힘백 Himmvac

부작용이 적고 감별 가능한 단콜마커백신

돈호방
돼지열병(마커) 돼지단독 생백신

CONTENTS

1 돼지열병(Classical Swine Fever) 개요

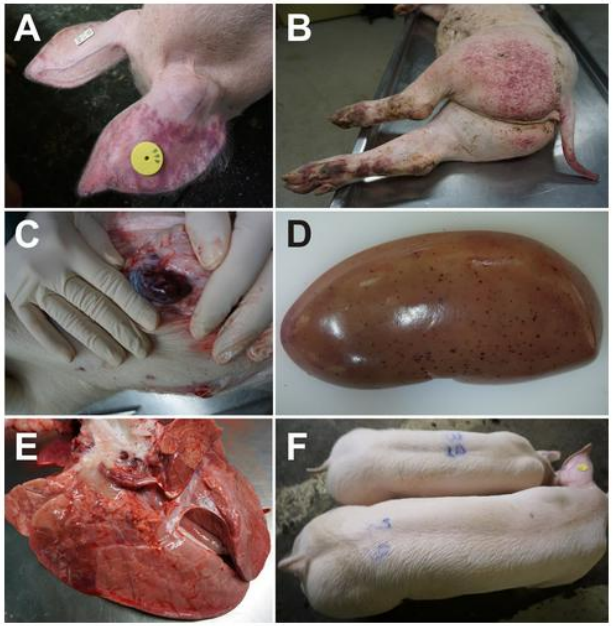
2 돼지열병바이러스(LOM주) 애로점 및 개선 필요성

3 돈호방 단콜마커 생백신의 안전성·방어효능(실험실내)

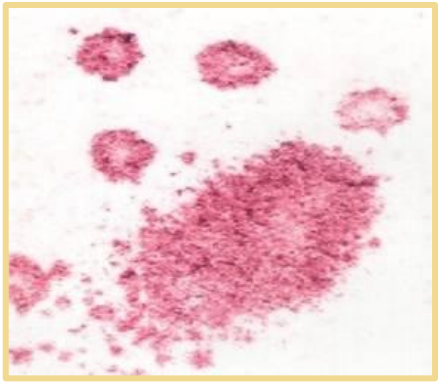
4 돈호방 단콜마커 생백신의 안전성·항체가 추이(야외농장)

5 사용 이점들 및 요약

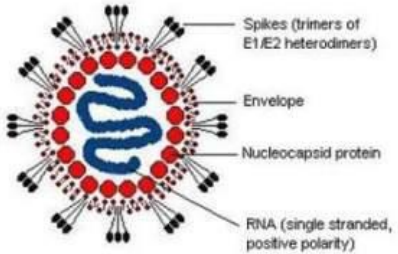
돼지열병(CSF, Classical swine fever)



