



Rispoval® 劇 動物用医薬品 要指示

リスポバル®

マンヘミア・ヘモリチカ(1型)感染症不活化ワクチン

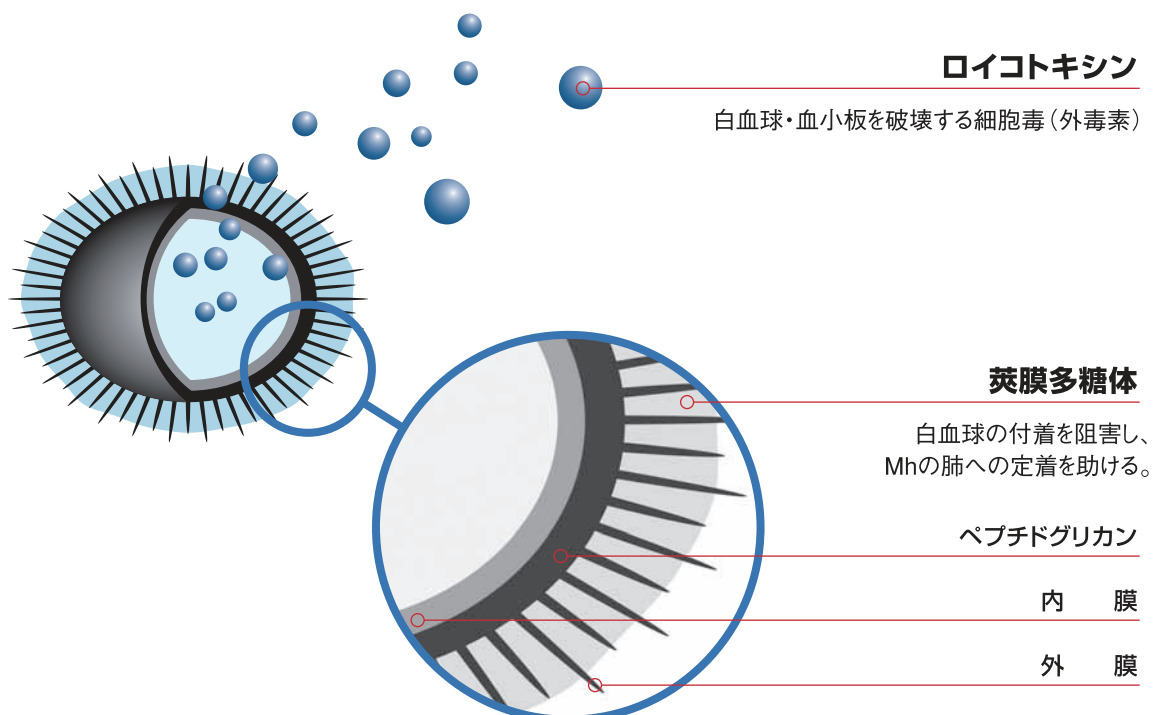
多大な経済的損失をもたらす牛の呼吸器病症候群 (BRDC)

牛の呼吸器病は一般的に牛呼吸器病症候群 (BRDC) と呼ばれ、ウイルスや他の病原微生物、ストレスなどが複雑に絡み合って発生します。BRDCの中でも、マンヘミア (パストツレラ) ・ヘモリチカは線維索性肺炎 (パストツレラ症) の主要原因菌であり、本菌感染症は死亡率の高さから最も重要な細菌性疾病として位置付けられています。

マンヘミア (パストツレラ) ・ヘモリチカ (*Mannheimia haemolytica*)

- 本菌は従来パストツレラ・ヘモリチカと分類されていたグラム陰性桿菌のひとつで、いわゆる線維索性肺炎や輸送熱の主原因菌です。本菌は牛に移動・導入や輸送、離乳、暑熱等によるストレスが負荷された際にウイルスや他病原体との複合感染や単独感染という形で呼吸器病を発症させます。本感染症の発生は肉用牛に限らず、乳用育成牛および導入先の搾乳牛への感染例も報告されており、弊社で実施した国内調査成績でも広範囲の浸潤が確認されています。
- 本菌には12の血清型が存在しています。特に1型菌はロイコトキシンと呼ばれる細胞毒を産生し、白血球 (特に好中球やマクロファージ) や血小板を破壊します。本菌の病原性の主体は破壊された白血球から放出される蛋白分解酵素等による生体 (肺) への障害であることが明らかになっています。また、肺への定着、好中球による食作用の阻止等に関する莢膜多糖体によって本菌体は守られており、これらに対する抗体が本感染症の防御に最も重要であることが明らかになりました。

