

養豚場における抗菌剤使用量の測定のための 豚用抗菌剤 DDD 値設定の試み

- 高木弘子 (東京大学大学院農学生命科学研究科農学国際研究科
農学国際専攻国際動物資源科学研究室学術支援職員)
- 雷 志皓 (東京大学大学院農学生命科学研究科農学国際研究科
農学国際専攻国際動物資源科学研究室)
- 山根逸郎 ((国研)農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門
疾病対策部疫学情報専門役)
- 山崎尚則 ((国研)農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門
疾病対策部)
- 呉 克昌 (株)バリューファーム・コンサルティング代表取締役)
- 杉浦勝明[†] (東京大学大学院農学生命科学研究科農学国際研究科
農学国際専攻国際動物資源科学研究室教授)



薬剤耐性菌問題は、ワンヘルスアプローチに基づく対策が必要なものとして位置付けられており、国内では2016年に採択された薬剤耐性(AMR)対策アクションプランに基づき、さまざまな取組みが進められている。これに先立ち2013年農林水産省から畜産分野

における動物用抗菌剤の慎重使用を求める通知が発出されている [1]。また、国内では1999年以降農林水産省により家畜の薬剤耐性菌モニタリング(JVARM)が実施され、畜産分野における全国的な薬剤耐性菌のモニタリングとともに、全国的な動物用抗菌剤の販売量が毎年公表され [2]、有効成分重量ベースでの全国的な販売量が推定可能となっている [3]。一方、EUでは、欧州動物用抗菌剤使用量サーベイランス(ESVAC)の下、家畜バイオマス重量(ある特定の時点における家畜生物体の重量で、家畜の標準体重に飼養頭数またはと畜数を乗じて計算する)当たりの有効成分販売重量を算出し、各国間で使用量を比較している [4]。また、OIEではESVACと同様の方法を用いて加盟国の抗菌剤使用量のモニタリングシステムの構築を進めている [5]。

このように家畜バイオマス重量当たりの有効成分重量を用いたモニタリングにより、各国間での家畜の飼養頭数を補正した比較が可能となっている。しかし、有効成分重量を用いた評価は、抗菌剤使用に当たっての抗菌

剤間での効力(用量)の違いが反映されないという問題がある。すなわち、抗菌剤の使用により耐性菌が生き残り増殖する(選択される)が、使用する抗菌剤を少量で効果を示す抗菌剤(用量が小さい抗菌剤)に変更することで、この選択圧は変化していないにもかかわらず、使用量が減少したかに見え、抗菌剤への暴露の度合いを正確に反映していないという問題がある。

この問題を解決するために、DDD(Defined Daily Dose)を用いた使用量モニタリングが畜産分野でも提案されている [6]。DDDは、医療分野で開発された測定指標であり、「医薬品の主な適応症に対する成人の1日仮想平均維持量(Assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults)」と定義される [7]。医療分野ではWHOにより設定されたDDD値と販売(処方)された薬剤の有効成分重量から1日1,000人当たりの投与人数を計算し、薬物使用量の推計、異なる薬物間の比較、薬効群間の比較、国や地域間の比較、時系列的な比較などに応用されている [7]。

動物用医薬品のDDD値については、医薬品のようにWHO等により設定されておらず、デンマーク、オランダ、フランスなど欧州の一部の国では抗菌剤製品毎にそれぞれDDD値を設定して使用している。ESVACは将来DDD値から推計した使用量モニタリングを目指し、加盟国から収集した抗菌剤製品の用量データを参考にして抗菌剤毎にDDD値を設定している [6]。(なお、「抗

[†] 連絡責任者：杉浦勝明(東京大学大学院農学生命科学研究科農学国際専攻国際動物資源科学研究室)

〒113-8657 文京区弥生1-1-1 ☎03-5841-5383 FAX 03-5841-5191

E-mail: aksugiur@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

菌剤」は有効成分の種類による分類で、例えばアンピシリンやオキシテトラサイクリンが相当し、「抗菌剤製品」は、実際に流通している商品で、例えばアンピシリン注射液 NZ や動物用 OTC10%散「KS」が相当する。）