* 돼지열병(CSF) 바이러스 공격접종 후 증상 단계



Center for Food Security and Public Health, ISU, 2008



Family Flaviviridae

Genus Pestivirus

지질 외막보유 RNA바이러스

병원성은 strain에 따라 다양함

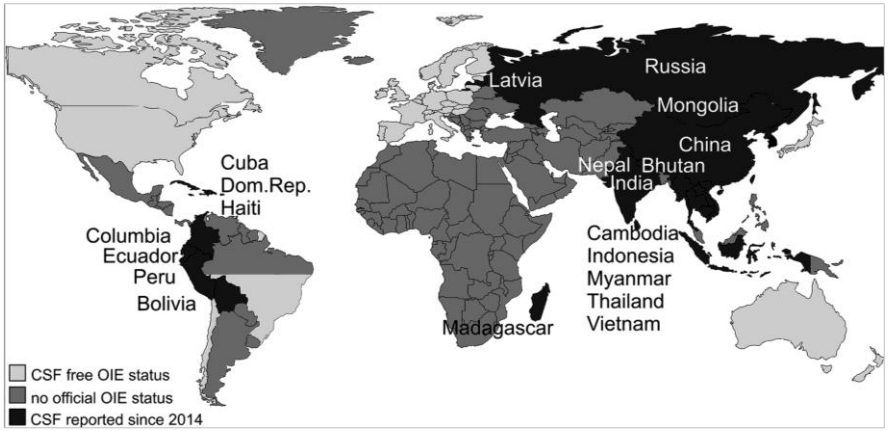
환경적으로 안정성이 있음

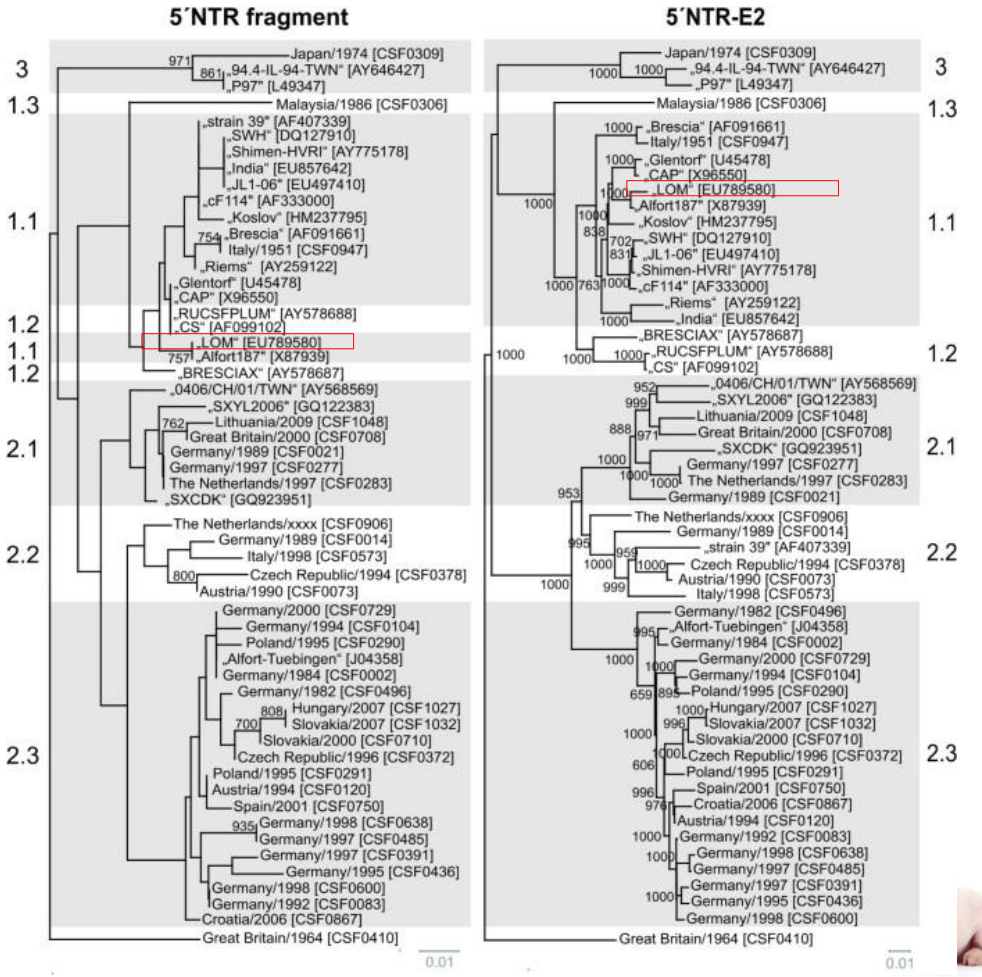
- 조직(근육)
- 저온 : 냉장고(수개월), 냉동육(수년)

연관 바이러스(Pestiviruses)

소 Bovine Viral Diarrhea (BVD)
양, 기린 및 사슴 Border Disease Virus

돼지열병(CSF) 발생국가(검은색)





국내 돼지열병바이러스(CSFV) 백신 개발 HISTORY

연 대	백 신 명	특 성
1947	Formalin 불활화	조직백신
1949	Crystal violet 불활화	조직백신(혈액)
1951-83	가토화 백신(ROVAC)	토끼 계대 순화 생백신
1974-현재	LOM 백신	세포배양 순화 생백신
1990	LOM-E^- 백신	세포배양 순화 생백신(E^-)
1998	유전자재조합 백신	E2 subunit 백신(DIVA)
2005~개발완료	생 marker vaccine	유전자조작(DIVA)

