

牛用及び鶏用抗菌剤 ID リスト作成及び DDD 値設定の試み

藤本恭子 (東京大学大学院農学生命科学研究科学術支援職員)
 清水秀茂 (千葉県農業共済組合中央家畜診療所)
 菊池允人 (千葉県農業共済組合西部家畜診療所八千代出張所)
 松井 崇 (千葉県農業共済組合東部家畜診療所)
 伊藤 貢 (㈱あかばね動物クリニック取締役)
 橋本信一郎 (㈱ウェルファムフーズ霧島産業動物診療所)
 川原史也 (木鶏にわとり診療舎代表)
 矢原芳博 (日清丸紅飼料㈱技術サポート部)
 杉浦勝明[†] (東京大学大学院農学生命科学研究科教授)



藤本 恭子

1 はじめに
 薬剤耐性菌対策の一環として各国で動物用抗菌剤使用量のモニタリングが進められており、抗菌剤使用量の測定のためにさまざまな指標が開発されている。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指標として用量ベースの指標の有用性が示されている [1-3]。この度、前回の豚用抗菌剤製品

のDDD (1日仮想平均維持量) 値の設定 [4] に引き続き、牛及び鶏用抗菌剤製品を対象にDDD値の設定を試みたので、紹介する。

2 牛用及び鶏用抗菌剤製品の ID リストの作成

牛及び鶏用抗菌剤製品の ID リストの作成にあたっては、動物用医薬品医療機器要覧 2018 年版、動物医薬品検査所の動物薬検索システムに掲載されている抗生物質製剤、サルファ剤及び合成抗菌剤を対象とし、豚用 ID リストと同様のルールで7桁の番号を付与した [5]。すなわち、1桁目は、投与経路とし、2, 3桁目は抗菌剤の系統、4桁目で薬剤名を分類した。5, 6桁目で異なる製品を区分し、最後の7桁目で包装単位が異なるものを区別した (図1)。

牛用及び鶏用抗菌剤製品の中には豚用にも用いられるものが多数あり、そのような製品については、豚用抗菌剤として付与した ID をそのまま使用した。豚用には存在

せず牛のみを対象畜種としている抗菌剤製品は、オキシテトラサイクリン乳房炎用液 NZ[®] (製品 ID : 5012010) や子宮注入用アンピシリン「KS」[®] (製品 ID : 6030010) など主に、乳房内注入薬、子宮内注入薬であった (表1)。鶏用のみを対象畜種としている抗菌剤製品はドキシサイクリン散「KS」[®] (製品 ID : 3010010) などの経口薬 (飼料添加)、ナックル液[®] (製品 ID : 3100010) などの経口薬 12 製品のみであった。鶏用抗菌剤では注射よりも経口投与の製品が圧倒的に多かった (表2)。

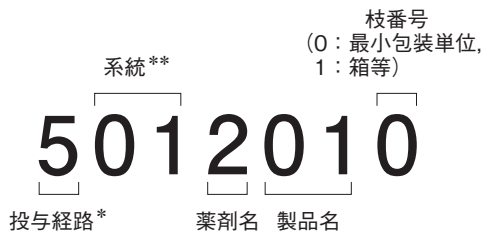
3 牛用抗菌剤製品の DDD 値の設定

1で作成した牛用抗菌剤製品 ID リストに収録された 249 製品 (表1) の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ごとに DDD 値を設定した。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 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示されている最大用量と最小用量の平均とした。持続型の注射剤については、用量を持続日数で除して DDD 値を算出した。また、1つの製品で体重 1kg あたり飼料に混じて投与する指示と、飼料 (kg またはトンあたり) や飲水 (リットルあたり) に混じて投与する指示の両方の指示のあるものについては、体重 1kg あたりの用量に基づいて DDD 値を設定した。一方、飼料や飲水に混じて投与するよう指示があるものについては、欧州動物用抗菌剤使用量サーベイランス (ESVAC) 同様、換算係数 (飼料 1kg あたりから体重 1kg あたりに換算する場合は 0.02、飲水 1l あ

