

(案)

動物用医薬品評価書

豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン（エンテリゾール
イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC）

2010年4月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用意薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 豚に対する安全性	6
(1) 豚に対する安全性試験	6
(2) 豚に対する臨床試験	7
3. その他	8
III. 食品健康影響評価	8
・別紙1：検査値等略称	9
・参照	10

〈審議の経緯〉

- 2010年 2月 1日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（21消安第11737号）
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0201第1号）
関係書類の接受
- 2010年 2月 4日 第319回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 2月 24日 第122回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 4月 8日 第327回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年7月1日から）

小泉 直子（委員長）

見上 彪（委員長代理*）

長尾 拓

廣瀬 雅雄

野村 一正

畑江 敬子

村田 容常

*：2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2009年10月1日から）

三森 国敏（座長）

寺本 昭二（座長代理）

石川 さと子 能美 健彦

石川 整 舞田 正志

小川 久美子 松尾 三郎

寺岡 宏樹 山口 成夫

天間 恭介 山崎 浩史

頭金 正博 山手 丈至

中村 政幸 渡邊 敏明

要 約

豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン（エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC）について食品健康影響評価を実施した。

ローソニア イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) の主な宿主は豚であり、ローソニア イントラセルラリス感染症は人獣共通感染症とは見なされていない。また、ヒト由来腸管細胞への *L. intracellularis* の感染試験では、*L. intracellularis* B3903 株はヒト由来腸管細胞において感染及び増殖をしないことが確認されている。本製剤の主剤である McCoy 細胞培養弱毒 *L. intracellularis* B3903 株は弱毒化されており、子豚を用いた安全性試験及び臨床試験において安全性に問題はないとされている。さらに、主剤の同居感染及び病原性復帰は起こらないことが確認されている。

本製剤の安定剤として使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できるものと考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC はいずれも同じ主剤及び添加剤を用いたワクチンであり、また、1 用量当たりの主剤の量は同一であるため、まとめて評価することとした。

これらの製剤は、各製剤の製造工程の最終バルクにおける容量当たりのシュクロース-ゼラチン安定剤（以下「SGS」という。）の濃度は 25 vol% で一定であるが、1 バイアル中の用量により原液の分注量が異なるため、1 用量当たりの SGS の量が異なっている。（参照 1）

1. 主剤（参照 2~5）

エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC の主剤はいずれも McCoy 細胞培養弱毒ローソニア イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) B3903 株である。各製剤の乾燥ワクチン 1 バイアル中に含まれる主剤の量を表 1 に示した。

表 1 各製剤（乾燥ワクチン）1 バイアル中に含まれる主剤の量

製剤名：エンテリゾール イリアイティス	各製剤 1 バイアル 中の用量	主剤 (TCID ₅₀)
		McCoy 細胞培養弱毒 <i>L. intracellularis</i> B3903 株
TF	10	10 ^{5.9} ~ 10 ^{7.1}
	50	10 ^{6.6} ~ 10 ^{7.8}
FC	50	10 ^{6.6} ~ 10 ^{7.8}
HL	100	10 ^{6.9} ~ 10 ^{8.1}
HC	100	10 ^{6.9} ~ 10 ^{8.1}

2. 効能・効果（参照 2~5）

効能・効果は、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である。

3. 用法・用量（参照 2~6）

乾燥ワクチンを添付の溶解用液（精製水）で 1 頭当たり 2 mL 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 2 mL を経口投与する。又は乾燥ワクチン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¹で飲みきる量の飲水に混合する。

4. 添加剤等（参照 2~5）

乾燥ワクチン 1 バイアル中に、SGS としてシュクロース、ゼラチン、水酸化カリウム、L-グルタミン酸、リン酸水素二カリウム及びリン酸二水素カリウムが使用されている。各製剤中の各添加剤の量を表 2 に示した。

¹ ワクチン溶解後の安定性試験の結果から、本製剤の添付の溶解用液で溶解後 4 時間までは安定であることが確認されたため、「4 時間で飲みきる量の飲水に混合する」とされた。（参照 6）