■マンヘミア・ヘモリチカ (Mh) 模式図

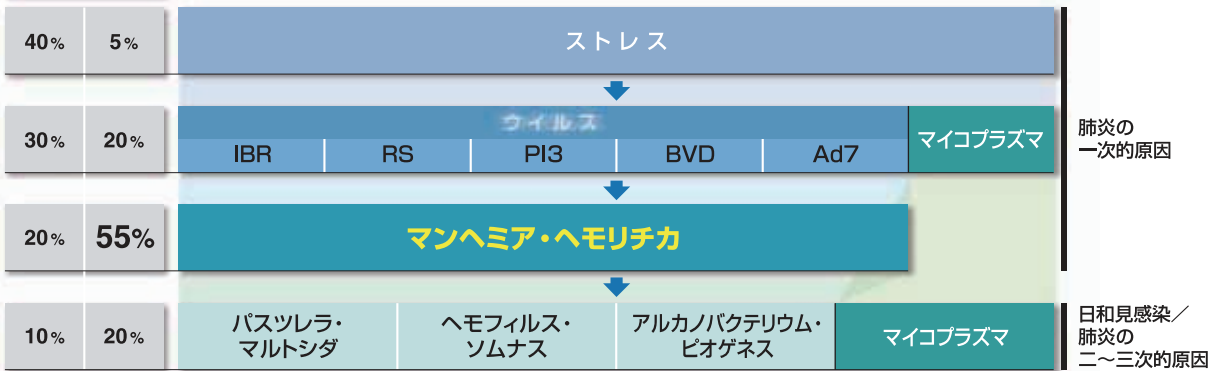


牛呼吸器病症候群 (BRDC) の発生と進行

肺炎に関する割合

罹患 斃死

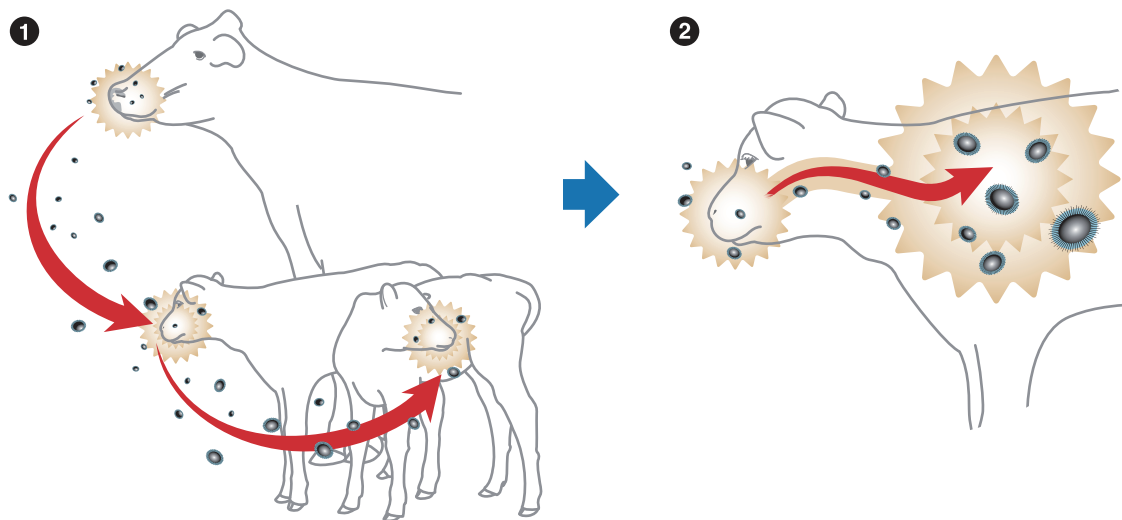
(Cravens, 1996より作成)



一般的に、ストレスにより生体の防御機能が低下し、ウイルス等による気道線毛の破壊やマクロファージの機能低下が起き、肺の防御機能が低下します。さらに、マンヘミア・ヘモリチカの肺への侵入・増殖、毒素によるさらなる防御機能の低下から二次的細菌の感染へとつながっていきます。