[†] 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



*1 桁目：投与経路	
1	注射薬
2	経口（飼料）
3	経口（飲水）
4	経口（その他）
5	乳房内
6	子宮内
7	外用（局所）
8	
9	その他

**2～3 桁目：系統		4 桁目：薬剤名	
01	テトラサイクリン系	0	ドキシサイクリン
		1	クロルテトラサイクリン
		2	オキシテトラサイクリン
02	チアンフェニコール系	0	チアンフェニコール
		1	フロルフエニコール
03	ペニシリン系	0	アンピシリン
		1	アモキシシリン
		2	メシリナム
		3	ベンジルペニシリン（プロカイン）
		4	ジクロキサシリン***
		9	アスポキシリン
04	セフェム系（ペニシリン系以外のβラクタム）	0	セファゾリン
		1	セファピリン
		2	セフロキシム
		3	セフチオフル
		4	セファロニウム***
		7	セフキノム

***牛用製品 ID 設定のため新たに追加となった薬剤

図1 製品IDの構成

表1 牛用抗菌剤製品数

単合剤の別	投与経路				計
	注射	経口（飼料・飲水等）	子宮内注入・挿入	乳房内注入	
単剤	126	74	2	22	224
合剤	15	3	2	5	25
計	141	77	4	27	249

表2 鶏用抗菌剤製品数

単合剤の別	投与経路		計
	注射	経口（飼料・飲水等）	
単剤	21	131	152
合剤	0	15	15
計	21	146	167

たりから体重 1kg あたりに換算する場合は 0.10) を乗じて算出した [6]。例えば、動物用 OTC10% 散「KS」® の場合、飼料 1 トンあたり 200～400g（飼料 1kg あたり 200～400mg）を混じて投与するよう指示があり、最小用量は 200×0.02 (換算係数) = 4mg/体重 kg、最大用量は 8mg/体重 kg となる。よって、DDD 値の平均及び最大値は $(4+8)/2=6\text{mg/kg}$ 及び 8mg/kg とした。乳房内投与薬については、ESVAC では泌乳期用薬は 1 分房あたりでピリルマイシン（8 日）以外は 3 日投与、乾乳期用薬は 1 頭あたりで 4 回分、つまり 1 回使用分ですべての乳頭に 1 回のみ使用する設定になっている [7]。これに倣い、泌乳期用薬は一日 1 分房に、指示された日数を投与、乾乳期用薬は、1 回使用ですべての乳頭に投与するものと想定し DDD 値を設定とした。乳房内投与薬の 1 頭あたりの投与量を体重 1kg あたりに換算するため、その多くが乳牛で使われると想定し、家畜改良事業団のデータに基づき乳牛の平均体重 635kg として

[8]、DDD 値を算出した。また、乾乳期用薬は、基本的に乾乳期の 1 回の注入となり、その持続日数について各製品毎の使用説明書に記載はなく、また注入後の乳房内の有効成分の濃度推移等に関するデータもなかったことから、カナダでの先行研究 [9] や EU での先行事例などを参考にし、持続日数を 4 日とした。例えば、乾乳期セファロニウム-D® の場合、1 回に 1 分房あたり 1 容器（250mg）を注入するよう指示があることから、DDD 値は $250\text{mg} \times 4$ (すべての乳頭分) / 635kg (牛 1 頭あたりの平均体重) / 4 日 (持続日数) = 0.39mg/ 体重 kg/ 日となる。子宮内投与薬についても、1 回あたりの投与量の指示より前述の平均体重を用いて体重 1kg あたりに換算し、DDD 値を算出した。

同じ製品でも適応症によって用量が異なる場合は、主適応症の用量を採用した。例えば、ダイメトン散 S 散® の場合、使用説明書記載の適応症は「コクシジウム病」及び「肺炎、細菌性下痢症」があり、用量はそれぞれ体