항체음/양성 임신모돈에 롬(LOM)주 백신접종 후 안전성

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Safety of classical swine fever virus vaccine strain LOM in pregnant sows and their offspring

Seong-in Lim[a], Jae-Young Song[a], Jaejo Kim[a], Bang-Hun Hyun[a], Ha-Young Kim[a], In-Soo Cho[a], Byoung-Han Kim[a], Gye-Hyeong Woo[b], Jung-Bok Lee[c], Dong-Jun An[a,*]

[a] Animal and Plant Quarantine Agency (QIA), 175 Anyangro Manangu Anyangsi, Gyeonggido 430-824, South Korea
[b] Department of Clinical Laboratory Science, Semyung University, Semyung-ro 65, Jecheon, Chungbuk 390-711, South Korea
[c] Konkuk University, 1 Hawayangdong Gwangjingu, Seoul 143-701, South Korea

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 November 2015
Received in revised form 18 February 2016
Accepted 22 February 2016
Available online xxx

Keywords:
Classical swine fever virus
LOM strain
Pregnant sows
Safety

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate the safety of the classical swine fever virus (CSFV) vaccine strain LOM in pregnant sows. Pregnant sows with free CSFV antibody were inoculated with a commercial LOM vaccine during early pregnancy (day 38; n = 3) or mid-pregnancy (days 49–59; n = 11). In pregnant sows vaccinated during the early stages of gestation, abortion (day 109) was observed in one case, with two stillbirths and seven mummified fetuses. The viability of live-born piglets was 34.9% in sows vaccinated during mid-pregnancy compared with 81.8% in the control group. Post-mortem examination of the organs of the sows and piglets did not reveal any pathological lesions caused by CSFV; however, CSFV RNA was detected in the organs of several vaccinated sows and their litters. The LOM strain was transmitted from sows with free CSFV antibody to their fetus, but did not appear to induce immune tolerance in the offspring from vaccinated pregnant sows. Side effects were not observed in pregnant sows with antibody to the LOM strain: transmission from sow to their litters and stillbirth or mummified fetuses. The LOM strain may induce sterile immunity and provide rapid, long-lasting, and complete protection against CSFV; however, it should be contraindicated in pregnant sows due to potential adverse effects in pregnant sows with free CSFV antibody.

© 2016 Published by Elsevier Ltd.

Table 1
Summary of pregnant sows exposed to the LOM vaccine strain.

Sow group	Days of gestation when exposed	Pregnancy duration in days	Number of live piglets farrowed	Number of dead piglets	Number of mummified piglets	Total number of piglets farrowed
I	38	112.7 ± 3.2	4.7 ± 4.5	0.7 ± 1.2	2.3 ± 4.0	7.7 ± 2.3
II	55 ± 3.2	114.1 ± 0.9	3.6 ± 3.3	1.6 ± 2.3	5.1 ± 5.8	10.4 ± 2.9
III	38	113.5 ± 0.7	15.0 ± 1.4	0.5 ± 0.7	0	15.5 ± 2.1
IV	56.5 ± 2.1	114.5 ± 0.7	14.0 ± 1.4	0.5 ± 0.7	0	14.5 ± 2.1
V	49	114	13.5 ± 4.9	2.5 ± 3.5	0.5 ± 0.7	16.5 ± 2.1

I, sows (free CSF antibody) exposed to the LOM strain in early gestation; II, sows (free CSF antibody) exposed to the LOM strain in mid-gestation; III, sows (with CSF antibody) exposed to the LOM strain in early gestation; IV, sows (with CSF antibody) exposed to the LOM strain in mid-gestation; V, non-vaccinated control sows (free CSF antibody).

