

(案)

動物用医薬品評価書

牛伝染性鼻気管炎・牛パラ
インフルエンザ混合生ワクチン
(ティーエスブイ2)

2013年2月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 牛に対する安全性	5
(1) 新生子牛における安全性試験	5
(2) 妊娠牛における安全性試験	6
(3) 牛における臨床試験①	6
(4) 牛における臨床試験②	7
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	8
・別紙: 検査値等略称	9
・参照	9

〈審議の経緯〉

- 2012年 11月 20日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（24消安第3932号）、厚生労働大臣から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1119第2号）、関係資料の接受
- 2012年 11月 26日 第455回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 12月 13日 第146回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 2月 18日 第463回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年7月1日から）

熊谷 進 （委員長）
佐藤 洋 （委員長代理）
山添 康 （委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 洌子
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2012年7月1日から）

山手 丈至 （座長*）
小川 久美子（座長代理*）
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*: 2012年8月22日から

**： 2012年10月1日から

要 約

牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン（ティーエスブイ 2）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザは、牛に呼吸器症状を呈する伝染病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、国際獣疫事務局（OIE）による報告では、牛ヘルペスウイルス 1 はヒトに対する病原性はないとしている。ヒトにおける感染実験報告では、牛パラインフルエンザ 3 はヒトに明確な症状を示さなかったとしている。以上のことから、本製剤の主剤は、ヒトに対する病原性を持たないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの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と考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤¹ (参照 1)

主剤は、牛腎株化 NLBK-6 細胞培養弱毒牛ヘルペスウイルス 1 (以下「BHV-1」という。)・RLB106 株及び牛腎株化 NLBK-6 細胞培養弱毒牛パラインフルエンザウイルス 3 (以下「BPIV-3」という。)・RLB103 株 (以下「製造用株」という。)である。本製剤 1 頭分中に弱毒 BHV-1・RLB106 株が $10^{5.0}$ TCID₅₀ 以上、及び弱毒 BPIV-3・RLB103 株が $10^{5.2}$ TCID₅₀ 以上含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザの呼吸器症状に対する予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

凍結乾燥ワクチンに添付の溶解用液²を加えて溶解し、1 か月齢以上の健康な牛 1 頭あたり、両側鼻腔内に 1 mL ずつ計 2 mL を 1 回投与する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤の乾燥ワクチン 1 頭分中に安定剤としてカゼイン酵素分解物 (24.0 mg)、ゼラチン (6.0 mg)、乳糖水和物 (30.0 mg)、リン酸二水素カリウム (0.1485 mg)、リン酸水素二カリウム³ (0.3525 mg) 及び L-グルタミン酸カリウム (0.144 mg)、並びに保存剤として硫酸ゲンタマイシン (30 µg 以下) が含まれている。

5. 開発の経緯 (参照 2~5)

牛伝染性鼻気管炎は、BHV-1 の感染によって惹起される牛の急性熱性伝染病で、ウイルスの感染部位により鼻気管炎 (上部気道炎)、陰門膣炎、結膜炎、髄膜脳炎、流産等の多様な病態を示す。本疾病は世界中に分布し、日本では 1970 年に北海道において初めて発生した後、全国に広がり、2007 年以降も年間 200 余頭の発生が報告されている。(参照 2~4)

牛パラインフルエンザは、BPIV-3 の感染によって惹起される呼吸器症状を主徴とする急性伝染病で、一過性の発熱、発咳、鼻汁、呼吸促拍等の呼吸器症状を示し、まれに下痢、流産及び乳房炎もみられる。本疾病は世界中に分布し、日本では、1958 年にウイルス分離されて以来、年間を通じて各地で発生がみられる。(参照 2、4、5)

両疾病とも、その広範囲な浸潤及び高い罹患率から生産農家に深刻な経済的被害をもたらしている。(参照 2)

¹ 本製剤の承認申請書 (参照 1) では、それぞれ「牛伝染性鼻気管炎ウイルス」及び「牛パラインフルエンザ 3 型ウイルス」と記載されているが、本評価書案では現在用いられているウイルス名で表記した。

² 滅菌注射用水

³ 本製剤の承認申請書 (参照 1) では「リン酸カリウム」と記載されているが、本評価書案では一般的な物質名で表記した。

本製剤は、鼻腔内接種により、早期に鼻腔内局所の粘膜免疫により分泌型 IgA 抗体やインターフェロン γ を誘導し病気を予防すること、また、新生子牛だけでなく妊娠牛に対する安全性が確認されたことから、安全性及び有用性が高いワクチンである。さらに、従来の注射接種方法である筋肉内接種と異なり鼻腔内接種であるため、接種作業及び牛のストレス軽減を図ることができることから、より実用性の高いワクチンとして開発された。(参照 2)

本製剤と同一の製造用株を使用した製剤は、2005 年 1 月現在、米国、カナダ、ドミニカ共和国、ベネズエラ、メキシコ及び英国で承認されている。(参照 2)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 1、2、4、6～16)

牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザは、牛に呼吸器症状を呈する伝染病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、OIE では、BHV-1 はヒトに対する病原性はないとしている。BPIV-3 は、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 及び 3 と同属であるが、成人 18 名に対する感染試験が実施された結果、明確な症状を示さなかったと報告されている。また、幼小児に対しても同様の報告がある。(参照 2、4) 以上のことから、本製剤の主剤は、ヒトに対する病原性を持たないと考えられる。

また、本製剤に安定剤として添加されているカゼイン酵素分解物及び乳糖水和物は、それぞれ牛乳由来で、カゼインをタンパク分解酵素処理したもの及び乳糖を再結晶化し乾燥させたものである。(参照 1) ゼラチンは、通常食品として摂取されている。(参照 6) リン酸二水素カリウム及びリン酸水素二カリウム並びに L-グルタミン酸カリウムは、食品添加物として使用されており、JECFA で評価されている(全ての摂取源からのリンとしての Group MTDI: 70 mg/kg 体重/日、L-グルタミン酸並びにアンモニウム、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム及びカリウム塩の Group ADI として ADI を特定しない。)(参照 7～9) 硫酸ゲンタマイシンは、医薬品として使用されており、JECFA 及び日本で評価されている (ADI: 0.02 mg/kg 体重/日)。(参照 10～12) これらの添加剤は、いずれも動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されているものである。(参照 13～16) 以上のことから、本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 牛に対する安全性

(1) 新生子牛における安全性試験 (参照 2、17)

新生子牛(ホルスタイン種、雄 6 頭/群)に本製剤を鼻腔内接種(接種群: 常用量及び 100 倍量、対照群: 本製剤添付の溶解用液のみ)し、安全性が検討された。5～9 日齢時に第 1 回接種を行い、その 8 週後に第 2 回接種をして、経時的に一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学的検査等を実施し、第 2 回接種 28 日後に各群 1 頭を剖検及び病理組織学的検査に用いた。

一般状態では、第 1 回接種 47 日後までに全群(対照群 2 例、常用量接種群 6 例、100 倍量接種群 2 例)に一過性の下痢が散見されたが、用量依存性はなく、対照群でもみら

れたことから、本製剤の接種とは因果関係のない偶発的なものと考えられた。また、100倍量接種群のうち1例が軽度の鼓脹症を発症したが、その後回復した。

血液学的検査では、100倍量接種群で一部の検査項目に対照群と比較して有意差がみられたが、対照群の検査値との差はわずかであり、いずれも正常の範囲内であるとみなされた。

体重、摂餌量、体温、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査では接種に起因する影響は認められなかった。

(2) 妊娠牛における安全性試験 (参照2、17)

妊娠牛(ホルスタイン種、2~3歳、3頭/群)に本製剤を鼻腔内接種(接種群:常用量及び100倍量、対照群:本製剤添付の溶解用液のみ)し、安全性が検討された。妊娠6~7か月に第1回接種を行い、その8週後に第2回接種をして、経時的に一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学的検査等を実施した。分娩後は、母牛の搾乳量の測定、子牛の一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学的検査等を実施し、分娩28日後まで飼育した。

一般状態では、分娩時に対照群及び常用量接種群で子牛の死亡例(各1例)が認められたが、100倍量接種群では全例が正常分娩であった。また、対照群(1例)で起立困難が、対照群(起立困難の1例を含む2例)及び100倍量接種群(1例)で産褥熱がみられたが、接種に起因する影響ではないと考えられた。そのほか、母牛、子牛ともに接種に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、常用量及び100倍量接種群の母牛の一部の検査項目に対照群と比較して有意差がみられたが、対照群の検査値との差はわずかであり、いずれも正常の範囲内であるとみなされた。子牛では、いずれの検査項目でも対照群と比較し有意差はみられなかった。

体重、摂餌量、体温及び母牛の分娩後の搾乳量に接種に起因する影響は認められなかった。

(3) 牛における臨床試験① (参照2、18)

農場8施設において、計161頭の牛(107頭/接種群、54頭/対照群)を用いて臨床試験が実施された。一般状態及び接種部位を観察し、並びに体温及び体重を測定した。

試験群の設定を表1に示した。

一般状態では、接種直後には異常はみられず、試験期間中に観察された鼻汁の流出、発咳等の異常の発生率に対照群と比較して有意差はみられなかった。接種部位の異常(鼻汁の増量、鼻粘膜の充血等)は観察されず、体温及び体重に接種に起因する影響は認められなかった。また、妊娠牛の分娩状況及び新生子牛に異常は観察されなかった。さらに、試験期間中にみられた死亡及び廃用による脱落、肺炎、低体温等の有害事象は発生頭数に群間の有意差はみられず、いずれも被験薬接種に起因する影響ではないものと考えられた。

