

안전하고 오래 지속되는 광견병 사독백신

캐니방 알브이

Caniban RV



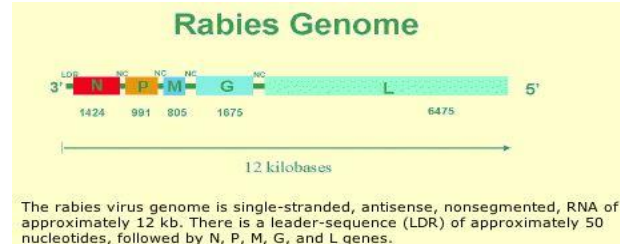
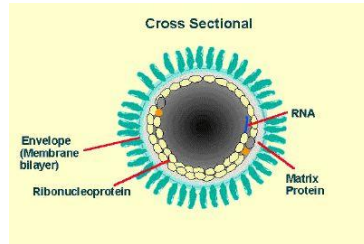
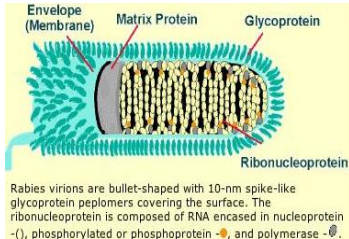
 **고려비엔피**



광견병(Rabies) & 광견병 바이러스



- 광견병 바이러스는 온혈동물에 ‘급성 뇌염(Acute encephalitis)’를 유발함
- 광견병은 동물에 질병이며, 사람의 질병은 아니나 동일한 증상이 발현됨
- 인수공통전염병(Zoonosis), 2종 법정 가축전염병, 제 3군 법정 전염병(사람)
- 연하곤란, 목, 인후부의 심한 통증, 마비, 침 흘림 → 흥분, 광폭, 마비, 사망



- ‘총알’ 모양의 Rhabdovirus 180nm x 75nm
- Non-segmented, Negative stranded RNA genome
- 표면에 400 trimeric spikes 존재
- 2개의 주요 structural components 존재
- Helical RNP core / Surrounding envelope



