

## —日本で使用されている動物用ワクチン (XXM)— 新たに承認されたワクチンの概説

### 1 豚増殖性腸炎生ワクチン

内山万利子<sup>†</sup> (農林水産省動物医薬品検査所)

#### 1 はじめに

豚増殖性腸炎は、偏性細胞内寄生性菌である *Lawsonia intracellularis* (以下, *L. intracellularis*) を原因菌とし、豚の腸管粘膜の過形成による肥厚を特徴とする疾病である [1]。

*L. intracellularis* はグラム陰性の弯曲又はS字状の桿菌であり、線毛や芽胞は見られず腸管細胞内では細胞質内に局在する。宿主は主に豚と考えられているが、ハムスターやモルモット等多くの動物種からの分離が報告されている [2]。本病はタール様血便を排泄し、貧血を伴い急性経過で死亡する増殖性出血性腸炎型、及び臨床所見の乏しい慢性の腸腺腫型に分けられ、前者は主に肥育中期から後期あるいは繁殖候補豚に、後者は離乳後肥育豚に発生する傾向にある。腸腺腫型は臨床症状が乏しく発育不良や食欲不振といった程度であるために蔓延化した場合発見が難しく、と畜検査において腸管病変を発見される場合が多い [3]。本病の診断には生前診断ではPCR法、浸潤調査には間接蛍光抗体法が主に用いられている [4, 5]。

#### 2 ワクチンの概要

##### (1) ワクチン開発の経緯

豚増殖性腸炎の原因菌である *L. intracellularis* は、偏性細胞内寄生性菌であるため、通常の診断施設において菌分離による診断を行うのは困難である。近年、糞便を用いたPCR法や間接蛍光抗体法による診断が可能となり、その浸潤状況について検査した報告によると、全国的に分布していると推測されている [4-6]。

本病の治療にはタイロシン製剤やチアムリン製剤が使用されている。今日、抗生物質の適正使用が求められていることから、本病による飼料効率の低下及び発育遅延に伴う経済的損失を軽減するために、「豚のローソニ

ア イントラセルラリス感染症 (急性出血性腸炎型を除く) による増体重低下の軽減」を効能・効果とする豚増殖性腸炎生ワクチンが平成22年7月に日本で初めて承認された。

なお、本ワクチンは平成15年にアメリカで承認されたワクチンで、現在では養豚の盛んなヨーロッパの各国でも承認、使用されている。

##### (2) ワクチン株

豚増殖性腸炎生ワクチンの製造用株は、表に示すとおり、*L. intracellularis* を McCoy 細胞で継代し弱毒化したものである。

##### (3) ワクチンの種類

豚増殖性腸炎生ワクチンとしては表に示すとおり、1用量当たりの主剤の量は同一であるが、安定剤の量が異なる4製剤が承認されている。

##### (4) ワクチンの形態

豚増殖性腸炎生ワクチンは弱毒 *L. intracellularis* B3903 株を細胞培養で増殖させて得た菌液を凍結乾燥したワクチンである。

##### (5) ワクチンの保存

2~8℃の冷暗所で保存する。直射日光、高温及び凍結は品質に影響を与えるため、避けなければならない。

#### 3 製法及び使用方法

##### (1) 製法

製造用株を細胞培養で増殖して得た菌液を凍結乾燥して製造される [7]。製造販売業者において、特性試験、真空度試験、含湿度試験、夾雑菌否定試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験、生菌数試験、同定試験、安全試験、力価試験を実施し、規格に適合することを検査している。

<sup>†</sup> 連絡責任者：内山万利子 (農林水産省動物医薬品検査所)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1

☎042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail : mariko\_uchiyama@nval.maff.go.jp

表 豚増殖性腸炎生ワクチンの概要

一般的名称	商品名	製造販売業者名	主 剤	分 量	用法・用量
豚増殖性腸炎生ワクチン	エンテリゾール	ベーリン	McCoy 細胞	$10^{5.9} \sim 10^{7.1}$ TCID <sub>50</sub> /1	乾燥品を添付の溶解用液で1頭当たり2 mlになるように溶解したのち、3週齢以上の豚に1回1頭当たり2 mlを経口投与する。又は乾燥品を添付の溶解用液で溶解したのち、豚の日齢に応じた適量の飲水に1頭当たり1頭分となるように混合し、3週齢以上の豚に1回飲水投与する。飲水投与の場合は4時間で飲みきる量の飲水に混合する。
	イリアイティスTF	ガーイン	培養弱毒ローソニア	$10^{6.6} \sim 10^{7.8}$ TCID <sub>50</sub> /1	
	-----	ム	イントラセル	バイアル (50用量)	
	エンテリゾール	ベトメデ	ラリスB3903	$10^{6.6} \sim 10^{7.8}$ TCID <sub>50</sub> /1	
	イリアイティスFC	イカジャ	株	バイアル (50用量)	
	エンテリゾール	バン		$10^{6.9} \sim 10^{8.1}$ TCID <sub>50</sub> /1	
	イリアイティスHL			バイアル (100用量)	
エンテリゾール			$10^{6.9} \sim 10^{8.1}$ TCID <sub>50</sub> /1		
イリアイティスHC			バイアル (100用量)		

