

豚大腸菌性下痢症に、“第一選択”という選択を。

独自の製剤技術で実現した豚大腸菌性下痢症の新たなオプション

アプラベット[®]プレミックス100

動物用医薬品 | アミノグリコシド系抗生物質 | 要指示医薬品 | 指定医薬品 | 使用基準



アプラベット[®]プレミックス100
(アプラマイシン硫酸塩 10%製剤)
20kg紙袋



Apravet[®]

● 豚大腸菌性下痢症の“第一選択薬”

アプラベット[®]プレミックス100は、豚大腸菌性下痢症に対する第一選択薬として使用可能なアプラマイシン製剤です。
現場での重要な初期対応をサポートします。

● 腸管内で有効濃度を維持

経口投与後は腸管内で有効濃度を維持し、大腸菌に対して抗菌活性を発揮。
治療標的である消化管へ効率的に作用します。

● 原薬から製剤までの自社一貫製造

原薬の製造から製剤化までを自社で一貫管理。
徹底した品質管理のもと、高品質な製品の安定供給を実現しています。

● 独自のマイクロ顆粒技術を採用

自社特許技術であるマイクロ顆粒製法を採用。
飼料添加時の優れた混合性により、有効成分をムラなく均一に給与できます。

EUにおける豚大腸菌性下痢症対策の現状とアプラマイシンの価値

～抗菌薬の慎重・適正使用が求められる状況下での戦略的投薬～

Huvepharma® 社(翻訳: Huvepharma Japan(株))

はじめに

飼養管理の改善が進んでいるにもかかわらず、大腸菌(*Escherichia coli*)による腸管感染症は、依然として世界の養豚産業における重要な課題となっています。本グラム陰性菌は、新生子豚および離乳後の子豚に下痢症や浮腫病を引き起こし、豚の健康および福祉に深刻な影響を及ぼします。さらに、大腸菌感染に伴う発育不良や斃死率の増加は、養豚経営に多大な経済的損失をもたらします。

本疾患に効果的に対処するためには、予防および治療戦略に関する十分な理解が不可欠です。離乳後下痢症の管理に関する様々な対策については、図1のようにまとめられています。

予防対策

感染圧およびそれに続く疾病発生リスクを低減するためには、予防が最も重要です。このアプローチは新生子豚と離乳子豚で若干異なり、洗浄・消毒、バイオセキュリティ、

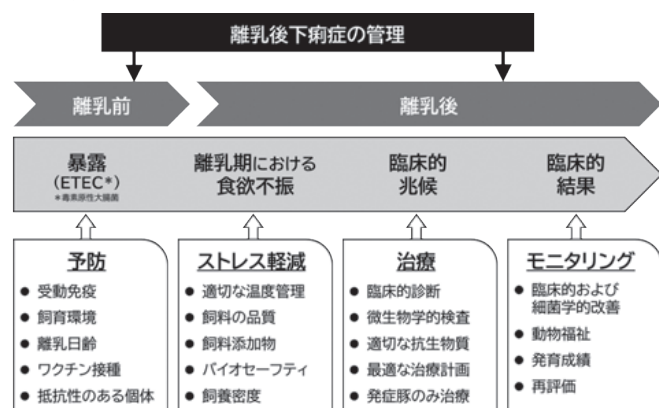
初乳摂取、ワクチン接種、栄養管理、給餌方法、プロバイオティクス、飼養環境、温度・換気管理、および飲水の水質管理など、多岐にわたる要素を含みます。

現在、いくつかの大腸菌ワクチンが開発されていますが、臨床的に重要なすべての大腸菌株に有効なワクチンは存在していません。実際に、使用されているワクチンは適用範囲が限定的であり、罹患農場に存在し得る大腸菌の病原因子の構成(virotpe)や、病原性の発現様式に基づく分類(pathotype)の一部にしか対応していません。

適切に管理された豚群であっても、離乳後下痢症や大腸菌性浮腫病は依然として高い発生率を示しており、その経済的損失は罹患豚1頭当たりおよそ2～7ユーロ(約360～1260円 ※1ユーロ＝約180円換算)と推定されています²⁾。

予防対策のみでは十分でない場合には、適切な抗菌薬治療戦略の導入が必要となります。大腸菌による腸管感染症の発生時には、迅速な対応と高い有効性を有する抗菌薬の慎重かつ適正な使用が求められます。とくに、経口投与による治療が推奨されることが多いとされています。

