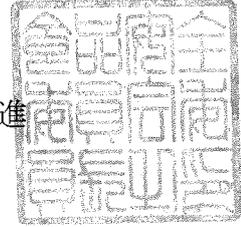


府食第253号
平成25年4月1日

農林水産大臣
林 芳正 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年10月9日付け24消安第3309号をもって貴省から当委員会に意見を求められた牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研”キャトルウィーン-6）の再審査に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研”キャトルウィーン-6）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。

動物用医薬品評価書

牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病
2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス
感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン
（“京都微研”キヤトルウィナー6）

（第2版）

2013年4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	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	3
○要 約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. ヒトに対する安全性	8
2. 牛に対する安全性	10
(1) 妊娠牛における安全性試験	11
(2) 子牛における安全性試験	11
(3) 臨床試験	12
3. その他	12
4. 再審査期間における安全性に関する研究報告	12
5. 再審査期間における承認後の副作用報告	12
III. 食品健康影響評価	12
・別紙：検査値等略称	14
・参照	14

〈審議の経緯〉

第1版：承認関係（参照 1～26）

2004年 7月 2日 農林水産大臣から製造承認に係る食品健康影響評価について要請（16消安第 2629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（厚生労働省発食安第 0702001号）、関係資料の接受

2004年 7月 8日 第53回食品安全委員会（要請事項説明）

2004年 7月 22日 第14回動物用医薬品専門調査会

2004年 7月 29日 第56回食品安全委員会（報告）

2004年 7月 29日から 8月 25日まで 国民からのご意見・情報の募集

2004年 9月 1日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2004年 9月 2日 第60回食品安全委員会

（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

2004年 9月 24日 製造承認

第2版：再審査関係（参照 26～38）

2010年 12月 21日 再審査申請

2012年 10月 9日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（24消安第 3309号）、関係資料の接受

2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 4月 1日 第469回食品安全委員会（審議）

（同日付で農林水産大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

第1版関係

（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

第2版関係

（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 冽子

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〉

第1版関係

(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 津田 洋幸

明石 博臣 寺本 昭二

江馬 眞 長尾 美奈子

大野 泰雄 中村 政幸

菅野 純 林 眞

嶋田 甚五郎 藤田 正一

鈴木 勝士

要 約

牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛 RS ウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研, キャトルウイン-6）について、動物用医薬品製造承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤は、それぞれ弱毒化された牛ヘルペスウイルス 1、牛パラインフルエンザウイルス 3、牛 RS ウイルス及び牛アデノウイルス（7 型）の 4 種の乾燥生ワクチン並びに不活化された牛ウイルス性下痢ウイルス 1 及び 2 の 2 種の液状不活化ワクチンを混合したワクチンである。弱毒化された 4 種のウイルスについては、牛への感染性を有する生ウイルスであるが、これらを原因ウイルスとする牛伝染性鼻気管炎、牛パラインフルエンザ、牛 RS ウイルス感染症及び牛アデノウイルス（7 型）感染症は牛を主要な宿主とする呼吸器等の疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、これまでにヒトに感染した事例が報告されておらず、ヒトへの病原性はないと判断される。牛ウイルス性下痢ウイルス 1 及び 2 は不活化されており、病原性を有しない。

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。

今般提出された再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中における本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられる。

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 (参照 1)

主剤として、乾燥生ワクチン及び液状不活化ワクチンのそれぞれ 1 バイアル(10 頭分)中に、表 1 に示すウイルス株及びウイルス量が含まれている。

表 1 主剤のウイルス株とウイルス量

ワクチンの種類	ウイルス株	ウイルス量 (TCID ₅₀)
乾燥生ワクチン (10 頭分)	豚精巢細胞培養弱毒牛ヘルペスウイルス 1 ¹ ・No.758-43 株* ¹	10 ^{5.0} 以上
	鶏胚細胞培養弱毒牛パラインフルエンザウ イルス 3 ¹ ・BN-CE 株* ¹	10 ^{6.0} 以上
	ハムスター肺由来 (HAL) 細胞培養弱毒牛 RS ウイルス・rs-52 株* ¹	10 ^{6.0} 以上
	山羊精巢細胞培養弱毒牛アデノウイルス (7 型)・TS-GT 型* ²	10 ^{4.0} 以上
液状不活化ワクチ ン (20 mL)	牛精巢細胞培養牛ウイルス性下痢ウイルス 1 ¹ ・Nose/T 株* ³	(不活化前ウイルス量) 10 ^{9.5} 以上
	牛精巢細胞培養牛ウイルス性下痢ウイルス 2 ¹ ・KZ-cp/T 株* ³	(不活化前ウイルス量) 10 ^{9.5} 以上

