

(案)

## 薬剤耐性菌評価書

# ホスホマイシンナトリウムを有効成分 とする牛の注射剤 (動物用ホスミン S)

【事務局より】

- コメント照会以降に変更した部分を赤字見え消しで、記載しております。なお、可読性向上の観点から、修辞上の修正（誤字や見出しの番号の更新等）は見え消しではなく反映をさせていただいております。

令和5年（2023年）11月

食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

## 目次

1		
2	<食品安全委員会委員名簿> .....	4
3	要 約 .....	5
4	I. 評価の経緯及び範囲等 .....	6
5	1. はじめに .....	6
6	2. 評価範囲 .....	6
7	II. ハザードの特定に関する知見 .....	6
8	1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等 .....	6
9	(1) 名称、化学構造等 .....	6
10	(2) 開発の経緯等 .....	7
11	(3) 有効成分であるホスホマイシンの名称、構造式等 .....	7
12	(4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統 .....	8
13	(5) 使用方法、規制等 .....	9
14	(6) 使用状況 .....	10
15	2. ホスホマイシンの海外における評価状況等 .....	13
16	(1) .....	13
17	世界保健機関 (WHO) .....	13
18	(2) 米国 .....	13
19	(3) 欧州 .....	13
20	(4) 豪州 .....	14
21	3. 対象家畜におけるホスホマイシンの薬物動態 .....	15
22	4. 抗菌活性 .....	18
23	(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ .....	18
24	(2) 抗菌スペクトル .....	19
25	(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布 .....	22
26	(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布 .....	24
27	5. ホスホマイシンに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について .....	28
28	(1) ホスホマイシンに対する耐性の基本的機序 .....	28
29	(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性 .....	40
30	(3) 耐性遺伝子の伝達 .....	41
31	6. 関連する人用抗菌性物質 (交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性)	
32	.....	43
33	(1) 他の系統の抗生物質との交差耐性 .....	43
34	(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性 .....	44
35	(3) ホスホマイシン及び関連する系統の医療分野における重要度 .....	45
36	7. ハザードの特定に係る検討 .....	46
37	(1) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌	
38	.....	50
39	(2) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、それぞれ A 又は B のいずれかとなった	
40	細菌 .....	51

1	(3) 国内で畜産食品を介した食中毒の起因菌として報告されることが多い細菌	52
2	(4) 指標細菌 .....	52
3	(5) 耐性遺伝子の伝達の検討 .....	53
4	(6) 交差耐性及び共耐性の検討 .....	54
5	8. ハザードの特定 .....	55
6	<参考文献> .....	56
7		
8		

## 1 &lt;審議の経緯&gt;

- 2
- 2005年 8月 5日 農林水産大臣から動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価  
について要請（17 消安第 4663 号）、関係書類の接受
- 2005年 8月 25日 第 108 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 X月 X日 関係書類の接受（P）
- 2023年 11月 8日 第 51 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

3  
4  
5 <食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
川西 徹（委員長代理 第二順位）  
脇 昌子（委員長代理 第三順位）  
香西 みどり  
松永 和紀子  
吉田 充

6  
7 <食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

8 （2023年10月1日から）

浅井 鉄夫	富田 治芳
秋庭 正人	早川 佳代子
岡村 雅史	早山 陽子
小西 典子	蒔田 浩平
佐々木 一昭	山岸 拓也
菅井 基行	

\*：2023年11月8日から

9  
10 <第 51 回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿> (P)

11 池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

12

要 約

1  
2  
3  
4

[調査会終了後記載]

---

## 1 I. 評価の経緯及び範囲等

### 2 1. はじめに

3 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤(動物用ホスミシン S) について  
 4 の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和 35 年法律第  
 5 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。)に基づく再審査に係る食品健康影響評価の  
 6 うち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介した影響」  
 7 について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関  
 8 する評価指針」(平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。)に  
 9 基づき、評価を行った。(参照 1)[[食安委\\_2004\\_評価指針](#)]

### 11 2. 評価範囲

12 評価要請のあった動物用医薬品は、ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注  
 13 射剤(動物用ホスミシン S) である。評価対象動物用医薬品は、牛の飼養過程において使  
 14 用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「牛由来の畜産食品」が介在する場  
 15 合とした。

16 なお、動物用ホスミシン S 以外に、国内における家畜に使用される動物用医薬品として、  
 17 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする注射剤(ホスホマイシン注「フジタ」)が牛の  
 18 パスツレラ性肺炎を適応症とする後発品として製造販売承認されている。また、ホスホマ  
 19 イシンカルシウムを有効成分とする経口投与剤(ホスミシン細粒 40%)が牛の大腸菌性下  
 20 痢、サルモネラ症を適応症として 1986 年に製造販売承認されている。~~水産用医薬品とし  
 21 て、同じくホスホマイシンカルシウムを有効成分とする経口投与剤(水産用ホスミシン 10%)  
 22 がすずき目魚類の類結節症やエドワジエラ症による斃死率の低下を効能として 1994 年に  
 23 後発品として製造販売承認されている。~~(参照 2) [[農水報告書](#)]

24 これらは評価要請の対象外ではあるが、動物用ホスミシン S の食品健康影響評価に際し  
 25 て、ホスホマイシンナトリウム又はホスホマイシンカルシウムのいずれの選択圧を受けた  
 26 のか分別することはできないことから、ホスホマイシン塩を有効成分とし牛に使用される  
 27 動物用医薬品全般について必要があれば使用状況等を勘案する。

#### 29 【事務局】

30 本評価書中の養殖水産動物に関する記載は、評価に直接関係しないため、削除しました。  
 31 後述する浅井専門委員のコメントを受けて修正をしております。

## 33 II. ハザードの特定に関する知見

### 34 1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等

#### 35 (1) 名称、化学構造等

##### 36 ① 有効成分

37 主剤はホスホマイシンナトリウムである。本製剤には 4 つの規格があり、1 バイアル  
 38 中にホスホマイシンとして 500 mg(力価)、1 g(力価)、2 g(力価)又は 4 g(力価)が含  
 39 まれている。(参照 2) [[農水報告書](#)]

