

日本では初めての\*  
鼻腔内投与型ワクチン。



劇 動物用医薬品 要指示

**ティ-エスブイ<sup>®</sup>2**

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(シード)

**TSV-2<sup>®</sup>**

\* 承認・発売された鼻腔内投与型ワクチンとして

**zoetis<sup>®</sup>**

劇 動物用医薬品 要指示

# ティースブイ<sup>®</sup>2

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(シード)

## TSV-2<sup>®</sup>



本剤は、妊娠牛を含む1ヵ月齢以上の健康な牛の鼻腔内に投与することで、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型ウイルスの感染によって発症する疾病を予防する弱毒生ワクチンです。

製造には温度感受性株を用いており、39℃以上の温度では増殖が著しく抑制され、上部呼吸気道に局限して増殖します。

投与後、速やかに鼻腔粘膜面でのインターフェロン $\gamma$ やIgAの産生を誘導し、局所における粘膜免疫応答を惹起させ、さらに全身性の液性免疫による血中抗体を上昇させることによって両ウイルスによる呼吸器症状に対する防御効果が得られます。



### 製品特長

#### 1 早い

- 短時間(4日以内\*)に防御能を与えることができます。
- 局所免疫により早期防御を実現します。

\*投与後4日目の攻撃試験の結果より

#### 2 安全

- 温度感受性株を使用しているため、ワクチン株は鼻腔内で増殖し、体内深部では増殖が抑制されます。
- 妊娠牛にも投与可能です。

#### 3 日本初\*

- 国内で初めて\*の鼻腔内投与型ワクチンです。
- 感染経路の免疫を直接活性化することができます。

\*承認・発売された鼻腔内投与型ワクチンとして



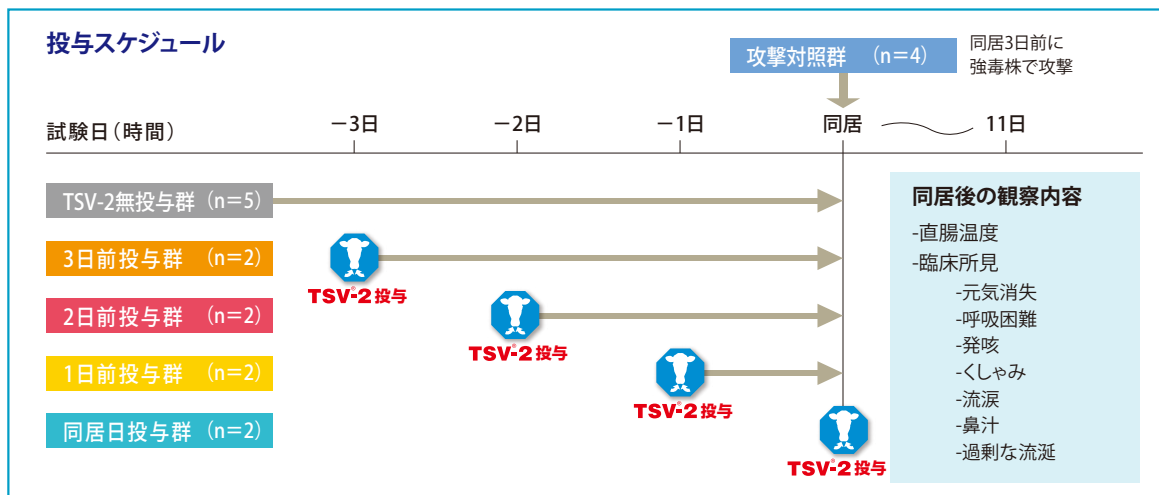
## 特長 1 投与後、早期に免疫を付与（同居感染試験）

抗体陰性の子牛におけるIBRの免疫成立時期を推定するため、TSV-2投与後、一定の間隔をおいて、強毒株により攻撃した感染牛（攻撃対照群）と同居させて評価した。

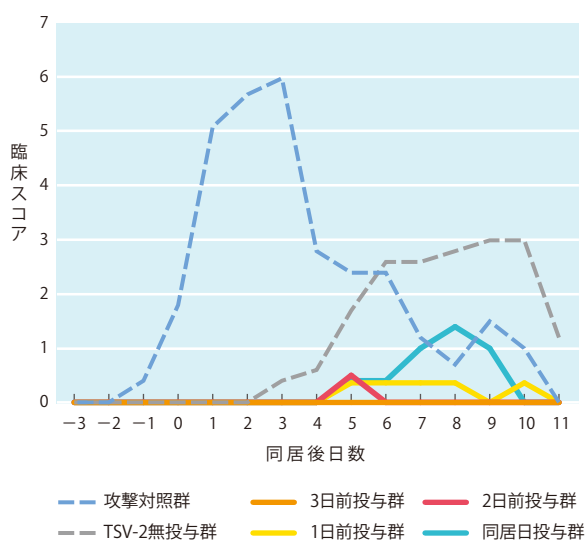
【供試牛】体重202～270kgのIBR抗体陰性で臨床的に健康な子牛17頭

【方 法】各投与群の牛は、以下の試験スケジュールに従いワクチンを投与した。

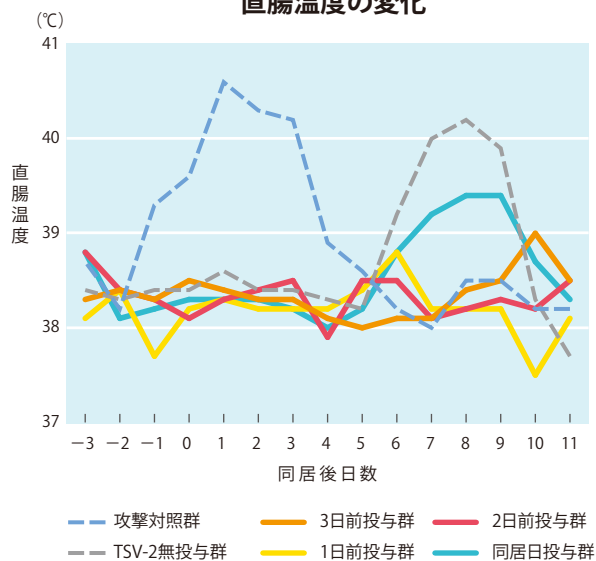
攻撃対照群、各TSV-2投与群及びTSV-2無投与群を一斉に同居させ、その状態を11日間継続し、毎日各供試牛の直腸温を測定し、臨床所見を観察した。