## (2) 使用方法

用法・用量を表にまとめた。本剤は、経口投与及び飲水投与の2通りの使用方法があるので、飼養形態にあわせた使用が可能である。凍結乾燥ワクチンのため、使用時に溶解用液で十分に溶解し、均一にして速やかに使用する必要がある。

## 4 使用上の注意

豚増殖性腸炎生ワクチンを使用する際には、ワクチンに添付された使用説明書の使用上の注意をよく読み、遵守することが必要である。特に、本ワクチンは経口投与型の生ワクチンであり、ワクチン株は薬剤の影響を受けやすいので、本ワクチン投与前3日間及び投与後3日間はワクチン株に影響を及ぼすような薬剤の注射、経口投与又は飼料中への添加は避けることが必要である。また本ワクチンは弱毒生菌ワクチン株であり、投与された豚から排泄される可能性がある。同居感染試験では本ワクチン株の同居感染は認められていないが、ワクチンを投与していない豚と同居させない等の飼養管理上の適切な対応を行う必要がある。飲水投与の場合は、飲水投与に用いる水及び器具に塩素が残留しないように注意し、日齢に応じ4時間で飲みきる量の飲水に混合することが重要である。

## 5 おわりに

我が国における *L. intracellularis* の浸潤状況については、近年いくつかの報告があるが [4-6]、先に述べたように、本菌は偏性細胞内寄生性菌であり、分離が困難であること、また慢性型はその臨床症状から本病を発見

することが難しいことから、国内の浸潤状況については明らかでない部分も大きい。若齢豚が元気消失、発育不良、下痢などの症状を呈した場合は本病の可能性を疑う必要がある [3]。感染経路としては *L. intracellularis* を含んだ糞便による水平感染が主と考えられるため [1]、本ワクチンの使用だけでなく、飼養衛生管理の徹底及び飼養ストレスの緩和が予防対策として重要であると考えられる。

## 参 考 文 献

- [1] McOrist S, Jasni S, Mackie RA, MacIntyre N, Neef N, Lawson GH : Reproduction of porcine proliferative enteropathy with pure culture of Ileal symbiont intracellularis, *Infection and Immunity*, 61, 4286-4292 (1993)
- [2] Lawson GHK, Gebhart CJ : Proliferative enteropathy, *J Comp Pathol*, 122, 77-100 (2000)
- [3] 大宅辰夫 : 増殖性腸炎, 豚病学, 柏崎 守他編, 第4版 323-327, 近代出版, 東京 (1999)
- [4] 矢原芳博 : 増殖性腸炎, 日本における浸潤状況, *臨床獣医*, 22, 13-16 (2004)
- [5] 高橋清人 : わが国における *Lawsonia intracellularis* による豚増殖性腸炎の確認と本病の生前診断法の検討, *日獣会誌*, 56, 73-77 (2003)
- [6] Suto A, Asano S, Goto Y, Murata J, Mori T, Adachi M : Survey of porcine proliferative enteritis in the Tohoku District of Japan, *J Vet Med Sci*, 66, 547-549 (2004)
- [7] 農林水産省 動物用生物学的製剤検定基準 (動物医薬品検査所ホームページ : <http://www.maff.go.jp/nval/kijyun/index.html>)

## 2 ニューカッスル病及びマレック病ワクチン（組換え生ワクチン）

鈴木祥子<sup>†</sup>（農林水産省動物医薬品検査所）

### 1 はじめに

近年の科学技術の進展に伴って、種々の遺伝子組換え生ワクチンの研究・開発が国内外で行われており、海外では既にいくつかの動物用の遺伝子組換え生ワクチンが製造・販売されている [1, 2].

