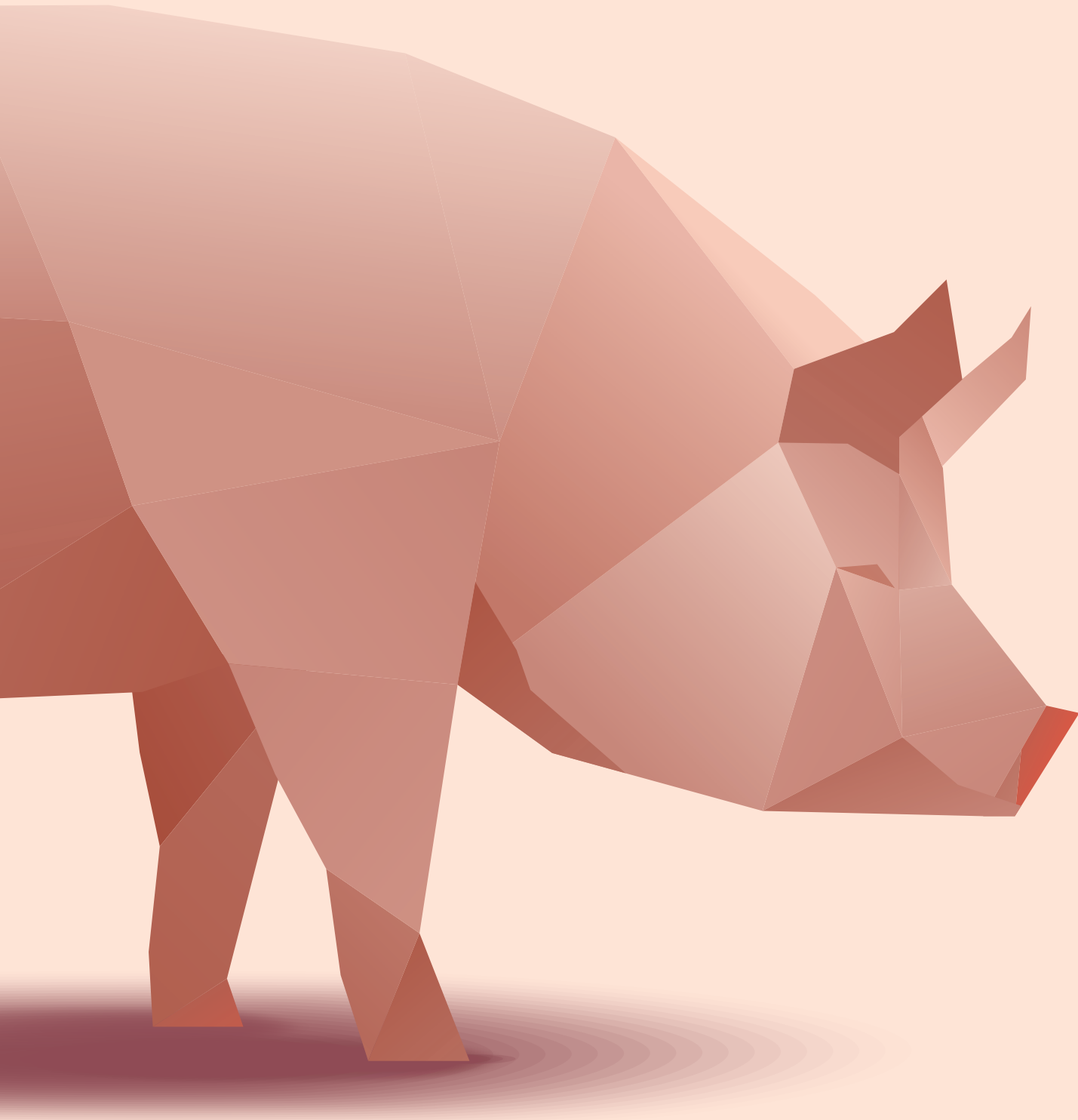


動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品 (劇)

豚増殖性腸炎生ワクチン(シード)