DDD 値を設定することにより、使用された抗菌剤の有効成分重量、家畜の標準体重、飼養頭数のデータをもとに、年間平均治療日数や1日1,000頭当たりの平均治療頭数を計算することが可能となる（図1）。例えば、オランダでは、抗菌剤製品毎にDDD 値を設定し、農場の納品記録のデータ、家畜飼養頭数、あらかじめ設定した家畜の標準体重をもとに各農家の1年間に治療を受けた平均日数を算出している [8]。デンマークでもやはり抗菌剤製品毎にDDD 値を設定し、農場毎の処方データ、家畜飼養頭数、標準体重をもとに各農家の1日1,000頭当たりの平均治療頭数を算出している [9]。フランスでは抗菌剤系統毎にDCD 値（Defined Course Dose、1回の治療に用いられる量でDDD 値と投与日数との積で求める）を設定し、製造販売業者の販売量データ、農水省により公表される飼育頭数、生体重から計算される家畜バイオマス重量をもとに抗菌剤で治療されたと考えられる動物の割合（ALEA：Animal Level of Exposure for Antimicrobials）を算出している [10, 11]。ただし、上述のとおり、このような方法で計算された治療頭数などの値はあくまでも一定の前提の下で計算された技術的指標であり、実際の治療頭数を示すものではない。

今回、国内においても家畜の抗菌剤への暴露の度合いを選択圧の観点からより正確に測定できるシステムの構築に資するために、国内で販売されている動物用抗菌剤製品毎のDDD 値の設定を試みた。

DDD 値の設定は、既に作成した当研究室のHP (<https://aksugiur.wixsite.com/es-sd/publications>) に掲載されている豚用抗菌剤ID リスト [12] を動物用医薬品医療機器要覧2018年版（日本動物用医薬品協会編）及び動物医薬品検査所の動物薬検索システム（動物用医薬品等データベース） [14] をもとに更新したうえで、これらに収録された各製品の使用説明書に記載されている用量に基づいて製品包装単位毎に設定した。なお、豚用抗菌剤ID リスト [12] の更新に当たっては、動物医薬品検査所の検索システムに収録された製品の包装単位として承認申請時に製造予定であった包装単位がすべて記載されていたことから、最終的には医薬品メーカーに実際の製造・流通の有無を電話またはメールで照会し、実際に流通しているものだけをリストに含めた。将来のモニタリングプログラムに応じて選択できるようにDDD 値は平均値と最大値の両方を設定した。平均値の算出は用量に幅がある場合には示されている最大用量と最小用量との平均とした。持続型の注射剤については、用量を持続日数で除して算出した。例えば、アモス

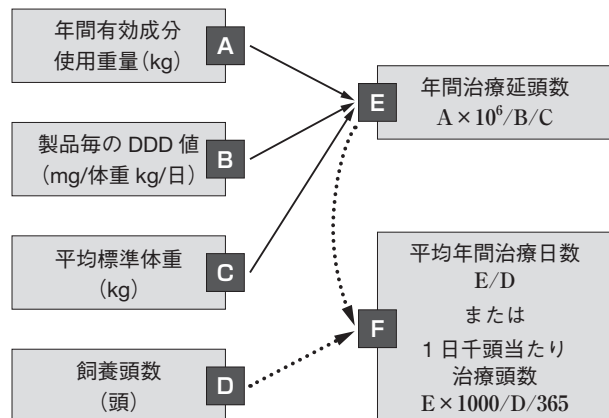


図1 DDD ベースでの抗菌剤使用量指標の計算方法（概念図）

年間有効成分重量 (A) と DDD 値 (B) と平均標準体重 (C) で割ることにより年間治療延頭数を計算できる。さらに、飼養頭数 (D) で割ることにより平均年間治療日数を計算できる。さらに、1000/365 を乗じることにより1日千頭当たりの平均治療頭数を計算できる。

