

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6484241号
(P6484241)

(45) 発行日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)

(24) 登録日 平成31年2月22日 (2019. 2. 22)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	39/12 (2006. 01)	A 6 1 K	39/12
A 6 1 K	39/07 (2006. 01)	A 6 1 K	39/07
A 6 1 P	31/12 (2006. 01)	A 6 1 P	31/12 1 7 1
A 6 1 P	31/04 (2006. 01)	A 6 1 P	31/04 1 7 1

請求項の数 11 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2016-535653 (P2016-535653)	(73) 特許権者	510000976
(86) (22) 出願日	平成26年12月2日 (2014. 12. 2)		インターベット インターナショナル ベー. フェー.
(65) 公表番号	特表2017-501985 (P2017-501985A)		オランダ国、5831・アー・エヌ・ボツクスメール、ウイム・ドウ・コルベルストラート・35
(43) 公表日	平成29年1月19日 (2017. 1. 19)	(74) 代理人	100114188
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/076243		弁理士 小野 誠
(87) 国際公開番号	W02015/082465	(74) 代理人	100119253
(87) 国際公開日	平成27年6月11日 (2015. 6. 11)		弁理士 金山 賢教
審査請求日	平成29年9月26日 (2017. 9. 26)	(74) 代理人	100124855
(31) 優先権主張番号	13195529.6		弁理士 坪倉 道明
(32) 優先日	平成25年12月3日 (2013. 12. 3)	(74) 代理人	100129713
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PRRSおよびローソニア・イントラセルラリス (Lawsonia intracellularis) に対するブタワクチン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

弱毒化生 PRRS ウイルスおよび不活化ローソニア・イントラセルラリス (Lawsonia intracellularis) 抗原を組み合わせて含むワクチンであって、該不活化ローソニア・イントラセルラリス抗原が、殺菌全細胞細菌ローソニア・イントラセルラリスを含むことを特徴とするワクチン。

【請求項 2】

PRRS ウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス (Lawsonia intracellularis) による感染に対するブタの保護のための、請求項 1 に記載のワクチン。

【請求項 3】

PRRS ウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス (Lawsonia intracellularis) による感染に起因する臨床疾患に対するブタの保護のための、請求項 1 に記載のワクチン。

【請求項 4】

ワクチンが一回投与後の PRRS ウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス (Lawsonia intracellularis) による感染に対するブタの保護用であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のワクチン。

【請求項 5】

ワクチンがアジュバントを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のワ

クチン。

【請求項 6】

アジュバントが鉱油を含むことを特徴とする、請求項 5 に記載のワクチン。

【請求項 7】

ワクチンが用量当たり 1×10^7 個の細菌ローソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) に相当するローソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) 抗原を含むことを特徴とする、請求項 6 に記載のワクチン。

【請求項 8】

ワクチンが用量当たり $4 \cdot 0 \log_{10} \text{TCID}_{50}$ の弱毒化 PRRS ウイルスを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のワクチン。

10

【請求項 9】

請求項 1 に記載のワクチンを動物に投与することを含む、PRRS ウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) による感染に対してブタを保護するための方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載のワクチンを動物に投与することを含む、PRRS ウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) による感染に対してブタを保護するための方法。

20

【請求項 11】

方法がワクチンの一回投与後に保護をもたらすことを特徴とする、請求項 9 または 10 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の一般分野

本発明は、概ねブタの健康分野に関する。ブタは、多くの病原性微生物に罹り易い。感染の制御は通常、安定した管理および飼料管理、抗ウイルス剤および抗生物質等の薬剤による処置、またはワクチンを使用する予防処置によって行われる。