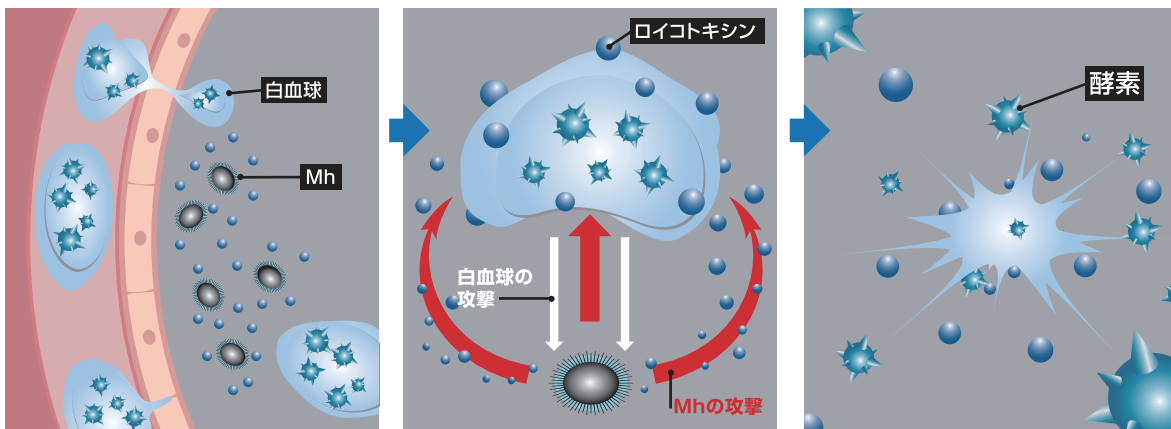
マンヘミア・ヘモリチカは肺炎による斃死に関する割合 (55%) が最も高いことからBRDCの中でも最も注意すべき細菌として位置付けられています。

マンヘミア・ヘモリチカ (Mh) の感染と病原性の発現



Mhは生後まもなく子牛へ伝播され、通常上部気道において細菌叢の一部として存在、あるいは同居牛へ水平伝播されます。

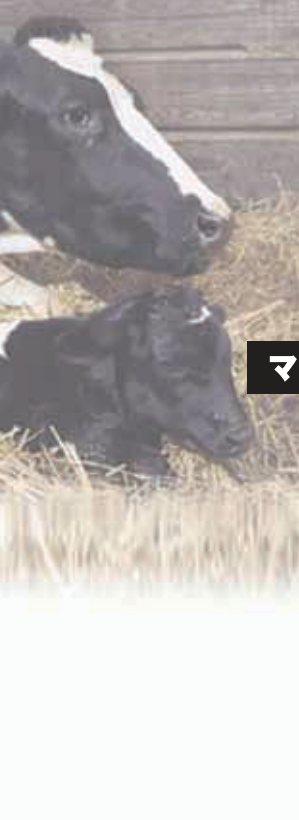
感染とストレスによりMhは肺へ侵入、増殖します。



③ 肺胞内に形成されたMhの集落を白血球が攻撃する。

④ Mhは白血球を破壊するロイコトキシンを放出。莢膜は白血球の攻撃からMhを防御。

⑤ 白血球を破壊することにより、本来細菌を殺滅する酵素等が放出され、肺組織に障害を起こす。



リスポバル®

マンヘミア・ヘモリチカ(1型) 感染症不活化ワクチン

リスポバル®は、特に肉牛生産者にとって多大な経済的損失をもたらしている牛の呼吸器病症候群(BRDC)の中で、最も重要な細菌とされるマンヘミア(パスツレラ)・ヘモリチカ1型菌による肺炎を予防するワクチンです。



リスポバル®の特長

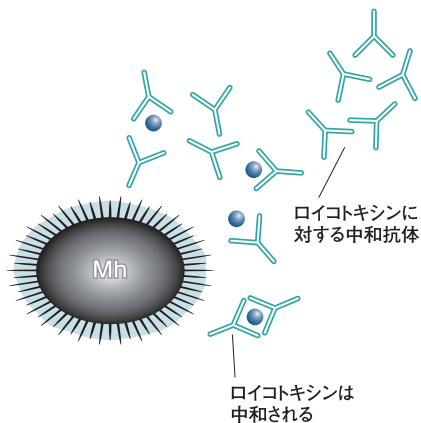
1 | 1回投与で十分な有効性と免疫性

リスポバルはマンヘミア・ヘモリチカ1型菌の細胞毒であるロイコトキシンをトキシド化したロイコトキシド、および肺への定着、好中球による食作用の阻止等に関する**莢膜多糖体**を抗原成分とし、さらに免疫増強効果の優れたアジュバント(アンフィゼン)を用いることで、1回投与にて長期間の免疫持続性が認められる、わが国初めてのワクチンです。