*¹: それぞれの培養細胞を用いて継代培養により弱毒化され、限界希釈法によるクローニングにより純化されたもの

*²: 牛腎培養細胞を用いて継代培養し限界希釈法によりクローニングしたものをさらに山羊精巢培養細胞を用いて継代培養し弱毒化されたもの

*³: 紫外線照射により不活化されている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、牛伝染性鼻気管炎、牛ウイルス性下痢-粘膜病、牛パラインフルエンザ、牛 RS ウイルス感染症及び牛アデノウイルス (7 型) 感染症の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

乾燥生ワクチンに液状不活化ワクチンを加えて溶解し、その 2 mL を牛の筋肉内に注射する。また、追加免疫用として使用する場合には、半年から 1 年毎に 2 mL を筋肉内に注射する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤の乾燥生ワクチン 1 バイアル (10 頭分) 中に安定剤としてラクトース水和物が 100.0 mg、ポリビニルピロリドン K-90 が 3.0 mg、スクロースが 50.0 mg 及びダイズ製ペプトンが 20.0 mg 使用されている。

¹ 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」、「牛パラインフルエンザ 3 型ウイルス」、「牛ウイルス性下痢-粘膜病ウイルス 1 型」及び「牛ウイルス性下痢-粘膜病ウイルス 2 型」と記載されているが、本評価書では現在一般的に用いられている名称で表記した。

5. 使用目的及び使用状況

本製剤は、それぞれ弱毒化された牛ヘルペスウイルス 1 (*bovine herpesvirus 1*; BHV-1)、牛パラインフルエンザウイルス 3 (*bovine parainfluenza virus 3* BPIV-3)、牛 RS ウイルス (*bovine respiratory syncytial virus*; BRSV)、牛アデノウイルス (7 型) (*bovine adenovirus 7*; BAdV-7) の 4 種の乾燥生ワクチンと、紫外線で不活化した牛ウイルス性下痢ウイルス 1 (*bovine viral diarrhea virus 1*; BVDV-1) 及び 2 (BVDV-2) を混合した、6 種混合ワクチンである。(参照 1)

本製剤の対象疾病である牛伝染性鼻気管炎、牛ウイルス性下痢—粘膜病、牛パラインフルエンザ、牛 RS ウイルス感染症及び牛アデノウイルス (7 型) 感染症はそれぞれ呼吸器症状や下痢等を主徴とする感染症でいずれも世界各地で発生が認められる。各感染症の概要について表 2 に示した。(参照 3~5、26~30)

表 2 対象疾病の概要

疾病名	概要
牛伝染性鼻気管炎 (Infectious bovine rhinotracheitis)	原因ウイルスは BHV-1 である。ヘルペスウイルスは全ての脊椎動物や、昆虫からも分離され、糖タンパク質及び脂質から成るエンベロープ ² 、テグメント ³ 及びキャプシド ⁴ を持ち、直鎖 2 本鎖 DNA をゲノムに有する。BHV-1 はアルファヘルペスウイルス亜科に属し、感染によって高熱、元気消失、食欲不振、流涙、流涎等を示し、妊娠牛では流産が見られることがある。病態は呼吸器型の他、生殖器型等多様により、上部気道に感染した場合本病となるが、外陰膣部に感染すれば牛伝染性膿疱性外陰膣炎となる。ヘルペスウイルスの特徴として潜伏感染を起こすので清浄化は非常に困難であるとされる。日本でも全国的に発生が見られ、届出伝染病に指定されている。
牛ウイルス性下痢—粘膜病 (Bovine viral diarrhea-mucosal disease)	原因ウイルスは BVDV である。ペスチウイルス属に属し、同属に豚コレラウイルスがある。糖タンパク質から成るエンベロープ及びキャプシドを持ち、プラス 1 本鎖 RNA をゲノムに有する。細胞変性効果 (CPE) を示すウイルス及び示さない (NCPE) ウイルスの存在が知られている。感染によって軽度の発熱、下痢等の症状を示すこともあるが不顕感染で終わることが多い。感染牛からは NCPE ウイルスが検出される。一方、妊娠牛に感染すると妊娠の時期によって胎児奇形や流産を起こすことがあり、中には免疫寛容 ⁵ となった牛が出産される場合がある。免疫寛容となった牛はウイルスを保持し、継続的に排泄することからウイルスの伝播に重要視されており、粘膜病の発生リ