##### 41 ② 効能・効果

42 有効菌種は *Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica* で、適応症は牛のパ

1 スツレラ性肺炎である。(参照 2) [農水報告書]

2  
3 **③ 用法・用量等**

4 用時、日本薬局方注射用水又はブドウ糖注射液で本製剤を溶解し、通常、1日1回、  
5 体重1kg 当たりホスホマイシンとして10～20 mg(力価)を静脈内に注射する。(参照  
6 2)[農水報告書]

7  
8 **(2) 開発の経緯等**

9 ホスホマイシンは1967年スペインの土壌から分離された *Streptomyces fradiae* の培  
10 養によって産生される抗生物質であり、アメリカ Merck 社及びスペイン Cepa 社によっ  
11 て共同開発された。本物質は極めて簡単な構造式であるため、現在は合成法によって生  
12 産されており、そのカルシウム塩は経口剤として、ナトリウム塩は注射用剤として人領  
13 域で用いられてきた。

14 牛の肺炎の病原体は、ウイルス、マイコプラズマに加えて、パスツレラやマンヘミア  
15 等の細菌に起因するものが多い。これらの細菌は常在化しやすく、多頭飼育では集団発  
16 症することが多く、早期治療による蔓延防止が重要な対策の一つである。

17 そこで、ホスホマイシンナトリウムの静脈内投与が呼吸器感染症に有効であるとの人  
18 領域での知見をもとに、牛で増加しているパスツレラ及びマンヘミアによる肺炎を対象  
19 とした本剤の開発に着手し、1995年に製造販売承認申請を行い、同年製造販売承認され  
20 た。(参照 2) [農水報告書]

21  
22 **(3) 有効成分であるホスホマイシンの名称、構造式等**

23 **① 一般名**

24 和名：ホスホマイシンナトリウム

25 英名：Fosfomycin sodium

26 (参照 2) [農水報告書]

27  
28 **② 化学名**

29 CAS No. : 26016-99-9

30 英名 : Disodium [(2R,3S)-3-Methyloxiran-2-yl] phosphonate

31 (参照 2) [農水報告書]

32  
33 **③ 分子式**

34  $C_3H_5Na_2O_4P$

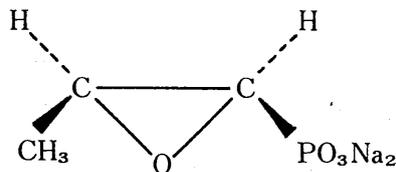
35 (参照 2) [農水報告書]

36  
37 **④ 分子量**

38 182.02

39 (参照 2) [農水報告書]

## ⑤ 構造式



(参照 2) [\[農水報告書\]](#)

## (4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

評価対象動物用医薬品の主成分であるホスホマイシンナトリウムについて、国内における医薬品医療機器等法に基づく人に使用する医薬品及び家畜等に使用する動物用医薬品の承認状況を表 1 に示した。なお、同系統のホスホマイシンカルシウムを主成分とする動物用医薬品についても合わせて表 1 に示す。(参照 2-4) [\[農水報告書\]](#) [\[動薬検\\_動物用医薬品等データベース\]](#) [\[PMDA\\_医療用医薬品情報検索\]](#)

表 1 国内におけるホスホマイシンの人用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

成分一般名	人	牛	水産
ホスホマイシンカルシウム	○	○ (搾乳牛を除く)	⊖
ホスホマイシンナトリウム	○	○	

## 【事務局】

今般評価要請があったのは「ホスホマイシンナトリウム」を有効成分とする注射剤ですが、牛に由来するホスホマイシン耐性菌を評価する際に、ホスホマイシンナトリウム又はホスホマイシンカルシウムのいずれの選択圧を受けたのか分別することはできません。

よって、評価に際しては、牛に投与されるホスホマイシンナトリウム及びホスホマイシンカルシウムを対象としたいと思います。

この考え方でよいかご意見をお願いいたします。

## 【秋庭専門委員】

異論ありません。

## 【浅井専門委員】

この場合 P6 評価範囲の記載を修正しなければならないと思います。

## 【池専門参考人】

「ホスホマイシンナトリウム」は小分子抗菌薬で極性物質で組織への移行性 (diffusion) と水溶解性のよい良い薬剤とされています。一方「酸」に不安定で胃酸で不活化されるため「注射剤」として使用されます。「ホスホマイシンカルシウム」は「内服薬」として開発され

た薬で赤痢菌、サルモネラ菌、カンピロバクター感染症にも適応されています。「ホスホマイシンカルシウム」はより表在性の感染症に、「ホスホマイシンナトリウム」はより深部感染症に適応疾患があります。「ホスホマイシンナトリウム」と「ホスホマイシンカルシウム」抗菌活性を区別し評価した報告は見られないようです。いずれの薬剤もホスホマイシン耐性菌を選択し得ると思います。

ホスホマイシンは各種細菌に中程度抗菌活性 (moderate activity) をもつ薬剤で「ホスホマイシンナトリウム」は人臨床では日常的に用いられる一次選択薬ではなくブドウ球菌 (MRSA を含む) や緑膿菌等の多剤耐性菌による骨組織感染、髄膜炎、腹膜炎等の深部感染症に Fluoroquinolone、vancomycin、cefem、又は carbapenem 等の感染原因菌に適切な薬剤との併用で用いられる。

#### 【事務局】

適宜修正しましたので御確認ください。

### ① 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

ホスホマイシンはホスホマイシン系抗生物質<sup>1</sup>であり、ホスホマイシン以外にホスミドマイシン (fosmidmycin)、アラホスファリン (alafosfalin) がある。(参照 5)[[Neuman\\_1984\\_J Antimicrob Chemother](#)]これらのうち、抗菌性物質として実用化されているものはホスホマイシンのみである。