表 2 各製剤（乾燥ワクチン）1 バイアル中に含まれる添加剤の量（mg）

添加剤 用途：安定剤	製剤名：エンテリゾール イリアイティス			
	TF (10 用量)	FC (50 用量)	HL (100 用量)	HC (100 用量)
シュクロース	225	375	1125	375
ゼラチン	60	100	300	100
水酸化カリウム	0.82	1.365	4.095	1.365
L-グルタミン酸	2.16	3.600	10.800	3.600
リン酸水素二カリウム	3.76	6.265	18.795	6.265
リン酸二水素カリウム	1.55	2.585	7.755	2.585

5. 開発の経緯（参照 6~8）

ローソニア イントラセルラリス感染症は、豚の腸管疾病で、その病原菌は、偏性の細胞内寄生細菌である *L. intracellularis* である。*L. intracellularis* の宿主は、主に豚と考えられているが、ハムスター、モルモット、ウサギ、フェレット、エミュー等の動物種からも分離されている。

ローソニア イントラセルラリス感染症には、急性出血性腸炎型及び慢性腸腺腫症型の2つの病型がある。前者は、主に繁殖候補豚に、後者は肥育豚に発生する傾向にあるが、その病理発生の理由については不明である。ローソニア イントラセルラリス感染症は、世界中の養豚地帯に分布しており、日本においても地域的な偏りは無く、全国に分布していると推測される。日本における浸潤状況については、検査農場及び検査個体の陽性率が、糞便を用いたPCRではそれぞれ36.5及び44.0%、IFATではそれぞれ95.8及び59.7%であったという報告がある。

ローソニア イントラセルラリス感染症による経済的損失は、飼料効率の低下、増体量の減少、削瘦及び二次感染による死亡などによるもので、特に離乳豚から肥育豚までの慢性腸腺腫症型で見られる。

ローソニア イントラセルラリス感染症の治療には、日本においてマクロライド系製剤又はバルネムリン製剤が用いられる。近年、抗菌性物質の残留及び耐性菌の問題に対する一般消費者の厳しい懸念並びにポジティブリスト制度導入に伴う抗菌性物質の適正な使用が生産者に求められており、これらの抗菌性物質製剤による治療ではなく、ワクチンによる予防が望まれていることから、本製剤は開発された。

本製剤は、2006年1月現在で、アメリカ、ヨーロッパ諸国、オーストラリア等世界26カ国で承認を受けている。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性（参照 6~14）

L. intracellularis の主要宿主は豚であり、ローソニア イントラセルラリス感染症は人獣共通感染症とは見なされていない。（参照 8）

本製剤の *L. intracellularis* B3903 株がヒト腸管細胞に感染及び増殖をするかどうか

を確認するため、ヒト結腸株化細胞（Caco-2 細胞）²に本株を接種、継代し、IFAT 及び PCR を用いて検討した。その結果、IFAT では、いずれの継代細胞においても *L. intracellularis* に特異な蛍光を示すことは無かった。また、PCR では、3 代までの継代細胞において *L. intracellularis* の DNA が検出されたが、4 代継代以降の継代細胞においては検出されなかったことから、この検出された DNA は最初に接種した試料由来であると考えられた。以上のことから、本株はヒト腸管細胞に感染及び増殖をしないと考えられた。（参照 6、7）

これらのことから、本製剤の主剤はヒトに対して病原性を持たないと考えられる。

また、本製剤の安定剤として使用されているシュクロース及びゼラチンは通常において食品としても摂取されており、L-グルタミン酸、リン酸水素二カリウム及びリン酸二水素カリウムはいずれも食品添加物で、食品安全委員会において過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている（参照 9~12）。水酸化カリウムも食品添加物に指定されており、JECFA において ADI を制限しない物質と評価されている（参照 13、14）。

以上より、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤に使用されている添加剤は、食品を通じてヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 豚に対する安全性