RABIES

99%

human cases
result from
dog bites



사람 광견병의 99%가 개에게 물림으로 발생

One death



every **9 minutes**
worldwide

전 세계적으로 매 9분마다 1명 사망

4 out of 10 deaths
are in **children**

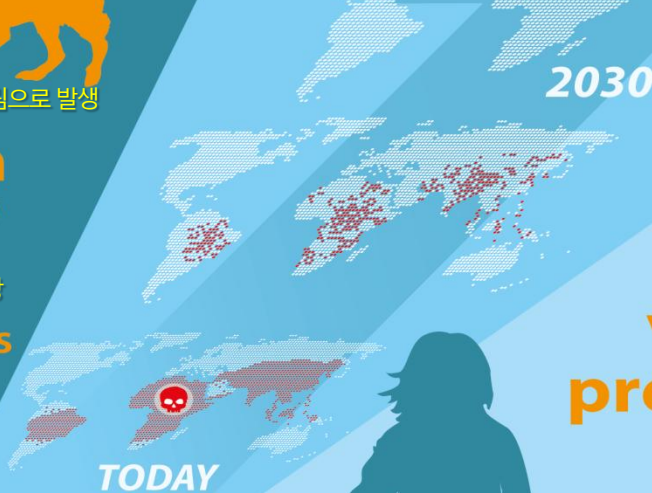
10명 중 4명이 아이들



Zero deaths by 2030

인수공통전염병(ZOONOSIS)
세계보건기구(WHO) 관심질병

2030



TODAY

100%
vaccine
preventable



no bite
no rabies

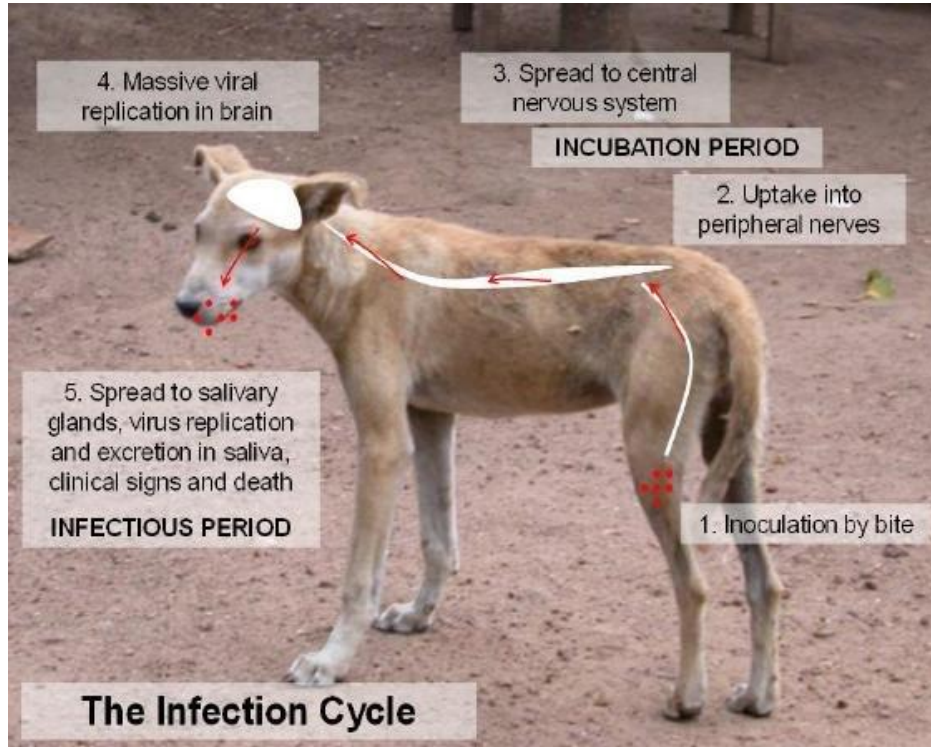


World Health
Organization

#rabies
28 September
World Rabies Day

www.who.int/rabies/en

광견병(Rabies)바이러스의 병원성



그림출처 : Sambo, Maganga (2012) *Epidemiological dynamics of rabies in Tanzania and its impacts on local communities. MSc(R) thesis.*

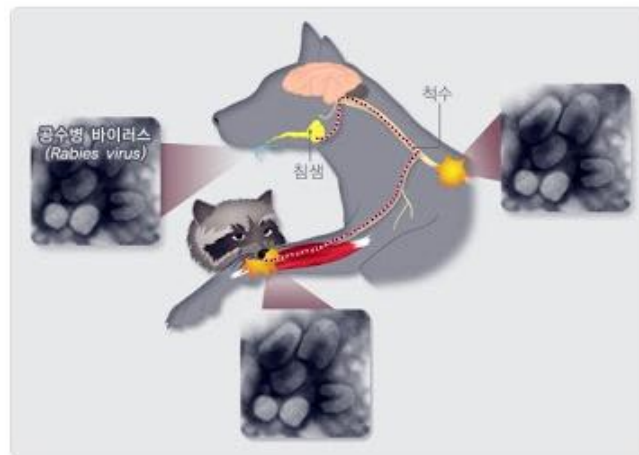
1. 광견병 바이러스에 노출된 동물에 물림
2. 말초신경에 바이러스 전파(잠복기)
3. 중추신경까지 바이러스 전파
4. 뇌에서 다량의 바이러스 복제 진행
5. 침샘 전파, 침에서 바이러스 복제 및 분비
6. 임상증상 발현 및 폐사



광견병(Rabies) 전파 경로



그림출처 : 화성신문



광견병(Rabies) 감수성 정도

Rabies 바이러스에 대한 각 동물별 감수성 정도

아주 높은 감수성	높은 감수성	중간 정도의 감수성	낮은 감수성
여우	소	개	주머니쥐
고요테	스컹크	면양	
재칼	라쿤	산양	
늑대	집고양이	말	
쥐(Kangaroo rats)	박쥐	영장류	
쥐(Cotton rats)	몽구스		
들쥐	Viverridae		
	햄스터		
	기니픽		
	기타 설치류		
	토끼		



광견병(Rabies) 대책

- 제2종 가축 법정전염병 : 발생 또는 의심 시 조기 신고, 진단
- 경기, 강원도의 발생 시군에서 가축에 대한 철저한 백신접종(개, 고양이, 소)
- 발생지역 내의 경구미끼백신 통한 야생동물(너구리, 야생고양이, 설치류등)에 대한 대책
- 야생동물에 대한 관련부처(농림부, 국방부, 각 지역 자치단체)와 전문지식을 갖춘 현장수의사(공수의, 개업수의사)의 유기적 협조 (교육, 역학조사)
- 발생근절을 위한 꾸준한 백신 프로그램
- 생백신 사용으로 인한 독력(Virulence) 회복 차단 → 안전하고 오래가는 사독백신 권장