臨床スコアの変化



直腸温度の変化



## 結 論

TSV-2を投与し、IBRウイルス強毒株攻撃群と同居させたときの防御効果は、ワクチン投与24時間以内に成立することが示唆された。

ワクチン投与直後にIBRウイルス強毒株攻撃群と同居させた牛は、感染を完全に防御できなかったが、ワクチン無投与牛に比べて症状も軽く、発症期間も短かった。

出典：ゾエティス申請資料





## 特長 2 高い安全性

温度感受性株を用いているため、ワクチンウイルスは鼻腔内付近で増殖し、体内深部では増殖が抑制されます

TSV-2の株は、正常な牛の体内温度である39℃あるいはそれ以上の温度では増殖しないことが*in vivo*試験により証明されています。

温度感受性株は内部諸臓器、発育中の胎子内では増殖が抑制されるため、妊娠牛に対して安心して投与できます。

妊娠牛と子牛に対する安全性が認められています

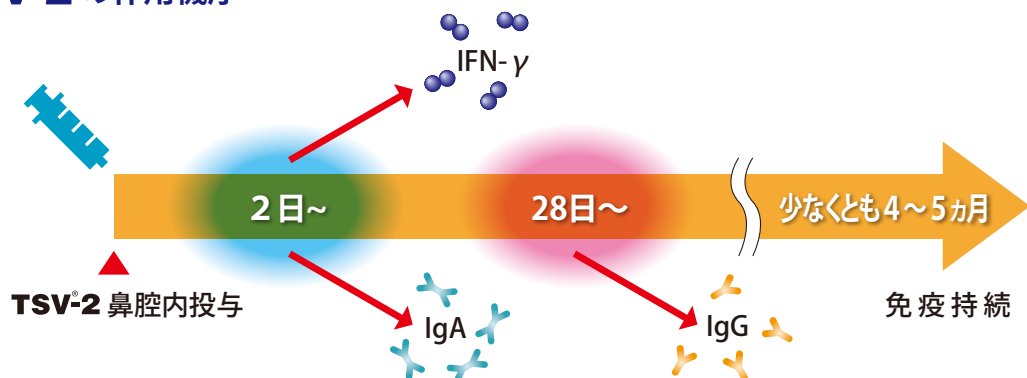
TSV-2を妊娠牛に対して常用量及び100倍量を鼻腔内投与した際の妊娠牛とその子牛に対するの安全性が確認されています。



## 特長 3 国内初\*の鼻腔内投与型ワクチン

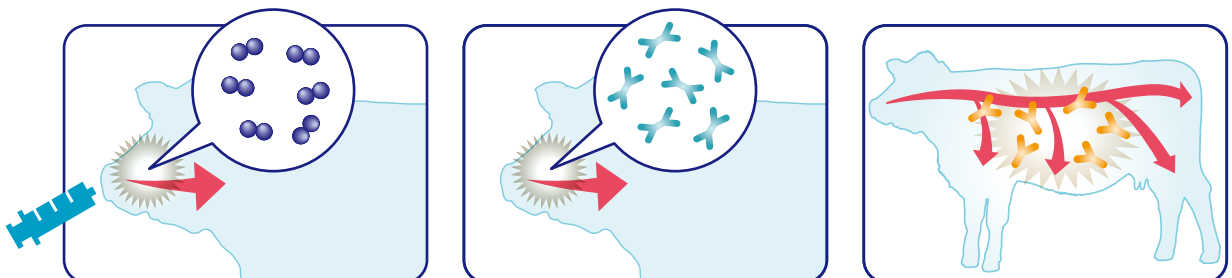
\* 承認・発売された鼻腔内投与型ワクチンとして

### TSV-2の作用機序



鼻腔内に投与することで、局所免疫、さらに全身性の免疫が賦与されます

- ① 局所でのインターフェロンの放出 (非特異的)
- ② 局所でのIgAの放出 (特異的)
- ③ 全身でIgGの放出 (特異的)



温度感受性株であるため、体内深部(39℃以上)に入るとウイルスの増殖が抑制されます



## 一般的な注射型ワクチンとの比較

	鼻腔内投与型 生ワクチン	一般的な注射型 生ワクチン
投与経路	鼻腔内投与	筋肉内注射
牛に対するストレス	小	大
注射痕	無し	有る場合が多い
体内深部でのワクチン株の増殖	少 あるいは 無し	多
妊娠牛への投与	可能	IBR、BVD等の胎子への影響や流産のリスクがある製剤は禁忌
免疫賦与時期 (鼻腔内スワブ検査結果)	局所(インターフェロン): 3日~	
	局所(IgA): 2日~	
	全身(IgG): 28日~	全身: 約1ヵ月後
免疫持続期間	少なくとも4~5ヵ月	抗原によって異なる



## 投与方法

- ① 乾燥ワクチンを溶解用液と混合し、よく振って均一に溶解する。
- ② 滅菌済みの注射針付きの使い捨て注射器を用い、2mL吸引する。
- ③ 注射針を取り外した後、左右それぞれの鼻腔内に1mLずつ投与する。