² ウイルス粒子の最も外側に存在する構造。脂質二重膜でウイルスに特異的なタンパク質がその上に存在している。エンベロープのないウイルスもある。

³ エンベロープとキャプシドの間に存在する構造をいう。

⁴ ウイルスゲノムを包み保護しているタンパク質の殻

⁵ 免疫系が、ある生体を攻撃しない状態。この場合 BVDV を攻撃しなくなった状態となった牛

	<p>スク群としても知られている。粘膜病は6か月～2歳の牛でよく発生し、致死性である。粘膜病感染牛からはCPEウイルスも分離される。1990年頃、北米で流行した出血性で、致死性の高い疾病の原因ウイルスとして同定されたBVDVは従前のウイルスと血清学的及び遺伝学的に異なっていたことからBVDV-2と呼ばれている。日本では全国的に分布しており、届出伝染病に指定されている。</p>
<p>牛パラインフルエンザ (Bovine parainfluenza)</p>	<p>原因ウイルスはBPIV-3である。パラミクソウイルス科のレスピロウイルス属に属し、ヒトパラインフルエンザウイルス1及び3は同属である。赤血球凝集活性及びノイラミニダーゼ活性を有する(HN)タンパク質及び膜融合(F)タンパク質を有するエンベロープを持ち、マイナス1本鎖RNAをゲノムに有する。感染によって発熱、発咳、鼻汁等の呼吸器症状を示すが、多くは軽症である。通常、BRSV、BAdV、BHV-1、BVDV等との混合感染が多く、さらに細菌等の二次感染により重症化する場合もある。長距離輸送等が誘引となることから輸送熱とも呼ばれる。日本では全国的に年間を通して発生が見られる。</p>
<p>牛RSウイルス感染症 (Bovine respiratory syncytial virus infection)</p>	<p>原因ウイルスはBRSVである。パラミクソウイルス科のニューモウイルス属に属し、ヒトRSウイルスと抗原的に関連がある。レスピロウイルス属と異なり、エンベロープを構成する糖タンパク質にパラインフルエンザウイルスと同様にFタンパク質を持つが、HNタンパク質に相当するものとしては、赤血球凝集やノイラミニダーゼ活性のないGタンパク質を持ち、ゲノムはマイナス1本鎖RNAである。感染によって発熱、発咳、鼻汁等の呼吸器症状を示す。通常、BPIV、BAdV等との混合感染が多く、細菌等の二次感染を受けることもある。日本では年間を通して散発的に発生が見られる。</p>
<p>牛アデノウイルス(7型)感染症 (Bovine adenovirus infection)</p>	<p>原因ウイルスはBAdV-7である。アデノウイルス科のマストアデノウイルス属に属するが、アデノウイルスは11の型に分類されており、一部(4-8型)をアトアデノウイルス属に分類することも提唱されている。正20面体粒子でエンベロープはなく、キャプシドは252個のキャプソメア⁶から成る。ゲノムは直鎖状2本鎖DNAである。感染によって、症状や程度は型によって多少異なるが、発熱、発咳、鼻漏、下痢等の呼吸器症状、消化器症状のいずれか又は合併症を呈する。日本で分離された7型(袋井株)は最も強い症状を示す。アデノウイルスの特徴として、症状が消失しても長期間にわたって糞便中にウイルスが排泄され感染源となる。我が国では全国的に年間を通して発生している。</p>

既存の牛ウイルス性下痢-粘膜病生ワクチンは妊娠牛に接種すると胎児感染するこ

⁶ キャプシドのサブユニットが複数個重合した単位構造を称する。

とが証明されており、胎児に与える影響への懸念から妊娠牛に対する使用は禁忌となっている。また、BVDV は多様な抗原性を持つウイルスの集団であることが明らかとなっている。本製剤は、BVDV を不活化することにより妊娠牛にも使用可能とし、2 価とすることにより抗原的多様性にも対応でき、さらに、既承認の牛 5 種混合生ワクチンをベースとした混合ワクチンにすることにより呼吸器病等に関与する主要な複数の疾病の予防及びワクチン接種の省力化が図れるとして、開発されたものである。(参照 2)