ホスホマイシンは、*Streptomyces fradiae*、*Streptomyces viridochromogenes* 及び *Streptomyces wedmorensis* の培養により産生又は合成により製造される抗菌性物質で、広い抗菌スペクトルと殺菌的作用を有し、他の抗菌性物質と交差耐性が認められていない。ホスホマイシンは、エポキシプロピル基にリン酸が C-P 結合した構造を持つことが確認されているが、遊離の状態では不安定なため、実際は pH に依存して、ナトリウム塩又はカルシウム塩等として存在する。(参照 2、6) [[食安委\\_2010\\_動物用医薬品ホスホマイシン評価書](#)][[農水報告書](#)]

### ② 関連する系統

現時点でホスホマイシンと交差耐性が認められる抗菌性物質はない。(参照 2、6、8) [[食安委\\_2010\\_動物用医薬品ホスホマイシン評価書](#)][[農水報告書](#)][[Silver\\_2017\\_Cold Spring Harb Perspect Med](#)]

## (5) 使用方法、規制等

### ① 動物用医薬品の使用方法、規制等

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令(平成 25 年農林水産省令第 44 号。以下「使用規制省令」という。)において、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を使用する際の使用基準を定め、対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間等を規定している。

ホスホマイシンを有効成分とする動物用医薬品の使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物並びに承認製剤の有効菌種は表 2 のとおりである。(参照 2、3) [[農水報告書](#)][[動](#)

## 薬検\_動物用医薬品等データベース]

表 2 ホスホマイシン製剤の使用方法等

有効成分	投与経路 <sup>1)</sup>	対象動物 <sup>2)</sup>		有効菌種等							
		牛	水産 (海水)	グラム陽性菌	グラム陰性菌						
				ブドウ球菌	パストレラ	マンヘミア	大腸菌	サルモネラ	プロテウス	キドワジエチ	
ホスホマイシン	経口	○	⊖	○			○	○	○	⊖	
	注射	○			○	○					

1) 経口には牛の飲水又は飼料（人工乳）添加用の散剤及び水産動物の飼料添加用の散剤がある。

2) 牛の経口投与剤の投与対象に搾乳牛は含まれない。

## 【浅井専門委員】

魚の病気が入っていますが、牛と水産を分けて表示したほうが良い。

## 【事務局】

本評価書中の養殖水産動物に関する記載は、評価に直接関係しないため、削除しました。

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず獣医師の関与が義務付けられている。(参照 2) [\[農水報告書\]](#)

ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする注射剤について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。(参照 2) [\[農水省報告\]](#)

本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・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適応症の治療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。
- 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、週余にわたる連続投与はおこなわないこと。
- 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「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」を公表している。(参照 9) [\[農水省\\_2013\\_慎重使用\]](#)

## (6) 使用状況

## ① 動物用医薬品販売量

国内におけるホスホマイシンの販売量は表 3 のとおりである。(参照 10) [\[動薬検\\_販\]](#)

1 壳高年報

1  
2

表 3 肉用牛及び乳用牛及び水産動物に動物用医薬品として使用されるホスホマイシンの推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	成分	原末換算量 (kg)/年										
		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
肉用牛	ホスホマイシンカルシウム水和物 <sup>1)</sup>	0	0	101.6	83.9	90.3	88.4	84.0	53.9	56.1	69.4	84.0
	ホスホマイシンナトリウム	31.5	28.7	42.7	34.3	32.9	38.0	31.8	54.7	55.4	52.3	51.7
	計	31.5	28.7	144.3	118.2	123.2	126.4	115.8	108.6	111.5	121.7	135.7
乳用牛	ホスホマイシンカルシウム水和物	0	0	0	0	0	0	0	35.9	37.5	46.5	56.0
	ホスホマイシンナトリウム	13.5	12.3	18.3	14.7	14.1	16.3	13.6	23.5	23.8	22.4	22.2
	計	13.5	12.3	18.3	14.7	14.1	16.3	13.6	59.4	61.3	68.9	78.1
合計	ホスホマイシンカルシウム水和物	0	0	101.6	83.9	90.3	88.4	84	89.8	93.6	115.9	140
	ホスホマイシンナトリウム	45	41	61	49	47	54.3	45.4	78.2	79.2	74.7	73.9
	計	45	41	162.6	132.9	137.3	142.7	129.4	168	172.8	190.6	213.9
動物 <sup>2)</sup> に使用される抗生物質・合成抗菌剤 <sup>3)</sup> の総計		789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547	843,893	801,659

3  
4  
5  
6  
7

1) 2017年以前はホスホマイシンカルシウム

2) 牛、馬、豚、鶏、蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

3) 「動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」から駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。

抗真菌性抗生物質を含む。

1 2011年のホスホマイシン販売量は牛の注射用のみであり、肉用牛が70%、乳用牛が30%  
2 であった。2012～2021年のホスホマイシンの販売量では、~~水産動物の経口用の販売量の~~  
3 ~~占める割合が高く（42.5～83.5%、平均70.5%）、~~肉用牛の注射用は69.9～70.0%（平均  
4 70.0%）、乳用牛の注射用は30.0～30.1%（平均30.0%）となっている。2013年以降の肉  
5 用牛の経口用の販売量の占める割合は59.9～100.0%（平均80.2%）、2018年以降の乳用  
6 牛の経口用の販売量の占める割合は40.0～40.1%（平均19.8%）であり、いずれも注射用  
7 の販売量の占める割合よりも経口用の販売量の占める割合が高くなっている。

9 **【浅井専門委員】**

10 このことは、腸管感染症が増加しているということでしょうか？  
11

12  
13 **2. ホスホマイシンの海外における評価状況等**

14 **(1) 世界保健機関（WHO）**

15 WHOの「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、ホスホマイシンの重要  
16 性を「High priority critically important antimicrobials」としており、その概要は以  
17 下のとおりである。（参照11）[\[AGISAR\\_2019\]](#)