【発明の概要】

30

【0002】

発明の目的

ブタの健康を管理するための簡便で、安全かつ有効な方法に対する継続的な必要性が存在する。

【0003】

発明の概要

本発明の目標を達成するために、種々の疾病を引き起こす微生物による感染に対する、組み合わされた (*combined*) ブタの保護のための新規なワクチンが考案され、該ワクチンは弱毒化生 PRRS (豚繁殖・呼吸障害症候群) ウイルスおよび不活化ローソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) 抗原を組み合わせて (*in combination*) 含む。PRRS ウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) は、双方ともブタの健康への悪影響に起因して、本質的な経済損失に対する要因である。双方の種類微生物に対する薬剤ならびにワクチンは知られかつ市販されているが、これらの病原菌の感染または臨床疾患に対する組み合わされた (*combined*) 保護に適した、有効で、高品質 (例えば、安定、非抗原干渉) かつ同時に幼若動物での使用に対して安全である混合ワクチン (*combination vaccine*) は市販されていない。周知の通り熟慮されたまたは提案された抗原の全ての組み合わせ (*combination*) が、安全かつ有効な混合ワクチンをもたらすわけではない。事実、単独 (一価) ワクチンが安全かつ有効である場合でも、混合ワクチン (*combination vacc*

40

50

ine)の安定性、安全性および有効性に関する高いレベルの不確実性が存在する。

【0004】

ここで用語「混合(combination)」は、例えば別々の二つのワクチンを一つの注射部位に注射することによって被験動物に投与して、初めて抗原が生PRRSウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス(Lawsonia intracellularis)の殺菌全細胞の混合形態(combined form)として提供されることを除外しないことに留意されたい。

【0005】

欧州医薬品審査庁(EMA)の動物用医薬品委員会は、その刊行物「指針の注意事項：動物用混合製品(combined veterinary products)の要件」(EMA、2000年、CVMP/IWP/52/97 最終)において、「混合ワクチン(combined vaccine)の開発は容易ではない。それぞれの混合物(combination)は、品質、安全性および有効性に関して独立して開発され研究されなければならない」と言明した(2/6ページ)。委員会は、優れた混合ワクチン(combination vaccine)の探索には、例えば保存剤、賦形剤および安定剤、賦活化剤およびアジュバントを含む、混合ワクチン(combined vaccine)中の個々の成分間の安定性および適合性が典型的に含まれるということを示し、3ページ一番上の段落において「混合ワクチン(combined vaccine)において二以上の成分の存在は、しばしば相互作用を引き起こし、特定の成分が単独で投与される場合に比較して、個々の成分に対する減少したまたは増大した反応をもたらす。．．．該相互作用はしばしば事実上免疫学的であるが、しかしまた、免疫系への直接的影響は少ない他の要因によっても引き起こされ得る」、また「混合ワクチン(combined vaccine)に対する免疫応答を増強させるためにアジュバントが使用される場合、特別な問題が現れ得る」と述べられている。

【0006】

合衆国保健福祉省、食品医薬品局、生物学的製剤評価研究センターは、1997年4月に「産業界のための、予防可能な疾病用の混合ワクチン(combination vaccine)の評価用の産業界のための指針：生産、試験および臨床研究」を出版し、該指針において「経験は一価ワクチンを混合すること(combining)が、望ましい安全性または有効性を満たさない新規な混合物(combination)をもたらすことを示してきた。時々不活化ワクチンの成分が、一または複数の活性成分に有害に作用し得る」と述べられており(3ページ、「成分の適合性」、例えば低下した百日咳の効果しか有さないワクチンをもたらす、生百日咳ワクチンと不活化ポリオウイルスワクチンを混合する場合に生じる例のように、特に不活化ワクチンが生ワクチンの効果に悪影響を及ぼし得る、ということを示している。ワクチンにおけるいかなる追加の成分も、個々のワクチンと比較した場合、最終製品の安全性および効果を悪化させ得ることが示されている。

【0007】

世界保健機関(WHO)は、「ワクチン安全性の基礎」と称するeラーニングコースを公開し、そのモジュール2において混合ワクチン(combination vaccine)を考慮している。このモジュールは「認可された混合ワクチン(combination vaccine)」は、製品が安全、有効および受け入れ可能な品質であることを保証するために、承認前に国内当局によって厳しい試験を受ける」で始まる。それはまた「全ての混合物(combination)に関し製造業者はそれ故に、各抗原成分の効力、免疫を誘導するために混合される場合のワクチン成分の有効性、毒性への復帰の可能性のリスクおよび他のワクチン成分との反応を評価しなければならない」とも述べている。