# 局所免疫能の評価と免疫持続期間の検討

## 投与後の局所免疫能の評価

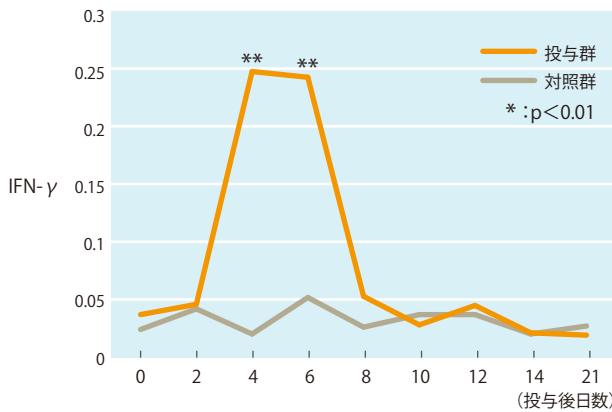
【供試牛】平均月齢：2.8～5.2か月齢の子牛（ホルスタイン、F1混合）

抗体保有状況：事前に抗体検査を実施し、試験開始前にIBRウイルス及びPI3ウイルスに対する抗体が陰性（中和抗体価：2倍未満）の牛

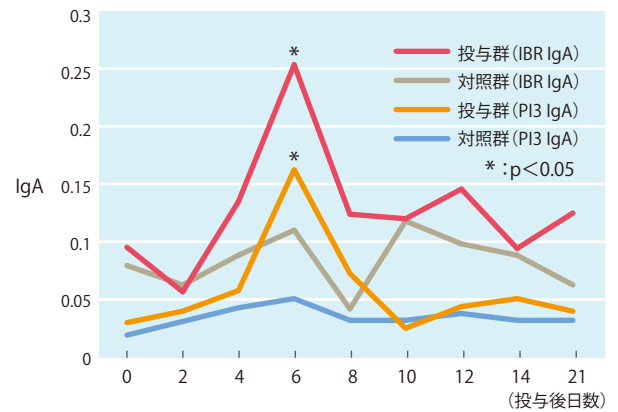
【方 法】投与群、対照群共に30頭ずつ（ホルスタイン、F1混合）に、投与群にはTSV-2を、対照群には生理食塩液をそれぞれ鼻腔内に2mlずつ投与した。

試験0、28及び42日に被験牛から血液試料を採取し、中和抗体価を測定した。また、試験0、2、4、6、8、10、12、14及び21日目に被験牛の両側鼻腔から鼻汁スワブを採取し、IgA及びIFN- $\gamma$ を測定した。

### 鼻腔スワブ中のIFN- $\gamma$



### 鼻腔スワブ中のIgA



## 結 論

局所免疫としてのIFN- $\gamma$  値は、試験4～6日目に有意な上昇が認められた (P<0.01)。また、IBRウイルス、PI3ウイルスに対するIgAは、試験6日目に有意な上昇が認められ (P<0.05)、その後も対照群に比べて高い傾向で推移した。以上のことからTSV-2投与による局所免疫の誘導が確認された。

出典：ソエティス申請資料

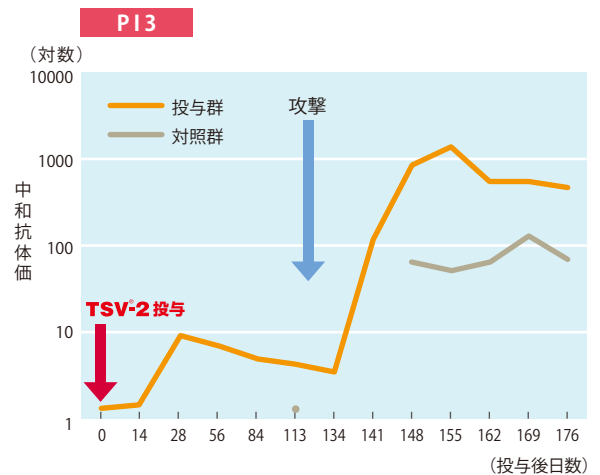
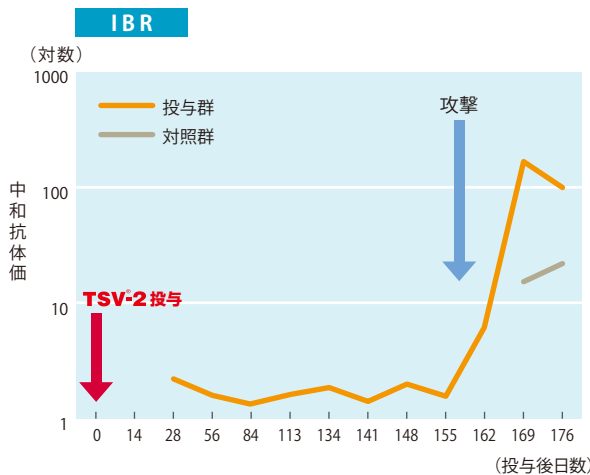
## 免疫持続期間の検討