18 ホスホマイシンは、医療現場において使用される頻度が高く、数少ない治療薬の一  
19 つとなっている。基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生大腸菌による尿路  
20 感染症の限られた治療薬であり、人以外の感染源から伝播した大腸菌を含む腸内細  
21 菌目細菌による感染症の治療薬としても使用される。国によっては、ホスホマイシン  
22 の食料生産動物への使用量は多く、人以外の感染源から耐性菌や耐性遺伝子が伝播す  
23 ることが懸念される。

24  
25 **(2) 米国**

26 米国食品医薬品庁（FDA）は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにお  
27 いて、ホスホマイシンをランク付けの対象としていなかった。（参照12）[\[FDA\\_2003\]](#)  
28 しかしながら、2020年のコンセプトペーパーにおいて、ホスホマイシンは人の重篤な  
29 細菌感染症の唯一もしくは限定的な薬剤であることから、その重要度を3段階評価の  
30 1番上である「Critically important」としており、多剤耐性グラム陰性菌による重篤  
31 な感染症の限定的な治療薬の一つであるとしている。米国では、家畜に使用されるホ  
32 スホマイシン製剤は承認されていない。（参照13）[\[FDA\\_2020\]](#)

33  
34 **(3) 欧州**

35 2014年に公表されたAntimicrobial Advice ad hoc Expert Group（AMEG）によ  
36 る抗菌性物質のランク付けは、人医療における重要性に加えて、動物から人への耐性  
37 の拡散リスクを基準として、WHOの「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」  
38 に掲載された抗菌性物質を3つのカテゴリー（カテゴリー1、2及び3）に分類して

1 おり、ホスホマイシンは、カテゴリー 3、すなわち獣医療での使用が認められない抗  
2 菌性物質にランク付けされている。(参照 14) [EMA\_2014]

3 2017 年に欧州委員会は欧州医薬品庁 (EMA) に対して、薬剤耐性に関する新たな  
4 知見を踏まえて 2014 年に AMEG が公表した抗菌性物質のランク付けの改訂を諮問  
5 した。

6 AMEG は改訂にあたって獣医療における代替薬利用の可能性を追加の基準として  
7 加えるとともに、4つのカテゴリー (カテゴリー A、B、C 及び D) を設けてランク付  
8 けを精緻化させた。ホスホマイシンは、カテゴリー A、すなわち 2014 年に公表された  
9 ランク付けのカテゴリー 3 に相当し、EU において動物用には承認されていないが、人  
10 用には承認されている抗菌性物質にランク付けされている。(参照 15)[EMA\_2019]

11 EU は、2022 年 7 月に薬剤耐性対策として、「人の感染症の治療に用途が限定され  
12 る抗菌剤を指定する規則」を制定し、当該規則で指定された抗菌剤を EU に輸出する  
13 動物又は製品の由来となる動物に使用することを禁止した。ホスホマイシンは当該規  
14 則に基づき指定されている。(参照 186)[農水省 HP] 早山専門委員

#### 16 【早山専門委員】

17 EU が「EU における人医療に使用が限定される抗菌剤を指定する規則」を制定し、そ  
18 の中にホスホマイシンが含まれているとのこと。そのため、今後、EU 向けの牛肉につい  
19 ては、ホスホマイシンの使用を控える必要があるだろう、という動きがあることを知りま  
20 した。

21 この件については、評価書で触れる必要はないでしょうか？評価書で触れなくても、ホ  
22 スホマイシンに関して、EU ではこのような動きがあるということ、WG の中でご紹介  
23 いただいた方がよいかと思いました。

24 農水省 HP

25 EU の新たな動物用医薬品規則への対応

26 [https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu\\_amr.html](https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu_amr.html)

#### 29 【事務局】

30 追記しました。

#### 32 (4) 豪州

33 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG) は、豪州  
34 における人用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、ホスホマイシンはその重要度  
35 を 3 段階評価の 1 番上である「High」としている。(参照 16) [ASTAG\_2015]

36 ASTAG は、耐性菌出現による影響等を踏まえて新たに豪州における人用抗菌性物  
37 質の重要度ランク付けを 2018 年に公表しており、ホスホマイシンはその重要度を 3  
38 段階評価の 1 番上である「High」としている。

豪州において、人では、多剤耐性グラム陰性菌感染症、特に尿路感染症に使用され  
るとしている。ホスホマイシンの予防的投与は推奨されず、治療的な投与頻度も少な  
いとされている。豪州では、動物に使用されるホスホマイシン製剤は登録されていな  
い。(参照 17) [ASTAG\_2018]

### 3. 対象家畜におけるホスホマイシンの薬物動態

牛（ホルスタイン種、4～5 ヶ月齢、雄 5 頭）にホスホマイシンナトリウムを有効成分  
とする動物用ホスミン S（静注用）を静脈内投与（20 mg(力価)/kg）した場合、血漿  
中ホスホマイシンの消失半減期は 1.8 時間であった。

また、投与 24 時間後までの尿及び糞中のホスホマイシンの排泄量を測定し、累積排  
せつ率を算出した。結果を表 4 に示した。投与されたホスホマイシンナトリウムは、ほ  
とんどが尿中へホスホマイシンとして排泄され、糞中へ排泄された量はわずかであった。  
尿採取時の回収率等を考慮すると、投与 24 時間後までに、投与量の約 70%が尿中に排  
泄されたと推測される。(参照 2) [農水報告書]

表 4 ホスホマイシンの累積排泄率 (%)

投与後時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間
尿	37.2	47.2	49.9	51.1
糞	0.54	0.63	0.75	0.89

また、牛（ホルスタイン種、3～4 ヶ月齢、雌 3 頭）にホスホマイシンナトリウムを有効  
成分とする動物用ホスミン S（静注用）を静脈内投与（20 mg(力価)/kg）し、1 時間後  
の各種組織におけるホスホマイシンの平均濃度を計測した。結果を表 5 に示す。ホスホマ  
イシンの濃度は、腎臓>血漿>肺>心臓>肝臓>小腸>筋肉>胆汁>脂肪の順に高値であ  
った。(参照 2) [農水報告書]