2 | 海外にて認められた安全性と効果

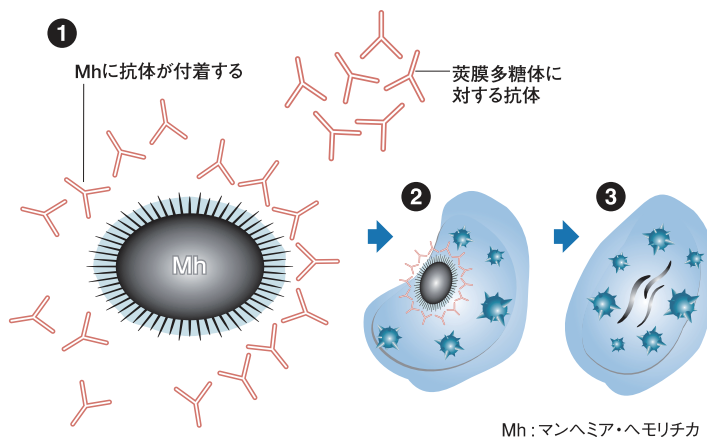
リスポバルは海外では既に広く使用されており、その安全性と効果は認知されています。

■ロイコトキシンに対する反応



➡ 白血球は破壊されない。

■莢膜多糖体に対する反応



➡ ① ロイコトキシンの放出を最小限に抑制する。

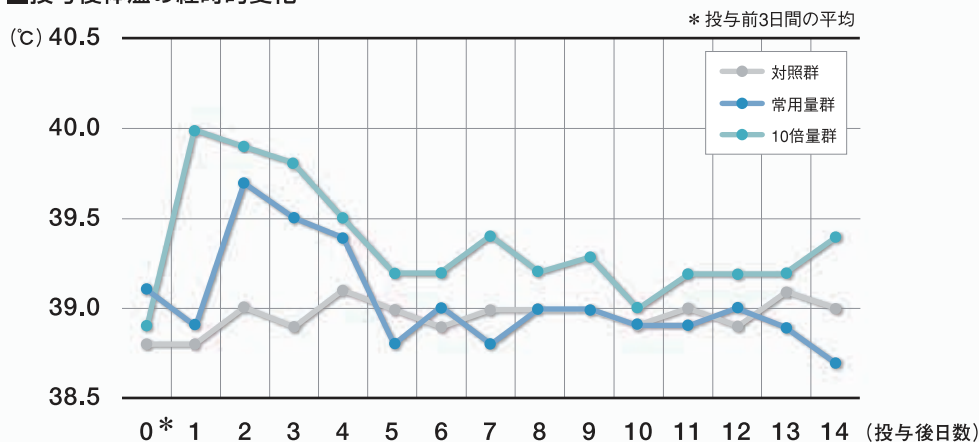
➡ ②③ Mhが白血球に貪食される。

安全性

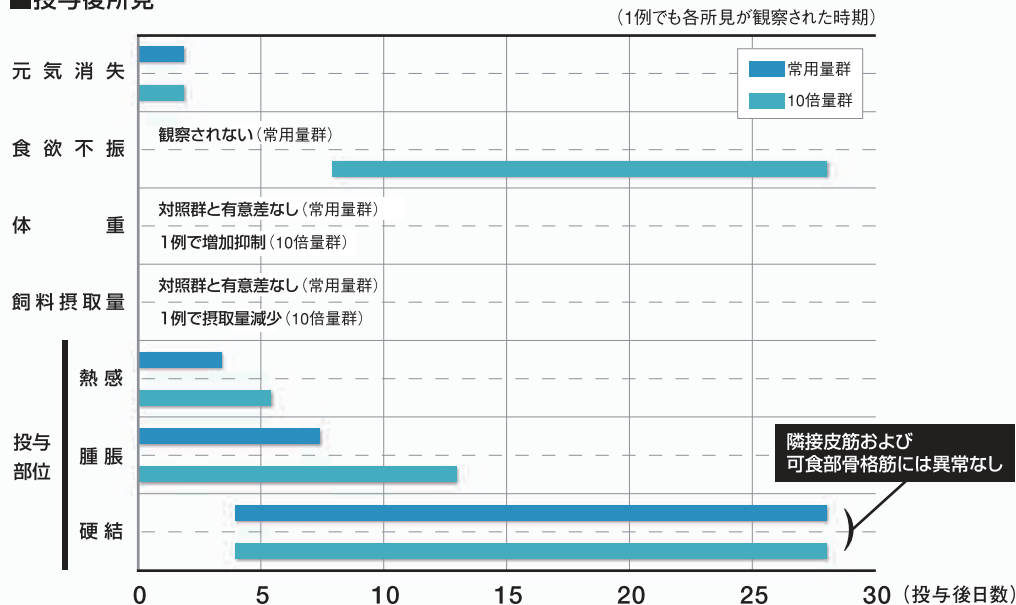
【国内安全性試験-1】

- 1 | 38～45日齢の子牛(各群3頭)の頸部皮下に常用量または10倍量を投与し、4週間にわたり対照群と比較観察しました。

■投与後体温の経時的変化



■投与後所見