図1 養豚場における離乳後下痢症管理の概要¹⁾



EUにおける治療上の現状と課題

酸化亜鉛は重金属であり、土壌生態系に対して毒性を示します。このような重大な環境影響を踏まえ、豚における治療用量(2000～3000ppm)の酸化亜鉛の使用は、EUにおいて2022年以降禁止されています。

また、抗菌薬の使用については、過剰使用の防止、抗菌薬耐性菌の発現抑制、および治療効果の最適化の観点から、慎重な投与が求められています。さらに、抗菌薬製剤の使用には各種規制が設けられています。

EU抗菌薬分類システム(EU Antibiotics Categorisation

System) の導入により、カテゴリー B に分類される複数の抗菌薬の使用は 2022 年以降、制限されています。このカテゴリーには、有効成分としてコリスチンや、エンロフロキサシンおよびマルボフロキサシンといったフルオロキノロン系薬剤が含まれます。これらの抗菌薬は、多剤耐性グラム陰性菌による感染症に対する人医療における最終選択肢となり得る極めて重要な薬剤です。

そのため、家畜における使用は特定の条件下に限定されており、EU 当局が定める一定の使用基準を超えて使用することはできません。実際、複数の研究において、豚由来大腸菌におけるコリスチン耐性の上昇傾向が示されています。

このような背景から、人の医療において重要度が高いとされない抗菌薬への切り替えが求められています。具体的には、EU 分類システムにおけるカテゴリー C および D の抗菌薬がこれに該当します。

抗菌薬使用の判断基準

獣医療における抗菌薬の慎重かつ適正な使用に関する EU ガイドライン (EU 2015/C 299/04) に基づき、抗菌薬治療は正当な根拠がある場合にのみ処方されるべきであるとされています。このためには、臨床的な治療結果の予測および抗菌薬耐性の発現・拡大リスクに影響を及ぼす 3 つの主要なパラメータの評価が必要です。EU 当局は、治療の妥当性の判断および製剤の承認申請の双方において、これらのパラメータに関する裏づけデータの提出を求めています。

① 抗菌薬感受性-薬力学 (Pharmacodynamics : PD)-

細菌の抗菌薬感受性は通常、認定された検査機関において、微量液体希釈法 (broth microdilution 法) により評価され、最小発育阻止濃度 (MIC: Minimal Inhibitory Concentration) が測定されます。この指標は、病原体の増殖を抑制するために必要な最小濃度を示します。

大腸菌株の抗菌薬感受性試験は、特定の大腸菌性下痢症の症例に対して最適な抗菌薬を選択するために実施されます。また、感受性の経時的変化をモニタリングすることは、抗菌薬の長期的な有効性を確保するうえでの抗菌薬の慎重かつ適正な使用 (antimicrobial stewardship) の重要な要素です。

欧州全域で実施されている抗菌薬感受性調査 (VetPath - CEESA) では、感染しているが未治療の豚から分離された大腸菌株を対象に、定期的な解析が行われています。本プロジェクトでは、農場ごとに 1 検体のみが採取され、国

際的に推奨された標準法 (Clinical Laboratory Standards Institute, 2018) に準拠して単一の中央検査施設で解析が実施されることにより、試験の均一性が確保されています。抗菌薬の慎重かつ適正な使用分野においてグローバルリーダーである Huvepharma® も、この欧州全域の抗菌薬感受性調査プロジェクト (VetPath - CEESA) に参画しています。

また、抗菌薬の感受性を評価する別の方法として、接種した寒天平板上に形成される阻止円を測定するディスク拡散法があります。

大腸菌株の抗菌薬感受性の評価は治療の成功に不可欠ですが、特定の抗菌薬に対して感染原因菌を感受性・中間・耐性に分類するための公的に確立された臨床ブレイクポイントは、依然として整備されていないのが現状です。

② 抗菌薬の組織内濃度-薬物動態-

腸管感染症を効果的に治療するためには、抗菌薬が感染部位である腸管内腔において十分な濃度に到達することが必要です。薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) の試験では、消化管内において治療に有効な薬物濃度が達成され、かつ維持されるかどうかが評価されます。

