

## 動物用医薬品

動物用生物学的製剤

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

# ボベラ®

### 【本剤の説明又は製造方法】

本剤は、 $N^{pro}$ 及び $E^{ms}$ 遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス1型ddBVD Tub 1株及び $N^{pro}$ 及び $E^{ms}$ 遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス2型ddBVD Tub 2株を、2006 MDBK細胞で増殖させて得たウイルス液に安定剤及び生理食塩水を加え凍結乾燥した乾燥ワクチンと、溶解用液であるリン酸緩衝生理食塩水からなる。

### 【成分及び分量】

乾燥ワクチン1頭分中

成分	分量	
主剤	$N^{pro}$ 及び $E^{ms}$ 遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス1型ddBVD Tub 1株 (シード) $N^{pro}$ 及び $E^{ms}$ 遺伝子欠損牛ウイルス性下痢ウイルス2型ddBVD Tub 2株 (シード)	$10^{4\sim 10^6}$ TCID <sub>50</sub>
安定剤	スクロース	1.69~4.69mg
安定剤	ゼラチン	0.45~1.25mg
溶剤	生理食塩水	残量

溶解用液1頭分中

成分	分量	
主剤	リン酸緩衝生理食塩水	2mL

### 【効能又は効果】

牛ウイルス性下痢ウイルス感染による臨床症状の軽減及び白血球減少の抑制並びに胎子への垂直感染の防止

### 【用法及び用量】

乾燥ワクチンに添付の溶解用液を加えて溶解し、その2 mLを3ヵ月齢以上の牛の筋肉内に注射する。1年後に再注射することが推奨される。

### 【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、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- 本剤は、効能・効果において定められた目的以外の使用を行った場合は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に違反するため、必ず効能・効果にお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・用量以外の投与を行った場合には、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に違反するため、必ず定められた用法・用量で使用すること。

(使用者に対する注意)

- 事故防止のため、作業時には防護メガネ、マスク、手袋等を着用すること。
- 作業後は、石けん等で手をよく洗うこと。

(牛に関する注意)

- 対象牛が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質等を考慮し、注射の適否の判断を慎重に行うこと。
- 元気・食欲不振、発熱、下痢、重度の皮膚疾患など臨床異常が認められるもの。
- 疾病の治療を継続中のもの又は治療後がないもの。
- 明らかな栄養障害があるもの。
- 注射部位は消毒し、注射時には注射針が血管に入っていないことを確認してから注射すること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- 外観又は内容に異常を認められたものは使用しないこと。
- 使用期限が過ぎたものは使用しないこと。
- 本剤には他の薬剤(ワクチン)を加えて使用しないこと。
- 使用時よく振り混ぜて均一とすること。
- 溶解後は速やかに使用すること。使い残りのワクチンは、雑菌の混入や効力低下のおそれがあるので、使用しないこと。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 直射日光、加温又は凍結は品質に影響を与えるので、避けること。
- 使い残りのワクチン及び使用済み容器は、消毒又は滅菌後に地方公共団体条例等に従い処分若しくは感染性廃棄物として処分すること。
- 使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は、産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること。

#### 2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- 誤って人に注射した場合は、患部の消毒等適切な処置をとること。誤って注射された者は、必要があれば本使用説明書を持参し、受傷について医師の診察を受けること。

### 本ワクチン成分の特徴

微生物名	抗原		アジュバント	
	人獣共通感染症の当否	微生物の生・死	有無	種類
牛ウイルス性下痢ウイルス1型	否	生	無	-
牛ウイルス性下痢ウイルス2型	否	生	無	-

本ワクチン株は、人に対する病原性はない。

- 開封時にアルミキャップの切断面で手指を切るおそれがあるので、注意すること。
- 乾燥ワクチン瓶内は、真空になっており破裂するおそれがあるので、強い衝撃を与えないこと。  
(牛に関する注意)
- 本剤の注射後、激しい運動は避けること。
- 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)