군	모돈 두수	CSFV 노출일령	CSFV 항체	총 산자수	미라화 자돈수	사산 자돈수	실산자수
I	3	38(초)	없음	7.7±2.3	2.3±4.0	0.7±1.2	4.7±4.5
II	11	55±3.2(중)	없음	10.4±2.9	5.1±5.8	1.6±2.3	3.6±3.3
III	2	38(초)	있음	15.5±2.1	0	0.5±0.7	15.0±1.4
IV	2	56.5±2.1(중)	있음	14.5±2.1	0	0.5±0.7	14.0±1.4
V	2	49(중)	없음	16.5±2.1	0.5±0.7	2.5±3.5	13.5±4.9

백신접종
정책유지를 통해
돼지열병
야외발생 억제

음성 돈군 내 백신접종
부작용 발생
(유사산·폐사·소모성질병)

음성 돈군 내
백신바이러스 순환 감염
(제주도 LOM 발생 케이스)

자돈 백신접종 후 부작용
(발열·스트레스 등)

보다
안전하고
감별가능하고
저렴하고
면역원성이 좋은
돼지열병백신
필요

부작용이 적고
감별 가능한 단콜마커 생백신

돈호방
돼지열병(마커)
돼지단독 생백신

- **원료약품 및 분량**
  돼지열병 생마커바이러스 10^3.5 TCID50/두
  돼지단독균 4 x 10^8 CFU/두
- **효능 및 효과**
  돼지열병 및 돼지단독을 예방할 목적
  돼지열병의 경우, 야외주와 감별이 가능하다.
- **용법 및 용량**
  자돈 : 55~70일령 1회 접종 또는 40일령 1차, 60일령 2차, 2회 접종
  모돈 : 종부 2~4주전 접종
  웅돈 : 매년 1회 접종
  동봉한 희석액을 규정량 주입하여 희석한 후, 이근부 근육으로 1mL 접종
- **포장단위** : 50두분/50mL
- **저장방법 및 유효기간**
  2~8℃에 보관
  제조일로부터 24개월
- **주의사항**
  임신돈에는 접종하시 마십시오.
  열이 있거나 영양장애가 심한 돼지에는 사용하지 마십시오.
  전염성질병 및 기생충 감염, 스트레스를 받은 돼지, 곰팡이 독소 및 세균의 독소에 의해 면역이 저하된 돼지에는 사용하지 마십시오.
  백신접종 전후 7일간은 돼지단독균에 영향을 미칠 수 있는 항생물질 사용을 중지 하십시오
  개체에 따라 간혹 백신접종 후에 식욕부진, 허탈, 피부발진, 구토 경련등의 과민반응이 일어날 수 있으므로 주사 후 과민반응을 잘 관찰하시고 에피네프린을 투여 하십시오.

돈호방 단콜마커 생백신의 안전성(바이러스 재분리 및 임상증상)

* 자돈 대상 'CSFV 생마커 백신주' 접종 후 바이러스 재분리 및 임상증상

군	자돈 두수	접종량	접종경로	시료 채취
돈호방군	5	CSFV-marker 10^5.5 $TCID_{50}$/mL, 10mL	근육 및 비강	접종 후 1, 3, 3, 7, 10, 14, 21일
대조군	4	멸균식염수, 10mL	근육 및 비강	혈액, 타액, 분변 및 비즙 가검물

→ 혈액에서 5일부터 'CSFV 생마커주'가 재분리, 비즙 및 분변에서는 7일부터 재분리가 되고, 임상증상 발현은 없음

군		1일	3일	5일	7일	10일	14일	21일	임상증상
돈호방군	혈액	0/5*	0/5	5/5*	5/5	2/5	0/5	0/5	발현 없음
	비즙	0/5	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	
	분변	0/5	0/5	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	
대조군		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	발현 없음

돈호방 단콜마커 생백신의 안전성(임신모돈 안전성)

Vaccine 37 (2019) 3598–3604

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Assessment of the efficacy of an attenuated live marker classical swine fever vaccine (Flc-LOM-BE^{rms}) in pregnant sows

Seong-in Lim [a,1], SeEun Choe [a,1], Ki-Sun Kim [a], Hye-Young Jeoung [a], Ra Mi Cha [a], Gil-Soon Park [a], Jihye Shin [a], Gyu-Nam Park [a], In-Soo Cho [a], Jae-Young Song [a], Bang-Hun Hyun [a], Bong-Kyun Park [a,b], Dong-Jun An [a,*]

[a] Virus Disease Division, Animal and Plant Quarantine Agency, Gimchen, Gyeongbuk-do, 39660, South Korea
[b] College of Veterinary Medicine, Seoul University, Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, South Korea

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 December 2018
Received in revised form 20 April 2019
Accepted 24 April 2019
Available online 28 May 2019