表 5 ホスミン S（静注用）投与 1 時間後の平均ホスホマイシン濃度 (μg(力価)/g)

	ホスホマイシン濃度
筋肉	1.7
脂肪	1.2
肝臓	6.1
腎臓	66
小腸	4.6
血漿	19
胆汁	1.4
心臓	6.5
肺	8.1

1 牛（ホルスタイン種、5～7歳齢、雌3頭/群）に、1日1回朝の搾乳後、ホスホマイシ  
 2 ンナトリウムを有効成分とする動物用ホスミシン S を3日間頸静脈内投与（20、60 mg(力  
 3 価)/kg 体重/日）し、ホスホマイシンの乳汁及び血漿中濃度を経時的に測定した。（検出限  
 4 界（LOD）：0.05  $\mu\text{g}$ (力価)/g）

5 結果を表 6 及び表 7 に示す。

6 乳汁中のホスホマイシン濃度は、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、最終投与 11 時間  
 7 後に平均 0.16  $\mu\text{g}$ (力価)/g であったが、最終投与 24 時間後には LOD 未満となった。60mg(力  
 8 価)/kg 体重/日投与群では、最終投与 11 及び 24 時間後にそれぞれ平均 0.86 及び 0.14  $\mu$   
 9 g(力価)/g であったが、最終投与 35 時間後には LOD 未満となった。（参照 2）[\[農水報告書\]](#)

10  
11 表 6 乳汁中平均ホスホマイシン濃度

( $\mu\text{g}$ (力価)/g)

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	投与前	最終投与後時間 <sup>1)</sup> (h)				
		11	24	35	48	59~168
20 (常用量)	<LOD	0.16	<LOD	<LOD	— <sup>2)</sup>	— <sup>2)</sup>
60 (3倍量)	<LOD	0.86	0.14	<LOD	<LOD	— <sup>2)</sup>

13 <sup>1)</sup>最終投与11、24、35、48、59、72、83、96、107、120、131、144、155及び168 時間後に計測

14 <sup>2)</sup>LOD未満が2時点続いたため、分析を省略

15  
16 血漿中ホスホマイシン濃度は、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、初回投与 5 分後に  
 17  $C_{\text{max}}$ （平均 86  $\mu\text{g}$ (力価)/g）を示した後、急速に減衰、3 時間後以降は緩やかに減衰し、初  
 18 回投与 24 時間後には全例が LOD 未満となった。60mg(力価)/kg 体重/日投与群でも初回  
 19 投与 5 分後に  $C_{\text{max}}$ （平均 212  $\mu\text{g}$ (力価)/g）を示し、20mg(力価)/kg 体重/日投与群とほぼ同  
 20 様に減衰したが、初回投与 24 時間後にも低濃度（平均 0.21  $\mu\text{g}$ (力価)/g）検出された。（参  
 21 照 2）[\[農水報告書\]](#)

22  
23 表 7 血漿中平均ホスホマイシン濃度

( $\mu\text{g}$ (力価)/g)

投与量 (mg(力価)/g 体重)	投与前	初回投与後時間 (h)									
		5分	10分	30分	1	2	3	5	7	10	24
20 (常用量)	<LOD	86	65	37	32	16	8.5	3.7	2.1	0.87	<LOD
60 (3倍量)	<LOD	212	171	122	54	44	25	13	6.7	3.6	0.21

25  
26 牛（ホルスタイン種、雄、6頭/第1群、8頭/第2群）にホスホマイシンカルシウム  
 27 を単回強制経口投与（第1群：60 mg(力価)/kg 体重、第2群：120 mg(力価)/kg 体重）  
 28 し、経時的に血清及び主要組織中濃度を測定した。（定量限界（LOQ）：0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

29 結果を表 8、表 9 及び表 10 に示した。

30 60 mg(力価)/kg 体重投与群では、投与 4 時間後に  $C_{\text{max}}$ （8.0 及び 5.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が認

1 められ、投与 16 及び 22 時間後には LOQ 未満となった。120 mg(力価)/kg 体重投与群  
 2 では、比較的高い C<sub>max</sub> (12.7 及び 14.1 µg/mL) が投与 6 及び 2 時間後に見られ、投  
 3 与 48 時間後に LOQ 未満となった。

4 いずれの投与例でも試験期間を通してホスホマイシンの濃度は、筋肉及び脂肪にお  
 5 いて LOQ 未満であった。組織中のホスホマイシンの濃度は、投与 10 時間後の腎臓で  
 6 最も高く、60 及び 120 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ 10.2、16.1 µg/g 及び 30.0、  
 7 34.1 µg/g が認められ、それぞれ投与 48 及び 72 時間後に全例が LOQ 未満となった。  
 8 (参照 6)[[食安委\\_2010\\_動物用医薬品ホスホマイシン評価書](#)]

表 8 ホスホマイシンカルシウムの血清中ホスホマイシン濃度推移

(µg/mL)

投与量 (mg(力 価) /kg 体 重)	個体 番号	投与後時間 (h)													
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	48	
60	1	7.2	8.0	4.2	2.3	1.4	0.8	0.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	—	
	3	2.1	5.3	3.9	5.1	3.9	2.8	1.6	1.2	0.8	0.6	<LOQ	<LOQ	—	
120	2	7.3	11.7	12.7	11.3	11.2	8.2	5.9	4.5	4.2	3.7	3.3	2.3	<LOQ	
	4	14.1	11.0	8.3	8.8	5.0	3.9	2.0	1.8	1.4	1.3	1.2	0.6	<LOQ	

表 9 ホスホマイシンカルシウムの血清中の薬物動態パラメータ

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	個体 番号	Tmax (h)	Cmax (µg/mL)	T1/2 (h)	AUC (µg/mL) · h
60	1	4	8.0	2.03	48.2
	3	4	5.3	2.79	54.0
120	2	6	12.7	5.68	175.4
	4	2	14.1	2.91	121.7