【0008】

本発明はまた、本ワクチンそれ自身に次いで、前記ワクチンを投与することを含む、PRRSウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス(Lawsonia int

10

20

30

40

50

r a c e l l u l a r i s) による感染症からブタを保護する方法にも関する。

【0009】

定義

ワクチンは、ワクチン接種後の病原性微生物による感染に対し保護する組成物 (c o n s t i t u t i o n)、すなわち、典型的にはワクチン接種した宿主内で例えば抗体により微生物自身を妨げることによって、微生物による感染を予防または低減し、または感染から引き起こされる臨床症状を予防または低減する組成物である。従ってワクチン接種は、感染のレベルを予防もしくは少なくとも軽減しおよび/または該感染に起因する臨床疾患のレベルを予防もしくは少なくとも軽減する。

【0010】

野生型細菌の不活化抗原は、対応する病原性細菌または一または複数のその病原性因子が、この免疫反応の結果として宿主の免疫系によって認識され、最終的に少なくとも中和されるように、それに対して免疫反応が誘発され得る、生細菌それ自体以外のあらゆる物質または化合物である。野生型細菌の不活化抗原の典型的な例は、殺菌された全細菌 (用語「全 (w h o l e) 」は、細菌細胞が少なくとも一部が殺菌工程中に破裂させられること、または殺菌全細胞細菌の抽出物または破砕物が「殺菌全細胞細菌」ワクチンにおいて実際に抗原として提供されることを除外しない)、表面発現タンパク質等の細菌のサブユニットおよび毒素である。後二者は、組換えで発現されるとは限らない。ローソニア・イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) に関して数種類の不活化抗原が当該技術分野において知られており、例えば WO 2 0 0 9 / 1 4 4 0 8 8 (殺菌全細胞細菌、実施例 1 および 2)、WO 2 0 0 5 / 0 7 0 9 5 8 (サブユニット) および WO 9 7 / 2 0 0 5 0 (殺菌全細胞) から知ることができる。

【0011】

弱毒化生ウイルスは、それ自体複製可能であるが、しかし通常その病原性の (しばしば野生型の) 病原性カウンターパートに伴う疾病の一連の症状を誘発することが可能でないウイルスである。典型的に生ウイルスは、標的宿主の中で複製せず、または宿主細胞に対しそれほど有害でない速度で複製し、または有害な宿主反応を誘発しない。PRRSウイルスに関して当該技術分野で、インピトロで培養された宿主細胞系において、多数回継代によって弱毒化される野生型ウイルス由来の弱毒化生ウイルス、例えば Porcilis (登録商標) PRRS (MSD Animal Health)、Ingelvac (登録商標) PRRS MLV (Boehringer Ingelheim)、Amervac-PRRS (Hipra Laboratories)、Pyrsvac 183 (登録商標) (Hipra Laboratories) および Foster (登録商標) PRRS (Zoetis) 等を含む、いくつかのワクチンが知られている。当該技術分野において他の弱毒化生 PRRSウイルスが、例えば Veterinary Microbiology、138 巻、1 2 号、2009 年 7 月 2 日、34 40 ページ; Veterinary Immunology and Immunopathology、106 巻、3 4 号、2005 年 7 月 15 日、309 319 号および Vaccine、26 巻、29 30 号、2008 年 7 月 4 日、3594 3600 ページに記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】図 1 は、攻撃感染後の体温を示す。

【図 2】図 2 は、攻撃感染後の一日平均体重増加 (A D W G) を示す。

【図 3】図 3 は、攻撃感染後の P P R S ウイルスの血清学検査を示す。

【図 4】図 4 は、攻撃感染後のローソニア (*Lawsonia*) の血清学検査を示す。

【図 5】図 5 は、攻撃感染後の P P R S ウイルス血症を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