그림 출처 : Health Officials Urge Self-Protection Against Rabies
By DAVE DUNWOODY • JUL 20, 2015



WHO 광견병(Rabies) 백신 사용 가능 Strain 현황

광견병 백신 바이러스 및 공격접종 바이러스 스트레인 종류

Pasteur strain	Street Alabama Dufferin	Flury strain	Other strain
<ul style="list-style-type: none"> 1882년 프랑스에서 개에 물린 소에서 분리 토끼와 마우스에서 계대하여 다양한 세포에서 계대하여 사용 <p>Pasteur virus(PV-12) Kissling(CVS-11) CVS Challenge virus Strain(CVS-27) Pitman-Moore(PM) RV-97</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1935년 개에서 분리 (USA) 햄스터 및 돼지의 Primary cells에서 10계대(ERA virus) <p>BHK21 세포 계대 SAD Vnukovo(Russia) SAD Vnukovo-32 SAD-B19 SAG2 ERA333</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1939년 개에서 감염된 사람(이름 Flury)에서 분리 1일령 계태아에서 136회 계대 LEP(Low Egg Passage) 계태아에서 40/50 계대 HEP(High Egg Passage) 계태아에서 220/227 계대 	<ul style="list-style-type: none"> CTN : 1956년 중국 개에서 분리



안전하고 오래 지속되는 광견병 사독백신

캐니방 알브이

Caniban RV



■ 원료약품 및 분량

Inactivated Rabies virus (ERAGS strain) $10^{4.7.5}$ FAID50/dose
Adjuvant / BEI / Thimerosal 각각 적량

■ 효능 및 효과

개, 고양이의 광견병 예방

■ 용법 및 용량

1차 접종 : 생후 3~4개월령 이상의 개와 고양이에 1mL를
피하 또는 근육접종

추가접종 : 1차 면역된 동물은 1년 간격으로 보강접종

■ 포장단위 : 1두분 x 10병

■ 저장방법 및 유효기간

2~8°C에 보관

제조일로부터 24개월

■ 주의사항

다음 환축에게는 투여하지 말 것

본제에 대한 쇼크나 과민반응이 있었던 동물에는 사용하지 마십시오.

열이 있거나 영양장애가 심한 동물, 전염성 질병 및 기생충 감염, 스트레스를 받은 동물, 곰팡이 및 세균의 독소 등에 의해 면역기능이 저하된 동물에는 사용하지 마십시오

임신 중인 개체에 사용하지 마십시오

부작용

개체에 따라 백신접종 후에 식욕부진, 허탈, 피부발진, 구토, 경련 등의 과민반응이 일어날 수 있으므로 주사 후 과민 반응의 발현여부를 잘 관찰하시고 과민반응 시 수의사와 상담하여 항생제 및 영양제의 투여 등 적절한 조치를 취하십시오,

피하 주사 후 주사부위의 통증, 종창, 경결 등이 나타날 수 있으므로 주사 후 마사지를 충분히 해 주십시오

기타 주의사항은 설명서를 참조해 주십시오.



캐니방 알브이 항원바이러스의 안전성(마우스, WHO 기준)

CLINICAL AND
EXPERIMENTAL
VACCINE
RESEARCH 

Clin Exp Vaccine Res 2016;5:159-168
<http://dx.doi.org/10.7774/cevr.2016.5.2.159>
pISSN 2287-3851 • eISSN 2287-366X

Dong-Kun Yang¹, Ha-Hyun Kim¹,
Sung-Suk Choi¹, Jong-Tack Kim²,
Kang-Bok Lee³, Seong Heon Lee¹,
In-Soo Cho¹

¹Viral Disease Division, Animal and Plant Quarantine Agency, MAFRA, Gimcheon; ²College of Veterinary Medicine, Kangwon National University, Chuncheon; ³Jeonnam Wildlife Management Center, Suncheon, Korea

Received: May 11, 2016
Revised: June 15, 2016
Accepted: June 30, 2016

Corresponding author: Dong-Kun Yang, PhD, DVM
Viral Disease Division, Animal and Plant Quarantine Agency, 177 Hyeoksin 8-ro, Gimcheon 39660, Korea
Tel: +82-54-912-0785, Fax: +82-54-912-0812
E-mail: yangdk@korea.kr

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

This work was supported financially by a grant (B1543083-2016-18-01) from Animal, and Plant Quarantine Agency, Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA), Republic of Korea.