本製剤は弱毒化された生ウイルス株を乾燥させたものを、不活化された BVDV 培養液を限外濾過で濃縮したもので溶解後、筋肉中に接種して使用される。これらのウイルス株は全て過去に国内で分離されたものに由来している。(参照 1)

本製剤は外国においては、承認も販売もされていないが、類似製剤として、BRSV、IBRV 及び BPIV-3 の 3 種の乾燥生ワクチン並びに不活化した BVDV を混合した 4 種混合ワクチンが米国で承認されている。また、日本においては、本製剤と同じウイルス株の IBRV、BPIV-3、BRSV 及び BAdV-7 とウイルス株が異なる BVDV を混合した 5 種混合生ワクチンが使用されている。(参照 2)

なお、本製剤は 2004 年 9 月に食品安全委員会において製造承認に係る食品健康影響評価が実施され、その後製造承認を受けた後、所定の期間 (6 年間⁷) が経過したため、再審査申請が行われたものである。(参照 34)

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、6～22、31～33)

本製剤について、ヒトに対する直接的な病原性等の検討は行われていない。

本製剤は弱毒生ワクチンと不活化ワクチンの混合ワクチンであり、生ワクチンは牛に対して感染力を有している。しかしながら、いずれのウイルスについても人獣共通感染症とする報告はない。なお、各ウイルスのヒトへの影響に関しては、次のような知見が得られている。

① BHV-1

牛が自然宿主であるが、生殖器炎を呈した豚、豚の死産胎児、呼吸器症状を呈した山羊、消化器症状を呈したミンク等からもウイルスの分離例がある。また、豚、羊、山羊、シカ等から抗体が検出されたとする報告がある。一方、馬、羊、豚、イヌ、サル、モルモット、ラット、マウス及び鶏胚での感染試験は不成功であったとする報告がある。(参照 6) なお、OIE ではヒトに対する病原性はないとしている。(参照 7)

ヒトヘルペスウイルス-1 (HSV-1) と BHV-1 にはいくつかの違いが認められている。ヘルペスウイルスの細胞への侵入にはウイルス側の Glycoprotein D (gD) と細胞側の受容体が必要とされており、ヒト細胞の受容体としては HveA、HveB 及び HveC が同定されている。BHV-1 は HveC に結合することが確認されたが、これは HSV と比較して弱いものであったとする報告がある。(参照 8) ただし、別の報告では結合力に差はな

⁷ 豚精巢細胞培養弱毒牛ヘルペスウイルス 1・No.758-43 株、鶏胚細胞培養弱毒牛パラインフルエンザウイルス 3・BN-CE 株、ハムスター肺由来 (HAL) 細胞培養弱毒牛 RS ウイルス・rs-52 株、山羊精巢細胞培養弱毒牛アデノウイルス (7 型)・TS-GT 型、不活化牛精巢細胞培養牛ウイルス性下痢ウイルス 1・Nose/T 株及び不活化牛精巢細胞培養牛ウイルス性下痢ウイルス 2・KZ-cp/T 株を主剤とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年間とされた。

く検出可能な相互作用と細胞への侵入は別の事象であるとするものもある。(参照 9) また、微小管認識、核内移行、細胞間輸送等に関与する HSV-1 のテグメントタンパク質である VP22 とその BHV-1 における homolog⁸である BVP22 の各種細胞内における挙動及び局在性には差が認められている。(参照 10) また、潜伏時に発現する転写物 LAT (HSV-1) と LR (BHV-1) を比較すると、LAT にはインターフェロンの抗ウイルス作用を阻害する RNA が含まれているのに対し、LR はそれを欠いている。HSV-1 はマウスに対し病原性であるのに対し BHV-1 は病原性を示さないが、これにインターフェロンが関与しているとする報告がある。(参照 11、12) これらの各事象が BHV-1 のヒトに対する種特異性に関与している可能性はあるが、ヒトに対して病原性を示さない理由は明確にされてはいない。