発明の実施形態

10

20

30

40

50

一実施形態においてワクチンは、一回の投与後のPRRSウイルスおよび細菌ローソニア・イントラセルラリス(*Lawsonia intracellularis*)による感染に対するブタの保護用である。ブタは、ワクチンの一回の投与後でさえ双方の病原菌に対し保護されることが有利にも見出された。この実施形態は、例えば保護レベルを再生するために最初のワクチン接種の6ないし12か月後に、引き続く(follow up)ワクチン接種が与えられることを除外しない。この引き続くワクチン接種は、保護が追加ワクチン接種後にのみ獲得される、初回追加(prime boost)ワクチン接種スキームにおける追加ワクチン接種とは異なる。初回追加スキームにおいて二つのワクチン接種は、典型的には2~3週間離れている。

【0014】

10

一実施形態においてワクチンは、アジュバントを含む。不活化抗原の免疫反応を改善するために典型的に使用されるアジュバントは、WHOがワクチン安全性基礎コース(上記参照)におけるコースの1ページ、最後の二行(章「混合ワクチン」)においてこの種類の妨害および反応性について明確に警告しているにもかかわらず、弱毒化生PRRSウイルスを負に妨害しないし、他の抗原に対する反応性を過度に増強もしないことが見出された。さらなる実施形態においてアジュバントは、例えばExxonMobilから入手可能である飽和炭化水素油(Mrcol(登録商標)52)等の鉱油を含む。

【0015】

また別の実施形態において不活化ローソニア・イントラセルラリス(*Lawsonia intracellularis*)抗原は、殺菌全細胞細菌ローソニア・イントラセルラリス(*Lawsonia intracellularis*)を、好ましくはワクチンが用量当たり 1×10^7 個の細菌ローソニア・イントラセルラリス(*Lawsonia intracellularis*)に相当する、ローソニア・イントラセルラリス(*Lawsonia intracellularis*)抗原を含むような負荷で含む。本実施形態において除外されない高度の抗原負荷は、免疫保護および免疫持続期間のレベルに正の影響を及ぼし得る。

20

【0016】

ワクチンのPRRSv負荷に関して、一実施形態においてワクチンは、用量当たり $4.0 \log_{10}$ ($10 \log$ の4単位)TCID₅₀の弱毒化PRRSウイルスを含む。本実施形態において除外されない高度の抗原負荷は、免疫保護および免疫持続期間のレベルに正の影響を及ぼし得る。

30

【0017】

本発明を以下の実施例および図を使用してさらに説明する。

【0018】

実施例1は、PRRSウイルスおよびローソニア(*Lawsonia*)混合ワクチンに関する研究を記載する。

【0019】

図1は、攻撃感染後の体温を示す。

【0020】

図2は、攻撃感染後の一日平均体重増加(ADWG)を示す。

40

【0021】

図3は、攻撃感染後のPRRSウイルスの血清学検査を示す。

【0022】

図4は、攻撃感染後のローソニア(*Lawsonia*)の血清学検査を示す。

【0023】

図5は、攻撃感染後のPRRSウイルス血症を示す。

【0024】

実施例2は、PRRSウイルスおよびローソニア(*Lawsonia*)混合ワクチンに関する第二の研究を記載する。

【0025】

50

実施例 1

研究計画

本試験には5匹の雌ブタの子孫(子ブタ23匹)を使用した。子ブタがおよそ二週齢のときに、以下の通りワクチン接種した:

第一群(第1群、8匹)を、Diluvac Forte(登録商標)(MSD Animal Health)を使用して溶解した、凍結乾燥Porcilis(登録商標)PRRSワクチン(オランダBoxmeerのMSD Animal Healthから入手可能)により接種した(IM)。単一用量は、2ml(投与量)中に計算量で $4 \log_{10} TCID_{50}$ のウイルスを含み、首の右側に投与した。

【0026】

第二群を(第2群、9匹)を、既成のローソニア・イントラセルラリス(Lawsonia intracellularis)ワクチンに溶解した、同一のPRRSワクチンにより接種した(WO2009/127684の抗原に関する実施例2を参照されたい:本実験において殺菌全細胞を、12.5%(v/v)(=ワクチンの全量に対する油量)の鉱油Marcol(登録商標)52(ExxonMobil)、0.75%(w/v)のビタミンEアセテートおよび0.80%のポリソルベート80(Tween 80; Sigma Aldrich)および注射用水を含む、水中油型エマルジョン中で製剤した)。ワクチンを室温で混合し、投与前30分まで放置した。単一用量は、2ml(投与量)中に計算量で $4 \log_{10} TCID_{50}$ のウイルスおよび 2×10^7 個の細菌細胞を含み、首の右側に投与した。