表 10 組織中ホスホマイシン濃度推移

(µg/g 又は µg/mL)

投与量 (mg(力 価)/kg 体重)	投与後時 間 (h)	10		24		48		72	
		5	7	3	9	1	11	—	—
60	筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	—	—
	脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
	肝臓	0.5	0.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
	肺	0.8	0.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
	腎臓	16.1	10.2	<LOQ	1.2	<LOQ	<LOQ		
	血清	3.3	0.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
	個体番号	6	8	4	10	2	12	13	14

120	筋肉	<LOQ							
	脂肪	<LOQ							
	肝臓	0.9	0.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	肺	1.4	1.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	腎臓	34.1	30	9.9	12.4	1.5	2.0	<LOQ	<LOQ
	血清	5.1	2.7	2.3	0.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

LOQ : 0.5 µg/ g 又は µg/ mL

牛 (ホルスタイン種、雌雄 2 頭/群) にホスホマイシンカルシウムを単回経口投与 (ホスホマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重) し、経時的に第一胃から直腸までの臓器における内容物中濃度を測定した。

結果を表 11 に示した。

第一胃から小腸 (回腸中央部) までの上位消化管では、いずれも投与 4 時間後に 100 µg/g 前後の濃度となり、以後緩やかに減少した。盲腸から直腸までの下位消化管では、投与 8 時間後に 200 µg/g 前後の濃度を示した後減少した。また、投与 24 時間後には各部位とも数 µg/g 又はそれ以下の濃度となった。(参照 6) [\[食安委\\_2010\\_動物用医薬品ホスホマイシン評価書\]](#)

表 11 消化管内容物中ホスホマイシン濃度推移

(µg/g)

部 位	投与後時間 (h)			
	4	8	16	24
第一胃	169.0	19.3	0.9	1.3
	107.6	5.6	8.0	1.3
第二胃	8.3	22.6	1.2	1.6
	138.5	8.0	4.3	3.0
第三胃	186.1	48.0	3.2	<LOQ
	138.3	10.2	20.6	1.6
第四胃	89.6	10.5	<LOQ	2.5
	95.0	<LOQ	15.0	1.5
小 腸	153	13.1	<LOQ	0.7
	73.6	6.2	16.6	<LOQ
盲 腸	12.8	207.3	37.6	0.8
	29.0	201.6	56.6	0.9
結 腸	3.8	198.0	35.8	<LOQ
	20.9	196.8	24.0	2.3
直 腸	<LOQ	229.2	30.7	1.9
	<LOQ	724.0	50.4	0.8

LOQ : 0.5 µg/g

#### 4. 抗菌活性

##### (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

ホスホマイシンは、細胞質膜のヘキソース-6-リン酸トランスポーター (UhpT) 又

1 はグリセロール-3-リン酸トランスポーター (GlpT) によって菌体内に取込まれ、細胞  
2 質でのペプチドグリカン前駆体合成の初期段階を阻害することにより抗菌作用を示  
3 す。菌体内でホスホマイシンは Uridine diphosphate(UDP)-*N*-acetylglucosamine  
4 enolpyruvyl transferase (MurA) に非可逆的に結合し、酵素活性を不活化する。そ  
5 の結果、UDP-*N*-acetylglucosamine と phosphoenolpyruvate (PEP) の結合による  
6 UDP-*N*-acetylmuramic acid (ペプチドグリカン前駆体) の合成が妨げられ、UDP-*N*-  
7 acetylmuramic acid の欠乏によって細菌菌体は溶解し死滅する。

8 ホスホマイシンは、グラム陽性菌及び陰性菌に対し、時間依存性の殺菌的作用を示  
9 す。(参照 2、18) [農水報告書] [Wangchinda\_2022\_J Med Microbiol]

## 11 (2) 抗菌スペクトル

12 グラム陽性菌では、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Staphylococcus*  
13 *aureus*、*Staphylococcus epidermidis* や *Streptococcus pneumoniae* は感受性を示す。  
14 *Listeria* 属では菌種間で感受性に違いがあり、*Listeria monocytogenes* 及び *Listeria*  
15 *innocua* は耐性、*Listeria ivanovii* は感受性を示す。また、*Staphylococcus capitis*、  
16 *Staphylococcus saprophyticus* 及び *Mycobacterium tuberculosis* は耐性を示す。(参  
17 照 19、20) [Aghamali\_2019\_J Med Microbiol] [Luque-Sastre\_2018\_Microbiol  
18 Spectr]

19 グラム陰性菌では、*Haemophilus influenzae*、大腸菌、肺炎桿菌等のほとんどの腸  
20 内細菌に対して良好な有効性を示す。しかしながら、これらの細菌のうち一部の株で  
21 は MIC 64 µg/mL に達する株も認められる。また、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter*  
22 *spp.* や *Morganella morganii* といった腸内細菌は、16~64 µg/mL の範囲でやや高い  
23 MIC を示す。*Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter baumannii* も同様に、16  
24 ~64 µg/mL の範囲で MIC を示す。また、ホスホマイシンは *Aeromonas hydrophila*、  
25 *Campylobacter jejuni* や *Yersinia enterocolitica* にも効果を示す。

26 一方、*Bordetella*、*Legionella*、*Pasteurella* や *Vibrio* 属に対しては、中程度の感  
27 性を示す。*Burkholderia cepacia*、*Stenotrophomonas maltophilia* や一部の  
28 *Acinetobacter* 属に対しては、非感性を示す。

29 ホスホマイシンは、グラム陰性菌のバイオフィームがあっても作用点に到達するた  
30 め、単剤及び併用使用、両方で著効を示す。(参照 21) [Ruiz Ramos\_2019\_Rev Esp  
31 Quimioter]