エンテリゾール® イリアイティス



ENTERISOL®

Ileitis

ベーリンガー・インゲルハイム
アニマルヘルス ジャパン(株)
東京都品川区大崎2-1-1

® 登録商標
JP-POR-0001-2025

Boehringer
Ingelheim

豚ローソニア イントラセルラリス感染症とは

豚ローソニア イントラセルラリス感染症は、
豚増殖性腸炎 (PPE)、回腸炎などとも呼ばれ、
顕性から不顕性まで様々な病態を示します。
無症状の不顕性感染の場合でも、
多くの豚が生産性に影響を受けていると言われています。



疫 学

全国規模で実施された間接蛍光抗体法 (IFA) によるローソニア イントラセルラリスの浸潤度調査では、
農場別で96%、個体別で60%が陽性となりました。

【日本におけるローソニア イントラセルラリス IFA抗体の調査結果】¹⁾

	調査対象数	陽性数	陽性率
農 場	378軒	362軒	96%
個 体	5,198頭	3,104頭	60%

* IFA : Indirect fluorescent antibody technique

経済的損失

PPEは多大な経済的損失を与えることが報告されています。

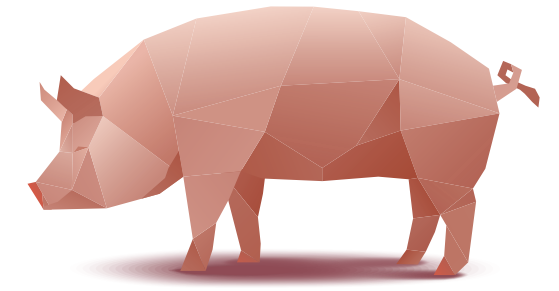
【海外におけるPPEによる経済的損失】

生産性指標	PPEによる被害	肥育豚1頭当たりの損失額 (日本の生産費等に準じて試算)
1日平均増体量	8～31%減少 ²⁾	1,500～6,000円 ⁵⁾
飼料要求率	6～33%増加 ²⁾	1,270～7,000円 ⁶⁾
死亡率	軽症例は1～2%、 重症例では12～50%上昇 ³⁾	軽症例では130～270円、 重症例では1,600～6,700円 ⁷⁾
1頭当たりの薬剤費	平均0.69ユーロ増加 ⁴⁾	約83円 ⁸⁾

1) 矢原, 臨床獣医 2004, Jan, Vol.22
2) McOrist, S. et al. Vet. Rec. 1997, 140, 579-581
3) Veenhuizen, M.F. et al. Proc. IPVS. 1998, The potential economic impact of porcine proliferative enteropathy on the US swine industry.
4) McOrist, S. et al. Vet. J., vol. 170, no. 1, 8-9.
5) 出荷日齢 192日, 飼料価格 55円/kg, 1頭当たりの農場固定費用 8,000円 (2015年度農業経営統計調査)、生命維持のための必要飼料 1kg/日で試算
6) 出荷時体重 113.2 kg, 飼料価格 55円/kg, 飼料要求率 3.0で試算
7) 販売価格 524円/kg, 枝肉重量 73.6 kg, 出荷経費 3,000円, 飼料代 22,177円/頭と仮定した場合の1頭当たり収益13,379円に基づいて試算
8) 1ユーロ=120円 (2016年年間平均データ) で試算



症状が現れている場合はもちろん、
無症状の場合でも生産性を低下させています。



エンテリゾール® イリアイティスで ワクチンによる革新的なローソニア対策を!



従来、ローソニア対策は抗生物質による治療に頼っていました。しかし...

- 抗生物質は治療が目的であり、継続投与が必要かつ予防は困難
- 不顕性感染が多く、症状がなくても既に被害が発生していることが多い
- 一旦発症してしまうと、薬剤費等の多くの経済的損失をとらなう
- 食の安心・安全の観点から、抗生物質の使用を減らす方向への期待
- 薬剤耐性菌が世界的な問題となっており、畜産における抗生物質の適正使用が求められている