タック LA 注の DDD 値は、持続日数が2日、用量が15mg/体重 kg であることから、 $15/2=7.5\text{mg/kg/日}$ となる。また、1つの製品で体重1kg 当たり飼料に混じて投与する指示と飼料 (kg またはトン当たり) に混じて投与する指示の両方の指示があるものは、体重1kg 当たりの用量を用いた。飼料 (kg またはトン当たり) や飲水 (リットル当たり) に混じて投与するように指示があるものは ESVAC と同様、換算係数 (飼料1kg 当たりから豚1kg 当たりに換算する場合には0.04、飲用水1l 当たりから豚1kg 当たりに換算する場合は0.10) を乗じて換算した [13]。例えば、動物用 CTC10%散「KS」の場合、飼料1トン当たり100~440g (飼料1kg 当たり100~440mg) を混じて投与するよう指示があり、最小用量は 100×0.04 (換算係数) = 4mg/体重 kg、最大用量は、17.6mg/体重 kg となる。よって、DDD 値の平均値及び最大値は $(17.6+4)/2=10.8\text{mg/kg/日}$ 及び 17.6mg/kg/日となる。

同じ製品でも適応症によって用量が異なる場合は、主適応症の用量を、主適応症がない場合は最も小さい用量をそれぞれ採用した。例えば、動物用プロカインペニシリン G ズルの場合、適応症が「豚丹毒」と「肺炎・創傷感染」があり、用量はそれぞれ体重1kg 当たり30mg、2.4~3mg である。主適応症が「肺炎・創傷感染」であるため、2.4~3mg を用い計算した。一方、タイアムチン水溶散の場合、適応症が「豚赤痢」と「慢性型増殖性腸炎」の2つがあり、用量はそれぞれ飲水1l 当たり45~58.5mg、58.5mg である。主適応症がないため、最も小さい用量の45~58.5mg を用い計算した。飲水1l 当たりであるから、最小用量は、 45×0.1 (換算

系 統	薬 剤 名	投 与 経 路	製 品 ID	製 品 名	有 効 成 分 重 量 (g)	有 効 成 分 濃 度 (g/あたり)	有 効 成 分 濃 度	有 効 成 分 濃 度 単 位	容 量	容 量 単 位	包 装 単 位	DDD	
												平 均	最 大
注射薬	基本的に最小単位（コード末尾数字が0）：バイアル（V）またはボトル（B） 製品名の後にスペースを空けて容量を数字で示す 何本かが1箱になっているもの（製品名末尾に「VまたはB」と「箱」）は購入単位も独立して番号（コード末尾番号が1, 2, ...）を付与。												
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012010	動物用ユナシリン注 20 V	1 / V	50 mg/mL	20 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012011	動物用ユナシリン注 20 V 箱 10	10 / 箱	50 mg/mL	20 mL/V	10 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012020	動物用ユナシリン注 100 V	5 / V	50 mg/mL	100 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012021	動物用ユナシリン注 100 V 箱 10	50 / 箱	50 mg/mL	100 mL/V	10 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012030	アラマイシン LA 注射液 100 V	20 / V	200 mg/mL	100 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012040	オキテラ注・LA200 100 V	20 / V	200 mg/mL	100 mL/V or A	1 V or A	5	6.67			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012050	テラマイシン・LA 注射液 20 V	4 / V	200 mg/mL	20 mL/V	1 V	5	6.67			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012051	テラマイシン・LA 注射液 20 V 箱 10	40 / 箱	200 mg/mL	20 mL/V	10 V	5	6.67			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012060	テラマイシン・LA 注射液 100 V	20 / V	200 mg/mL	100 mL/V	1 V	5	6.67			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012070	テラマイシン・LA 注射液 250 V	50 / V	200 mg/mL	250 mL/V	1 V	5	6.67			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012052	テラマイシン・LA 注射液 20 V 箱 5	20 / 箱	200 mg/mL	20 mL/V	5 V	5	6.67			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012080	エンゲマイシン 10%注射液 100 V	10 / V	100 mg/mL	100 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012090	オキシテトラサイクリン注 NZ 20 V	1 / V	50 mg/mL	20 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012091	オキシテトラサイクリン注 NZ 20 V 箱 10	10 / 箱	50 mg/mL	20 mL/V	10 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012100	オキシテトラサイクリン注 NZ 100 V	5 / V	50 mg/mL	100 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012101	オキシテトラサイクリン注 NZ 100 V 箱 10	50 / 箱	50 mg/mL	100 mL/V	10 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012110	OTC 注「KS」20 V	1 / V	50 mg/mL	20 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012111	OTC 注「KS」20 V 箱 10	10 / 箱	50 mg/mL	20 mL/V	10 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012120	OTC 注「KS」100 V	5 / V	50 mg/mL	100 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012130	OTC 注 10%「フジタ」50 V	5 / V	100 mg/mL	50 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012131	OTC 注 10%「フジタ」50 V 箱 10	50 / 箱	100 mg/mL	50 mL/V	10 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012140	OTC 注 10%「フジタ」100 V	10 / V	100 mg/mL	100 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012141	OTC 注 10%「フジタ」100 V 箱 5	50 / 箱	100 mg/mL	100 mL/V	5 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012150	テトラジン 100 V	0.05 / V	0.5 mg/mL	100 mL/V	1 V	6.5	10			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射	1012151	テトラジン 100 V 箱 5	0.25 / 箱	0.5 mg/mL	100 mL/V	5 V	6.5	10			
チアンフェニコール系	チアンフェニコール	注射	1020010	ネオマイゾン注射液 20 V	5 / V	250 mg/mL	20 mL/V	1 V	20	30			
チアンフェニコール系	チアンフェニコール	注射	1020011	ネオマイゾン注射液 20 V 箱 10	50 / 箱	250 mg/mL	20 mL/V	10 V	20	30			
チアンフェニコール系	チアンフェニコール	注射	1020020	ネオマイゾン注射液 100 V	25 / V	250 mg/mL	100 mL/V	1 V	20	30			
チアンフェニコール系	フロルフエニコール	注射	1021010	フロルフエニコール注 100「KS」100 V	10 / V	100 mg/mL	100 mL/V	1 V	5	5			
チアンフェニコール系	フロルフエニコール	注射	1021040	フロルフエニコール注 100「フジタ」100 B	10 / B	100 mg/mL	100 mL/B (フ ラ キ ャ ッ プ)	1 B	5	5			