【0027】

第三群(第3群、6匹)中の子ブタはワクチン接種せず、ワクチン非接種の攻撃感染の対照とした。病原性PRRS攻撃ウイルスを使用して鼻腔内経路により、攻撃感染をワクチン接種の4週間後に実施した。

【0028】

ワクチン接種および攻撃感染後に、全ての子ブタの臨床症状を毎日観察した。体温を感染の一日前および当日およびその後十日間、毎日測定した。体重を攻撃感染前の当日、攻撃感染の十日後および実験の終了の一日前(攻撃感染27日後)に測定した。血液試料を攻撃感染時および3、5、7、10、14、21および28日後に採取した。

【0029】

実験手順

獣医学的試験

ワクチン接種の一日前に、子ブタの総合的な健康を検査した。

【0030】

臨床症状の観察

到着の日に始めて毎日、全てのブタの臨床症状を観察した。攻撃感染の日に始めて、起こり得る全身性反応、例えば食欲不振、動きを拒否する仕草、横臥性行、気力低下または嗜眠、震え、剛毛および特に目の周りの可能な浮腫、嘔吐および下痢または頻呼吸および腹式呼吸等を個別に記録した。

【0031】

体温の測定

全動物の体温を、攻撃感染の一日前および当日およびその後10日間毎日(日の同時刻に)測定した。

【0032】

体重の測定

子ブタの体重を、攻撃感染の一日前、攻撃感染の10および27日後に測定した。

【0033】

血液の試料採取

陰性の状態を確認するために、全ての雌ブタ由来の血液試料を、ワクチン接種の一日前に採取した。攻撃感染時および3、5、7、10、14、21および28日後に、血液試

10

20

30

40

50

料を子ブタから採取した。血清試料のPRRSウイルスの存在可能性およびPRRSV特異的抗体およびローソニア(Lawsonia)特異的抗体の存在可能性を試験した。

【0034】

結果

臨床症状

実験の経過期間中にワクチン接種または攻撃感染後の臨床反応は認められなかった。特にブタにとって鉱油が重い局所部位反応をもたらしうる非常に過酷なアジュバントでない限り、本アジュバントの使用は、新規な混合ワクチンにとって安全であると思われる。従ってより穏やかなアジュバントについても、安全性はまったく問題が無いことが分かる。

【0035】

体温

攻撃感染の一日前および当日に測定された攻撃感染前の平均体温を各群について計算した。図1は、攻撃感染前の平均体温に関して、10pc日(攻撃感染後10日)までの平均体温の上昇を示す。2pc日にワクチン非接種の対照の群においてのみ、平均体温が1だけ上昇した。他の全ての攻撃感染後の時点において、ワクチン接種群においても対照群の子ブタにおいても上昇は測定されなかった。

【0036】

体重および体重増加

実験開始時に、子ブタを開始時体重および性別に関係なくランダムに群に割り当てた。図2から明らかなように、第2群の混合ワクチン(combined vaccine)は、対照よりも高い単独のPRRSVワクチンと同じADWG(一日平均体重増加)をもたらす傾向にある。

【0037】

PRRSV血清学検査

PRRSワクチンを投与されたブタのみが、攻撃感染時に陽性であった。図3から明らかなように(結果をINDEX X PRRS X 3 ELISAを使用して「陽性試料すなわちS/P」比として示す)、抗PRRS力価はローソニア(Lawsonia)抗原によって負の影響を受けないように思われる。これに反して各時点においてPRRS力価は、混合ワクチン(combination vaccine)を投与された動物に対してより高いので、抗PRRS力価に対し予想外の正の影響があると思われる。このことはまだ解明されていない理由で、ローソニア(Lawsonia)抗原が生PRRSウイルスに対する免疫反応を増強することを示唆する。

