無毒性量 (NOAEL)	CaIFN $\alpha$ -4 力価で、雄は $8.5 \times 10^5$ LU/kg/day 以上、雌は $9.1 \times 10^5$ LU/kg/day 以上
慢性毒性試験	試験名	イチゴ果実不活化粉末のラットを用いる 13 週間混餌投与による反復毒性試験
	被検薬名	試作原薬ロット T-3
	動物	SPF ラット、SD 系[CrI:CD(SD)]、雌雄
	投与経路	混餌投与
	投与期間	投与期間：13 週間
	無毒性量 (NOAEL)	CaIFN $\alpha$ -4 力価で雄は $2.1 \times 10^5$ LU/kg/day 以上、雌は $2.6 \times 10^5$ LU/kg/day 以上
特殊毒性に関する試験	試験名	イチゴ果実不活化粉末のラットを用いる混餌投与による催奇形性試験

催奇形性試験	被検薬名	試作原薬ロット GLP-3
	対照名	基礎飼料のみ
	動物	SPF ラット、SD 系[CrI:CD(SD)]、雌雄
	投与経路	混餌投与
	投与期間	12 日間
	無毒性量 (NOAEL)	無毒性量(NOAEL)：母動物及び胎児のいずれにも 1,545 mg/kg/day 以上
	催奇形性の有無	無し
特殊毒性に関する試験 遺伝毒性試験 復帰変異試験	試験名	イチゴ果実不活化精製物の細菌を用いる復帰変異試験
	被験物質名	試作原薬由来精製 CaIFN $\alpha$ - 4
	陽性対照物質名	2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-フリル) アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2-AA)、アジ化ナトリウム (SA)、9-アミノアクリジン (9-AA)
	対照溶媒名	精製水 (局方)
	菌株	(塩基対置換型) Salmonella typhimurium TA100, TA1535 Escherichia coli WP2uvrA (フレームシフト型) Salmonella typhimurium TA98, TA1537
	代謝活性化の有無	無し
変異原性の有無	無し	
特殊毒性に関する試験 遺伝毒性試験 染色体異常試験	試験名	イチゴ果実不活化精製物の哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験
	被験物質名	試作原薬由来の精製 CaIFN $\alpha$ - 4
	陽性対照物質名	連続処理法、短時間処理法 S9 mix 非存在下 ： 1-methyl-1-3-nitro-1-nitrosoguanidine(MNNG)  短時間処理法 S9 mix 存在下： 3,4-benzo[a]pyrene(B[a]P)
	対照溶媒名	生理食塩液
	細胞	チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株 (CHL/ IU)
	代謝活性の有無	なし
	変異原性の有無	なし