#### ① 警告

対象牛が次のいずれかに該当すると認められた場合は注射しないこと。

- 重篤な疾病を認めたもの。
- 過去にワクチン注射によりアナフィラキシー等の副反応を呈したことがあるもの。

#### ② 対象動物の使用制限等

繁殖用雄牛に対する安全性及び有効性は確認されていないため、使用しないこと。

#### ③ 重要な基本的注意

- 本剤を初回注射する雌牛においては、胎子の垂直感染を防止するために人工授精もしくは交配の少なくとも3週間前には注射する必要がある。特に一斉注射の際は注意すること。
- 牛ウイルス性下痢の流行している牛群に新たに牛を導入する場合は、導入3週間前には本剤を注射すること。
- 牛ウイルス性下痢の清浄化の基本は持続感染牛の摘発淘汰である。持続感染の確定診断には少なくとも3週間隔の2回の検査が必要である。

#### ④ 副反応

- 本剤注射後、まれにアナフィラキシー型反応が認められることがある(0.01%未満)。

#### ⑤ その他の注意

- 本剤は泌乳期間に注射することができるが、泌乳中の乳牛を用いた試験では、注射後最大23日まで低力価(10 TCID<sub>50</sub>/mL未満)のワクチン株が乳汁中に排泄された。なお、ワクチン株を含む乳汁を子牛に与えた場合でも子牛の抗体が陽転することはない。
- 製造用株に関する情報:本剤に含まれる牛ウイルス性下痢ウイルスの親株の遺伝子配列情報については国際塩基配列データベース(DDBJ、EMBL-Bank及びGenBank)に登録されている(アクセッション番号:EF101530及びAF502399)。

### 【薬理学的情報等】

(薬効薬理)

薬効薬理試験

3ヵ月齢の子牛(10頭/群)の攻撃試験:

$10^3$  TCID<sub>50</sub>/doseもしくは $10^4$  TCID<sub>50</sub>/doseのボベラで免疫して、その3週後にBVDV-1及びBVDV-2病原性株で経鼻的に攻撃したところ、陰性対照群が発熱・白血球減少を示したのに対して、 $10^4$ 群ではいずれも抑制した。

妊娠牛(25頭/群)の攻撃試験:

$10^3$  TCID<sub>50</sub>/doseもしくは $10^4$  TCID<sub>50</sub>/doseのボベラで妊娠前の雌牛を免疫して、その12ヵ月後に11-15頭をBVDV-1及びBVDV-2病原性株で経鼻的に攻撃(攻撃時に妊娠60~90日になるようにAI)し、その後胎子組織(脾臓、胸腺、小脳、パイエル板)からウイルス分離を試みた。その結果、陰性対照群の胎子はすべて攻撃株に垂直感染していたが、ボベラ投与群( $10^3$  TCID<sub>50</sub>/doseもしくは $10^4$  TCID<sub>50</sub>/dose)では胎子への感染は起こらなかった。

### 【最終有効年月】

外箱及びラベルに表示

### 【包装】

5頭分(10mL溶解用液付)

25頭分(50mL溶解用液付)

### 【製品情報お問い合わせ先】

ペーリンガー・インゲルハイム アニマルヘルス ジャパン株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2-1-1

TEL:03-6417-2800

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、傷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症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に必要で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(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。

# MAKE BVD HISTORY

## BVDコントロールの新時代が始まる

# ボベラ® BOVELA

動物用医薬品 劇薬 要指示 指定

牛ウイルス性下痢ウイルス

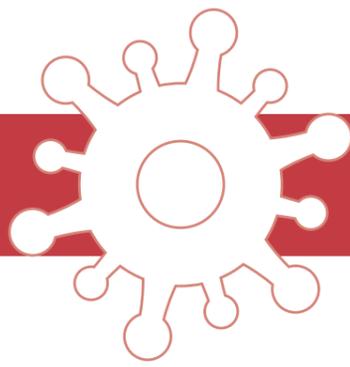
( $N^{pro}$ 及び $E^{ms}$ 遺伝子欠損1型・2型)生ワクチン