系 統	薬剂名	投与経路	製品 ID	製品名	包装単位当 たりの有効 成分重量 (g)	有効成分 濃度	容 量	包装 単位	DDD 値 (mg/kg/日)	
									平 均	最 大
基本的な最小単位（コード末尾数字が0）：バイアル（V）、ボトル（B）またはシュリンク・シリンジ（S） 同一製品で内容量が異なる場合は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、BまたはS」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。										
子宮内投与薬										
ペニシリン系	アンピシリン	注入・挿入	6030010	子宮注入用アンピシリン 「KS」0.5gV	0.5g/V		0.5g/V	1V	0.787	0.787
ペニシリン系	アンピシリン	注入・挿入	6030011	子宮注入用アンピシリン 「KS」0.5gV箱5	2.5/箱		0.5g/V	5V	0.787	0.787
ペニシリン系合剤	ベンジルペニシリン+ジヒドロス トレプトマイシン	注入・挿入	6192010	子宮内膜炎用ホーミングマ イシン60V	0.24/V	240mg/V	60ml/V	1V	0.378	0.378
ペニシリン系合剤	ベンジルペニシリン+ジヒドロス トレプトマイシン	注入・挿入	6190011	子宮内膜炎用ホーミングマ イシン60V箱5	1.2/箱	240mg/V	60ml/V	5V	0.378	0.378
ペニシリン系合剤	ベンジルペニシリン+ジヒドロス トレプトマイシン	注入・挿入	6192020	内膜炎用ネオポリシダール A 50V	0.12/V	2.4mg/ml	50ml/V	1V	0.189	0.189
ペニシリン系合剤	ベンジルペニシリン+ジヒドロス トレプトマイシン	注入・挿入	6192021	内膜炎用ネオポリシダール A 50V箱5	0.6/箱	2.4mg/ml	50ml/V	5V	0.189	0.189
テトラサイクリン系	クロルテトラサイクリン	挿入（子 宮・膈）	6011010	CTC 子宮内タブレット SP	0.5/錠	500mg/錠		20錠	0.787	0.787
乳房内注入薬										
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注入	5012010	オキシテトラサイクリン 乳房炎用液 NZ 10gS	0.45/S	45mg/g	10g/S	1S	1.063	1.063
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注入	5012011	オキシテトラサイクリン 乳房炎用液 NZ 10gS箱10	4.5/箱	45mg/g	10g/S	10S	1.063	1.063
アミノグリコシド系合剤	カナマイシ+ベンジルペニシリン	注入	5193010	タイニーPK 3gS	0.3/S	100mg/g	3g/S	1S	0.472	0.472
アミノグリコシド系合剤	カナマイシ+ベンジルペニシリン	注入	5193011	タイニーPK 3gS箱12	3.6/箱	100mg/g	3g/S	12S	0.472	0.472
セフェム系	セファロニウム	注入	5044010	乾乳期用セファロニウム-D 3gS	0.2499/S	83.3mg/g	3g/S	1S	0.394	0.394
セフェム系	セファロニウム	注入	5044011	乾乳期用セファロニウム-D 3gS箱4	0.9996/箱	83.3mg/g	3g/S	4S	0.394	0.394
セフェム系	セファロニウム	注入	5044020	乾乳期用セブラピン 3gS	0.2499/S	83.3mg/g	3g/S	1S	0.394	0.394
セフェム系	セファロニウム	注入	5044021	乾乳期用セブラピン 3gS 箱20	4.998/箱	83.3mg/g	3g/S	20S	0.394	0.394
セフェム系	セファロニウム	注入	5044030	セファロニウム D 「フジタ」3gS	0.25/S	83.3mg/g	3g/S	1S	0.591	0.591
セフェム系	セファロニウム	注入	5044031	セファロニウム D 「フジタ」3gS箱20	5/箱	83.3mg/g	3g/S	20S	0.591	0.591

図2 牛用抗菌剤の製品別 DDD 値（抜粋）

最後の2列が各製品の DDD 値（平均値及び最大値）を示している。

全リストは <https://aksugiur.wixsite.com/es-sd/publications> に掲載。

重 1kg あたり 30～60mg 及び 20～40mg である。主適応症が「コクシジウム病」であるため、30～60mg を用い計算した。また搾乳牛とそうでないもの（肉牛）とで用量が異なる場合、千葉県農業共済組合での実際の使用量データを参考に使用量の多い畜種の用量を採用した。

4 鶏用抗菌剤製品の DDD 値の設定

1 で作成した鶏用抗菌剤製品 ID リストに収録された 167 製品（表2）の各製品の使用説明書に記載されている用量に基づき、豚用及び牛用と同様のルールで DDD 値を設定した。飼料や飲水に混じて投与するよう指示があるものについては、換算係数（飼料 1kg あたりから体重 1kg あたりに換算する場合は 0.13、飲水 1l あたりから体重 1kg あたりに換算する場合は 0.23）を乗じて換算した [6]。例えば、タイラン水溶散® の場合、飲水 1 リットルあたり 500mg を溶かして投与するとの指示