② BPIV-3

BPIV-3 については、ヒトパラインフルエンザ 3 ウイルス (HPIV-3) の生ワクチン開発の一環で、成人ボランティア 18 名に対する感染試験が実施されたが、いずれも明確な症状を示さなかったと報告されている。(参照 13) また、幼児、子供についても同様の報告がある。(参照 14) 種特異性の決定要因については HPIV-3 と BPIV-3 の核タンパク質やエンベロープタンパク質の遺伝子を組換えたウイルスをアカゲザルに感染させ、病原性を比較した報告がある。HPIV-3 の核タンパク質 (N) 又はリン酸化タンパク質 (P) の ORF⁹を BPIV-3 のもので組み換えたウイルスでは上部及び下部気道におけるウイルスの増殖が BPIV-3 と同様に抑制されたのに対し、ポリメラーゼタンパク質、マトリクスタンパク質、F タンパク質、HN タンパク質の ORF を組換えたウイルスの増殖の抑制具合は低かった。このことから、霊長類における BPIV-3 の増殖抑制には複数の要素が関与するものの、N、P が主要な因子であることが示唆されている。(参照 15、16)

③ BRSV

BRSV はヒト RS ウイルス (HRSV) に対して感受性であるチンパンジーにおいてウイルスの増殖が抑制されるとする報告がある。また、BRSV のゲノムを HRSV のエンベロープタンパク質 (F 及び G タンパク質) をコードする RNA で組換えたウイルスは、ヒト培養細胞において中程度の増殖を示し、牛培養細胞において BRSV と同様の増殖を示し、チンパンジーの気道においても BRSV と比較してやや増殖がよいが、HRSV と比べると著しく劣るという報告がある。(参照 17) したがって、F 及び G タンパク質は、BRSV の宿主域の決定に係わるが、それだけでは十分ではないと考えられる。一方、BRSV を HRSV の Nonstructural Protein (NS タンパク質) をコードする RNA で組換えたウイルス (rBRSV) は牛 IFN 産生能を持つ MDBK 細胞や Klu 細胞で増殖が抑制されたのに対し、IFN 産生能を持たない Vero 細胞やヒト IFN 産生能を有する HEp-2 細胞では BRSV と同様に増殖し、さらにこれらの細胞に IFN- α を細胞外から与えると

⁸ 相同物

⁹ オープンリーディングフレーム。塩基配列の並びにおいて、遺伝暗号の開始コドンと終止コドンに挟まれている部分を言う。長い ORF は通常タンパク質をコードしていると考えられる。

rBRSV は Vero 細胞では BRSV と同様に増殖したのに対し、MDBK 細胞では BRSV に比べて増殖が抑制され、HEp-2 細胞では BRSV の増殖が rBRSV と比べて抑制されたとする報告がある。これらのことから、NS タンパク質が宿主域の決定に関与していることが示唆されている。(参照 18)

④ BAdV-7

アデノウイルスはほ乳類や鳥類において広範に存在が確認されているが、一般に 1 又は 2~3 のごく近縁の種に特異的に感染するとされる。(参照 19) 動物のアデノウイルスはヒト細胞に侵入はするが増殖はせず、そのため病原性を示さない。この性質を利用して、一過的に目的遺伝子を細胞内で発現させることができる遺伝子治療のベクターとして動物のアデノウイルスを利用しようとする研究が行われている。牛では BAdV-3 等で研究が進んでいる。(参照 20)

⑤ BVDV

BVDV は牛の他、羊やシカ等の野生の反すう動物に感染するが、ヒトには病原性を示さないとされている。(参照 21、22) また、本製剤に含有される BVDV は紫外線照射により不活化されており、感染力を有していない。(参照 1)

本製剤に使用されている添加剤のうち、乾燥生ワクチンの安定剤として使用されているラクトース水和物及びスクロースは、医薬品添加物として使用されている。(参照 1、31) ポリビニルピロリドン K-90 は、ポリビニルピロリドン¹⁰ (以下「PVP」という。)の商品名で、医薬品添加物として使用されているほか、海外では食品添加物として使用されている。(参照 1、32~37) ダイズ製ペプトンは脱脂大豆を豚臓又は植物由来酵素で消化し、精製後乾燥したものである。(参照 1)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、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

本製剤は既存の 5 種混合生ワクチンをベースとしている。異なる点は、5 種混合が BVDV についても弱毒ウイルス株を用いているのに対し、本製剤は 2 種の BVDV 株(いずれも 5 種混合とは異なる株)を用い、かつこれが不活化されている点である。他の 4 種の弱毒ウイルスについては同一のものが使用されている。