ストレスの少ない安全な投与方法



経口投与器を利用



給水桶を用いた飲水投与



液剤自動混入器を用いた飲水投与

免疫持続期間について

子豚を用いて免疫持続期間を判定した試験成績⁹⁾

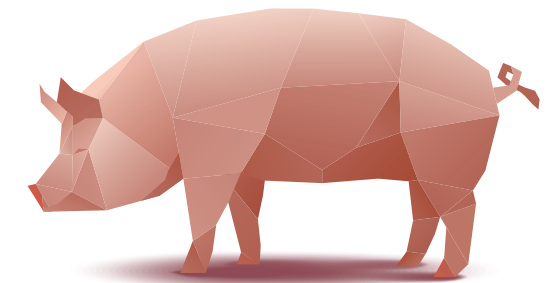
3週齢の子豚にエンテリゾール® イリアイティスまたはプラセボを投与し、ローソニアイントラセルラリス野外株で攻撃しました。臨床症状、肉眼病変、組織病変、1日平均増体量等を指標にして判定した結果、少なくとも22週間の免疫持続性が確認されました。

繁殖候補豚における免疫持続性に関する野外試験成績¹⁰⁾

2002～2005年にエンテリゾール® イリアイティスを投与した繁殖候補豚440,110頭について、その後の生存率、PPEの臨床症状(急性型の発症を含む)を指標とした追跡調査を行ったところ、99.943%においてPPEの臨床症状が認められず、本ワクチンによる免疫持続期間は2年以上であることが示唆されました。

9) 承認申請時資料

10) Sanford, S. Proc. IPVS. 2006, Field observations of duration of immunity in Enterisol® Iletis vaccinated replacement gilts.



広く実証されている エンテリゾール® イリアイティスの影響

世界中で生産性の改善が実証されています

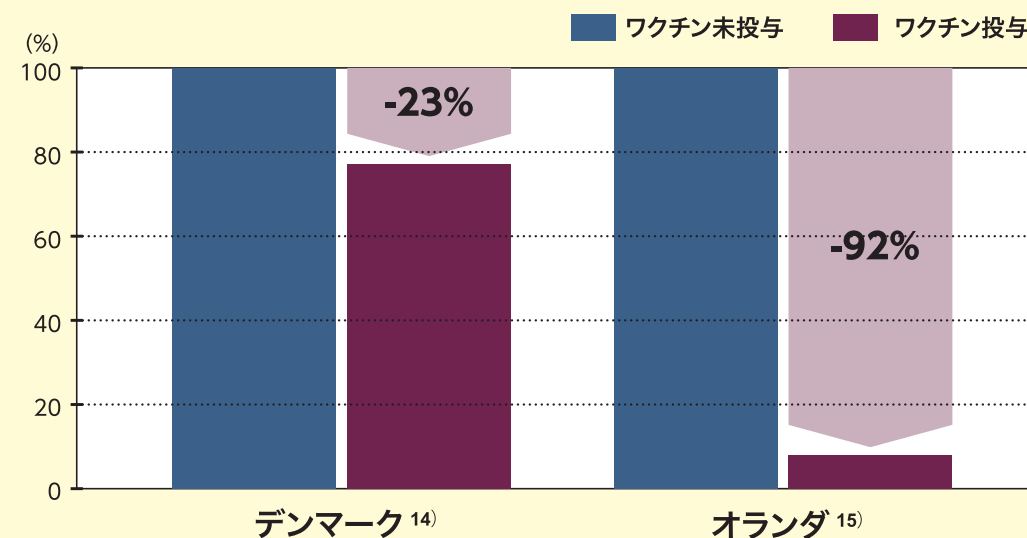
エンテリゾール® イリアイティスを投与した18カ国の144農場、
合計850,000頭の成績を評価しました。

	EU ¹¹⁾	アジア ¹²⁾	アメリカ ¹³⁾
1日平均増体量 (g/日)	+35	+53	+48
飼料要求率 (kg/kg)	-0.07	-0.35	-0.08
死亡率 (%)	-1.6	-0.4	-1.0

生産成績の改善により、
肉豚1頭当たり約1,200円の経済効果があった農場も！

EUではワクチン対策により 抗生物質使用量の減少も報告されています

エンテリゾール® イリアイティス投与豚と未投与豚の抗生物質使用量を比較しました。
(未投与豚における使用量を100%と設定)



11) Adam, M. et al. (2008) Proc. Lemman Conference, p.36.

12) Bulay, A. C. (2008) Proc. IPVS, OR.03.34.

13) Kolb, J. et al. (2004) Proc. IPVS, vol. 1, p.437.

14) Bundgaard, H. et al. (2012) Proc. IPVS, p.200.