Keywords:
Classical swine fever virus
Flc-LOM-BE^{rms}
Transplacental transmission
Pregnant sow
E^{rms} ELSIA

ABSTRACT

Here, we constructed an attenuated live marker classical swine fever (CSF) vaccine (Flc-LOM-BE^{rms}) to eradicate CSF. This was done by taking infectious clone Flc-LOM, which is based on an attenuated live CSF vaccine virus (LOM strain), and removing the full-length classical swine fever virus (CSFV) E^{rms} sequences and the 3′ end (52 base pairs) of the CSFV capsid. These regions were substituted with the full-length bovine viral diarrhoea virus (BVDV) E^{rms} gene sequence and the 3′ end (52 base pairs) of the BVDV capsid gene. Sows were vaccinated with the Flc-LOM-BE^{rms} vaccine 3 weeks before insemination and then challenged with virulent CSFV at the early, mid- or late stages of pregnancy. We then examined transplacental transmission to the foetuses. Piglets born to sows vaccinated with Flc-LOM-BE^{rms} did not show vertical infection, regardless of challenge time. In addition, CSFV challenge did not affect the delivery date, weight or length of the foetus. Pregnant sows inoculated with the Flc-LOM-BE^{rms} vaccine were anti-CSF E^{rms} antibody-negative and anti-BVDV E^{rms} antibody-positive. Challenge of pregnant sows with virulent CSFV resulted in anti-CSF E^{rms} antibody positivity. These results strongly indicate that differential diagnosis can be conducted between the Flc-LOM-BE^{rms} vaccinated animal and virulent CSFV affected animal by detecting antibody against BVDV E^{rms} or CSF E^{rms} gene. Therefore, the Flc-LOM-BE^{rms} vaccine may fulfil the function of differential diagnosis which required for DIVA vaccine.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

군	모돈 두수	백신 접종	공격 접종*	번식 성적	태반 감염	항체가 측 정
돈호방군	11	○	○	측정	측정	측정
무접종 대조군	4	X	○	측정	측정	측정

* 공격접종 : 병원성 CSFV(YC11WB), 10000LD50, IM

돈호방 단콜마커 생백신의 안전성(임신모돈 안전성)

* 강독 CSFV 공격접종 후 백신접종군과 대조군 간 번식성적 → 백신접종군은 충분히 CSFV 충분히 방어 & 정상 번식

군	모돈	임신기간	분만 산자수 및 태아 형태				자돈 평균 체중(g)
			총 계	생시자돈수	사산수	미라화	
돈호방군	1	114	11	11	0	0	1431.8 ± 237.5
	2	115	13	13	0	0	1501.5 ± 184.2
	3	117	15	14	1	0	1374.4 ± 125.6
	4	115	8	8	0	0	1462.5 ± 152.9
	5	115	4	4	0	0	1790.0 ± 261.4
	6	114	6	6	0	0	1868.3 ± 235.2
	7	113	13	13	0	0	1914.6 ± 141.3
	8	113	10	9	1	0	1746.7 ± 203.6
	9	112	15	14	1	0	1410.0 ± 166.2
	10	114	15	14	1	0	1247.1 ± 129.7
	11	115	9	8	1	0	1543.8 ± 226.1
대조군	1	54	10	0	10	0	
	2	73	7	0	7	0	
	3	75	11	0	11	0	
	4	103	18	0	18	0	

돈호방 단콜마커 생백신의 안전성(임신모돈 안전성)

* 강독 CSFV 공격접종 후 백신접종군과 대조군 간 모돈/태자 내 바이러스 재분리 → 백신접종군은 CSFV가 재분리 되지 않음

군	모돈	CSFV 항원양성 태자수 /총 태자수 (%)	모돈과 자돈에서 CSFV 항원 양성 기관										
			편도	심장	신장	폐	간	비장	소장	대장	임파1	임파2	임파3
돈호방군	1	0/11 (0)											
	2	0/13 (0)											
	3	0/15 (0)											
	4	0/8 (0)											
	5	0/4 (0)											
	6	0/6 (0)											
	7	0/13(0)											
	8	0/10 (0)											
	9	0/15 0)											
	10	0/15 (0)											
	11	0/9 (0)											
대조군	1	4/10 (40)	○	○		○	○	○	○	○	○		○
	2	6/7 (85.7)	○	○	○	○		○		○	○	○	
	3	11/11 (100)	○	○	○	○		○				○	
	4	14/18(77.8)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