これらのデータは、治療成績の予測、投与設計の最適化、および抗菌薬の慎重かつ適正な使用を裏づけるうえで不可欠です。

③ PK/PD 相関

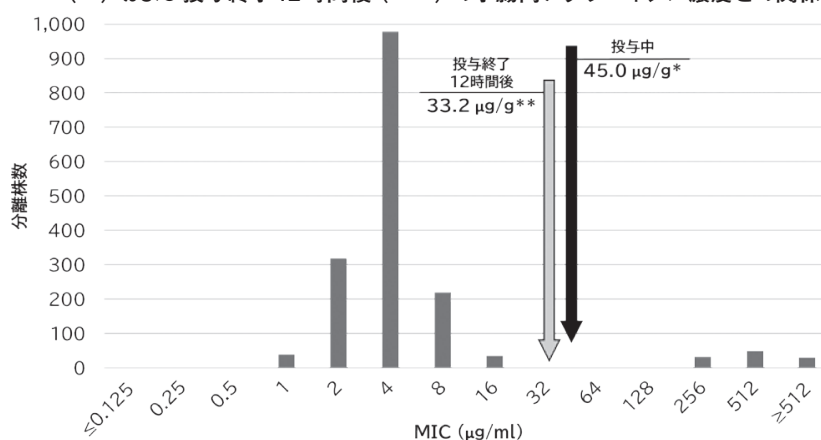
分離された大腸菌株に対する抗菌薬感受性 (PD) と薬物動態 (PK) データを組み合わせて評価することは、治療成績を予測するうえで重要な指標となります。とくに小腸内で達成される抗菌薬濃度と標的病原体の MIC を比較することで、期待される臨床的な治療結果を推定することが可能です。一般に、腸管内の薬物濃度が MIC を上回る場合、大腸菌性下痢症における臨床の有効性が高まる可能性が高いと考えられます。

アブラマイシンの特徴と有用性

アブラマイシンは、ストレプトマイシン、ネオマイシン、パロモマイシンとともに、アミノグリコシド系抗菌薬に属します。アミノグリコシド系抗菌薬は通常、飼料または飲水を介した経口投与後の腸管からの吸収が非常に限定的であり、その結果として小腸内で高濃度に達することが特徴です。本系統の抗菌薬は EU 分類システムにおいてカテゴリー C に分類されており、EU では使用制限の対象とはされていません。

アブラマイシンは濃度依存的に作用する抗菌薬であり、30S リボソームサブユニットに結合することによって細菌

図2 日本における大腸菌1708株（1991～2019）のアプラマイシン MIC 値と、21 日間の飼料添加投与（アプラマイシンとして8mg/kg 体重/日）※における投与中（*）および投与終了12時間後（**）の小腸内アプラマイシン濃度との関係



※本用量および投与方法はEUにおける承認条件に基づくものであり、日本で承認されている用法・用量とは異なる。日本における用法・用量は、アプラマイシンとして100g(力価)/t飼料(体重1kg当たり4～8mg(力価)/日に相当)を飼料に添加して投与する。

のタンパク質合成を阻害し、感受性を有する大腸菌を殺菌します。

「アプラベット®」(Apravet®: Huvepharma®製アプラマイシン)の飼料添加投与に基づく薬物動態試験が、体重1kg当たりアプラマイシンとして8mg/日を21日間連続投与する治療用量(本用量および投与方法はEUにおける承認条件に基づくものであり、日本で承認されている用法・用量とは異なる)で実施され、小腸内におけるアプラマイシン濃度が測定されました³⁾。

さらに、欧州8ヶ国で収集された238株の大腸菌(VetPath、2019～2020)におけるアプラマイシンのMIC値は、この薬物動態試験の結果と関連づけて解析されました。その結果、試験対象欧州株の94%がアプラマイシンに対して感受性を示すことが明らかとなり、アプラベット®が治療において高い有効性を示す可能性が示唆されました。また、12年間にわたる観察において、大腸菌株のアプラマイシン感受性に顕著な変化は認められませんでした。

日本においても同様のアプラマイシンMIC調査が実施されています⁴⁾。本調査では、1991年から2019年の間に大腸菌性下痢症を発症した豚から、合計1708株の大腸菌が分離されました。図2に示すPK/PD相関データから、小腸内のアプラマイシン濃度は、試験対象となった日本由来大腸菌株の93%のMIC値を上回ることが示されました⁵⁾。

結論

EUにおける厳格な規制は、豚の大腸菌性下痢症治療における抗菌薬使用を、より適正かつ科学的根拠に基づいた

ものへと推進してきました。現在では、抗菌薬の使用の妥当性を判断するために、治療成績を最大化しつつ抗菌薬耐性の発現リスクを最小限に抑えることを目的として、薬物動態特性および抗菌薬感受性を含む包括的な評価が求められています。

EUおよび日本で実施された複数の研究により、アプラベット®(Apravet®: Huvepharma®製アプラマイシン)は腸管内で有効濃度に到達し、大腸菌の野外分離株に対して優れた抗菌活性を示し、安定した臨床の有効性をもたらすことが一貫して示されています。