15) Kwinten, J. et al. (2014) Proc. IPVS, p.40.

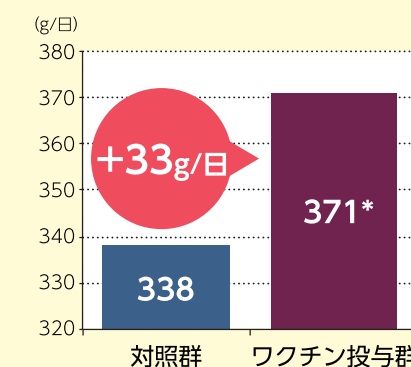
不顕性感染農場で認められた生産性の改善

抗生物質の使用が厳しく規制されているスイスの一貫経営農場で
エンテリゾール® イリアイティスの影響を評価しました。

子豚535頭をワクチン投与群または対照群(ワクチン未投与)に無作為に割り付け、
出荷まで全頭の体重を追跡しました。

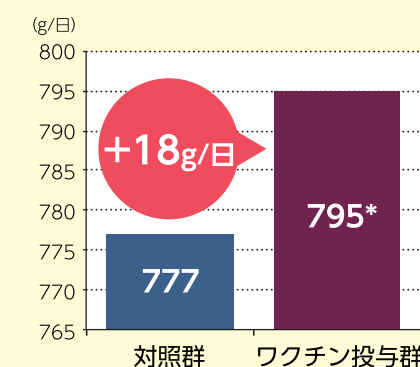
ワクチン投与群には24日齢でエンテリゾール® イリアイティスを投与しました¹⁶⁾。

【離乳期の1日平均増体量】



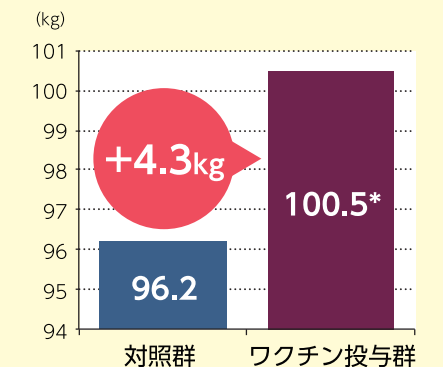
*統計学的有意差あり(p<0.001)

【肥育期の1日平均増体量】



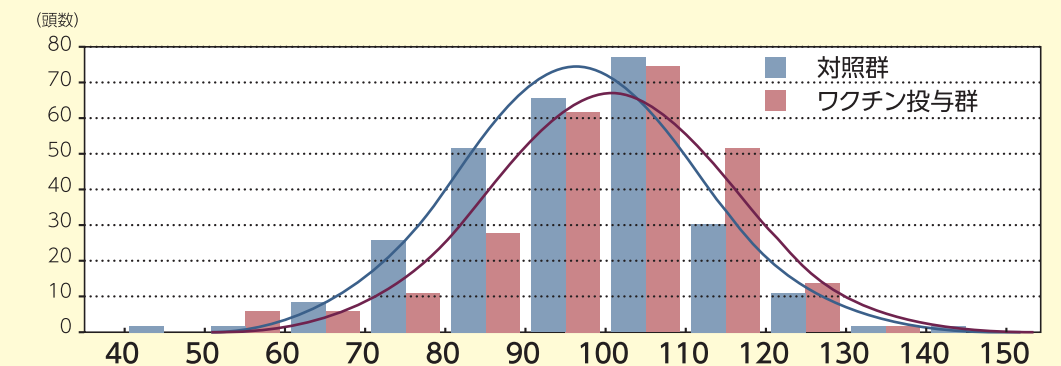
*統計学的有意差あり(p<0.05)

【平均出荷体重】



*統計学的有意差あり(p<0.05)

【出荷体重の分布】



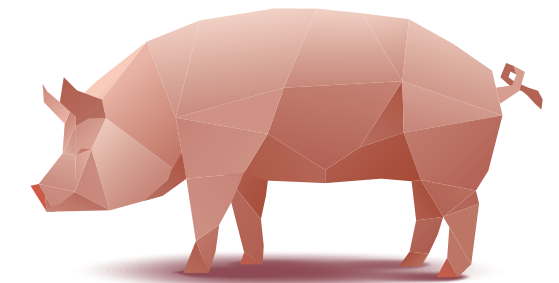
- 離乳期、肥育期ともに増体が改善
- 体重のバラツキの減少
- 小貫出荷率の減少

肉豚1頭当たり
約5ユーロ (約600円¹⁷⁾) の
経済効果

臨床症状が認められていなかった農場でも、
エンテリゾール® イリアイティスによる経済効果が確認されました！

16) Voets, H. et al. (2006) Proc. IPVS, p.83.