ペーリンガー・インゲルハイム  
アニマルヘルス ジャパン(株)  
東京都品川区大崎2-1-1

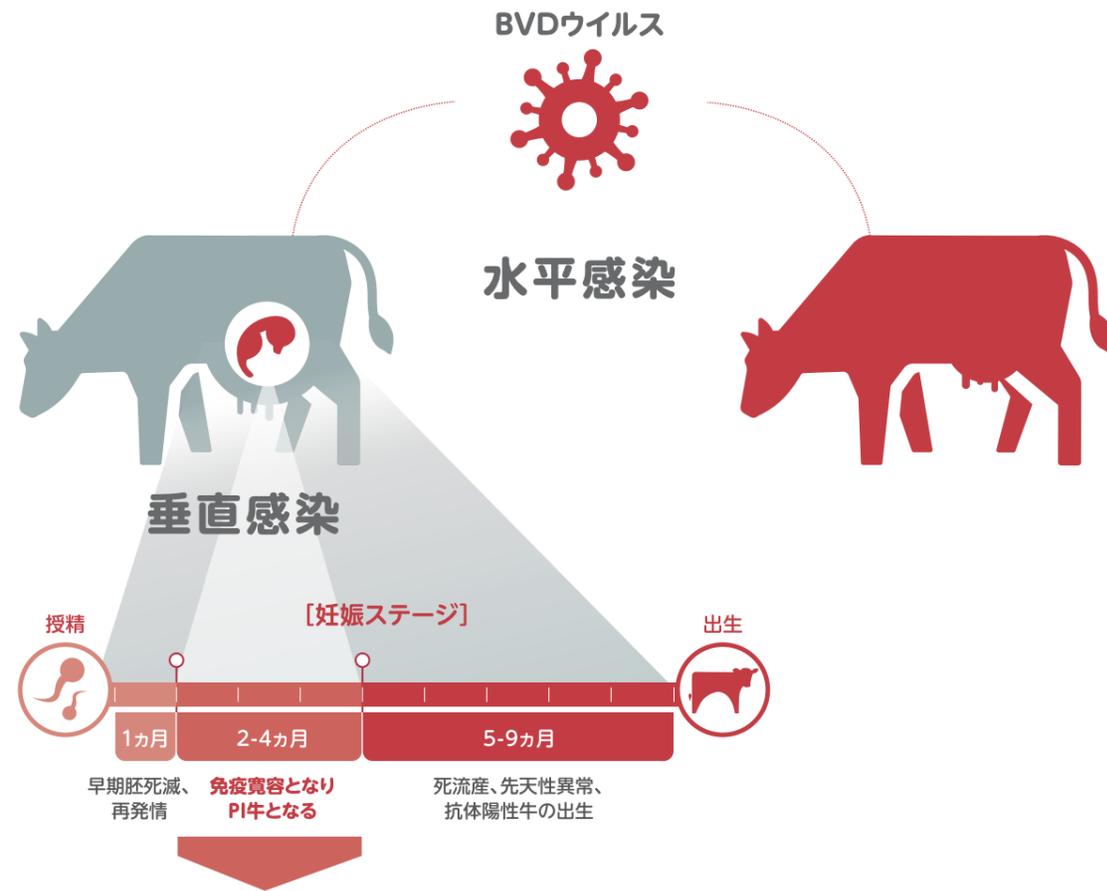


日本全薬工業株式会社  
福島県郡山市安積町笹川字平ノ上1-1



# 牛ウイルス性下痢 (BVD) とは

病因	BVDウイルス(フラビウイルス科ペステチウイルス属)	
分布	世界中で発生があり、日本では1967年に初めて分離	
病態	急性感染	一過性の感染でウイルス血症は2-3週間持続する 子牛~成牛で発熱、呼吸器症状、下痢、繁殖障害、泌乳量低下、免疫抑制に伴う二次感染など多様な病態を引き起こす
	持続感染	妊娠牛が妊娠30-120日前後で感染すると胎子が持続感染(PI)牛となり、生涯にわたり多量のウイルスを保持・排泄する 発育不良、下痢、呼吸器症状などを特徴とするが、無症状の場合も多い