今般、我が国においても、鶏のマレック病（MD）及びニューカッスル病（ND）の予防を目的とした組換え生ワクチン（表参照）が薬事法に基づき製造販売が承認されたので、紹介する。

### 2 ワクチンの概要

#### (1) ワクチン開発の経緯

家畜伝染病予防法において、NDは家畜伝染病（法定伝染病）、MDは届け出の必要な監視伝染病とされており、いずれも養鶏産業において家畜防疫上重要な疾病であり、古くからワクチンを用いた衛生管理が行われている。

NDワクチンは生及び不活化ワクチンが広く用いられているため、鶏ひな群によってはNDに対する移行抗体のレベルが様々であり、生ワクチンを複数回接種あるいは生ワクチンと不活化ワクチンの組み合わせ接種を行う等の鶏群抗体レベルによって最適なワクチネーションプログラムの検討が必要となっている [3].

MDについては、血清型1, 2, 3の3種類のワクチン株を用いた単味及びそれらの混合生ワクチンを初生ひなあるいは発育鶏卵に1回接種する方法が広く用いられている [3].

そこで、NDワクチン接種の省力化と免疫持続を目的として、NDウイルスの感染防御抗原であるFusion蛋白（F蛋白）の遺伝子をMDワクチン株に挿入した組換え生ワクチンが開発・承認された [4]. 本ワクチンは、NDに対する移行抗体を保有する鶏ひなにおいても、MD組換えウイルスが体内において増殖可能であるために、ND及びMDに対する免疫を1回接種で誘導可能であるとともに、免疫も終生持続するという利点がある。

#### (2) ワクチン株

NDウイルス粒子表面に存在するF蛋白は、感染防御抗原の一つとして知られている。このF蛋白をコードする遺伝子を、MD生ワクチン製造用株として用いられている弱毒マレック病ウイルス（血清型1型）に挿入して

得られた組換え体ウイルス（NDウイルス由来F蛋白遺伝子導入MDウイルス1型207株）をワクチン製造用株としている [5].

#### (3) ワクチンの種類及び形態

ワクチン製造用株感染細胞浮遊液をガラスアンプルに分注して凍結した生ワクチンである。

#### (4) ワクチンの保存

ワクチンを入れたアンプルは、 $-100^{\circ}\text{C}$ 以下の液体窒素容器中に保存する。保存温度が上昇するとワクチンの効力が失われるので、ワクチンを保存している液体窒素容器内の液体窒素を切らさないように注意する必要がある。

### 3 製法及び使用方法

#### (1) 製法

NDウイルス由来F蛋白遺伝子導入MDウイルス1型207株を鶏胚初代培養細胞で増殖させ、得られた感染細胞浮遊液に安定剤を加え、ガラスアンプルに分注後、 $-80^{\circ}\text{C}$ 以下に凍結し、 $-100^{\circ}\text{C}$ 以下の液体窒素容器中で保存する。

#### (2) 使用方法

凍結ワクチンを流水で速やかに解凍して、凍結ワクチン溶解用液“化血研”又は凍結ワクチン溶解用液“化血研”Sの200mlあたりにアンプル1本懸濁し、鶏初生ひなの頸部皮下に1羽分（0.2ml）を1回接種する。

### 4 使用上の注意

本ワクチンは生ワクチンであり、接種した鶏体内で一定量増殖するため、使用方法に記載したとおり使用しないとワクチン本来の安全性や有効性を期待できなくなる。そこで、使用上の注意において、特筆すべき点を紹介する。

本ワクチンを定められた用法・用量以外の投与や定められた効能・効果以外の目的での使用を行った場合には、「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・用量及び効能・効果での使用を行う。

鶏は若齢であるほどMDに罹りやすいので、MDに対する免疫を速やかに付与するためにも、孵化後日を置かずに速やかにワクチンを接種する。また、本ワクチンに

<sup>†</sup> 連絡責任者：鈴木祥子（農林水産省動物医薬品検査所）

表 我が国で承認されているニューカッスル病・マレック病凍結生ワクチン（組換え生ワクチン）

一般的名称	商品名	製造販売業者名	製造用株又は有効成分	用法・用量
ニューカッスル病・マレック病（ニューカッスル病ウイルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス1型）凍結生ワクチン	セルミ ユーン N	化学及血清療法研究所	207株	凍結ワクチンを流水で速やかに解凍して、凍結ワクチン溶解用液“化血研”又は凍結ワクチン溶解用液“化血研”S 200 ml 当たりに1本懸濁し、鶏初生ひなの頸部皮下に1羽分（0.2 ml）を1回接種する。