本製剤の牛における安全性試験としては、妊娠牛及び子牛への投与試験が実施されており、臨床症状や血液検査等の各種パラメータの他、接種部位の局所反応についても観

¹⁰ PVP の不純物として含有されるヒドラジンは、成分及び分量に基づく本製剤の PVP の含有量及び PVP におけるヒドラジンの規格値 (1 ppm 以下) から算出すると、本製剤での含有量は牛 1 頭当たり 0.3 ng 以下と非常に微量であることが確認されている。また、ヒドラジンは、投与された動物の体内で速やかに代謝され消失することが知られている。(参照 1、36、37) これらのことから、本製剤におけるヒトへのヒトラジンの暴露は無視できると考えられる。

察されている。

(1) 妊娠牛における安全性試験 (参照 23)

妊娠 6 か月の牛 (3 頭/群) に 2 か月間隔で本製剤の試作ワクチンを 2 回接種 (対照群 : 無接種、常用量 : 2 mL、10 倍量 : 20 mL) した。2 回目接種後に自然分娩させ、母牛及び胎児に対する安全性を検討した。母牛に対しては臨床症状 (接種部位を含む) 観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、抗体価測定、妊娠期間及び分娩状況の観察並びに泌乳量測定を実施した。新生子牛については臨床症状 (接種部位を含む) 観察、体重測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び抗体価測定を実施した。

臨床症状では 10 倍量接種群の接種 2 日後に体温の上昇が認められた。10 倍量接種群の 1 頭で 2 回目接種 24 日以後に食欲低下、発熱、呼吸速迫等が認められ、この個体では同時に貧血、白血球減少、リンパ球増加、血小板数の増加も認められた。これは発症時期から分娩の負荷に起因するもので、ワクチン接種に関与するものではないと考えられた。他に特に異常は認められなかった。また、接種部位にも熱感、腫脹、硬結等の変化は認められなかった。

分娩状況について、10 倍量接種群の 1 頭で胎児の異常胎勢による難産に伴う胎児の死亡が認められたが、これは難産となりやすい胎勢として一般的に認められる変化であり、偶発的なものと考えられた。

体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、抗体測定、妊娠期間及び泌乳量については、特にワクチン接種に起因する異常は認められなかった。

新生子牛については各検査項目に投与に起因した異常は認められなかった。

(2) 子牛における安全性試験 (参照 23)

子牛 (3 か月齢、3 頭/群) に 2 か月間隔で本製剤の試作ワクチンを 2 回接種 (対照群 : 無接種、常用量 : 2 mL、10 倍量 : 20 mL) した。臨床症状 (接種部位を含む) 観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を観察した。各項目の測定及び観察は 2 回接種 14 日後まで実施した。

臨床症状では 10 倍量接種群で 1 頭に 1 回目接種 3~6 日後に軟便が認められ、10 倍量接種群の 2 回目接種 15 分後から 1 頭に起立不安定、元気消失、流涎及び呼吸速迫が認められたが、これは 2 回目接種 4 時間後までには回復した。また、10 倍量接種群で 2 回とも接種 2~4 日後に軽度の体温上昇が認められた。

体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び剖検では投与に起因した異常は認められなかった。

接種部位における変化については、2 回目の接種において常用量接種群の 1 頭で接種 2 日後に、10 倍量接種群の 3 頭で接種 2~5 日後の間に 1 ないし 3 頭で軽度な腫脹が認められた。剖検では、10 倍量接種群の 1 頭で 2 回目の接種部位に淡黄色部が認められ、この部位の病理組織学的検査では中程度の肉芽腫が認められた。その他、常用量接種群の 1 頭で 2 回目接種部位に、10 倍量接種群の 1 頭で 1 回目接種部位に軽度な細胞浸潤

が認められた。

なお、試験期間中に常用量接種群の1頭が膀胱炎で死亡したが、これはワクチン接種に起因するものではないとされている。

(3) 臨床試験 (参照 24)

国内の農場(2か所)で子牛(黒毛和種、50頭)及び妊娠牛(ホルスタイン種、50頭)を用いて牛に対する臨床試験が行われた。いずれも臨床試験実施中に対象疾病の流行は認められず、対照群の抗体の陽転又は上昇も認められなかった。また、特にワクチンの接種に起因する臨床異常や肉眼的に確認できる局所反応は認められなかった。なお、この試験はGCP対応で実施された。