【国内安全性試験-2】

- 2 | 1～10ヶ月齢の子牛(69頭)の頸部皮下に常用量を投与して対照群と比較観察しました。

- ① 全身性の異常：特になし
- ② 体 温：10頭(14.5%)に40°C以上の発熱が観察されましたが、翌日～3日後に回復しました。
- ③ 局 所 反 応：3頭(4.4%)に腫脹・硬結が観察されましたが、13日以内に消失しました。

【海外安全性試験】

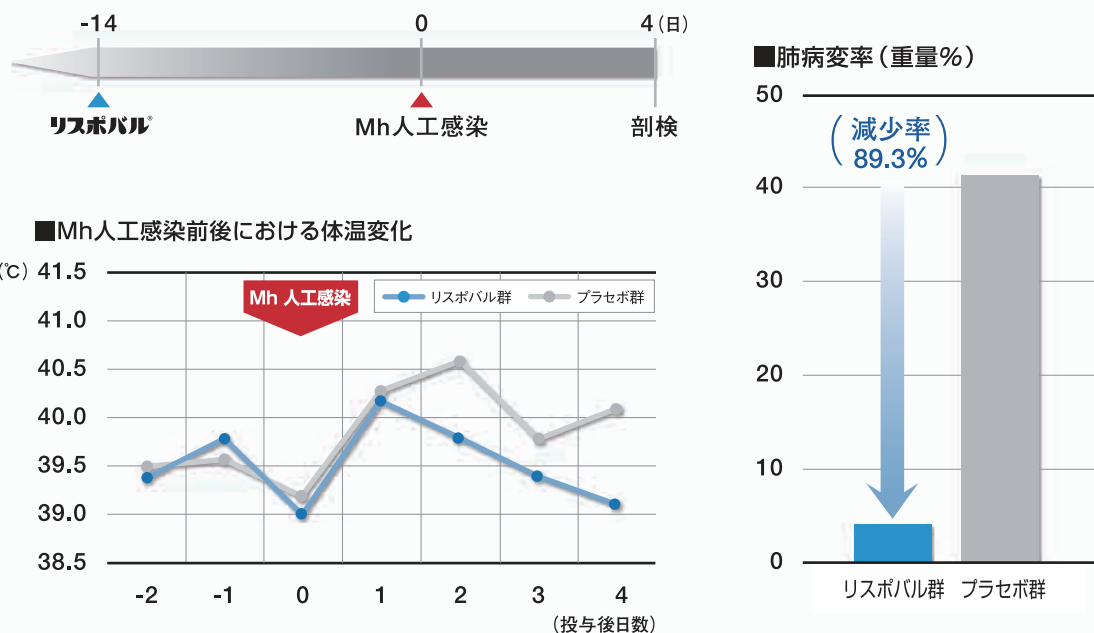
1～12ヶ月齢の子牛(3,239頭)の頸部皮下に常用量を投与して観察しました。

- ① 全身性の異常：特になし
- ② 体 温：約1.1°Cの上昇が観察されましたが、24時間以内に0.4°C以内に回復しました。
- ③ 局 所 反 応：112頭(3.46%)に腫脹が観察されましたが、2～7日以内に回復しました。