図2 動物用抗菌剤の製品別 DDD 値（抜粋）

最後の2列が各製品の DDD 値（平均値および最大値）を示している。

全リストは、<https://aksugiur.wixsite.com/es-sd/publications>に掲載されている。

係数) = 4.5mg/体重 kg となり、最大用量は 58.5 × 0.1 = 5.85mg/体重 kg となる。

図2に実際の製品 ID・DDD リストの一部を示した。全体のファイルは当研究室の HP (<https://aksugiur.wixsite.com/es-sd/publications>) からダウンロード可能である。

ESVAC の DDD 値は EU 9 カ国から提出された使用説明書をもとにして投与経路、畜種、抗菌剤毎に設定され、用量に幅がある場合は平均値を用いている。合剤の場合は基本的に単剤と同じであるが、サルファ剤とトリメトプリムの合剤は相乗効果があるため、サルファ剤のみは単剤と合剤で分けて設定されている。本研究で設定した DDD 値は製品毎ではあるが、平均値において比較すると、その多くが ESVAC の値よりも小さく、特に経

口投与のものについて差が大きかった。ESVAC の抗菌剤の種類は日本と比べて多いが、日本で承認されている抗菌剤とは一致しないものもあり、比較できる抗菌剤はあまり多くなかった。また、デンマークの DDD 値（投与経路、薬剤系統毎）[15] と本研究の最大値と比較すると、本研究の値の多くがデンマークの値より小さかったが、ドキシサイクリン（経口）、タイロシン（経口）など値に近いものもあった。

カナダの DDD 値については、ESVAC と同様、投与経路、畜種、抗菌剤毎に設定されている [16]。今回設定した日本の DDD 値（平均値）はおおむねカナダの DDD 値より大きかったが、カナダの値に近いものもあった。

農研機構動物衛生研究部門では、日本養豚開業獣医師

協会との共同研究を通して、養豚農場における抗菌剤の使用量を評価するシステム (PigINFO Bio) を構築し運営している [17]。本システムにおいては、農場における出荷肉豚当たりの各抗菌剤の有効成分重量を用いて抗菌剤間、農場間の比較を行っているが、前述のとおり、この指標では抗菌剤の用量が反映されず、抗菌剤への家畜の暴露の度合いが正確に反映されていないという問題がある。今後は今回設定した DDD 値を用いて農場での抗菌剤の使用量が計算され、暴露の度合いを推定し、抗菌剤の適正・慎重利用の促進に繋がることを期待する。なお、抗菌剤以外の豚用医薬品についても DDD 値設定の取組みを行っている。