돈호방 단콜마커 생백신의 모돈에서 항체가(중화항체/감별항체)

* 백신접종 및 공격접종 후 중화항체 및 감별항체 추이 → 공격접종 전까지 9~10까지 상승, 분만 시 11~14까지 상승 확인함

군	모돈	임신기간	항체 전환 (중화항체가 SN titer , Log2 / 감별 ELISA 항체가 CSF Ems ELISA, 0.50이상 양성)						
			0W(백신접종)	2W	3W(종부)	8W(공격접종)	11W(공격접종)	15W(공격접종)	18W(분만)
돈호방군	1	114	1< / 0.74	4 / 0.62	7 / 0.76	9 / 0.72	NT	NT	12 / 0.39
	2	115	1< / 0.67	4 / 0.88	8 / 0.83	9 / 0.94	NT	NT	12 / 0.28
	3	117	1< / 0.88	5 / 0.75	9 / 0.64	9 / 0.73	NT	NT	11 / 0.43
	4	115	1< / 0.74	5 / 0.86	7 / 0.71	8 / 0.69	NT	NT	13 / 0.25
	5	115	1< / 0.85	4 / 0.94	8 / 0.85	10 / 0.65	NT	NT	12 / 0.36
	6	114	1< / 0.78	4 / 0.68	8 / 0.67	NT	9 / 0.72	NT	12 / 0.42
	7	113	1< / 0.63	4 / 0.81	7 / 0.71	NT	9 / 0.72	NT	12 /0.32
	8	113	1< / 0.82	5 / 0.93	8 / 0.78	NT	8 / 0.89	NT	14 / 0.39
	9	112	1< / 0.93	5 / 0.76	8 /0.72	NT	NT	9 / 0.68	14 / 0.48
	10	114	1< / 0.88	5 / 0.85	9 / 0.64	NT	NT	8 / 0.84	11 / 0.45
	11	115	1< / 0.75	6 / 0.91	9 / 0.74	NT	NT	8 / 0.71	12 / 0.37
대조군	1	54	1< / 0.84	1< / 0.78	1< / 0.78	1< / 0.71	NT	NT	NT
	2	73	1< / 0.69	1< / 0.86	1< / 0.66	NT	1< / 0.87	NT	NT
	3	75	1< / 0.95	1< / 0.83	1< / 0.75	NT	1< / 0.72	NT	NT
	4	103	1< / 0.71	1< / 0.95	1< / 0.87	NT	NT	1< / 0.75	NT

돈호방 단콜마커 생백신 2회 접종 후 공격접종시험

* 돼지열병 항체 음성인 45일령 자돈에 3주 간격으로 1mL씩 2회 근육접종
  2차 백신 접종 2주 후 강독 CSFV(YC11WB) 100 LD50를 근육으로 접종하여 면역원성 및 방어효과를 확인
  → 백신접종군은 중화항체(방어항체)를 충분히 형성하였고 공격접종 후에도 100% 생존하며 우수한 방어효과를 보였음.

군	자돈수	접종 경로	CSFV에 대한 중화항체가(기하평균)			생존율(%)
			백신 접종 전	1차 백신 3주 후	2차 백신 2주 후	
돈호방군 (10^3.5 TCID50/두)	5	근육접종	< 2	194.0	337.8	100%
대조군 (무접종군)	2	-	< 2	< 2	< 2	0%