Safety and immunogenicity of recombinant rabies virus (ERAGS) in mice and raccoon dogs

Purpose: The development of a genetically modified live rabies vaccine applicable to wild raccoon dogs is necessary for the eradication of rabies in Korea. Thus, we constructed a recombinant rabies virus (RABV) called the ERAGS strain, using a reverse genetic system and evaluated its safety and efficacy in mice and its safety and immunogenicity in raccoon dogs.

Materials and Methods: ERAGS, which has Asn194Ser and Arg333Glu substitutions in the glycoprotein, was constructed using site-directed mutagenesis. Mice were inoculated with the ERAGS strain (either $10^{6.0}$ or $10^{7.0}$ FAID₅₀/mL) via intramuscular (IM) or intracranial injections and then challenged with a virulent RABV. Raccoon dogs were administered the ERAGS strain ($10^{8.0}$ FAID₅₀/mL) either orally or via the IM route and the immunogenicity of the strain was evaluated using fluorescent antibody virus neutralization tests.

Results: The ERAGS strain inoculated into murine neuroblastoma cells reached $10^{7.8}$ FAID₅₀/mL at 96-hour post-inoculation. The virus was not pathogenic and induced complete protection from virulent RABV in immunized 4- and 6-week-old mice. Korean raccoon dogs immunized with the ERAGS strain via IM or oral route were also safe from the virus and developed high titer levels (26.4-32.8 IU/mL) of virus-neutralizing antibody (VNA) at 4 weeks post-inoculation.

Conclusion: The ERAGS RABV strain was effectively protective against rabies in mice and produced a high VNA titer in raccoon dogs.

Keywords: Rabies virus, Mouth, Vaccines, Raccoon dogs

• 결과(Results)

ERAGS 스트레인을 마우스 neuroblastoma cell에 접종하여 접종 96시간 후에 $10^{7.8}$ FAID₅₀/mL이 되게 하였다. 이 바이러스는 4주령 및 6주령 마우스에서 병원성을 보이지 않았고, 공격적용 RABV에 대해서도 완벽한 방어를 보였다.

• 결론(Conclusion)

ERAGS RABV 스트레인은 마우스와 한국 야생 너구리에서 광견병 발생에 대해 효과적으로 방어하고 높은 VNA 항체가를 발현하였다.



캐니방 알브이 항원바이러스의 안전성(마우스, WHO 기준)

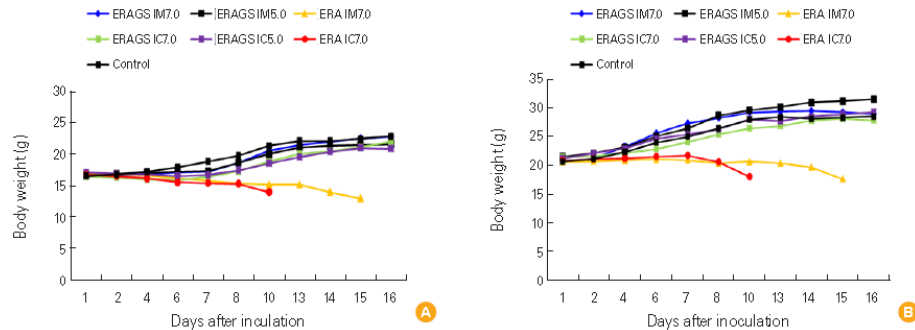


Fig. 6. Changes in body weights in 4-week-old (A) and 6-week-old (B) mice inoculated with either the ERA or ERAGS strains via either the intramuscular (IM) or intracranial (IC) route. The weights of mice inoculated with the ERAGS strain continued to increase whereas those of mice inoculated with ERA progressively decreased, and these mice eventually died.