17) 1ユーロ120円(2016年年間平均データ)として換算

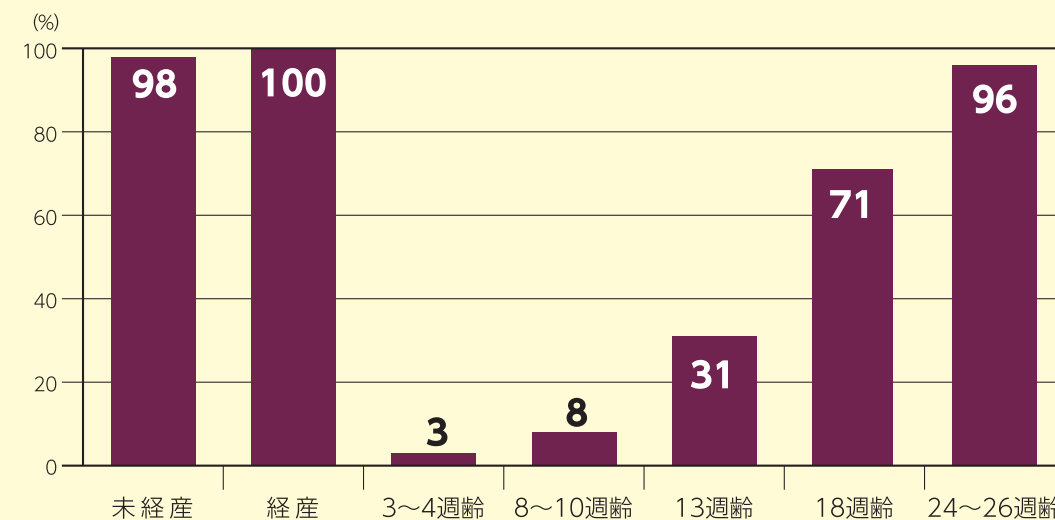


ワクチンの投与時期

ローソニア イントラセルラリスの抗体陽性率

ローソニア イントラセルラリスの抗体陽性率は若日齢において比較的低く、肥育期に高くなる傾向にありました。

【ローソニア イントラセルラリス 週齢別の抗体陽性率】¹⁸⁾



18) Kawashima, K. et al. Proc. APVS. 2009, *Lawsonia intracellularis* in Japanese pig farms : epidemiological survey results using a specific ELISA.

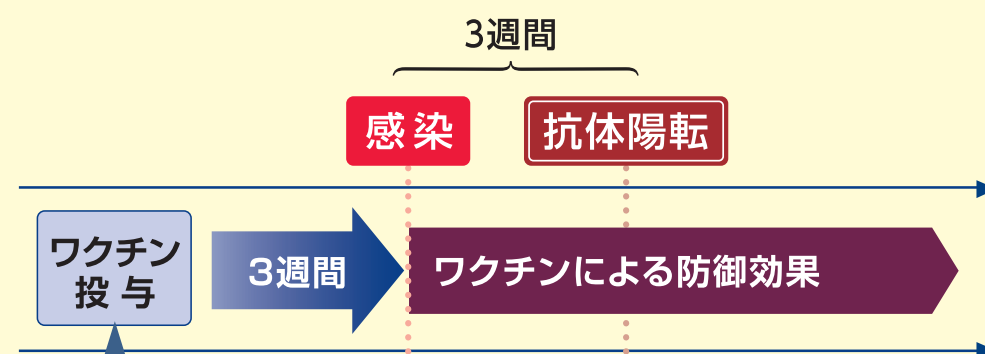
ワクチン投与における注意

エンテリゾール® イリアイティスは、細菌生ワクチンです。
ワクチン投与日およびその前後3日間は、ワクチン株に影響を及ぼすような抗菌・抗生物質等を投与しないでください。