その他の特殊 毒性試験 皮膚刺激性試験	試験名	イヌインターフェロン $\alpha$ 歯周病薬のウサギを用いる皮膚刺激性試験
	被検薬名	試作製剤（ロット T-3）
	対照名	精製水（局方）
	動物	ウサギ、日本白色種（Std:JW/CSK）、雄
	投与経路	皮膚に貼り付け
	投与期間	4時間
	皮膚刺激性の有無	無し
その他の特殊 毒性試験 眼刺激性試験	試験名	イヌインターフェロン $\alpha$ 歯周病薬のウサギを用いる眼刺激性試験
	被検薬名	試作製剤（ロット T-3）
	対照名	精製水（局方）
	動物	ウサギ、日本白色種（Std:JW/CSK）、雄
	投与経路	点眼
	眼刺激性の有無	無し
その他の試験 ヒトの皮膚刺激性に関する試験	治験における投与者 132 人（CIFA 群 95 例、対照群 37 例）に投与期間中及び投与終了後に皮膚又は体調の異常の有無を聞き取り調査した結果、調査対象の全例で手指に赤み、痒み、発疹等の異常及び体調の不良は認められなかった。	
アレルギー性に関する調査	IFN $\alpha$ 低用量経口投与の臨床使用及び副作用等についての学術文献の調査、更にイチゴのアレルゲン性及び副作用についての学術文献等を調査した。その結果、インターフェロン $\alpha$ の低用量経口投与及びイチゴによるアレルゲン性が疑われる報告は認められなかった。	
毒性試験のまとめ	<p>試作原薬のラットに対する急性毒性では試作原薬の投与量 3,000 mg/kg において死亡、一般状態の異常、体重推移の異常及び剖検所見の異常は認められず、試作原薬の雌ラットへの経口投与における半数致死量（LD<sub>50</sub> 値）は 3,000 mg/kg 以上と推定され、化学物質危険度分類（GHS）では、危険度の最も低いカテゴリー5 に分類された。</p> <p>試作原薬のラットに対する亜急性毒性について、毒性試験法ガイドラインに従って試験を実施した。最高用量である 5 % の濃度となるように試作原薬を混合した餌を与えた群に 21 日間連続混餌投与した結果、一般状態、体重推移、飼料摂取量、眼科検査所見、尿検査所見、血液学検査所見及び剖検所見において、その投与に起因する変化は認められなかった。無毒性量（NOAEL）は、最高用量の 5% 群（被験物質摂取量は雄 5,633 mg/kg/day、雌 6,080 mg/kg/day）においても被験物質の投与による影響は認められなかったことから、イヌインターフェロン<math>\alpha</math>-4 力価として雄は <math>8.5 \times 10^5</math> LU/kg/day 以上、雌は <math>9.1 \times 10^5</math></p>	

	<p>LU/kg/day 以上、と結論された。</p> <p>試作原薬のラットに対する慢性毒性について、最高用量の2%の濃度となるように試作原薬を混合した餌を、13週間連続混餌投与した結果、一般状態、詳細な臨床観察、機能検査、体重、飼料摂取量、眼科検査、尿検査、剖検及び病理組織学検査において、投与に起因する変化は認められなかった。無毒性量 (NOAEL) は、最高用量の2%群 (被験物質摂取量は雄 1,422 mg/kg/day、雌 1,720 mg/kg/day) イヌインターフェロン<math>\alpha</math>-4 力価として雄は <math>2.1 \times 10^5</math> LU/kg/day 以上、雌は <math>2.6 \times 10^5</math> LU/kg/day 以上、と結論された。</p> <p>試作原薬のラットへの混餌投与による胎児に及ぼす催奇形性について、最高用量の2%の濃度となるように試作原薬を混合した餌を12日間連続混餌投与した結果、妊娠母動物に及ぼす影響について、一般状態、体重、摂餌量、内臓器、子宮内状態、黄体数、着床数、着床率、子宮重量及び胎盤重量の各指標に変化は認められなかった。胎児に及ぼす影響についても、生存胎児数、胚・胎児死亡率、性比、生存胎児体重及び胎児の外表・内臓・骨格検査において、投与による変化は認められなかった。以上の結果から、無毒性量 (NOAEL) は母動物及び胎児のいずれも2% (1,545 mg/kg/day) 以上と判断された。</p> <p>試作原薬由来精製 CaIFN<math>\alpha</math>-4 の遺伝子突然変異誘発性を調べるため、毒性試験法ガイドラインに従って復帰突然変異試験を実施した結果、遺伝子突然変異誘発性は陰性と判定した。</p> <p>試作原薬由来精製 CaIFN<math>\alpha</math>-4 の染色体異常誘発性を調べるため、毒性試験法ガイドラインに従って染色体異常試験を実施した結果、染色体異常誘発性は陰性と判定した。</p> <p>試作製剤のウサギの皮膚に対する刺激性試験を実施した結果、皮膚に及ぼす変化は認められなかったことから、試作製剤小分製品のウサギの皮膚に対する刺激性はないものと結論された。</p> <p>試作製剤のウサギの眼に対する刺激性試験を実施した結果、角膜、虹彩及び結膜ともに変化は認められなかったことから、試作製剤のウサギの眼に対する刺激性はないものと結論された。</p> <p>臨床試験において、投与者に異常が認められなかったことから、毒性試験法ガイドラインの皮膚感作性試験は実施しなかった。</p> <p>試作製剤のヒトの皮膚刺激性について検証を行うことを目的として、治験において投与者の手指等に異常が認められたかどうか、治験参加者への聞き取り調査を実施した結果、聞き取りを行った132人 (CIFA群95例、対照群37例) の全例で手指に赤み、痒み、発疹等の異常及び体調の不良は認められなかった。以上の結果から、本剤は投与実施者に対して問題となるような皮膚刺激性を有していないことから、ヒトに対して安全なものであることが確認され</p>
--	---