**!** PI牛は最も重要な感染源であり、BVDの基盤

PI牛の最大の問題は健康な牛にまぎれて牛群内に潜み、生涯にわたり大量のウイルスを排泄し続けることで牛群全体の生産性を低下させること<sup>1)</sup>

## 経済的損失

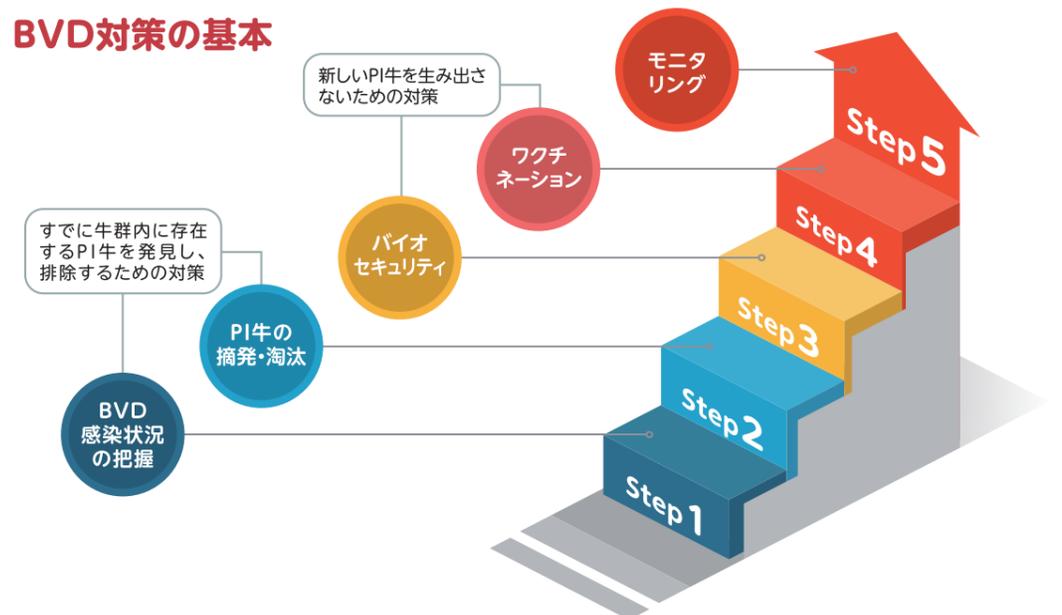
酪農場(搾乳牛100頭規模)でのBVD発生による1年間の生産性への影響を評価  
BVDにより異常産や二次感染が増加し、繁殖成績や乳量・乳質が低下<sup>2)</sup>

BVD発生	なし	あり
流産頭数(頭)	3	6~9
再授精(%)	51	53~55
子牛の治療頭数(頭)	10	30~40
乳量の減少(%)	0	-2.6~-7.4
体細胞数(千個/ml)	220	247~262
乳房炎(延べ件数)	44	52~57
胎盤停滞(件)	9	12~19

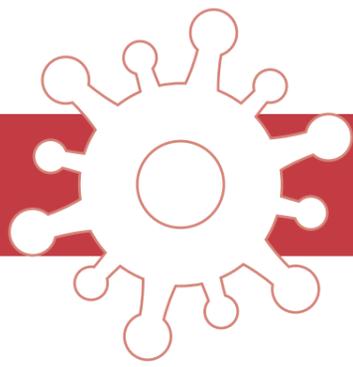
少なくとも繁殖牛1頭当たり **平均の損失額 8,560円/年<sup>3)</sup>**

<sup>2)</sup> Quantification of economic losses consecutive to infection of a dairy herd with bovine viral diarrhoea virus, Fourichon et al., Prev Vet Med (2005) 72:177-181  
<sup>3)</sup> Engaging veterinarians and farmers in eradicating bovine viral diarrhoea: a systematic review of economic impact, Yarnall et al., Vet Rec. (2017) 181:347-347

## BVD対策の基本



1) 牛ウイルス性下痢・粘膜炎, 公益社団法人 中央畜産会, 2017



# BVDワクチンにおけるイノベーション

1

PI牛を予防する確かな効果  
「胎子への垂直感染の防止」の承認取得

国内初!