抗菌・抗生物質等の不使用期間は7日間



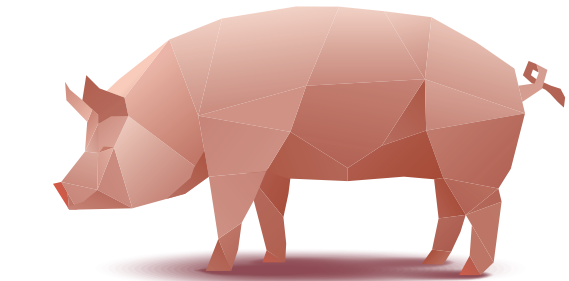
最適なワクチン投与時期



3週齢以降に、感染が起こる3週間前、つまり抗体が陽転する6週間前までにワクチンを投与します。



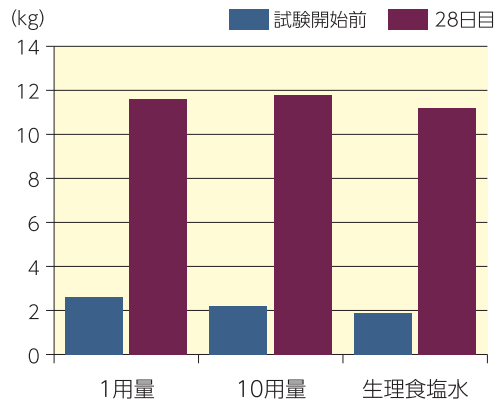
高い安全性



1週齢の哺乳子豚にエンテリゾール® イリアイティスを1用量もしくは10用量を経口投与し、その後28日間にわたり臨床症状を観察するとともに血液学のおよび生化学的検査を行い、ワクチンの安全性を検討しました。その結果、哺乳子豚に10用量を投与した場合でも安全であることが確認されました¹⁹⁾。

体重

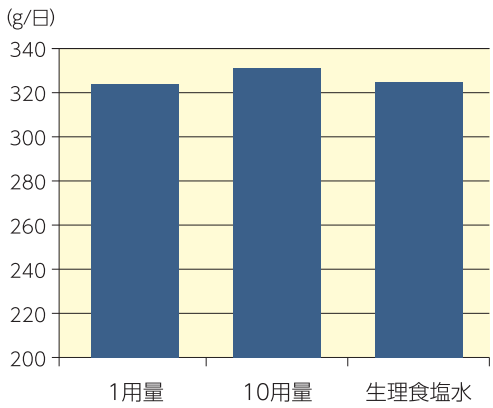
【試験開始前および終了時(28日目)の体重】



試験開始前と試験終了時にそれぞれの群の体重を測定したところ、開始前、終了時ともにいずれの群間にも体重変化に有意差はありませんでした。

1日平均増体量 (ADG)

【試験期間中のADGの比較】



試験期間中のADGはいずれの群間でも有意差はありませんでした。

糞便PCR検査

各群の試験開始前、7日目、14日目、21日目、28日目の糞便をPCRにより検査したところ、いずれの群、いずれの時点でもローソニア イントラセルラリスのDNAは検出されませんでした。

血液学のおよび血液生化学的検査

以下の項目について、7日目および28日目に検査しました。

ヘマトクリット、赤血球数、ヘモグロビン、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、血小板、白血球数、白血球分画、血清電解質、クレアチニン、尿素、グルコース、コレステロール、血清トリグリセリド、ビリルビン、蛋白、急性期蛋白、ハプトグロビン、AST、ALT、GLDH、アルカリホスファターゼ、GGT、コリンエステラーゼ、クレアチンキナーゼ、リパーゼ、 α -アミラーゼ

その結果、いずれの群においても7日目、28日目ともに異常所見は認められませんでした。

剖検所見

1用量投与群の1頭を14日目に、その後21日目および28日目に各群3頭解剖し、肉眼的、病理組織学的検査を行いました。いずれの個体でも脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、胃、腸管、その他いずれの臓器にも肉眼的な異常は認められませんでした。組織学的検査でもPPEの特徴的な所見はいずれの個体でも確認されませんでした。