よる抗ND免疫の立ち上がりには4～5週間程度を要するため、NDウイルスに対する移行抗体の低い群にあっては、1週齢前後にND生ワクチンを投与し、免疫を付与しておくことが望ましい。

本ワクチンは液体窒素を用いて凍結保存するワクチンであるため、従来のMD凍結生ワクチンの取扱いと同様な注意が必要であり、その他の一般的な注意事項も含めて添付の使用上の注意をよく読み、使用方法を厳守することが重要である。

### 5 おわりに

本ワクチンは、動物用の遺伝子組換え生ワクチンとして我が国で初めて承認されたものであるが、その用法・用量、投与時期や取扱い上の注意事項については、従来のワクチンと同様な注意が必要である。

また、他のワクチンと同様に、日常の衛生管理を適切に行うことによって、ワクチンの効果が最大限に発揮されるものであることを十分にご理解願いたい。

### 参考文献

- [1] Current Veterinary Biologics Product Catalogue (米国農務省 (USDA) ホームページ: [http://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/vet\\_biologics/vb\\_licensed\\_products.shtml](http://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/vb_licensed_products.shtml))
- [2] European Public Assessment Reports (欧州医薬品協会 (EMA) ホームページ: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/vet\\_epar\\_search.jsp&curl=pages/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/vet_epar_search.jsp&curl=pages/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c&jsenabled=true))
- [3] 鶏病研究会, 鶏病研究会報42巻1号, 1-14 (2006)
- [4] 農林水産省 動物用生物学的製剤検定基準 (動物医薬品検査所ホームページ: <http://www.maff.go.jp/nval/kijyun/index.html>)
- [5] Okamura H, Sakaguchi M, Yokogawa K, Tokunaga E, Abe S, Tokiyoshi S, Mizuno K: Vaccine, 20, 483-489 (2001)

## 3 ぶりストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症ワクチン（混合不活化ワクチン）

川西路子<sup>†</sup>（農林水産省動物医薬品検査所）

### 1 はじめに

ストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症は、ブリ及びカンパチの細菌性感染症である。本疾病は、発生当初α溶血性連鎖球菌症と類似の症状を示したことから、「新型レンサ球菌症」と称された。α溶血性連鎖球菌症ワクチンを接種したブリ及びカンパチにも発生が認められたことから、分離された菌の同定解析及び感染実験が進められ、本疾病は、ランスフィールドC群に属するグラム陽性の連鎖球菌 *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* が原因菌であるとされた [1-3]。

本疾病は、水温が上昇する8月から10月に発生し、

尾柄部の潰瘍及び壊死が特徴的な症状であり、稀に胸鰭や背鰭の基部の潰瘍を示す。稚魚だけでなく、出荷サイズまで成長したブリ及びカンパチに発症することが多いことから、養殖産業における被害は大きい。

また、本菌は豚のレンサ球菌症及び牛の乳房炎の起因菌とされていることから家畜衛生上も注目を払うべき菌種であるが、現在のところ、ブリ及びカンパチ由来株と、家畜由来株ではパルスフィールド電気泳動法による遺伝子解析及び連鎖球菌の遺伝子型別で報告事例のあるスーパーオキシドジスムターゼ遺伝子のシークエンス解析により、遺伝子型が異なると報告されている [3, 4]。

<sup>†</sup> 連絡責任者：川西路子（農林水産省動物医薬品検査所）

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1

☎042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail : michiko\_kawanishi@nval.maff.go.jp

表 ぶりストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症ワクチン（混合不活化ワクチン）の概要

一般的名称	商品名	製造販売業者名	製造用株又は有効成分	用法・用量	投薬時水温
ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症・ストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症混合不活化ワクチン	ピシバック注 LVS	共立製薬	ラクトコッカス・ガルビエ KS-7M 株 ピブリオ・アングイラルム KT-5 株 ストレプトコッカス・ジスガラクチエ・サブスピーシーズ・ジスガラクチエ SD3M 株	体重約 20 g～約 1.3 kg のかんぱちの腹腔内（魚体の腹鰭を体側に密着させたとき先端部が体側に接する場所から腹鰭付け根付近までの腹部正中線上）に連続注射器を用い、本ワクチン 0.1 ml を 1 回注射する。	約 20～27℃

