

承認指令書番号	2 動薬第 2448号
販売開始	2014年 3月
再審査結果	

貯法 冷蔵所

犬及び猫歯肉炎の症状の軽減剤

インターベリー α

InterBerry α

使用期限 外箱に記載

【本質の説明】

インターベリー α は、イヌインターフェロンアルファ-4を主剤とする犬及び猫の歯肉炎の症状の軽減剤である。

インターフェロン α を含むI型インターフェロンの低用量経口投与方法によって示される抗炎症作用と抗菌作用、加えて宿主免疫に関わる β -ディフェンシンの増強作用によって、歯肉の炎症を軽減させることができると考えられている。また、歯周病原細菌のひとつである *Porphyromonas gulae* を感染させたヒト歯肉上皮細胞に本剤を添加した実験において、IL-1 β 、COX-2といった炎症に関与するサイトカインや酵素の発現が有意に抑制されることも明らかとなっている。

インターベリー α は臨床試験において、犬及び猫の歯肉への投与により歯肉炎の症状の改善効果が認められている。

【成分及び分量】

本剤は、主剤として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)を $1.0 \times 10^3 \sim 1.2 \times 10^3$ LU含有し、安定剤としてマルトース水和物を含有する。

【効能又は効果】

犬：歯肉炎の症状の軽減(ただし、歯周炎病変が疑われるような重度歯肉炎は対象外とする)

猫：歯肉炎の症状の軽減(ただし、歯周炎病変が疑われるような重度歯肉炎は対象外とする)

【用法及び用量】

対象動物：6ヶ月齢以上の犬及び猫

- 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) 獣医師が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1日1回、犬又は猫の歯肉に塗り込み投与する。
- 4) 投与は3又は4日に一回の間隔で合計10回行う。

【使用上の注意】

(基本的事項)

1. 守らなければならないこと

(一般的注意)

- ・本剤は効能・効果について定められた目的のみ使用すること。
- ・本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- ・本剤は獣医師の指導の下で使用すること。
- ・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。

(使用者に対する注意)

- ・本剤は犬又は猫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。
- ・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。
- ・犬又は猫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。

(犬及び猫に関する注意)

- ・犬又は猫がイチゴ(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。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- ・小児の手の届かないところに保管すること。
- ・本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。

- ・誤用を避け、品質を保持するため、ラミネートパウチ袋等の遮光密閉容器以外に入れかえないこと。
- ・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。
- ・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。

2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- ・本剤は速やかに投与すること。

(犬及び猫に関する注意)

- ・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。

(専門的事項)

その他の注意

(1) 獣医師が行う分包装の注意事項

- 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。
- 2) 本剤の封を開け、分包装または天秤等で計量し10回分に分けて分包装してください。
- 3) 添付のさじはすり切り1杯が1回分です。
- 4) ラミネートパウチ袋には本剤の他にシート状のシリカゲルが入っています。分包装の際にシリカゲルを取り除いてください。
- 5) 分包装後はシリカゲルとともに本剤1回分 \times 10包をラミネートパウチ袋等の遮光密閉容器に入れ、封をしてください。

(2) 本剤の適応対象について

本剤は歯周炎が疑われる重度歯肉炎等の軽減については対象ではありません。そのため、既存の歯科処置等により症状が軽減され、歯肉炎と認められる状態になったもの等へ使用してください。

【薬理学的情報等】

(臨床成績)

投与開始時に歯肉炎を発症していた犬又は猫に対して、3又は4日間隔で週2回、5週連続(合計10回)投与し、本剤投与群及び対照投与群において有効性及び安全性を検証した。

有効性については、歯肉炎指数を指標として評価した。

1) 承認時の臨床試験(6~12ヶ月齢、歯肉炎指数0.5~1の犬)

<有効性>124症例(本剤投与群：85例、対照薬投与群：39例)