32 *Mycobacterium tuberculosis*、*Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia spp.* 及び *Vibrio*  
33 *fischeri* は MurA の活性部位のアミノ酸残基の違いに基づく自然耐性を示し、  
34 *Pseudomonas aeruginosa* 及び *Pseudomonas putida* はペプチドグリカン合成の代替  
35 経路を有するためホスホマイシン感受性が低い。(参照 22、23) [Falagas\_2019\_Int J  
36 Antimicrob Agents] [Jiang\_2011\_Biochemistry]

37 グラム陽性菌及び陰性菌の参照菌株及び人由来株に対するホスホマイシンの MIC  
38 を表 12、表 13 及び表 14 に示す。(参照 2、24) [農水報告書] [宮内\_1975\_Jpn J  
39 Antibiot] [食安委\_動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査]

1  
2

表 12 ホスホマイシンに対するグラム陰性菌の MIC

分類	菌種
感性 (MIC <16 µg/mL)	<i>Aeromonas hydrophila</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Citrobacter</i> spp
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Fusobacterium</i> spp.
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Salmonella</i>
	<i>Shigella</i> spp.
	<i>Veionella</i> spp.
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
中程度の感性 (MIC 16-64 µg/mL)	<i>Bartonella</i> spp.
	<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Morganella morganii</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Providencia rettgeri</i>
	<i>Vibrio</i> spp.
非感性 (MIC > 64 µg/mL)	<i>Acinetobacter</i> spp.
	<i>Bacteroides</i> spp.
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Borrelia</i> spp.
	<i>Brucella melitensis</i>
	<i>Burkholderia cepacia</i>
	<i>Legionella</i> spp.
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Stenotrophomonas</i> spp.

3  
4

表 13 ホスホマイシンに対する参照菌株の MIC

MIC (µg/mL)	菌種	菌株
<0.05	<i>Klebsiella</i> spp.	C73-9
0.1	<i>Bacillus subtilis</i>	PCI-219

0.39	<i>Proteus</i> spp.	MB-838
0.39	<i>Proteus vulgaris</i>	C73-7
0.39		OX-19
0.39	<i>Salmonella</i> Enteritidis	No. 11
0.39	<i>Salmonella</i> Paratyphi	B-8006
0.78	<i>Serratia marcescens</i>	1
1.56	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	ATCC 14963
1.56		R-16
1.56	<i>Peptostreptococcus micros</i>	Moore 5462
1.56	<i>Salmonella</i> Typhi	O-901-W
1.56		T-63
1.56	<i>Serratia marcescens</i>	2
1.56		33
1.56	<i>Shigella flexneri</i>	D-1
3.13	<i>Bacteroides furcosus</i>	ATCC 25662
3.13	<i>Bacteroides praeacutus</i>	ATCC 25539
3.13	<i>Clostridium tetani</i>	記載なし
3.13	<i>Haemophilus influenzae</i>	ITO*
3.13		9833*
3.13	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	ATCC 14953
3.13	<i>Peptococcus variabilis</i>	ATCC 14955
3.13	<i>Salmonella</i> Typhi	T-58
6.25	<i>Escherichia coli</i>	NIH JC-2
6.25	<i>Eubacterium alactolyticum</i>	ATCC 23263
6.25	<i>Eubacterium limosum</i>	ATCC 8486
6.25	<i>Fusobacterium varinum</i>	ATCC 8501
6.25	<i>Haemophilus influenzae</i>	9327*
6.25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	H2
6.25	<i>Veillonella alcalescens</i>	ATCC 17745
12.5	<i>Clostridium histolyticum</i>	記載なし
12.5	<i>Peptococcus prevotii</i>	ATCC 9321
12.5	<i>Peptostreptococcus parvulus</i>	Moore 5229
12.5	<i>Proteus mirabilis</i>	C74-12
12.5	<i>Shigella flexneri</i>	2a
12.5	<i>Staphylococcus aureus</i>	Smith S-424

12.5		Terajima
25	<i>Acidaminococcus fermentans</i>	ATCC 25085
25	<i>Eubacterium aerofaciens</i>	ATCC 25986
25	<i>Morganella morganii</i>	Kono
50	<i>Actinomyces maesulundii</i>	ATCC 12104
50	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
50	<i>Clostridium perfringens</i>	記載なし
50	<i>Escherichia coli</i>	K-12 IAM 1264
50	<i>Eubacterium lentum</i>	ATCC 25559
50	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	602
>100	<i>Bacteroides fragilis</i>	NCTC 9343
>100	<i>Bacteroides oralis</i>	ATCC 15930
>100	<i>Peptococcus constellatus</i>	ATCC27513
>100	<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 6919
>100		ATCC 11828

1  
2

表 14 人糞便由来株に対する MIC

MIC50 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	供試株数	菌種
0.5	0.5~>128	30	<i>Peptococcus</i> spp.
0.5	0.5~>128	30	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
4	2~32	30	<i>Escherichia coli</i>
8	8~64	30	<i>Clostridium</i> spp.
8	4~16	20	<i>Fusobacterium</i> spp.
64	8~>128	30	<i>Bifidobacterium</i> spp.
64	8~128	30	<i>Enterococcus</i> spp.
64	16~128	20	<i>Eubacterium</i> spp.
>128	>128	30	<i>Bacteroides</i> spp.
>128	>128	30	<i>Lactobacillus</i> spp.
>128	>128	20	<i>Prevotella</i> spp.