（1）豚に対する安全性試験（参照 6、15）

子豚（交雑種、7 日齢、18 頭/群）を用いて、本製剤（エンテリゾール イリアイティス TF）の単回経口投与（常用量³、10 倍量⁴、対照：生理食塩水）試験を実施し、本製剤の安全性について検討した。なお、投与後 28 日間にわたり一般状態及び体重を観察し、投与 7 及び 28 日後に血液学的及び血液生化学的検査を、投与 14、21 及び 28 日後に剖検及び病理組織学的検査を行った。剖検では組織標本（腸間膜リンパ節、回腸、盲腸及び結腸）を採取し、PCR による *L. intracellularis* の DNA の検出及び免疫組織学的検査による *L. intracellularis* の外膜抗原の検出を行った。また、試験期間中（投与 7、14、21 及び 28 日後）に、PCR による糞便中の *L. intracellularis* の DNA の検出を行った。

その結果、投与後 28 日間に、両投与群における一般状態及び体重に对照群との有意差は認められなかった。血液学的及び血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査でも本製剤の投与に起因する有害事象は見られなかった。剖検で採取した全組織標本から *L. intracellularis* の外膜抗原及び *L. intracellularis* の DNA は検出されなかった。また、全群の豚の糞便から *L. intracellularis* の DNA は検出されなかった。

以上より、7 日齢の子豚に 10 倍量の本製剤を経口投与しても、安全性に問題はないと考えられた。

² *L. intracellularis* のヒトへの感染は確認されておらず、その感染部位についても明らかではないが、豚では回腸のみでなく、結腸での *L. intracellularis* の増殖が起るため、ヒトの結腸細胞である Caco-2 細胞を用いることに問題はないと考えられた。

³ 1 用量の最高生菌数 $10^{6.1}$ TCID₅₀/2 mL に調整したもの。

⁴ 1 用量の最高生菌数の 10 倍量である $10^{7.1}$ TCID₅₀/2 mL に調整したもの。

(2) 豚に対する臨床試験 (参照 16)

日本国内にある *L. intracellularis* の汚染が事前に確認された 2 施設 (A 及び B 農場) において、計 1,668 頭 (835 頭/投与群、833 頭/対照群) の子豚を用いた本製剤 (エンテリゾール イリアイティス FC) の飲水投与 (2 mL/頭に相当) による臨床試験を実施し、一般状態の観察、一般状態 (糞便性状、活力、発育及び呼吸) のスコア化、体重測定及びその他有害事象発現の観察により本製剤の安全性について検討した。

両施設における観察期間 (投与後 22 週間) 中の一般臨床症状別発生頭数を表 3 に示した。

表 3 各施設 (A 及び B 農場) における一般臨床症状別発生頭数 (頭)

観察項目	A 農場		B 農場	
	投与群 (415 頭)	対照群 (413 頭)	投与群 (420 頭)	対照群 (420 頭)
元気消失	46	50	52*	88
食欲不振	46	51	52*	88
下痢	208	217	165	164
発咳	45*	22	20*	38
鼻汁漏出	0	0	0	0
歩行異常	16	27	5	11
削瘦	41	57	30*	54
呼吸促迫	51*	78	27*	43
皮膚病	7	7	0	1
関節炎	12	13	1	3
蹄炎	2	4	0	1
体表腫脹 (膿瘍)	10	17	2	1
ヘルニア	1	4	0	0
その他	6	6	3	1

* : 対照群との間に $p \leq 0.05$ で有意差有り (χ^2 検定)

① A 農場

子豚 (ハイブリッド系デカルブ種、 26 ± 5 日齢、415 頭(去勢雄 : 206 頭、雌 : 209 頭)/投与群、413 頭(去勢雄 : 206 頭、雌 : 207 頭)/対照群) に本製剤を飲水投与した結果、投与群の発咳発生頭数が対照群より有意に多かった ($p \leq 0.05$) が、呼吸促迫発生頭数は有意に少なかった ($p \leq 0.05$)。肺炎で死亡又は淘汰した豚の肺から豚繁殖・呼吸器障害症候群 (PRRS) ウイルス、アクチノバシラス プルロニューモニエ、パスツレラ ムルトシダ、マイコプラズマ ハイオニューモニエの分離が確認されており、特にアクチノバシラス プルロニューモニエについて、投与群の分離率は対照群よりも有意に高かった ($p \leq 0.05$) ことから、発咳は本製剤に関連するものではないと考えられた。他の一般状態、特に腸管疾病に関する下痢の発生率について差は認められなかった。一般状態のスコアに関しては、投与群の糞便性状、活力及び呼吸のスコアは対照群と同等で、