本剤投与群では、投与開始後1ヶ月目における「歯肉炎改善」症例数の割合は67.1%であり、投与開始後2ヶ月目には77.6%に増加した。これに対して対照薬投与群では、投与開始後1ヶ月目の「歯肉炎改善」症例数の割合が33.3%、投与開始後2ヶ月目においても33.3%となり、本剤投与群が対照薬投与群に比較して有意に高い歯肉炎改善効果を示した。また、本剤投与群における「歯肉炎悪化」症例数の割合は、投与開始後1ヶ月目に1.2%、投与開始後2ヶ月目に0.0%であったのに対し、対照薬投与群における「歯肉炎悪化」症例数の割合は、投与開始後1ヶ月目に12.8%、投与開始後2ヶ月目には23.1%となり、「歯肉炎悪化」症例からも本剤投与の有効性が認められた。さらに、本剤投与群において投与開始後1ヶ月目と投与開始後2ヶ月目の歯肉炎症状を比較したところ、1ヶ月目よりも2ヶ月目の症状が「改善」していた症例数の割合は43.5%であり、本剤投与による歯肉炎改善効果が投与開始後2ヶ月目においても持続していることが示唆された。

<安全性>174症例(本剤投与群：120症例、対照薬投与群：54症例)

本剤投与群の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。本症例は投与期間中に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、その後当該犬

に同様の症状は確認されず、また1ヶ月目及び2ヶ月目の一般臨床症状及び血液生化学検査等においても異常が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。

2) 追加臨床試験(1~15歳、歯肉炎指数0.5以上の犬) <有効性・安全性>

60症例(本剤投与群:40症例、対照薬投与群:20症例)
本剤投与群では、投与開始後1ヶ月目における「歯肉炎改善」症例数の割合は90.0%であり、投与開始後2ヶ月目には95.0%に増加した。これに対して対照薬投与群では、投与開始後1ヶ月目における「歯肉炎改善」症例数の割合が45.0%、投与開始後2ヶ月目には55.0%となり、本剤投与群が対照薬投与群と比較して有意に高い歯肉炎改善効果を示した。このうち、投与開始時に重度歯肉炎を発症していた20症例では、本剤投与群における投与開始後1ヶ月目での「歯肉炎改善」症例数の割合は54.5%、投与開始後2ヶ月目では81.8%に増加した。これに対して、対照薬投与群の「歯肉炎改善」症例数の割合は、投与開始後1ヶ月目及び2ヶ月目においても33.3%に留まり、本剤投与群が有意に改善傾向を示した。

全60症例において、有害事象と思われる症例は確認されず、体重ならびに血液生化学検査においても、両群ともに本剤投与が原因と判断される異常を示した症例は認められなかった。

以上の成績から、年齢が1歳以上で且つ様々な歯肉炎ステージを示す成犬において、雌雄や品種、体重に関係なく、本剤の投与によって、軽度~重度の自然発生型歯肉炎を改善し、且つ高い安全性を有することが確認された。

3) 追加臨床試験(0.7~13.3歳、歯肉炎指数0.5以上の猫) <有効性・安全性>

92症例(本剤投与群:60症例、対照薬投与群:32症例)
本剤投与群では、投与開始後1ヶ月目における「歯肉炎改善」症例数の割合は86.7%であり、投与開始後2ヶ月目には96.7%に増加した。これに対し対照薬投与群では、投与開始後1ヶ月目の「歯肉炎改善」症例数の割合が37.5%、投与開始後2ヶ月目には50.0%となり、本剤投与群が対照薬投与群と比較して有意に高い歯肉炎改善効果を示した。また、本剤投与群における「歯肉炎悪化」症例は確認されなかったのに対し、対照薬投与群における「歯肉炎悪化」症例数の割合は、投与開始後1ヶ月目に6.3%、投与開始後2ヶ月目には9.4%となり、「歯肉炎悪化」症例からも本剤の歯肉炎改善効果が認められた。

本剤投与期間中、有害事象は確認されず、体重においても両群間で異常は確認されなかった。血液生化学検査では、投与終了時(2ヶ月目)の血清クレアチニン濃度について、本剤投与群の平均値が対照群と比較して有意に高値($P<0.05$)であったが、いずれも正常値範囲内であり、且つ開始時と終了時の比較で差が認められなかったことから、本剤投与に起因するものではないと判断された。その他の血液生化学的マーカー、電解質バランス並びに血液学的検査結果に両群間で有意差は認められなかった($P<0.05$)。