## 2 ワクチンの概要

### (1) ワクチン開発の経緯

本疾病は、2002 年以降南日本において養殖ブリ及びカンパチに甚大な魚病被害をもたらし、治療薬には塩酸リンコマイシン、エリスロマイシン等の抗生物質が使用されてきたが、薬剤耐性菌の問題等からその予防対策としてワクチンの開発が進められ、平成 22 年にピブリオ・アングイラルム抗原及びラクトコッカス・ガルビエ抗原を含有する注射型の 3 種混合不活化ワクチンが承認された。

### (2) ワクチン株

ストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症ワクチンの製造用株は、ストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症に罹患したカンパチ由来の SD3M 株が用いられている。

### (3) ワクチンの種類

現在、表に示す 3 種混合ワクチンのみが市販されている。

### (4) ワクチンの形態

不活化したストレプトコッカス・ジスガラクチエ、ピブリオ・アングイラルム及びラクトコッカス・ガルビエを含む白色不透明な液状のワクチンである。

### (5) ワクチンの保存

2～10℃の冷暗所で保存する。直射日光、高温及び凍結は品質に影響を与えるため、避けなければならない。

## 3 製法及び使用方法

### (1) 製法

ストレプトコッカス・ジスガラクチエ、ピブリオ・アングイラルム及びラクトコッカス・ガルビエの各製造用株の培養菌液をホルマリンで不活化後、滅菌精製水を主体とする溶液に懸濁させ、菌数調整等を行った後、混合して製造される。製造業者において各製造工程における試験を行うとともに、最終小分製品については、国家検定として、無菌試験、カンパチを用いた安全試験及び力価試験を実施している [5]。

### (2) 使用方法

用法・用量は、表に示したとおりである。カンパチを水から取り上げ、必要に応じて麻酔を行い、連続注射器を用いて腹腔内に 0.1ml を注射することとされている。また、他の魚用ワクチンと同様に①接種時の体重及び②

接種可能水温が決められているので、この範囲内でワクチンの接種を行う。

## 4 使用上の注意

ぶりストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症ワクチンを使用する際には、ワクチンに添付された使用説明書の使用上の注意をよく読み、遵守することが必要である。

特記すべき使用上の注意としては、下記の事項がある。(1) 及び (2) は本ワクチン特有の注意事項であることから注意されたい。

(1) ストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症に対し、本剤の注射後 3 カ月を超える期間については、十分な効果がないおそれがある。

(2) 本剤は、沈殿を生じやすい製剤のため、使用前によく振り混ぜて均質な状態にしてから使用すること。また、使用中も沈殿を生じないように必要に応じ振り混ぜながら使用すること。

(3) 本剤の注射は、指導機関（家畜保健衛生所、魚病指導総合センター、水産試験場等）において注射技術の指導を受けた者又は獣医師のみが行うこと。

(4) 本剤は、指導機関の直接の指導を受けて使用すること。

(5) 本剤の使用に当たっては、連続注射器の使用説明書を十分に理解して適切に取扱うこと。

## 5 おわりに

水産試験場の報告によると、ブリ属魚類養殖において α 溶血性連鎖球菌症等のワクチンの普及により抗生物質の使用量は減少する傾向にあったが、2002 年の本疾病の発生以降抗生物質の使用量が増加する傾向にあり、薬剤耐性菌の問題からも本ワクチンの承認された意義は非常に大きい。本ワクチンは、使用上の注意に記載されているとおり免疫持続期間が短いことから発生時期を鑑みて有効かつ適切に使用し疾病の予防に役立てることが重要である。

## 参考文献

- [1] 野本竜平, 吉田照豊: レンサ球菌症 (ストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症), 新魚病図鑑, 緑書房, 145

- (2006)
- [2] Nomoto R, Munasinghe LI, Jin DH, Shimahara Y, Yasuda H, Nakamura A, Misawa N, Itami T, Yoshida T : Lancefield group C *Streptococcus dysgalactiae* infection responsible for fish mortalities in Japan, J Fish Dis, 27, 679-686 (2004)
- [3] Nomoto R, Kagawa H, Yoshida T : Partial sequencing of *sodA* gene and its application to identification of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* isolated from farmed fish, Lett Appl Microbiol, 46, 95-100 (2008)
- [4] Nomoto R, Unose N, Shimahara Y, Nakamura A, Hirae T, Maebuchi K, Harada S, Misawa N, Itami T, Kagawa H, Yoshida T : Characterization of Lancefield group C *Streptococcus dysgalactiae* isolated from farmed fish, J Fish Dis, 29, 673-682 (2006)
- [5] 農林水産省 動物用生物学的製剤検定基準 (動物医薬品検査所ホームページ : <http://www.maff.go.jp/nval/kijyun/index.html>)