があることから、最小、最大用量及び平均値はいずれも 500×0.23 (換算係数) = 115mg/体重 kg 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、主適応症の用量を採用した。例えば、エクテシン散® の場合、使用説明書記載の適応症は「コクシジウム病」「伝染性コリーザ」及び「ロイコチトゾーン病の予防」があり、それぞれ飼料中に 0.5～1%、1%及び 0.05～0.06% に混合して投与するよう指示がある。主適応症が「コクシジウム病」であることから、0.5～1% を用い計算した。また、エクテシン散® は主成分としてスルファモノメトキシンを 100g 中 3g、オルメトプリムを 100g 中 1g 含有しており、飼料 1 トンあたりに混合したと換算するとスルファモノメトキシンとしての最小量は $1(t) \times 0.5(\%) \times 0.13$ (換算係数) $\times 1000 \times 30$ (1kg あたりのオリメトプリム含有量) = 19.5 となり、最大量も同様に計算し、平均をとった。また、同じ製品で同じ適応症

系 統	薬 剤 名	投 与 経 路	製 品 ID	製 品 名	包 装 単 位 当 たり の 有 効 成 分 重 量 (g)	有 効 成 分 濃 度	容 量	包 装 単 位	DDD 値 (mg/kg/日)	
									平 均	最 大
マクロライド系	ミロサマイシン	経口(飼料)	2065010	マイブラビンプレミックス 20 20 袋	400/袋	20g/kg	20kg/袋	1 袋	13	13
マクロライド系	ミロサマイシン	経口(飼料または飲水)	3065010	マイブラビンリキッド 10% 1 瓶	100/瓶	100g/l	1l/瓶	1 瓶	17.25	23
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070010	動物用リンコマイシン「コーキン」-8.8 20 袋	176/袋	8.8g/kg	20kg/袋	1 袋	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070020	動物用リンコマイシン「コーキン」-44 20 袋	880/袋	44g/kg	20kg/袋	1 袋	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070040	リンコマイシン散 8.8 「KS」 20 袋	176/袋・ドラム	8.8g/kg	20kg/袋・ドラム	1 袋・ドラム	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070050	リンコマイシン散 44 「KS」 20 袋	880/袋・ドラム	44g/kg	20kg/袋・ドラム	1 袋・ドラム	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070060	リンコマイシン散 110 「KS」 20 袋	2200/袋・ドラム	110g/kg	20kg/袋・ドラム	1 袋・ドラム	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070070	リンコマイシン散 8.8 「フジタ」 20 袋	176/袋	8.8g/kg	20kg/袋	1 袋	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070080	リンコマイシン散 44 「フジタ」 20 袋	880/袋	44g/kg	20kg/袋	1 袋	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070090	リンコマイシン散 110 「フジタ」 20 袋	2200/袋	110g/kg	20kg/袋	1 袋	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飼料)	2070110	リンコミックス 44 20 袋	880/袋	44g/kg	20kg/袋	1 袋	5.72	5.72
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飲水)	3070010	リンコシン水溶散 0.08 瓶	32/分包	400mg/g	80g/分包	1 瓶	2	2
リンコマイシン系	リンコマイシン	経口(飲水)	3070011	リンコシン水溶散 0.08 瓶 箱 6	192/箱	400mg/g	80g/分包	6 瓶	2	2
フルオロキノロン	エンフロロキサシン	経口(飲水)	3091010	バイトリル 10%液 1 瓶	0.1/瓶	100mg/ml	1l/瓶	1 瓶	11.5	11.5
フルオロキノロン系	ノフロキサシン	経口(飲水)	3090010	インフェック 10%液 1 瓶	100/瓶	100g/l	1l/瓶	1 瓶	20	20
フルオロキノロン系	ノフロキサシン	経口(飲水)	3090011	インフェック 10%液 1 瓶 箱 15	1500/箱	100g/l	1l/瓶	15 瓶	20	20
フルオロキノロン系	オフロキサシン	経口(飲水)	3095010	オキサリジン液 1 瓶	50/瓶	50mg/ml	1l/瓶	1 瓶	7.5	10