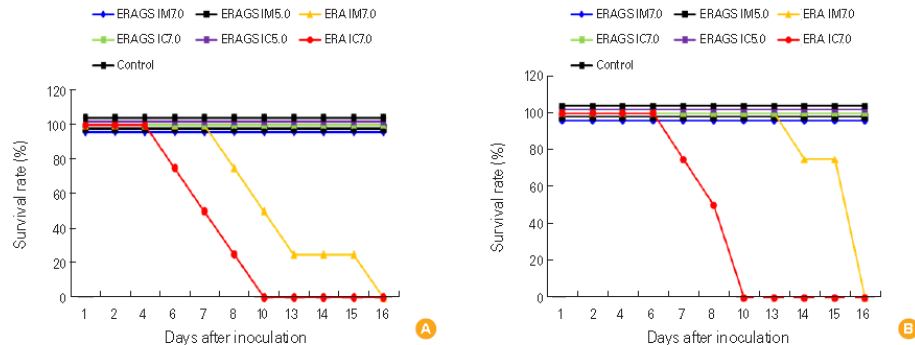


Fig. 7. Survival in 4-week-old (A) and 6-week-old (B) mice inoculated with either the ERA or ERAGS strain via either the intramuscular (IM) or intracranial (IC) route. Mice inoculated with ERA (both IM and IC) died 10 and 16 days post-inoculation, respectively. In contrast, 100% of mice inoculated with ERAGS (both IM and IC) survived, as did controls.

• 항원바이러스(ERA vs. ERAGS) 접종 후 체중변화 및 생존율 현황

ERA live virus와 ERAGS live virus 접종 후 마우스의 체중변화를 관찰한 결과, ERA live virus 접종 4~6일부터 체중 감소와 더불어 최종적으로는 폐사를 확인하였음. 이는 병원성에 의한 체중 변화 및 폐사로 예상됨



캐니방 알브이 항원바이러스 이용 소 접종 후 면역원성 확인

CLINICAL AND EXPERIMENTAL VACCINE RESEARCH



Clin Exp Vaccine Res 2017;6:126-134
https://doi.org/10.7774/cevr.2017.6.2.126
pISSN 2287-3651 • eISSN 2287-366X

Dong-Kun Yang¹, Ha-Hyun Kim¹,
Seung Heon Lee², Woong-Ho Jeong³,
Dongseop Tark², In-Soo Cho⁴

¹Viral Disease Division, Animal and Plant Quarantine Agency, MAFRA, Gimcheon;
²Kangwondo Veterinary Service Laboratory, Pyeongchang; ³Korea Zoonosis Research Institute, Chonbuk National University, Iksan, Korea

Received: March 7, 2017

Revised: April 21, 2017

Accepted: May 2, 2017

Corresponding author: Dong-Kun Yang, PhD, DVM
Viral Disease Division, Animal and Plant Quarantine Agency, MAFRA, 177 Hyeoksri 8-ro, Gimcheon 39660, Korea
Tel: +82-54-912-0785, Fax: +82-54-912-0812
E-mail: yangdk@korea.kr

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

This work was supported financially by a grant (B1543083-2016-18-01) from Animal and Plant Quarantine Agency, Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA), Republic of Korea.

A genetically modified rabies vaccine (ERAGS) induces protective immunity in dogs and cattle

Purpose: The current live attenuated rabies vaccine must be replaced with a safer vaccine based on the ERAGS strain to prevent rabies in South Korea. We evaluated the safety and immunogenicity of a new strain in dogs and cattle.

Materials and Methods: The ERAGS strain, featuring two mutations altering two amino acids in a glycoprotein of rabies virus, was propagated in NG108-15 cells. We lyophilized the virus in the presence of two different stabilizers to evaluate the utilities of such preparations as novel rabies vaccines for animals. To explore safety and immunogenicity, dogs and cattle were inoculated with the vaccine at various doses via different routes and observed daily for 8 weeks post-inoculation (WPI). Immunogenicity was evaluated using a fluorescent antibody virus neutralization test or enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: The two different stabilizers did not differ greatly in terms of maintenance of virus viability in accelerated stability testing. No clinical signs of rabies developed in dogs or cattle inoculated with the vaccines ($10^{7.0}$ FAID₅₀/mL). Dogs and cattle inoculated intramuscularly with $10^{6.0}$ FAID₅₀/mL exhibited virus neutralization assay titers of 4.6 IU/mL and 1.5 to 0.87 IU/mL at 4 WPI, respectively. All control animals remained rabies virus-seronegative throughout, confirming that no contact transmission occurred between vaccinated and control animals.

Conclusion: Our findings indicate that the new rabies vaccine is safe and immunogenic in dogs and cattle.