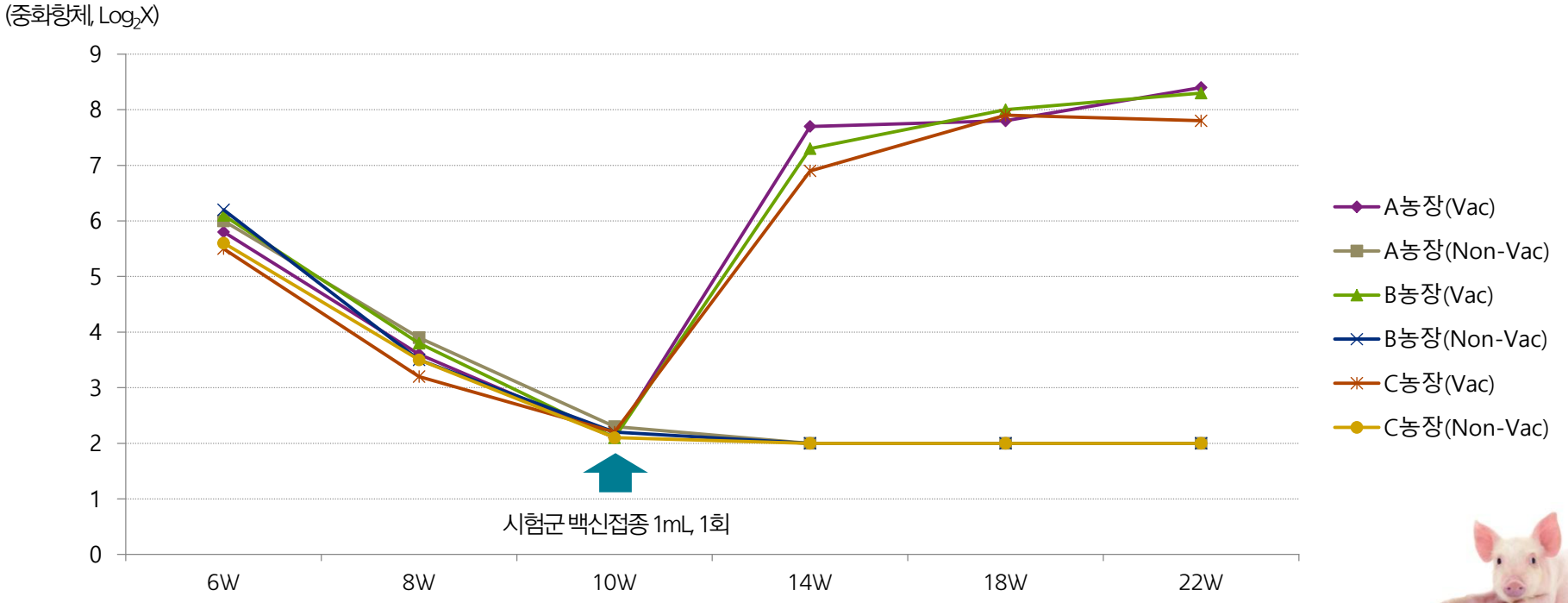
돈호방 단콜마커 생백신 야외임상시험(X10 안전성)

* 3개 농장, 자돈 70일령에 각각 시험군 70두 및 대조군(LOM주) 70두 대상으로 10두분(10mL, 1mL x 10) 접종 후 21일간 관찰
  3개 농장, 모돈 종부 2~4주 전 각각 시험군 5두와 대조군(LOM)주 5두를 대상으로 10두분 접종 후 21일간 관찰
  → LOM주 접종 모돈 및 자돈에서 식욕부진등 증상이 발생하였으나, 시험군은 상대적으로 안전하였음.

농장	시험군		두수	평균 체온	과민반응	임상증상(21일간)			
	접종백신	모돈/자돈				식욕부진	설사	침울	괴사
A 농장	단콜마커 생백신	자돈	70	39.5±0.4	이상 없음	-	-	-	-
		모돈	5	39.2±0.3	〃	-	-	-	-
	LOM+SE 생백신	자돈	70	39.6±0.5	〃	+	-	-	-
		모돈	5	39.9±0.3	〃	+	-	-	-
B농장	단콜마커 생백신	자돈	70	39.3±0.3	이상 없음	-	-	-	
		모돈	5	36.4±0.5	〃	-	-	-	-
	LOM+SE 생백신	자돈	70	39.8±0.5	〃	+	-	-	-
		모돈	5	39.9±0.4	〃	+	-	-	-
C농장	단콜마커 생백신	자돈	70	39.5±0.3	이상 없음	-	-	-	-
		모돈	5	39.4±0.2	〃	-	-	-	-
	LOM+SE 생백신	자돈	70	39.4±0.5	〃	+	-	-	-
		모돈	5	39.9±0.5	〃	+	-	-	-