【供試牛】平均月齢：3～6か月の牛（ホルスタイン）

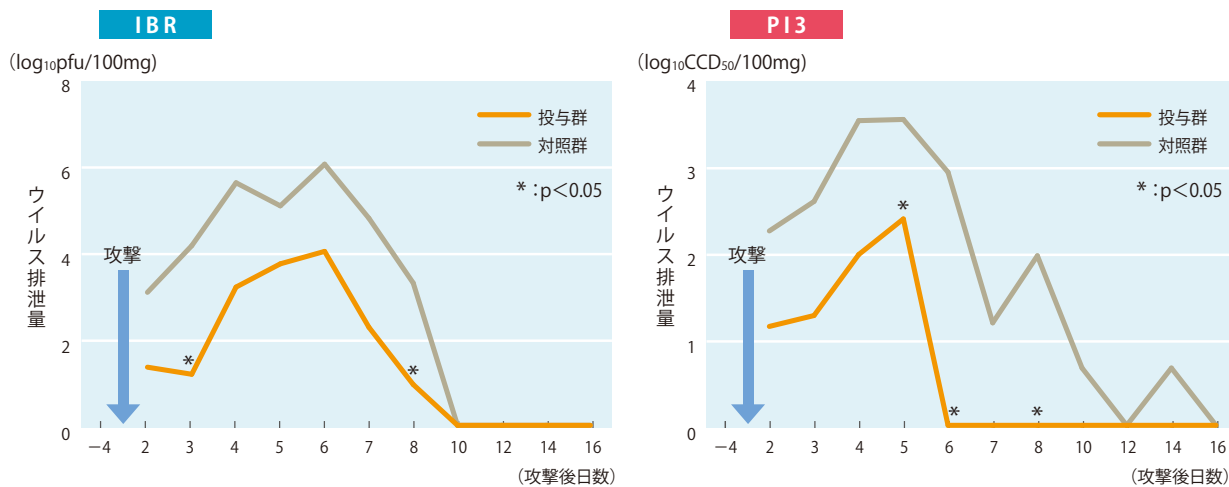
【方 法】投与群 (n=6) にはTSV-2を、対照群 (n=4) は無投与とした。

投与4～5か月後にIBR強毒株あるいはPI3強毒株にて攻撃し、中和抗体価を測定して、鼻腔スワブ中のウイルス量を測定した。

### 中和抗体価の推移



鼻腔スワブ中のウイルス排泄



結論

TSV-2投与群は攻撃後速やかに中和抗体価が上昇し、ウイルス排泄量が抑制傾向にあったことから、本ワクチン投与後、少なくとも約4~5ヵ月間は免疫が持続するものと考えられた。