動物用医薬品

動物用生物学的製剤
劇薬 要指示医薬品 指定医薬品
豚増殖性腸炎生ワクチン(シード)

エンテリゾール® イリアイティス^{FC} (50用量分)

エンテリゾール® イリアイティス^{IF} (10用量分)

【本質の説明又は製造方法】

本剤は、ローソニアイントラセルラリスB3903株をMcCoy細胞で培養し増殖させ、その培養液に安定剤を入れ、凍結乾燥した後、減圧下で封じたものである。乾燥ワクチンは淡黄色から金色の乾燥物で、添付の溶解用液を加えて溶解すると、均質な淡橙色から桃色の懸濁液となる。

【成分及び分量】 FC (50用量分)

1. 乾燥ワクチン 1バイアル(50用量)中

主 剤	McCoy細胞培養弱毒ローソニア イントラセルラリス B3903株(シード)	$10^{6.5} \sim 10^{7.2}$ TCID ₅₀
安定剤	シュクロース ゼラチン 水酸化カリウム L-グルタミン酸 リン酸水素ニカリウム リン酸二水素カリウム	375mg 100mg 1.4mg 3.6mg 6.3mg 2.6mg

2. 溶解用液 (100mL中)

溶 剤	精製水	100mL
-----	-----	-------

【成分及び分量】 TF (10用量分)

1. 乾燥ワクチン 1バイアル(10用量)中

主 剤	McCoy細胞培養弱毒ローソニア イントラセルラリス B3903株(シード)	$10^{5.9} \sim 10^{7.1}$ TCID ₅₀
安定剤	シュクロース ゼラチン 水酸化カリウム L-グルタミン酸 リン酸水素ニカリウム リン酸二水素カリウム	225mg 60mg 0.8mg 2.2mg 3.8mg 1.6mg

2. 溶解用液 (20mL中)

溶 剤	精製水	20mL
-----	-----	------

【効能又は効果】

豚のローソニア イントラセルラリス感染症(急性出血性腸炎型を除く)による増体重低下の軽減

【用法及び用量】

乾燥品を添付の溶解用液で1頭当たり2mLになるように溶解したのち、3週齢以上の豚に1回1頭当たり2mLを経口投与する。又は乾燥品を添付の溶解用液で溶解したのち、豚の日齢に応じた適量の飲水に1頭当たり1頭分となるように混合し、3週齢以上の豚に1回飲水投与する。飲水投与の場合は4時間で飲みきる量の飲水に混合する。

【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。
- 本剤は、豚以外には投与しないこと。
- 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。

(使用者に対する注意)

- 作業等には防護メガネ、マスク、手袋等の防護具を着用し、眼、鼻、口等に入らないように注意すること。
- 作業後は、石けん等で手をよく洗うこと。

(豚に関する注意)

- 本剤の投与前には対象豚の健康状態について検査し、重大な異常を認めた場合は投与しないこと。

- 対象豚が、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、重度の皮膚疾患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がないもの
 - 明らかな栄養障害があるもの

(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。
- 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。
- 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。

2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- 乾燥ワクチン瓶内は、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。
- 開封時には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。

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
ローソニア イントラセルラリス	否	生	無	—

本ワクチン株の人に対する病原性は報告されていない。

(豚に関する注意)

- 本ワクチンは弱毒生菌ワクチン株であり、投与された豚から排泄される可能性がある。同居感染試験では本ワクチン株の同居感染は認められていないが、ワクチンを投与していない豚と同居させない等の飼養管理上の適切な対応を行うこと。
- 本剤の投与後、激しい運動は避けること。
- 副反応が認められた場合は、速やかに獣医師の診察を受けること。

(取扱いに関する注意)

- 飲水投与の場合、チオ硫酸ナトリウム(ハイポ)(0.055%)又は脱脂粉乳(スキムミルク)(0.25%)を添加することにより、残留塩素を除去した後に、添付の溶解用液で溶解したワクチンを混合すること。
- 飲水投与の場合は、日齢に応じ4時間で飲みきる量の飲水にワクチンを混合すること。
- 飲水量は日齢、季節などにより異なるために、ワクチン投与前に4時間で飲みきる飲水量を確認すること。
- 飲水投与の場合、豚に均等に投与するために、全部の豚が均等に飲めるように十分な飲水器を用意すること。
- 飲水投与に用いる器具や器材は、消毒薬を含まないきれいな水で十分に洗浄すること。また、投与終了後、投与に用いた器具や器材は十分に消毒すること。
- 使用時よく振り混ぜて均一とすること。
- 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重要な基本的注意