これらの結果は、アプラベット®が豚の大腸菌性下痢症の治療において高い有効性と信頼性を兼ね備えるとともに、EUの厳格な抗菌薬使用基準にも適合する、科学的根拠に裏づけられた有力な選択肢であることを示しています。

参考文献

- 1) Rhouma, M et al. (2017) . Post-weaning diarrhea in pigs: risk factors and non-colistin-based control strategies. Acta Vet Scand (2017) 59:31
- 2) Niemi, J. et al (2021) . The economic cost of bacterial infections. Advancements and Technologies in Pig and Poultry Bacterial Disease Control.
- 3) Karanikolova, M. et al. (2016) . Pharmacokinetic profile of Apravet® after oral administration. Proceedings 24th IPVS Congress Dublin, page 194
- 4) Kusomoto, M et al. (2023) . Nationwide analysis of antimicrobial resistance in pathogenic Escherichia coli strains isolated from diseased swine over 29 years in Japan. Frontiers in Microbiology 2023.
- 5) Claerhout, L. et al. (2026) . PK/PD and clinical relationships of Apramycin Premix administered to pigs for the treatment of enteric infections caused by Escherichia coli. Proceedings 28th IPVS Congress Ho Chi Minh City, paper ID 61

大腸菌性下痢症の“第一次選択薬”

『アブラベット® プレミックス100』

離乳期の子豚に発生しやすい大腸菌性下痢症は、発育不良や増体成績の低下、さらには斃死率の上昇を招くこともあり、養豚経営に大きな影響を及ぼす重要な疾病の1つです。疾病による損失を最小限に抑えるためには、衛生管理や飼養管理に加え、適切な治療薬による早期対応が欠かせません。

近年はAMR（薬剤耐性）対策への関心が高まり、畜産現場においても抗菌剤の適正使用が強く求められています。そのなかで、豚の大腸菌性下痢症に対しては、まず第1次選択薬を適切に使用し、重要な抗菌剤への過度な依存を避けることが重要とされています。アブラマイシンは国内において豚の大腸菌性下痢症に対する第1次選択薬の1つとして位置づけられており、責任ある抗菌剤使用の観点からも注目されています。

さらに、国内で継続的に実施されている病原性大腸菌の薬剤耐性調査では、アブラマイシンに対する高い感受性が維持されていることが報告されています。農研機構の研究では、多剤耐性病原性大腸菌が問題となるなかでも、アブラマイシンは有効性が期待できる抗菌剤の1つとして評価されており、現在も大腸菌性下痢症対策における重要な選択肢であることが示されています。

「アブラベット® プレミックス100」は、アブラマイシン硫酸塩を有効成分とする豚用の動物用医薬品です。大腸菌を有効菌種とする豚の細菌性下痢症を効能・効果としており、農場における疾病対策の有力な選択肢として活用されています。

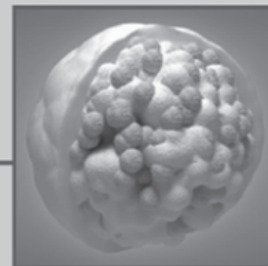
本製品の大きな特徴の1つは、その確かな製剤品質です。アブラベット® プレミックス製品は、欧州GMPおよびISO認定を取得した製造施設で一貫生産されており、厳格な品質管理の下、高品質かつ安定した供給を実現しています。

さらに、独自のマイクロ顆粒製法により、有効成分の優れた均一性と高い流動性・混合性を両立。飼料への均一な添加をサポートし、日々の飼養管理における作業性向上にも貢献します。その品質と信頼性は世界23ヶ国以上で評価されており、多くの養豚現場で活用されています。

大腸菌性下痢症への適切な対応は、豚の健康を守るだけでなく、農場の生産性向上や持続可能な養豚経営にもつながります。確かな有効性と品質を備えた「アブラベット® プレミックス100」の使用を、大腸菌性下痢症対策の第一歩としてぜひご検討ください。



マイクロ顆粒製剤



マイクロ顆粒は、賦形物質が有効成分を包み込むように製剤化されています

一般的な飼料添加剤との比較(イメージ)



マイクロ顆粒製剤
すべての顆粒一粒一粒に
有効成分が含まれている



一般的な飼料添加剤
原体(有効成分)を
賦形物質で倍散している
(原体を20倍希釈した場合)

▼Huvepharma Japan(株)

〒612-8101 京都市伏見区観音寺町210番1号

TEL 075-644-9100 FAX 075-644-9130 URL <http://www.huvepharmajapan.co.jp/>