Keywords: Rabies, Vaccines, Dogs, Cattle

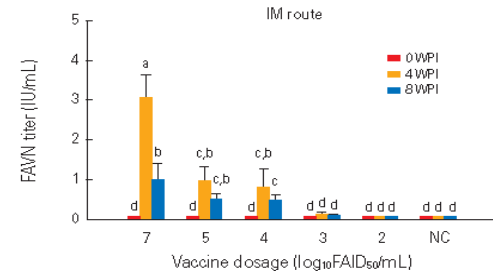


Fig. 3. Immune responses in cattle given vaccine via the intramuscular (IM) route. Antibody titers were measured using the fluorescent assay virus neutralization (FAVN) test. Cattle inoculated with $> 10^{4.0}$ FAID₅₀/mL vaccine developed protective levels (0.81 IU/mL) of anti-rabies antibodies. NC, negative control; WPI, weeks post-inoculation. Different lower-case letters above the bars indicate significant differences among groups ($p < 0.05$, Tukey's *post hoc* test).

• 결과(Results)

24개월령 축우(소, Cattle) 5마리를 대상으로 광견병바이러스 ERAGS 스트레인 항원바이러스 $10^{7.0}$ FAID₅₀/mL 근육 접종 4주 경과 후, 형광중화항체 측정값은 3.05 IU/mL이었음.



캐니방 알브이 공격접종 통한 방어능 시험 결과

- 시험 기간 : 2018. 09.01 ~ 12.31
- 시험 기관 : 전북대학교 인수공통전염연구소
- 시험 명 : 마우스에서 '캐니방 알브이'의 효력 평가 시험(NIH 시험기준)
- 공시 동물 : 체중 10~20g, 4주령 마우스 152마리
(시험군 - 접종량에 따라 16두x5개군, 양성대조군 - 접종량에 따라 16두x4개군, 대조군 8두x1개군)
- 공시 백신 및 공격접종 Virus
 - ① 시험 백신 - 힘백 캐니방 알브이(Lot. No. : CRV 01)
 - ② 양성대조백신 - VERORAB(Human Rabies vaccine, Aventis-Pasteur, Ag potency : 2.5IU)
 - ③ 공격접종 바이러스 및 공격접종량 - CVS 11(Pasteur strain), 25LD₅₀/mL
- 접종량 및 접종방법
 - ① 시험 백신 및 양성대조백신 - 복강 0.5mL, 2회 접종
 - ② 공격접종 - 대뇌접종 0.03mL
- 평가 항목
 - ① 공격접종 후 2주간 생존율(%) 비교를 통한 방어능 확인
 - ② 인체백신 대비 RP(Relative Potency, 상대역가) 측정



캐니방 알브이 공격접종 통한 방어능 시험 결과

군	마우스 마리수	접종방법 / 희석비율	공격접종 후 결과		생존율(%)
			폐사	생존	
캐니방 알브이 ($10^{7.5}TCID_{50}$)	16	IC/1:5	0	16	100
	16	IC/1:25	1	15	93.75
	16	IC/1:125	10	6	37.5
	16	IC/1:625	13	3	18.75
	16	IC/1:3125	16	0	0
인체백신 VERORAB Aventis-Pasteur 2.5IU	16	IC/1:10	8	8	50
	16	IC/1:50	10	6	37.5
	16	IC/1:250	15	1	6.25
	16	IC/1:1250	15	1	6.25
대조군	8	-	8	0	0