- 本剤のワクチン株は薬剤の影響を受けやすいので、本剤投与前3日間及び投与後3日間はワクチン株に影響を及ぼすような薬剤の注射、経口投与又は飼料中への添加は避けること。
- 使用禁止期間(休業期間)の長い注射薬剤で治療した豚へのワクチンの投与には、ワクチン投与前に、注射した薬剤に応じた適切な期間をあけること。
- 妊娠豚への安全性は確認されていない。

②その他の注意

- 海外の研究論文において、豚における本剤の用法である経口投与により、一部の腸内細菌(サルモネラ等)の陽性率が低下するとの報告^{1) 2) 3)}があるが、作用機序の調査は限定的である。豚の腸内環境を正常化するためには、衛生管理等の総合的な対策が必要である。

【薬理学的情報等】

(臨床成績)

国内2ヵ所(A農場及びB農場)で本剤の臨床試験を実施した。試験では、用法及び用量に従って本剤を飲水投与した投与群(A農場:415頭、B農場:420頭)とプラセボを投与した対照群(A農場:413頭、B農場:420頭)について、ローソニア イントラセルラリス感染症と増体重の関係を調査した。その結果、本剤投与群の増体重は対照群に比して有意に良好であり、ローソニア イントラセルラリス感染症による増体重低下に対する本剤の有効性が確認された。また、安全性に関しても対照群と同様で問題ないことが確認された。

(薬効薬理)

本剤を用量を変えて豚に強制経口投与した投与群とプラセボを投与した対照群をローソニア イントラセルラリスの強毒ヘテロ株で感染攻撃した最小有効抗原量試験の結果、本剤の最小有効抗原量を $10^{4.4}$ TCID₅₀/用量とした。

本剤の1用量を豚に強制経口投与あるいは飲水投与した投与群と無投与の対照群をローソニア イントラセルラリスの強毒ヘテロ株で感染攻撃し、強制経口投与と飲水投与の有効性を比較した結果、有効性に差は認められなかった。また、最小有効抗原量試験と本試験の結果から本剤による免疫は投与後3週目には成立していると考えられた。

(対象動物安全性試験)

本剤の1用量あるいは10用量を豚に強制経口投与し、投与後28日間、増体重、臨床症状、血液学的・血液生化学的検査、病理学的・病理組織学的検査等を行い、安全性を検討した結果、1用量群及び10用量群ともに本剤に起因すると考えられる所見は認められず、安全性に問題は無いと考えられた。

また、本試験で継続的にPCRによる糞便のローソニア イントラセルラリスのDNA検査を実施した結果、1用量投与群及び10用量投与群ともに試験期間を通じて陰性であった。

(参考文献)

- Leite, F. L., et al. (2018). " Vaccination Against *Lawsonia intracellularis* Decreases Shedding of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in Co-Infected Pigs and Alters the Gut Microbiome." *Sci Rep* 8(1): 2857.
- Visscher, C., et al. (2018). " Spread of an Experimental *Salmonella* Derby Infection in Antibiotic-Treated or *Lawsonia intracellularis* Vaccinated Piglets." *Animals* (Basel) 8(11).
- Meschede, J., et al. (2021). "Reduction of *Salmonella* prevalence at slaughter in *Lawsonia intracellularis* co-infected swine herds by Enterisol® Ileitis vaccination." *Heliyon* 7(4).

【包装】

FC：50用量分、溶解用液付(100mL)
TF：10用量分、溶解用液付(20mL)

【最終有効年月】

外箱及びラベルに表示

【製品情報お問い合わせ先】

ペーリンガー・インゲルハイム アニマルヘルス ジャパン株式会社
〒141-6017 東京都品川区区大崎2-1-1
TEL 03-6417-2800

製造販売元



ペーリンガー・インゲルハイム
アニマルヘルス ジャパン(株)
東京都品川区区大崎2-1-1

®登録商標

獣医師、薬剤師等の医療関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発症に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。