【0038】

ローソニア・イントラセルラリス(Lawsonia intracellularis)血清学検査

図4は、ローソニア(Lawsonia)血清学検査の結果を示す。明らかなように、第1群の動物は実験を通して陰性のままであった。第2群の動物の中で80~90%は、病原性のローソニア(Lawsonia)攻撃感染に対し保護された動物に相当する転換に匹敵する良好な血清転換を示した。

【0039】

攻撃感染後のPRRSVウイルス血症

良く知られているようにウイルス血症は、PRRSウイルス感染および結果として生じる臨床疾患に対する保護のための主な読み出し情報である。結果を図5に示す。第1群および第2群の双方は、ウイルス血症において非常に高くかつ同等の低減を示す。

【0040】

実施例2

研究計画

本研究は、本混合ワクチン(combination vaccine)がアジュバントの種類および生PRRS菌株の種類に依存しないことを確認するために計画した。このために代替アジュバントであるDiluvac Forte(オランダBoxmeerの

10

20

30

40

50

MDS Animal Healthから入手可能)およびCarbopol(USAオハイオ州ClevelandのLubrizolからCarbopol 974Pとして入手可能)を使用した。代替PRRSv菌株は、現在市販されているワクチンPrime Pac PRRS(USAデラウェア州MillsboroのMerck Animal Healthから入手可能)のような、(実施例1において使用された1型菌株の代わりに)2型菌株である。

【0041】

数匹の雌ブタの子孫を使用して、15匹の子ブタを5匹の子ブタからなる3の処理群に割り当てた。およそ1週齢時に第1群および第2群の子ブタを、下記の表1に示したようにDiluvac Forte(DF)またはCarbopol(0.8%(w/v))中で再構成した、凍結乾燥不活化ローソニア(Lawsonia)アワクチン(実施例1で使用したのと同じの抗原であるが、凍結乾燥されて、従って凍結乾燥安定剤との混合(in combination)である)により接種した。ワクチンを首の左側の筋肉内(IM)に投与した。およそ5週齢時に子ブタを、DFかCarbopol(0.8%(w/v))のいずれかでの抗原の再構成によって一つのワクチンに混合された(combined)二つの異なる生PRRSv菌株およびローソニア(Lawsonia)抗原により接種した。PRRSv2型ワクチンであるPrime Pac PRRSを、2ml中に $10^{4.5}$ TCID₅₀量のウイルスを含むように溶解し、ならびにPRRSv1型ワクチンであるPorcilis PRRSを2ml中に $10^{4.0}$ TCID₅₀量のウイルスを含むように溶解した。第二のワクチン接種のために、ワクチンを首の右側の筋肉内(IM)に投与した。第3群の子ブタはワクチン接種せず、ワクチン非接種の対照とした。

10

20

【表1】

表1 ワクチン接種計画

群	第一のワクチン接種	第二のワクチン接種
1	DFで再構成した凍結乾燥ローソニア(Lawsonia)、2ml	DF中の凍結乾燥ローソニア(Lawsonia)および生2型生PRRSvの混合ワクチン、2ml
2	Carbopolで再構成した凍結乾燥ローソニア(Lawsonia)、2ml	Carbopol中の凍結乾燥ローソニア(Lawsonia)および生1型生PRRSvの混合ワクチン、2ml
3	-	-

30

【0042】

第一のワクチン接種後、子ブタの臨床症状を毎日観察した。全ての子ブタから血液試料を、第一のワクチン接種前、第二のワクチン接種前および第二のワクチン接種の2、4および6週間後に採取した。血清試料のPRRSウイルスおよびローソニア・イントラセルラリス(Lawsonia intracellularis)に対する抗体を調べた。