通常の用法用量においては、問題とすべき全身性の副作用はないものと判断されました。

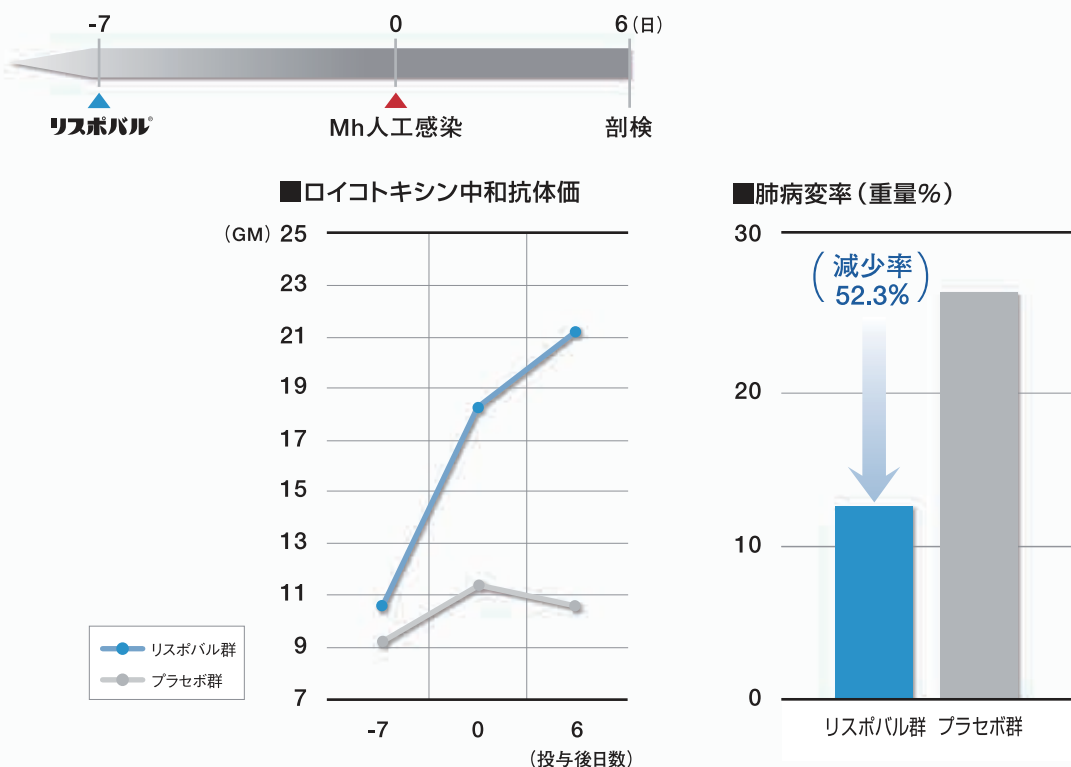
有効性

- 1 体重168~307kgの牛に対してリスポバル常用量を1回頸部皮下投与し、14日後にマンヘミア・ヘモリチカ (Mh) 1型強毒株を胸腔内に人工感染させた後、4日目に剖検して肺病変の程度をプラセボ群と比較しました。



リスポバル®を投与された牛は投与14日後におけるMh強毒株の人工感染に対して強い抵抗性を示しました。

- 2 体重196~325kgの牛に対してリスポバル常用量を1回頸部皮下投与し、7日後にマンヘミア・ヘモリチカ (Mh) 1型強毒株を気管内に人工感染させた後、6日目に剖検して肺病変の程度をプラセボ群と比較しました。



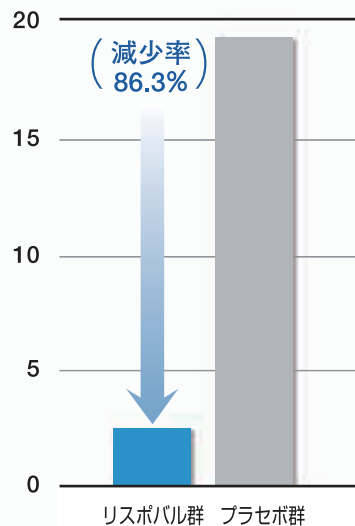
リスポバル®を投与された牛は投与7日後においてもMh強毒株の人工感染に対する抵抗性があることが明らかになりました。