発育のスコアについては、投与 18 及び 20 週の時点で投与群の方が対照群に比べて削瘦を示す頭数が有意に少なかった ($p \leq 0.05$)。また、本製剤投与に起因する嘔吐、発熱、神経症状及び死亡などの重大な有害事象は観察されなかった。

② B 農場

子豚 (LWB 種、 26 ± 5 日齢、420 頭(去勢雄: 215 頭、雌: 205 頭)/投与群、420 頭(去勢雄: 215 頭、雌: 205 頭)/対照群) に本製剤を飲水投与した結果、投与群の元気消失、食欲不振、発咳、削瘦及び呼吸促迫の発生頭数は対照群より有意に少なかった ($p \leq 0.05$)。一般状態のスコアに関しては、いずれの項目においても投与群の方が対照群に比べて有意に少なかった ($p \leq 0.05$)。また、本製剤投与に起因する嘔吐、発熱、神経症状及び死亡などの重大な有害事象は観察されなかった。

以上のことから、本製剤は子豚を用いた臨床試験において、安全性に問題はないものと考えられた。

3. その他 (参照 2~6、17)

本製剤では、ワクチン原液の夾雑菌否定試験、乾燥ワクチンの夾雑菌否定試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験及び 3~5 週齢の豚を用いた安全性試験等が規格として設定され、それぞれの試験が実施され問題のないことが確認された。さらにこれらについては製造方法に規定されている。(参照 2~5)

また、同居感染性の確認試験及び病原性復帰の確認試験が実施され、本製剤において同居感染は起こらないこと及び病原性を復帰させることはないことが確認された。(参照 6、17)

III. 食品健康影響評価

上記のように、*L. intracellularis* の主な宿主は豚であり、ローソニア イントラセルラリス感染症は人獣共通感染症とは見なされていない。また、ヒト由来腸管細胞への *L. intracellularis* 感染試験では、*L. intracellularis* B3903 株はヒト由来腸管細胞において感染及び増殖をしないことが確認されている。本製剤の主剤である McCoy 細胞培養弱毒 *L. intracellularis* B3903 株は弱毒化されており、子豚を用いた安全性試験及び臨床試験において安全性に問題はないとされている。さらに、主剤の同居感染及び病原性復帰は起こらないことが確認されている。

本製剤の安定剤として使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

〈別紙 1：検査値等の略称〉

略称	名称
ADI	1日摂取許容量
IFAT	間接蛍光抗体試験
IHC 検査	免疫組織化学検査
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応法
TCID ₅₀	50%組織培養感染量

〈参照〉

1. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス再指摘に対する回答書（未公表）
2. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス TF（未公表）
3. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス FC（未公表）
4. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス HL（未公表）
5. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス HC（未公表）
6. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料：概要（未公表）
7. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料：1. 起源又は発見の経緯（未公表）
8. 久保正法. “腸腺腫症候群”、動物の感染症、小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006年、p194-195
9. 谷村顕雄. “L グルタミン酸”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、D-546-547
10. 谷村顕雄. “リン酸水素二カリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、D-1789-1791
11. 谷村顕雄. “リン酸二水素カリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、D-1791-1793
12. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成20年6月3日付け府食第621号）：動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（6/85株）生ワクチン（ノビリス MG6/85）の再審査に係る食品健康影響評価について、2008年
http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-nobilis-mg6-85_n_200605.pdf
13. 谷村顕雄. “水酸化カリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、D-977-979
14. JECFA. “Acid and Bases”, SPECIFICATION FOR THE IDENTITY AND PURITY OF FOOD ADDITIVES AND THEIR TOXICOLOGICAL EVALUATION: SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILISERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACID AND BASES, 1966, p15-16,20, WHO Technical Report Series No.339, FAO Nutrition Meeting Report Series No.40
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_339.pdf
15. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料

- 料：9. 安全性に関する試験（未公表）
16. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料：14. 臨床試験（未公表）
17. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料：2. 物理的、化学的試験（未公表）