DDD 値の設定に当たって貴重な助言をいただいた日本養豚開業獣医師協会の会員の皆さまに深謝する。本研究は、2017～2021 年度農林水産省委託プロジェクト研究薬剤耐性問題に対応した家畜疾病防除技術の開発 (薬剤耐性プロジェクト) の一環として行われた。

参 考 文 献

- [1] 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課長：畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について (平成 25 年 12 月 24 日), (オンライン), (http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf), (参照 2019-7-18)
- [2] 動物医薬品検査所：動物用医薬品販売高年報, (オンライン), (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>), (参照 2019-6-21)
- [3] 高木弘子, 雷 志皓, 杉浦勝明：日本における家畜バイオマス重量あたりの抗菌剤販売量 (続報), 家畜衛生学雑誌, 45, 155-161 (2019)
- [4] European Medicines Agency : Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016, (online), (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf), (accessed 2019-7-31)
- [5] World Organisation for Animal Health (OIE) : OIE Annular report on antimicrobial agents intended for use in animals (2018), (Third report), (online), (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Annual_Report_AMR_3.pdf), (accessed 2019-7-15)
- [6] EMA, ESVAC : Defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet) (2016), (online), (https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/defined-daily-doses-animals-dddvet-defined-course-doses-animals-dcdvet-european-surveillance_en.pdf), (accessed 2019-4-15)
- [7] 津谷喜一郎, 五十嵐 中, 森川 馨：ATC/DDD とは何か 一医薬品の合理的使用を目指すものさし一, 薬剤疫学, 9, 53-58 (2004)
- [8] SDA : Usage of antibiotics in agricultural livestock in the Netherlands, (online), (<https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeenemiddelen/userfiles/Publications/2018-def-rapport1.pdf>), (accessed 2019-9-6)
- [9] Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, National Food Institute:DANMAP, (online), (<http://www.danmap.org/>), (accessed 2019-9-6)
- [10] French Agency for food, environmental and occupational health and safety, :Sales survey of veterinary medicinal products containing antimicrobials in France in 2015, (online), (<https://www.anses.fr/en/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2015EN.pdf>), (accessed 2019-9-6)
- [11] 松田真理, 磯村れん, Nigel C.L. Kwan, 川西路子, 小澤真名緒, 木島まゆみ, 杉浦勝明：家畜暴露レベルを指標とした日本の動物用抗菌剤使用量の算出, 家畜衛生学雑誌, 43, 161-168 (2019)
- [12] 松田真理, 伊藤 貢, 杉浦勝明：養豚場における抗菌剤使用量の測定のため豚用抗菌剤 ID リストの作成の試み, 日獣会誌, 71, 15-17 (2018)
- [13] EMA, ESVAC : Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet) (2015), (online), (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-defined-course-dose-animals-dcdvet_en.pdf), (accessed 2019-4-15)
- [14] 動物医薬品検査所：動物用医薬品等データベース, (オンライン), (<https://www.vm.nval.go.jp/>), (参照 2019-4-8)
- [15] Stantens Serum Institute:DADD description DANMAP 2014 (2014), (online), (<https://www.danmap.org/-/media/arkiv/projekt-sites/danmap/danmap-reports/danmap-2014/danmap-2014-dadd-annex.pdf?la=en>), (accessed 2019-9-6)
- [16] CIPARS : 2016 CIPARS Annual Report (2018), (online), (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/surveillance/canadian-integrated-program-antimicrobial-resistance-surveillance-cipars/cipars-reports/2016-annual-report-summary.html>), (accessed 2019-9-6)
- [17] 山根逸郎, 山崎尚則, 内藤めぐみ：養豚農場における抗菌剤使用量評価システム (PigINFO Bio) の紹介 ～ 2018 年のデータを中心にして～, JASV 会報, 30, 31-35 (2019)