免疫持続性

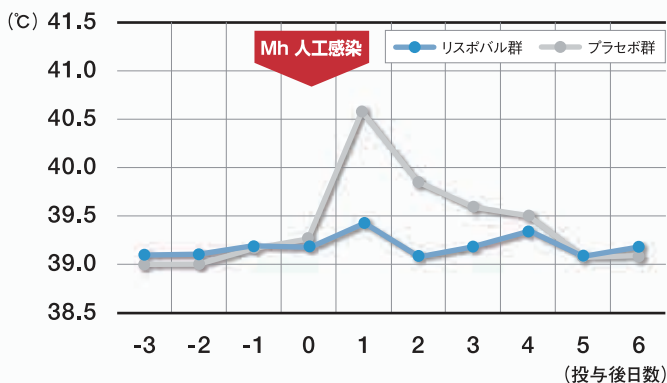
体重205kgの牛に対してリスポバル常用量を1回頸部皮下投与し、約4ヶ月後の127日目にマンヘミア・ヘモリチカ (Mh) 1型強毒株を気管内に人工感染させた後、6日目に剖検して肺病変の程度をプラセボ群と比較しました。



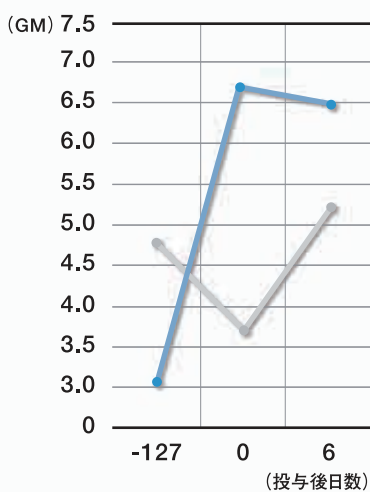
■肺病変率(重量%)



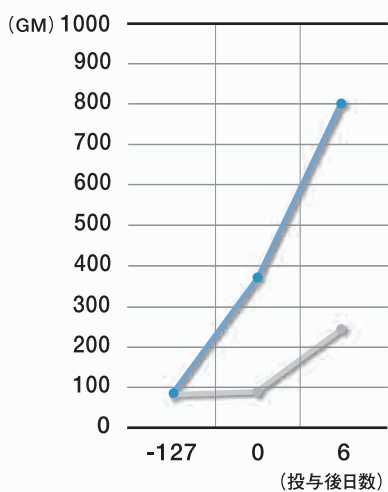
■Mh人工感染前後における体温変化



■ロイコトキシン中和抗体価



■莢膜抗原抗体価



常用量の投与は少なくとも4ヶ月後においても有効性が持続していることが明らかになりました。

推奨ワクチンネーションプログラム

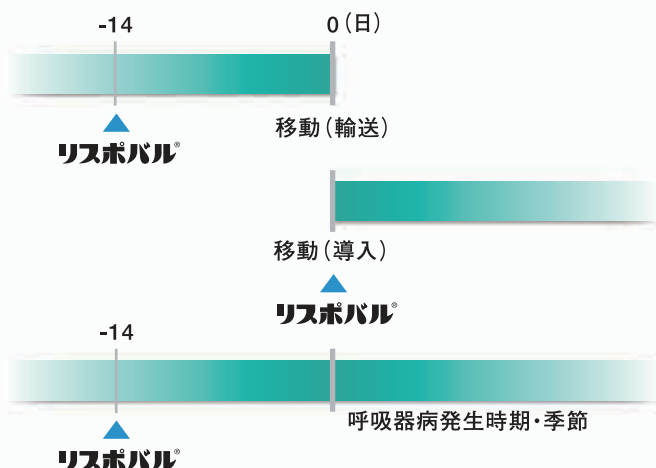
投与対象として考慮されるべき牛

■これからストレス環境下におかれる牛

- ① 離乳前
- ② 移動前・移動直後
- ③ 導入前・導入直後
- ④ 入牧前・下牧直後
- ⑤ 導入時にハイリスクと診断された牛

■呼吸器病発生時期・季節前

■マンヘミア・ヘモリチカ 既発生農場、汚染農場



動物用生物学的製剤
劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

リスポバル®

(マンヘミア・ヘモリチカ(1型)感染症不活化ワクチン(油性アジュバント加溶解用液)(シード))