2

妊娠牛にも安全に使用できる  
BVD生ワクチン

国内初!

3

年1回の全頭接種も可能  
現場の作業をシンプルに

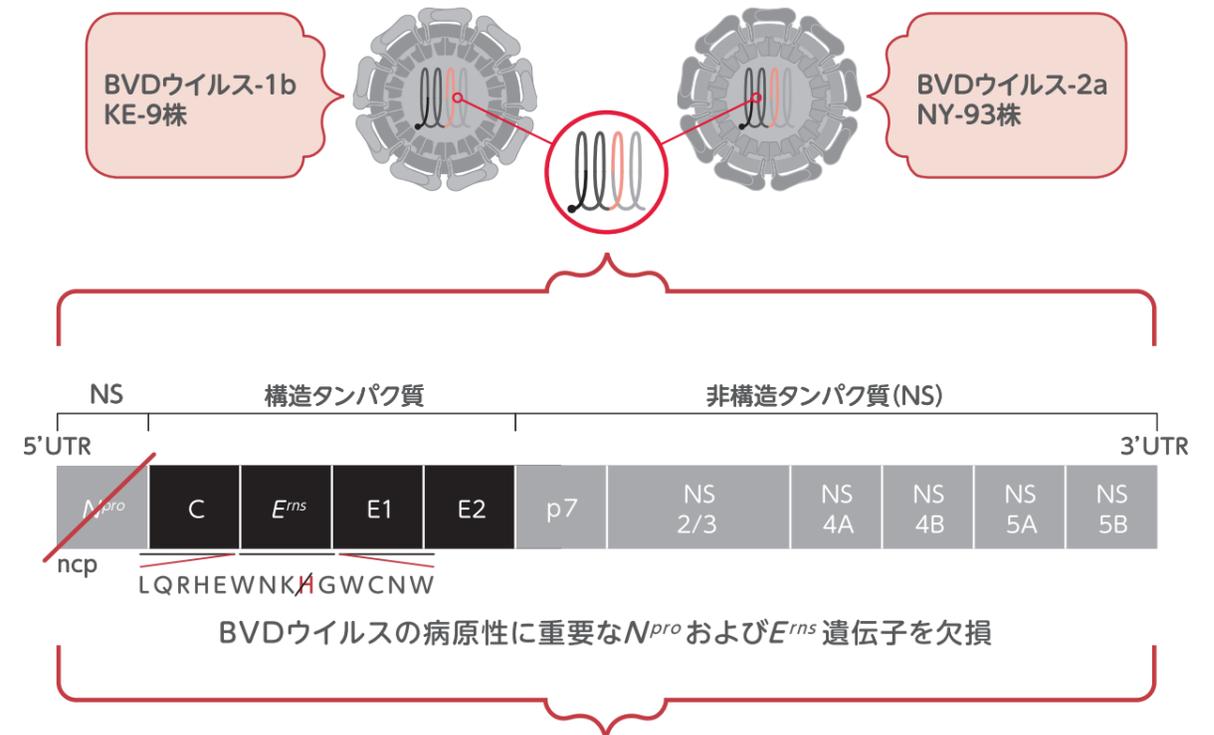
4

ワクチン抗原はBVDV-1b・2aで  
国内流行株の遺伝子亜型と一致<sup>4)</sup>

5

欧州のBVD清浄化に貢献した  
優れた実績

## 世界で初めて2重欠損株の作出に成功

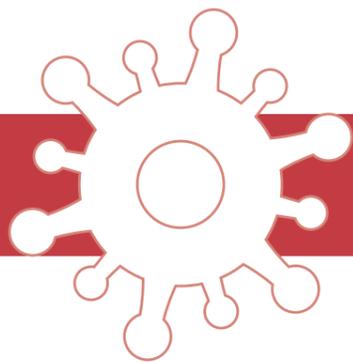


2重欠損技術\*により病原性遺伝子をピンポイントで欠損<sup>5)</sup>

- N<sup>pro</sup> および E<sup>ns</sup> 遺伝子の2重欠損によりウイルスを高度に弱毒化
- インターフェロン誘導の抑制(免疫抑制)が起こらないため、妊娠の有無にかかわらず安全に使用可能
- N<sup>pro</sup> および E<sup>ns</sup> 遺伝子以外の領域は保存されているため、強い免疫応答を引き起こす

4) Endemic infections of bovine viral diarrhoea virus genotypes 1b and 2a isolated from cattle in Japan between 2014 and 2020, Nishimori A et al., J Vet Med Sci. 84(2): 228-232, 2022

\*ペーリンガーインゲルハイム社特許取得済  