図3 鶏用抗菌剤の製品別 DDD 値 (抜粋)

最後の2列が各製品の DDD 値 (平均値及び最大値) を示している。

全リストは <https://aksugiur.wixsite.com/es-sd/publications> に掲載。

でも複数の投与方法が指示され、投与方法により用量が異なる場合、より頻繁に用いられる投与方法による用量を採用した。例えば、サルトキシム末[®]の場合、同じ「コクシジウム病・伝染性コリーザ」に用いられ、飼料添加では飼料 1kg あたりに有効成分として 200~1,000mg、飲水添加では飲水 1 リットルあたりに 500mg 経口投与することとなっているが、より一般的な投与方法である飲水添加での用量を採用した。

5 ま と め

本研究で作成した牛用及び抗菌剤製品 ID・DDD 値のリストの一部をそれぞれ図2及び図3に示した。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。

本研究で設定した牛用抗菌剤の DDD 値を欧州医薬品庁動物用抗菌剤使用量サーベイランス (ESVAC) 設定の値と比較した場合、多くが小さく、特に経口投与の製品についてはその傾向が顕著であった。また、デンマークの DDD 値 (投与経路、薬剤系統別) [10] 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。乳房内投与薬、子宮内投与薬の DDD 値については 1 日体重 1kg 当たりの DDD 値の掲載がなく、比較することができなかった。また、本研究で設定した鶏用抗菌剤の DDD 値を ESVAC 設定の値と比較した場合、値が小さいものがあったが、ペニシリン系アモキシシリンやその他キノロン系オキシソリン酸など、本研究で設定した値の方が大きいものが豚用や牛用抗菌剤に比較し多かった。

本研究は、日本中央競馬会畜産振興事業の助成による公益財団法人 全国競馬・畜産振興会助成事業「電子指示書を用いた豚群衛生管理の実証試験事業」の一環として行われた。

参 考 文 献

- [1] Abe R, Takagi H, Fujimoto K, Sugiura K : Evaluation of the antimicrobial use in pigs in Japan using dosage-based indicators, Plos One, 15, e0241644 (2020)
- [2] Mills HL, Turner A, Morgans L, Massey J, Schubert H, Rees G, Barrett D, Dowsey A, Reyher KK : Evaluation of metrics for benchmarking antimicrobial use in the UK dairy industry, Vet Rec, 182, 379 (2018)
- [3] Sanders P, Vanderhaeghen W, Fertner M, Fuchs K,

- Obritzhauser W, Agunos A, Carson C, Borck Høg B, Dalhoff Andersen V, Chauvin C, Hémonic A, Käsbohrer A, Merle R, Alborali GL, Scali F, Stärk KDC, Muentener C, van Geijlswijk I, Broadfoot F, Pokludová L, Firth CL, Carmo LP, Manzanilla EG, Jensen L, Sjölund M, Pinto Ferreira J, Brown S, Heederik D, Dewulf J : Monitoring of farm-level antimicrobial use to guide stewardship: overview of existing systems and analysis of key components and processes, *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 540 (2020)
- [4] 高木弘子, 雷 志皓, 山根逸郎, 山崎尚則, 呉 克昌, 杉浦勝明 : 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, *日獣会誌*, 73, 352-355 (2020)
- [5] 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の豚用抗菌剤 ID リストの作成の試み, *日獣会誌*, 71, 15-17 (2018)
- [6] 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 2020-8-24)
- [7] EMA, ESVAC : Defined daily doses 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 2020-8-24)
- [8] 家畜改良事業団 (2010) 乳用牛群能力検定成績のまとめ. (<http://liaj.lin.gr.jp/japanese/newmilk/13/2010.pdf>)
- [9] Lardé H, Dufour S, Archambault M, Léger D, Loest D, Roy JP, Francoz D : Assignment of Canadian defined daily doses and Canadian defined course doses for quantification of antimicrobial usage in cattle, *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 10 (2020)
- [10] Stantens Serum Institute : DADD description DANMAP 2019, (online), (<https://www.danmap.org/-/media/arkiv/projekt-sites/danmap/danmap-reports/danmap-2019/danmap-2019-dadd-description.pdf?la=en>), (accessed 2020-10-21)