	<p>た。</p> <p>本剤の主剤である CaIFN<math>\alpha</math> - 4 発現イチゴ果実凍結乾燥粉末（遺伝子組換え）のアレルゲン性について、IFN<math>\alpha</math> 低用量経口投与に関する学術文献等 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) 及びイチゴのアレルゲン性に関する文献等 21) を調査した結果、インターフェロン<math>\alpha</math> の低用量経口投与に関するアレルゲン性が疑われる報告は認められなかった。又、イチゴのアレルゲン性は、ごく僅かと考えられるが、アレルゲン性を有する可能性は否めなかった。</p>
--	--

## IX. 取扱上の注意、包装、承認等に関する項目

### 1. 規制区分

一般用医薬品

### 2. 有効期間又は使用期限

27 ヶ月

### 3. 貯法・保存条件

冷暗所で保存

### 4. 取扱上の注意点

- (1) 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- (2) 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- (3) 本剤は速やかに投与すること。

### 5. 承認条件等

該当せず

### 6. 包装

ラミネートパウチ袋に本剤 2.75g を充填し、タブレット状のシリカゲル 1 錠／袋を同梱

### 7. 容器の材質

ラミネートパウチ袋（材質：PET 12  $\mu$  m/ PE 15  $\mu$  m/ AL 9  $\mu$  m/ PE 60  $\mu$  m）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2013 年 10 月 11 日

〔承認番号：該当せず〕

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当せず

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当せず

### 11. 再審査期間

6 年（2013 年 10 月 11 日～2019 年 10 月 10 日）

## X. 文献

### 1. 引用文献

- 1) A Ito. *J. Vet. Med. Sci.* 72(9), 2010
- 2) Holmstrom, C.D *The veterinary clinics of north America.* : (奥田綾子訳  
学窓社、2000)
- 3) Gorrel, C. *Saunders*, 2008
- 4) Kato Y. *J. Vet. Dent.* 28, 2011
- 5) Wiggs, R.B. *Lippincott-Raven.* 1997
- 6) Harvey, C.E. *Vet. Clin. Small. Anim.* 2005
- 7) Holmstrom, S.E. *JAAHA*, 2013
- 8) 宮田隆ほか、医歯薬出版、2002
- 9) ウイルス第 55 巻 第 2 号、2005
- 10) Gilger, B.C. *J. Interferon Cytokine Res.* 1999
- 11) Weiss, R.C. *Journal of American Veterinary Medical Association.* 1991
- 12) Cummins, M.J. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1993
- 13) Cummins, M.J. *J. Interferon Cytokine Res.* 1999
- 14) Young, S.A. *Parasitology.* 1990
- 15) Lecce, J.G. *Mol.Biother.* 1990
- 16) Cummins, M.J. *Vet. Immun. Immun.* 1995
- 17) Moore, B.R. *Vet. Immun. Immun.* 1996
- 18) Fulton, R.W. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1993
- 19) Marcus, P.I. *J. Interferon Cytokine Res.* 1999
- 20) Jarosinski, K.W. *J. Interferon Cytokine Res.* 2001
- 21) de Groot H. *Allergy.* 1996

### 2. その他の参考文献

## X I . 参考資料

## X II . 備考

製造販売



**ホクサン株式会社**

北海道北広島市北の里27番地4

販売

**bah** 物産アニマルヘルス

<https://www.bussan-ah.com/>