出典：ゾエティス申請資料



ワクチネーションプログラム応用例

① 子牛(1ヵ月齢以降)に  
注射型ワクチンを投与する前段階

② 移動直前・直後  
・ストレス下にあるとき

③ 注射型ワクチン投与と併用  
・注射型ワクチンで抗体が上昇する前の防御に  
・防御能が減少してきたときに

④ 緊急予防対策時  
・感染が急激に広がってきたタイミングで



## 動物用生物学的製剤

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

ティ-エスバイ2<sup>®</sup>

(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(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	牛腎株化細胞培養弱毒牛伝染性鼻気管炎ウイルス RLB106株(シード)
	牛腎株化細胞培養弱毒牛パラインフルエンザ3型ウイルス RLB103株(シード)
安定剤	カゼイン酵素分解物
	ゼラチン
	乳糖水和物
	リン酸二水素カリウム
	リン酸二カリウム三水和物
	L-グルタミン酸カリウム
保存剤	硫酸ゲンタマイシン

溶解用液1頭分(2mL)中

溶剤	滅菌注射用水	2mL
----	--------	-----

反すう動物由来物質：カゼイン酵素分解物(牛、乳)、乳糖水和物(牛、乳)

## 【効能又は効果】

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

## 【用法及び用量】

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

## 【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にのみ使用すること。
- ・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)

- ・本剤の用法は鼻腔内投与に限定されていることから、投与部位を厳守し、吸気時に投与すること。
- ・溶解したワクチンを投与する場合、滅菌済みの注射針付きディスプレイ注射器あるいは鼻腔内投与が可能な連続注射器を用いること。ディスプレイ注射器を用いる場合は、2mLを吸引し、注射針を取り外した後、それぞれ左右の鼻腔内に1mLずつ投与すること。鼻腔内投与が可能な連続注射器を用いる場合は、ワクチン液を鼻粘膜に直接投与すること。
- ・投与器具は原則として1頭ごとに取り替えること。

## (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ない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。
- ・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。
- ・乾燥ワクチン及び溶解用液のゴム栓は70%アルコールで消毒し、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、よく振盪して均一に溶解すること。
- ・溶解後は速やかに使用すること。
- ・投与器具は滅菌又は煮沸消毒し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、高圧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。
- ・使い残りのワクチン及び使用済みの容器は、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。

・使用済みの器具は、回収用の専用容器に入れること。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)

- ・誤って投与された者は、患部の消毒・洗浄等適切な処置をとること。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	
牛伝染性鼻気管炎ウイルス	否	生	無
牛パラインフルエンザ3型ウイルス	否	生	

本ワクチン株は、人に対する病原性はない。

- ・本剤は乾燥ワクチンであるが、真空乾燥品と乾燥後窒素充填品の2種類がある。真空乾燥品の場合、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。
- ・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。

## (牛に関する注意)

- ・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。
- ・本剤の投与後、少なくとも2～3日間は安静に努め、移動等は避けること。

## (取扱いに関する注意)

- ・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)

## ①警告

- ・本剤の投与前には健康状態について検査し、重大な異常(重大な疾病)を認めた場合は投与しないこと。

## ②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、投与の適否の判断を慎重に行うこと。
  - ・発熱、下痢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癒後間がないもの。
  - ・明らかな栄養障害があるもの。

## ③重要な基本的事項

- ・移行抗体価の高い個体では、ワクチン効果が抑制される可能性があるため、幼若な牛への接種は移行抗体が消失する時期を考慮すること。
- ・このワクチンウイルスは、ワクチン投与後に一過性のウイルス排泄が認められ、非ワクチン投与牛に感染し、その結果、牛伝染性鼻気管炎ウイルス及び牛パラインフルエンザウイルスに対する抗体が陽転する場合がある。
- ・同居牛には、できるだけ同時期にワクチン投与することが推奨される。もし、畜舎内にワクチン投与対象牛以外の牛がいる場合、それらの牛にワクチンウイルスが拡散しないよう注意すること。
- ・対象動物以外の動物並びに畜舎及び周辺環境等にワクチンウイルスが拡散しないよう注意すること。

## 【有効期間】

製造後2年間

## 【包装】

1頭分×10(乾燥ワクチン×10バイアル、溶解用液×10バイアル)  
10頭分×1(乾燥ワクチン×1バイアル、溶解用液×1バイアル)

製造販売(輸入)

zoetis ゼエティス・ジャパン株式会社

〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7