以上の成績から、年齢が0.7~13.3歳で且つ様々な歯肉炎ステージを示す猫において、雌雄や品種、体重に関係なく、本剤の投与で歯肉炎を改善し、且つ高い安全性を有することが確認された。

(安全性試験結果)

1) 犬

各群雌雄4頭のビーグル犬に1頭当たり0、250、2,500mg(それぞれ対照群、常用量群、10倍量群とする)を3又は4日間隔で週2回、10週間連続、合計20回投与したところ、観察期間中、全群全頭の一般状態、体重、血液生化学検査、剖検、器官重量及び病理組織学所見では特筆すべき所見は認められなかった。投与部位の臨床所見では、対照群及び常用量群では特筆すべき所見は認められなかった。10倍量群では、第17~20回目の投与後に歯肉全体が僅かに赤色を呈したが、翌日には消失していた。これは、被験物質の過大量塗布及びマッサージによる投与であったため、物理的刺激による偶発的な歯肉の損傷に伴った所見であり、有害性を示唆する変化はないと考えられた。その他に、特筆すべき所見は認められなかった。血液生化学検査では、10倍量群で、第15回投与後1日目の検査においてLDHの有意な低値が認められ($P<0.05$)、第1回投与前日の検査値との比較でも有意差が認められたが、一過性かつ減少性の変化であり、その他に関連する変化が認められないことから、臨床的に問題となる所見ではないと判断された。なお、10倍量群で第10回投与後1日目の検査において総蛋白及びアルブミンの有意な低値、第20回投与後1日目の検査においてナトリウムの有意な高値が認められたが($P<0.05$)、いずれも第1回投与

前日の検査値との比較で有意差は認められなかった。

2) 猫

各群4頭の3~4ヶ月齢のコンベンショナル猫に、1頭当たり0、250、750mg(それぞれ対照群、常用量群、3倍量群とする)を3又は4日間隔で週2回、15週間連続、合計30回投与したところ、観察期間中、全群全頭の一般状態、体重、剖検、器官重量及び病理組織学所見では特筆すべき所見は認められなかった。

増体重については、第30回投与後1日目~7日目(観察終了日)の期間で対照群と比較して常用量群が有意に高値を示したが、対照群と3倍量群の比較では有意差が認められなかったことから、個体の成長段階による差であると考えられ、被験物質投与による影響は認められなかった。白血球百分率のリンパ球が第10回投与後1日目に、単球が観察終了日に、3倍量群で有意差が認められたものの、投与開始直前との比較では有意差が認められなかったことから、個体の変動範囲であると考えられ、被験物質投与との因果関係はないものと考えられた。血液生化学検査においては、常用量群又は3倍量群の一部の時点で総蛋白、アルブミン及び尿素窒素に有意差が認められた。しかし投与期間中の測定値はすべて基準値の範囲内であることから、個体の変動範囲内であると考えられ、被験物質投与との因果関係はないものと考えられた。加えて、第10回投与後1日目に乳酸脱水素酵素の有意な高値が認められたが、投与開始直前との比較では有意差が認められなかったことから、被験物質投与との因果関係はないものと考えられた。

(薬理作用)

1. 薬効薬理

(1) 抗炎症作用

歯肉炎発症犬6頭及び猫8頭に投与し、投与終了後の歯肉炎指数を測定したところ、投与前後で有意な炎症の減少がみられた。

(2) 抗菌作用

歯肉炎発症犬6頭に投与し、投与終了後の歯周病原細菌数を測定したところ、投与前後で有意な減少がみられた。

2. 一般薬理

5,000LU/kg単回腹腔内投与時のマウスの一般行動試験及び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。15,000LU/kg単回静脈内投与時のウサギの血圧、心拍数及び呼吸数試験の結果、投与直後に僅かな血圧の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。また、本個体では、心拍数及び呼吸数について本剤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された。

以上の成績から、本剤投与により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された。

【製品情報お問い合わせ先】

物産アニマルヘルス株式会社

〒541-0053 大阪市中央区本町2-5-7

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

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

物産アニマルヘルス株式会社

大阪市中央区本町2-5-7

獣医師、薬剤師等の医療関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所(<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。