【成分及び分量】

乾燥ワクチン1頭分中

成分		分量
主剤	マンヘミア・ヘモリチカ1型NL1009株 ロイコトキソイド(シード)	1RP ¹⁾ 以上
	マンヘミア・ヘモリチカ1型NL1009株 莢膜抗原(シード)	1RP ¹⁾ 以上
不活化剤	ホルマリン	0.01vol%以下
溶剤	リン酸緩衝食塩液	適量

溶解用液2mL(1頭分)中

成分		分量
アジュバント	レシチン加軽質流動パラフィン	0.1mL
吸着剤	水酸化アルミニウムゲル	0.24mL
乳化剤	ポリソルベート80	0.028mL
	モノオレイン酸ソルビタン	0.012mL
溶剤	溶解用液調製用リン酸緩衝食塩液-1	0.36mL
	溶解用液調製用リン酸緩衝食塩液-2	1.26mL

¹⁾RP = Relative Potency(相対力価)

【効能又は効果】

牛のマンヘミア(パスツレラ)・ヘモリチカ1型菌による肺炎の予防

【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、1ヵ月齢以上の健康な牛の頸部皮下に1回2mL注射する。

【使用上の注意】

(基本的事項)

- 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。
- (牛に関する注意)
 - 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。
 - 本剤の注射前には健康状態について検査し、重大な異常(重篤な疾病)を認めた場合は注射しないこと。
- (取扱いや廃棄のための注意)
 - 外観又は内容に異常を認め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。
 - 本剤の溶解は使用直前に行い、溶解後は速やかに使用すること。
 - 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。
 - 注射器具は滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒をした器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと(ガス滅菌によるものを除く)。なお、乾熱、高压蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は、室温まで冷えたものを使用すること。
 - ワクチン容器のゴム栓は消毒し、滅菌済みの注射器具等で溶解用液を乾燥ワクチン瓶に注入し、よく振盪した後、注射器内に吸引すること。ゴム栓を取外しての使用は、雑菌混入のおそれがあるので避けること。
 - 使い残りのワクチンは紙等で吸い取り可燃物として処分し、また、容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。
 - 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医師の診察を受けること。その際、動物用油性アジュバント加ワクチンを誤って注射されたことを医師に告げるとともに本使用説明書を医師に示すこと。

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
マンヘミア・ヘモリチカ	否	死	有	レシチン加軽質流動パラフィン

本ワクチン株は、不活化されており感染性はない。

- 乾燥ワクチン瓶内は、真空になっており破裂を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)

- 注射器具(注射針)は原則として1頭ごとに取り替えること。
- 離乳、搬出等のストレスが発生する前後14日間での投与は十分注意すること。
- 本剤と他のワクチンとの同時注射は避け、2~3週間の間隔をおいて接種すること。
- 本剤注射後、少なくとも2~3日間は安静に努め、激しい運動は避けること。
- 本剤注射後、一過性の元気・食欲消失、体温上昇及び注射部位の腫脹が認められることがある。
- 本剤注射後、注射部位皮下に硬結が残ることがある。
- 副反応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。

(取扱いや廃棄に関する注意)

- 一度開封したワクチン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。

(専門的事項)

- 警告
 - 重篤な副反応が販売開始後6年間で0.0017%の割合で発生している。重篤な副反応は、ほぼ全て生後2ヵ月齢以下の若齢牛で発生しているため、生後2ヵ月齢以下の若齢牛に注射する場合は、畜主に対しその旨を十分に説明して、畜主の理解を得た上で注射し、注射後は注意深く経過観察すること。
- 対象動物の使用制限等
 - 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。
 - 発熱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間がないもの。
 - 以前の予防注射で異常が認められたもの。
 - 明らかな栄養障害があるもの。
- 副反応
 - 本剤には、グラム陰性菌由来のエンドトキシンが含まれるため、注射後30分から1時間より副反応が発現する可能性があることを畜主に説明し、注射後の経過観察を十分に行うこと。
 - 過敏な体質の牛、特に2ヵ月齢以下の牛では、まれに注射後、起立困難、流涎及び呼吸困難等のアナフィラキシー症状を示すことがあるので、注射後は注意深く観察すること。
- その他の注意
 - 本剤はシードロットシステムにより製造され、国家検定を受ける必要のないワクチンであるため、容器又は被包に「国家検定合格」と表示されていない。

【有効期間】

製造後2年3ヵ月間

【包装】

5回分(20mL容×1バイアル及び溶解用液10mL×1バイアル)
10回分(30mL容×1バイアル及び溶解用液20mL×1バイアル)