* '캐니방 알브이'의 VERORAB(인체백신) 대비 상대 역가(RP) = 11.22 IU/mL

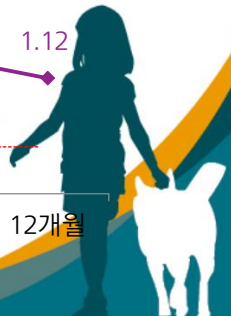
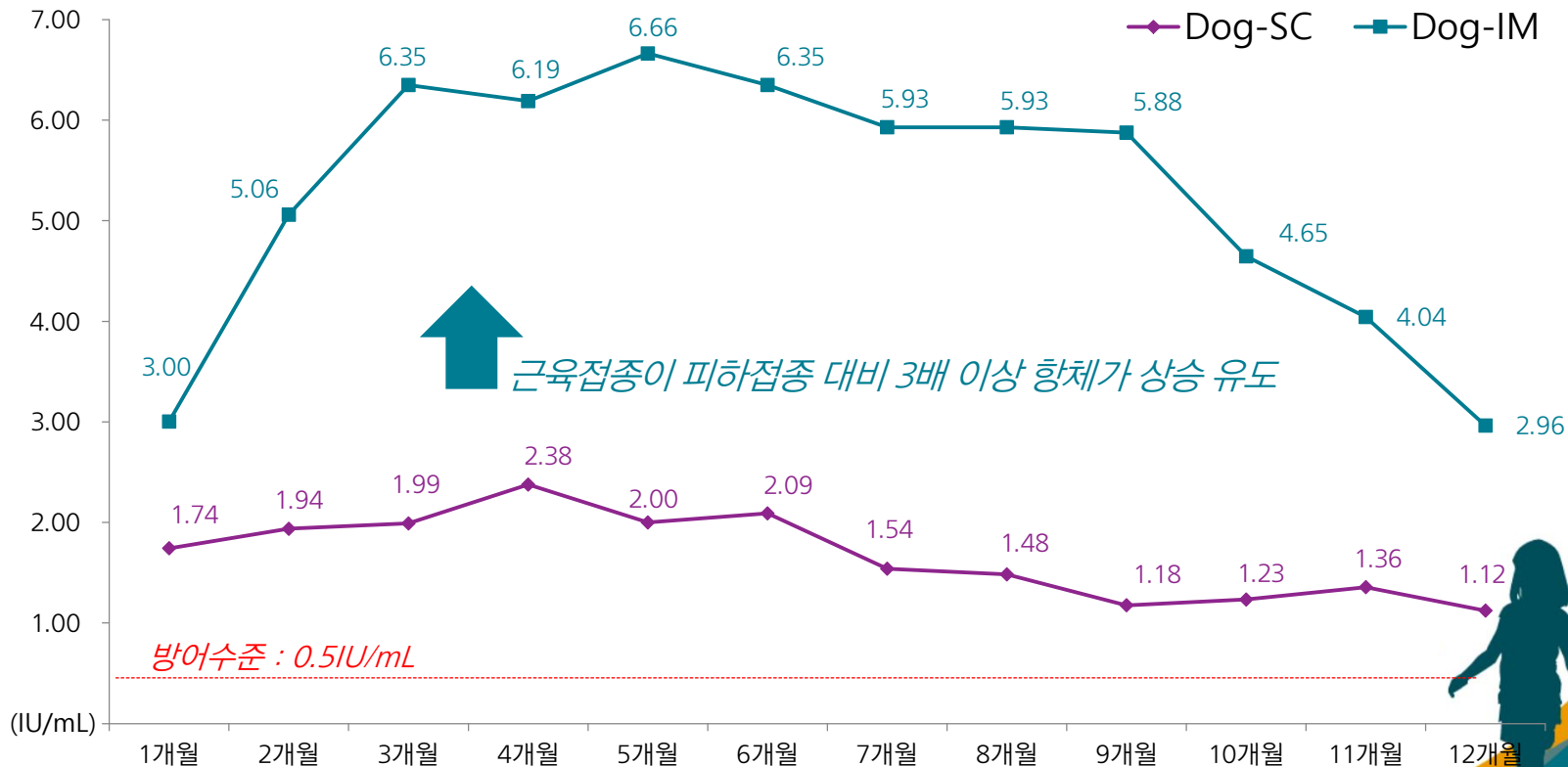


캐니방 알브이 면역 지속성(개 · 고양이 x 피하 · 근육접종)