5) Bovine viral diarrhoea virus: prevention of persistent fetal infection by a combination of two mutations affecting E<sup>ns</sup> RNase and N<sup>pro</sup> protease, Meyers G, et al., J Virol. 2007 Apr;81(7):3327-38.



# 確かな有効性と安全性



ボベラ®の初回注射後、12ヵ月以上経過した妊娠60-90日\*の未経産牛を病原性BVDウイルス-1株またはBVDウイルス-2株で攻撃し、実験感染させました。

対照群として、BVDワクチン未接種の妊娠未経産牛に対しても同様にBVDウイルスで攻撃し、胎子の垂直感染率を評価しました。

\*PI牛がもっとも発生しやすい妊娠ステージ

BVDウイルス-1株による攻撃			BVDウイルス-2株による攻撃		
試験群	供試頭数	垂直感染率	試験群	供試頭数	垂直感染率
ボベラ群	26頭	0%	ボベラ群	29頭	0%
対照群	9頭	100%	対照群	9頭	100%

ボベラ®は病原性BVDウイルスによる胎子への垂直感染を**100%**防止しました

(承認申請資料)

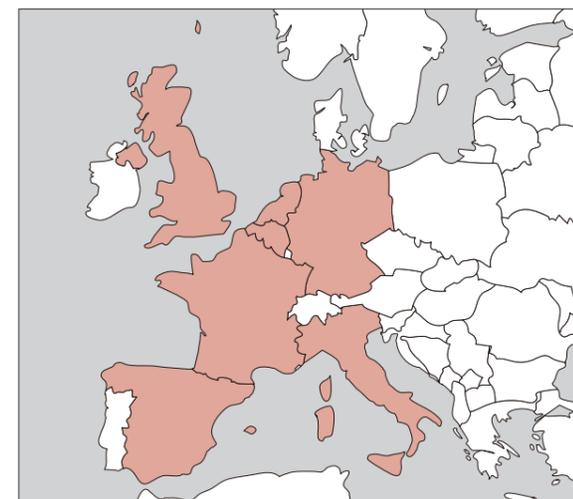
## 妊娠牛へのボベラ®の使用調査

欧州では2015年からボベラ®が使用されています。7カ国の獣医師を対象に、2018年の1年間に処方したボベラ®のドース数と妊娠牛への使用ドース数を調査しました。

獣医師(人)	612人
処方したボベラ®のドース数	1,169,746ドース
妊娠牛への使用ドース数	466,245ドース
<b>ボベラ®接種牛のうち妊娠牛の割合</b>	<b>40%</b>

### ●調査実施国

イギリス、ドイツ、フランス、スペイン、オランダ、ベルギー、イタリア



ボベラ®は妊娠牛に対しても多くの使用実績があります

(社内資料)