【0043】

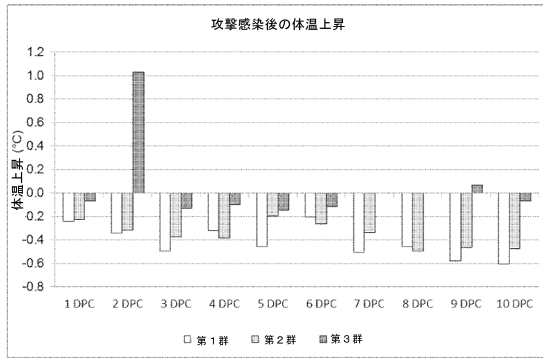
結果

実験期間中に臨床反応は観察されなかった。すべての動物のローソニア(Lawsonia)およびPRRSに対する抗体は、第二のワクチン接種日に陰性であった。対照を除きすべての動物のローソニア(Lawsonia)およびPRRSv特異抗体は、第二のワクチン接種の6週間後に陽性であった。これは、混合ワクチン(combination vaccine)が安全であり、かつローソニア・イントラセルラリス(Lawsonia intracellularis)およびPRRSウイルスに対する能動免疫化をもたらしたことを証明する。

40

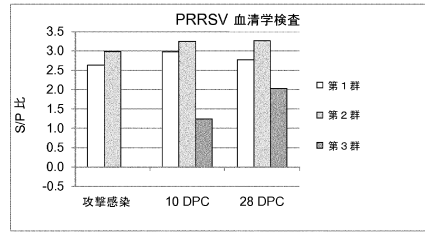
【 図 1 】

Figure 1



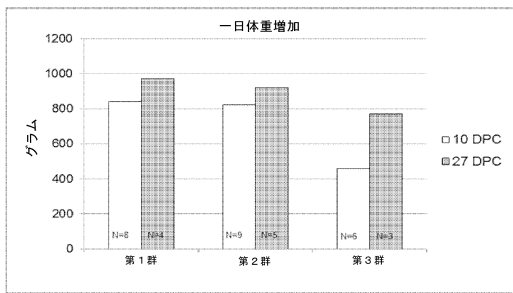
【 図 3 】

Figure 3



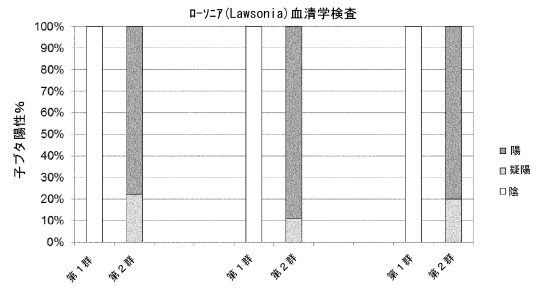
【 図 2 】

Figure 2



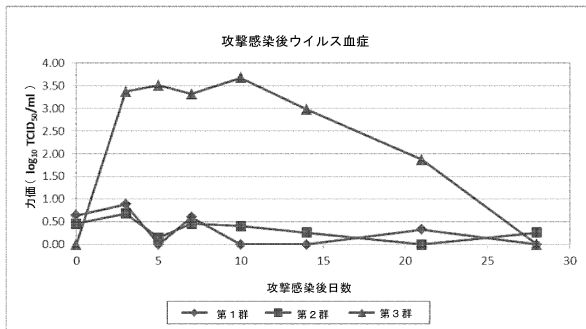
【 図 4 】

Figure 4



【 図 5 】

Figure 5



 フロントページの続き

- (74)代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
 弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
 弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100183519
 弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
 弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
 弁理士 五味淵 琢也
- (74)代理人 100185959
 弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749
 弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
 弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267
 弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
 弁理士 城山 康文
- (72)発明者 ドレクスラー, クリスタ
 オランダ国、エンエル - 5 8 3 1・アー・エヌ・ボツクスメール、ウイム・ドウ・コルベルストラ
 ート・3 5
- (72)発明者 ヤーコプス, アントーニウス・アルノルドウス・クリステイアーン
 オランダ国、エンエル - 5 8 3 1・アー・エヌ・ボツクスメール、ウイム・ドウ・コルベルストラ
 ート・3 5

審査官 横田 倫子

- (56)参考文献 特表2012-506858(JP, A)
 特表2012-500852(JP, A)
 特表2000-502054(JP, A)
 国際公開第2008/073464(WO, A1)
 Veterinary J, 2012, Vol.194, p.98-101
 Res Vet Sci, 2012, Vol.93, p.1231-1240

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 39/00

A61P

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)