3. その他 (参照 1、25)

各弱毒ウイルスの性状、細菌、マイコプラズマ、他のウイルス等の混入否定試験、安全試験等が、規格として設定されており、試作ワクチンにつき、それぞれ試験が行われ問題のないことが確認された。さらに、これらについては製造方法の中に規定されている。

4. 再審査期間における安全性に関する研究報告 (参照 38)

調査期間(2004年9月～2010年9月)中に、MEDLINEを含むデータベース検索等の結果、安全性に関する報告は認められなかった。

5. 再審査期間における承認後の副作用報告 (参照 38)

牛に対する安全性について、調査期間(2004年9月～2010年9月)中に延べ13施設、計367頭について、本製剤接種2週間後に一般臨床症状(元気・食欲の減退、呼吸器症状、発熱、下痢、アレルギー様反応の有無及び程度)及び接種局所(接種局所の腫脹及び硬結の有無及び程度)の観察調査が実施され、接種に起因する異常は認められなかった。

また、副作用報告調査で1例の死亡が確認されたが、本製剤承認後6年間の副作用の発現率は0.0001%以下と極めて低かった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤は日本国内で分離されたウイルス株を弱毒化又は不活化したものである。BHV-1、BPIV-3、BRSV及びBAdV-7は弱毒化ウイルスであり、牛への感染性を有する生ウイルスであるが、これらを原因ウイルスとする牛伝染性鼻気管炎、牛パラインフルエンザ、牛RSウイルス感染症及び牛アデノウイルス(7型)感染症は牛を主要な宿主とする呼吸器等の疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、これまでにヒトに感染した事例も報告されておらず、ヒトへの病原性はないと判断される。牛ウイルス性下痢ウイルス1及び2は不活化されており、病原性を有しない。

本製剤はアジュバントを含有しておらず、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。

今般提出された再審査に係る資料の範囲において、承認時から再審査期間中における本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられた。

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	名称
CPE	細胞変性効果
GCP	動物用医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年農林水産省令第 75 号）
IFN	インターフェロン
OIE	国際獣疫事務局
ORF	オープンリーディングフレーム
TCID ₅₀	50%組織培養感染量

〈参照〉

1. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 “京都微研,,キャトルウィーン-6（未公表）
2. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 “京都微研,,キャトルウィーン-6 添付資料：資料 1 起源又は開発の経緯に関する資料（未公表）
3. 獣医感染症カラーアトラス, 見上彪, 丸山務監修. 文永堂出版, 1999 年
4. 獣医微生物学, 見上彪監修, 文永堂出版, 1995 年
5. 獣医学大事典, 獣医学大辞典編集委員会編, チクサン出版社, 1989 年
6. 新編獣医微生物学, 梁川良, 笹原二郎, 坂崎利一, 浪岡茂郎, 清水悠紀臣, 井沢久夫ら編. 株式会社養賢堂, 1989 年
7. OIE: “Infectious Bovine Rhinotracheitis/Infecious Pustular Vulvovaginitis.” Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 2011
8. Connolly SA, Whitbeck JJ, Rux AH, Krummenacher C, van Drunen Littel-van den Hurk S, Cohen GH et al: Glycoprotein D Homologs in herpes simplex virus type 1, pseudorabies virus, and bovine herpes virus type 1 bind directly to human HveC(nectin-1) with different affinities. *Virology*, 2001; 280(1):7-18
9. Campadelli-Fiume G, Cocchi F, Menotti L, Lopez M: The novel receptors that mediate the entry of herpes simplex viruses and animal alpha herpesviruses into cells. *Rev Med Virol*, 2000; 10(5): 305-319
10. Harms JS, Ren X, Oliveira SC, Splitter GA: Distinction between Bovine Herpesvirus 1 and Herpes Simplex Virus Type 1 VP22 Tegument Protein Subcellular Associations. *J Virol*, 2000; 74(7): 3301-3312
11. Jones C: Herpes Simplex Virus Type 1 and Bovine Herpesvirus 1 Latency. *Clin Microbiol Rev*, 2003; 16(1): 79-95
12. Abril C, Engels M, Liman A, Hilbe M, Albini S, Franchini M et al: Both Viral and Host Factors Contribute to Neurovirulence of Bovine Herpesviruses 1 and 5 in Interferon Receptor - Deficient Mice. *J Virol*, 2004; 78(7): 3644-3653
13. Clements ML, Belshe RB, King J, Newman F, Westblom TU, Tierney EL et al:

- Evaluation of Bovine, Cold-Adapted Human, and Wild-Type Human Parainfluenza Type 3 Virus in Adult Volunteers and in Chimpanzees. *J Clin Microbiol*, 1991; 29(6): 1175-1182
14. Lee MS, Greenberg DP, Yeh SH, Yogev R, Reisinger KS, Ward JI, et al.: Antibody Responses to Bovine Parainfluenza Virus Type 3 (PIV3) Vaccination and Human PIV3 Infection in Young Infants. *J Infect. Dis*, 2001; 184: 909-913
 15. Bailly JE, McAuliffe JM, Durbin AP, Elkins WR, Collins PL, Murphy BR: A Recombinant Human Parainfluenza Virus Type 3 (PIV3) in Which the Nucleocapsid N Protein Has Been Replaced by That of Bovine PIV3 Is Attenuated in Primates. *J Virol*, 2000; 74(7): 3188-3195
 16. Skiadopoulos MH, Schmidt AC, Riggs JM, Surman SR, Elkins WR, St Claire M, et al: Determinants of the Host Range Restriction of Replication of Bovine Parainfluenza Virus Type 3 in Rhesus Monkeys Are Polygenic. *J Virol*, 2003; 77(2): 1141-1148
 17. Buchholz UJ, Granzow H, Schuldt K, Whitehead SS, Murphy BR, Collins PL: Chimeric Bovine Respiratory Syncytial Virus with Glycoprotein Gene Substitutions from Human Respiratory Syncytial Virus (HRSV): Effects on Host Range and Evaluation as a Live-Attenuated HRSV Vaccine. *J Virol*, 2000; 74(3): 1187-1199
 18. Bossert B, Conzelmann KK: Respiratory Syncytial Virus (RSV) Nonstructural (NS) Proteins as Host Range Determinants: a Chimeric Bovine RSV with NS Genes from Human RSV Is Attenuated in Interferon-Competent Bovine Cells. *J Virol*, 2002; 76(9): 4287-4293
 19. 微生物学・分子生物学辞典. 太田次郎監訳, 朝倉書店, 1997年
 20. Reddy PS, Idamakanti N, Chen Y, Whale T, Babiuk LA, Mehtali M, et al: Replication - Defective Bovine Adenovirus Type 3 as an Expression Vector. *J Virol*, 1999; 73(11): 9137-9144
 21. Ontario Ministry Agriculture and Food (CANADA): Bovine Viral Diarrhea
 22. OIE: "Bovine Viral Diarrhoea" Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 2011
 23. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書“京都微研”キャトルウィーン-6 添付資料: 資料7 安全性に関する資料 (未公表)
 24. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書“京都微研”キャトルウィーン-6 添付資料: 資料12 臨床試験に関する資料 (未公表)
 25. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書“京都微研”キャトルウィーン-6 添付資料: 資料2 物理的、化学的試験 (未公表)
 26. 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, p94-95
 27. 田島誉士. “牛ウイルス性下痢・粘膜病”, 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, p95-96

28. 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, p106
29. 明石博臣. “牛RSウイルス病”, 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, p101-102
30. 大橋和彦. “アデノウイルス病”, 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, p102-103
31. ジェイドルフ製薬株式会社. “ソルドール顆粒8%”添付文書情報, 2009年
32. マイラン製薬株式会社. “ベクタン錠50mg ベクタンカプセル100mg”添付文書情報, 2008年
33. 厚生労働省. 第16改正日本薬局方, 2011年
34. 医薬品添付文書. “L-グルタミン顆粒「ヒシヤマ」”, 2007年7月改訂(第4版)
35. JECFA: “Polyvinylpyrrolidone”, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 21. Cambridge University Press, Annex 4, 1987, nos 626 on INCHEM.
36. JECFA: “Carbadox”. Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food Nutrition Paper 41/15, 2003
37. JECFA: “Carbadox”. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 27, 1991
38. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書“京都微研, キャトルウイン-6 添付資料: 添付資料3 効能、効果又は性能及び安全性についての調査資料(未公表)