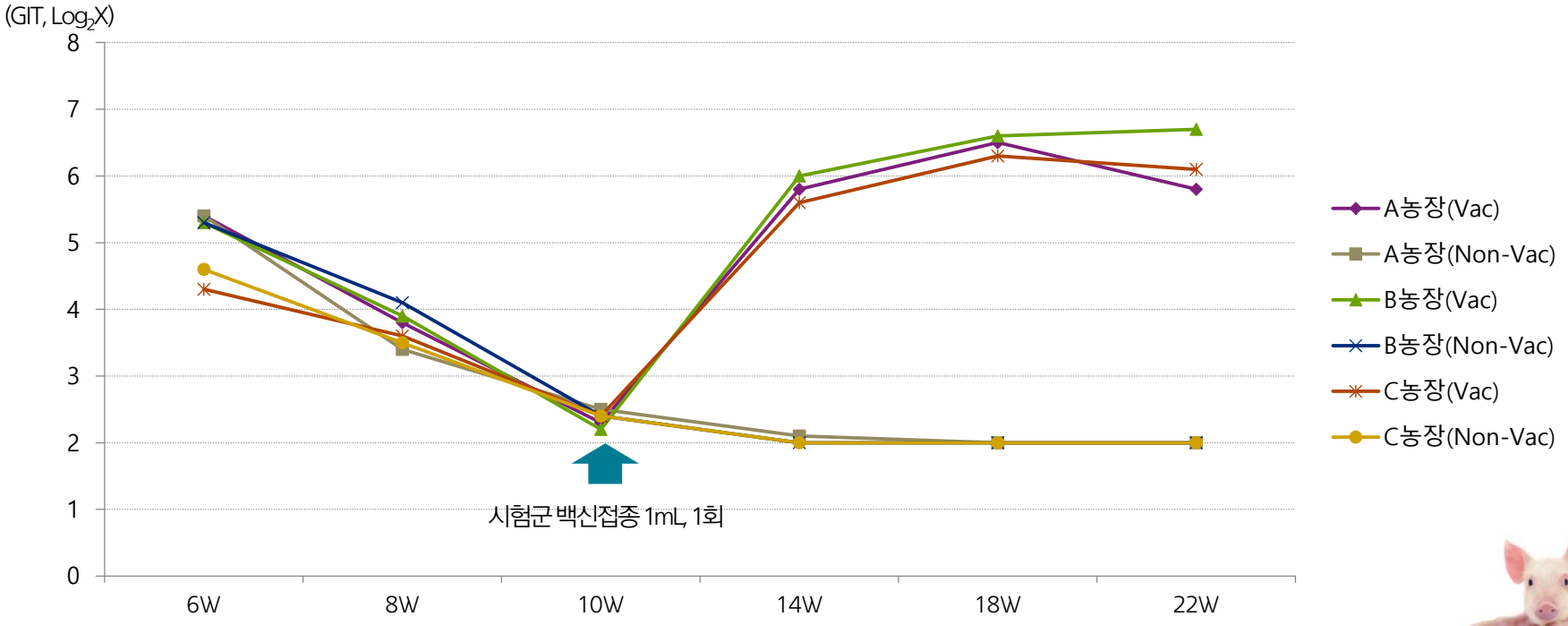
돈호방 단콜마커 생백신 야외임상시험(CSFV 자돈 항체가)

* 돼지열병바이러스 모체이행항체로 인해 10주령에 1mL, 1회 백신접종군(120두)과 무접종 대조군(30두) 간 22주령까지 중화항체(기하평균) 측정 → 22주령(154일령)까지 항체가 지속 확인함.



돈호방 단콜마커 생백신 야외임상시험(SE 자돈 항체가)

* 돼지열병바이러스 모체이행항체로 인해 10주령에 1mL, 1회 백신접종군(120두)과 무접종 대조군(30두) 간 22주령까지 Growth Inhibition Test(기하평균) 측정 → 22주령(154일령)까지 항체가 지속 확인함.



돼지열병 LOM주

접종스트레스↑ · 안전성↓

부작용이 적고 감별 가능한 단콜마커 생백신

돈호방

돼지열병(마커) 돼지단독 생백신

- 접종 스트레스가 적은 단콜 생백신
- 입증된 모돈 안전성
- 자돈과 모돈에서 우수한 면역형성효과
- 야외감염주와 감별진단이 가능한 마커백신