以上より、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

表 1 牛の臨床試験①における試験群の設定 (頭)

供試動物	接種群*	対照群**
新生子牛 (1~10 日齢)	19	10
育成牛 (1~12 か月齢)	66	33
妊娠牛 (2~5 歳齢、乾乳期)	22	11
合計	107	54

*: 左右の鼻腔内にそれぞれ 1 mL ずつ単回接種

** : 0.9 %生理食塩液を用いて、接種群と同様の用法で投与した。

(4) 牛における臨床試験② (参照 2、18)

農場 2 施設 (施設 A 及び施設 B) において、計 60 頭の牛 (接種群及び対照群 : 各 30 頭/群) を用いて臨床試験が実施された。一般状態及び接種部位を観察し、並びに体温及び体重を測定した。試験群の設定を表 2 に示した。

一般状態では、施設 A で投与 28 日後に接種群及び対照群の各 1 例ずつに鼻汁の漏出等の呼吸器症状が観察され、その鼻汁から *Pasteurella multocida* が分離された。しかし、接種から日数が経過しており、群間に発生数の差がなかったことから被験薬接種に起因する影響ではないものと考えられた。また、接種部位の異常 (鼻汁の増量、鼻粘膜の充血等) はいずれの動物群にも観察されず、体温及び体重にも接種に起因する影響はみられなかった。

以上より、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

表 2 牛の臨床試験②における試験群の設定 (頭)

施設	供試動物	接種群*	対照群**
A	ホルスタイン種、雌、 3.7~5.2 か月齢	15	15
B	ホルスタイン種及び 交雑種、2.8~4.0 か月齢	15	15
	合計	30	30

*: 左右の鼻腔内にそれぞれ 1 mL ずつ単回接種

** : 0.9%生理食塩液を用いて、接種群と同様の用法で投与した。

3. その他 (参照 1、19)

本製剤では、各マスターシードウイルス、各プロダクションシードウイルス及び小分製品の規格として、無菌試験、安全試験等が設定され、それらの試験が実施された結果、問題のないことが確認されている。また、これらの試験は製造方法にも規定されており、製造時に規格への適合性が確認されることとなっている。(参照 1、19)

さらに、本製剤の主剤の各マスターシードウイルスについて病原性復帰確認試験が実施され、主剤の病原性復帰が起らないことが確認されている。(参照 19)

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザは、牛に呼吸器症状を呈する伝染病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、OIEによる報告では、BHV-1はヒトに対する病原性はないとしている。ヒトにおける感染実験報告では、BPIV-3はヒトに明確な症状を示さなかったとしている。以上のことから、本製剤の主剤は、ヒトに対する病原性を持たないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの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と考えられる。

〈別紙: 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
IgA	免疫グロブリン A
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MTDI	最大耐容 1 日摂取量
OIE	国際獣疫事務局
TCID ₅₀	50 %組織培養感染量

〈参照〉

1. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 (未公表)
2. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 添付資料概要 (未公表)
3. 岡崎克則. “牛伝染性気管支炎”, 動物の感染症, 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版, 2011 年, p.94-95
4. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 添付資料 1 起源又は発見の経緯に関する資料 (未公表)
5. 明石博臣. “牛パラインフルエンザ”, 動物の感染症, 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版, 2011 年, p.106
6. 丸善食品総合辞典. 五十嵐脩, 小林彰夫, 田村真八郎編. 丸善株式会社, 1998 年
7. 厚生労働省. 食品添加物公定書第 8 版, 2007 年
8. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982
9. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 22, 1988
10. 医薬品添付文書. “ゲンタシン®注 10”, “ゲンタシン®注 40”, “ゲンタシン®注 60”
11. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 41, 1998
12. 厚生労働省. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会報告について」(平成 13 年 9 月 13 日薬食審第 218 号)
13. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 22 年 6 月 3 日付け府食第 435 号): 動物用医薬品評価書 豚インフルエンザ・豚丹毒混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (フルシューア ER), 2010 年
14. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 20 年 5 月 22 日付け府食第 552 号): 動物用医薬品評価書 豚オーエスキー病 (gI, tk) 生ワクチン (ポーシリス Begonia IDAL・10、ポーシリス Begonia IDAL・50), 2008 年
15. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 22 年 5 月 13 日付け府食第 383 号): 動物用医薬品評価書 鶏伝染性ファブリキウス嚢病 (抗血清加) 生ワクチン (バーサ・BDA) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2010 年

16. 食品安全委員会. 「15 消安第 6562 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」
(平成 16 年 3 月 25 日付け府食第 358 号の 1) : (別添) 鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について, 2004 年
17. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 添付資料
9 安全性に関する資料 (未公表)
18. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 添付資料
14 臨床試験に関する資料 (未公表)
19. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 添付資料
2 物理的・化学的性質、規格及び検査方法の設定に関する資料 (未公表)