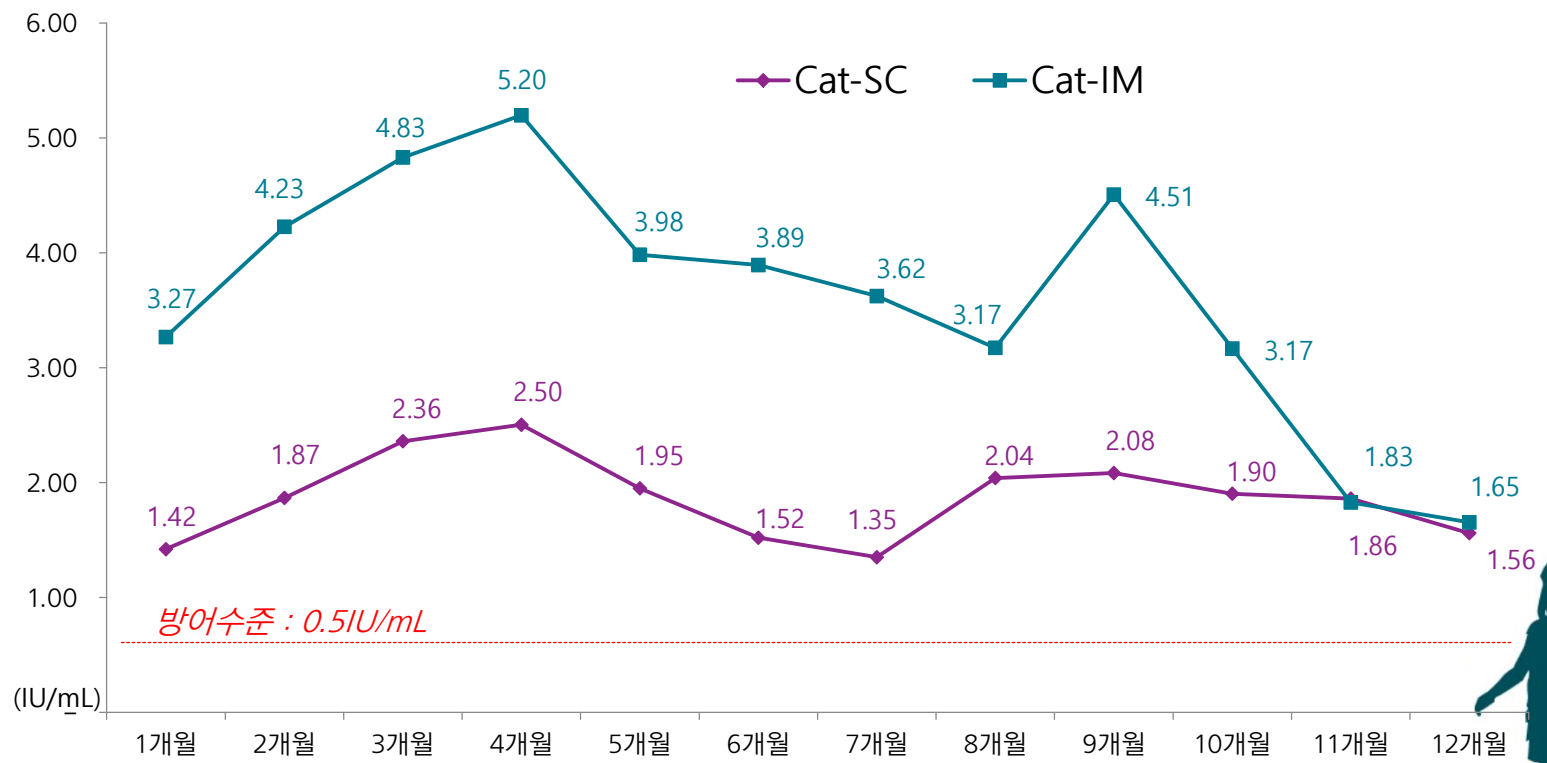
- 시험 기간 : 2018. 09.01 ~ 2019.08.31
- 시험 기관 : (주)고려비엔피 기술연구소
- 시험 명 : 개, 고양이에서 근육 및 피하 접종 후 항체가(중화항체) 지속 평가
- 공시 동물
 - ① 강아지 - 4~5kg(3~4개월령), RABV 항체 음성, 70마리
(시험군 60마리/근육 피하 각각 30두, 무접종 대조군 10마리)
 - ② 고양이 - 1~2kg(3~4개월령), RABV 항체 음성, 70마리
(시험군 60마리/근육 피하 각각 30두, 무접종 대조군 10마리)
- 접종량 및 접종방법
 - ① 강아지 - 근육 1mL 또는 피하 1mL, 1회 접종
 - ② 고양이 - 근육 1mL 또는 피하 1mL, 1회 접종
- 평가 항목
 - ① 중화항체가 측정 - 매월 채혈하여 중화항체가 측정
 - ② 면역지속성 측정 - 양성 항체가 판정기준(0.5IU/mL, 9배) 이상 개월 수 확인



캐니방 알브이 면역 지속성(DOG x 피하·근육접종)



캐니방 알브이 면역 지속성(CAT x 피하·근육접종)



안전하고 오래 지속되는 광견병 사독백신

캐니방 알브이

Caniban RV



- 사독백신이어서, 생백신 대비 병원성 회복의 위험성이 없이 안전합니다.
- 인체 광견병백신 대비 11.2배의 고향원량 함유 고역가 백신이어서 방어항체가 오래 지속됩니다.
- 근육접종, 피하접종 모두 편하게 접종할 수 있습니다.
(보다 높은 항체가 유도를 위해서는 근육접종이 권장됩니다.)
- 다양한 시험 논문-데이터가 있어, 신뢰할만한 광견병 사독백신입니다.