3  
4  
5  
6  
7  
8**(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布**

評価対象動物用医薬品は、牛呼吸器病原菌 *Mannheimia haemolytica* 及び *Pasteurella multocida* が対象菌種である。承認申請時及び再審査申請時に申請企業から提出された国内の病畜から分離された野外株に対するホスホマイシンの MIC を表 15 に示した。(参照 2) **[農水報告書]**

## 【浅井専門委員】

経口剤も考慮する評価となると、経口剤の対象菌種も情報があるとよい。

## 【事務局】

経口剤の対象菌種である大腸菌及びサルモネラについては、企業より提出された情報がございません。ですが、こちらについても入手可能な範囲で情報を収集し、表 17 以降に記載をしております。

表 15 国内における病牛由来分離株に対するホスホマイシンの MIC

菌種	分離年	株数	MIC (µg/mL)			耐性株数	耐性率 (%)
			範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
<i>Mannheimia</i>	1993-1994	15	≤0.05~50	0.78	50	4	26.7
<i>haemolytica</i>	1996-2001	1	0.39	0.39	0.39	0	0
<i>Pasteurella</i>	1993-1994	72	0.39~25	12.5	25	9	12.5
<i>multocida</i>	1996-2001	35	0.39~6.25	1.56	1.56	0	0

ブレイクポイント (BP) : 25 µg/mL (ホスホマイシン 20 mg/mL を静脈内投与した 2 時間後の血中濃度 16.6 µg/mL から設定) (参照 2) [農水報告書]

また、その他の国内における病畜由来株のホスホマイシンに対する MIC を表 16 に示した。

1991~2010 年に国内で呼吸器病の牛から分離された *Mannheimia haemolytica* 358 株のホスホマイシンに対する MIC の範囲は ≤0.125~32 µg/mL、MIC<sub>50</sub> は 0.25 µg/mL、MIC<sub>90</sub> は 4 µg/mL、耐性率は 8.1% と報告されている。(参照 25) [勝田\_2010\_日本家畜臨床研究会誌] また、2005~2018 年に山口県で呼吸器病の牛から分離された *Mannheimia haemolytica* 16 株は全てホスホマイシン感受性であった。(参照 26) [佐野\_2019\_山口獣医学雑誌]

*Mannheimia haemolytica* 及び *Pasteurella multocida* と同じく牛呼吸器病の原因となるパストレラ科細菌の一種である *Histophilus somni* の国内分離株 166 株 (1978~2017 年分離) では、ホスホマイシンに対する MIC の範囲は 1~256 µg/mL、MIC<sub>50</sub> は 32 µg/mL、MIC<sub>90</sub> は 64 µg/mL であった。(参照 27) [Ueno\_2022\_Front Vet Sci]

1 表 16 国内における病牛由来株のホスホマイシンに対する MIC

菌種	分離年	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			耐性株数	耐性率 (%)	参照
			範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>			
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1991-2010	358	$\leq$ 0.125~ 32	0.25	4	29	8.1	(参照 25) [勝田_2010_日本家畜臨床研究会誌]
	2005-2018	16	—	—	—	0	0	(参照 26) [佐野_2019_山口獣医学雑誌]
<i>Histophilus somni</i>	1978-2017	166	1-256	32	64	—	—	(参照 27) [Ueno_2022_Front Vet Sci]

2 BP : 設定根拠の記載なし

3  
4 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

## 5 ① 国内

6 指標細菌は大腸菌及び腸球菌とする。また、評価対象動物用医薬品の投与対象は牛  
7 であり、牛に由来する主な食品媒介性病原菌としては、腸管出血性大腸菌 (EHEC)  
8 2、カンピロバクター及びサルモネラがある。9 これらの細菌に対するホスホマイシンの MIC を表 17 に示したが、JVARM では、  
10 ホスホマイシンを調査対象としておらず、 報告数は限られている。[早山専門委員]11  
12 表 17 国内における健康牛 (肉用) 分離株に対するホスホマイシンの MIC

調査年	菌種	菌株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			耐性率 (%)	参照
			範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
2007-2008	<i>Escherichia coli</i> (STEC) O157	241	2-128	4	16	0	(参照 28) [Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis]
	O26	64	2->128	64	128	9.1	

13 BP : 256  $\mu\text{g/mL}$  (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI)14  
15 国内における健康牛及び病牛から分離された食品媒介性病原菌のホスホマイシン耐性  
16 率について、表 18 に示す。17 大腸菌について、2004~2006 年に静岡県内で市販食肉(牛、豚及び鶏由来)及び家畜(牛、  
18 豚及び鶏)の糞便から分離された大腸菌 179 株中ホスホマイシン耐性株は 8 株 (4.5%) で  
19 あった。牛由来株の耐性率は 7.3%であり、他の畜種と比べて高い値を示したと報告されて  
20 いる。(参照 30) [廣井\_2006\_静岡県環境衛生科学研究所報告]

21 2010~2018 年に北海道十勝地方で牛の下痢症から分離された大腸菌 44 株及び下痢症

1 以外の疾病（流産・敗血症等）から分離された大腸菌 26 株のホスホマイシン耐性率は 20%  
 2 及び 0%であったこと、また下痢症由来株のうち、乳牛由来株のホスホマイシン耐性率は  
 3 8%、肉用牛由来株では 25%と報告されている。（参照 31）[宮根\_2021\_家畜感染症学会誌]

4 1998～2017 年に国内で分離された牛由来 *Sallmonella* Typhimurium 154 株のうち、  
 5 2016 年に健康牛から分離された単相変異株 1 株がホスホマイシン耐性を示したことが報  
 6 告されている。当該株の薬剤耐性プラスミド上にはホスホマイシン耐性遺伝子は検出され  
 7 なかった。（参照 40）[Arai\_2021\_Front Microbiol]

8 国内の搾乳牛初乳由来 *Listeria monocytogenes* 48 株の MIC の範囲は>128 µg/mL であ  
 9 り、*Listeria monocytogenes* は自然耐性であると考えられたと報告されている。（参照  
 10 41）[Hasegawa\_2013\_J Food Prot]

11

12

表 18 国内における健康牛及び病牛分離株のホスホマイシン耐性率

調査年	菌種	由来	菌株数	耐性率 (%)	参照
2003	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛（第一胃内容物及び直腸便）	28	14.3	(参照 29) [前原_2005_日獣会誌]
2004-2006	<i>Escherichia coli</i>	市販牛肉及び牛（糞便）	— <sup>1)</sup>	7.3 <sup>2)</sup>	(参照 30) [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]
2010-2018	<i>Escherichia coli</i>	病牛（下痢症）	44	20	(参照 31) [宮根_2021_家畜感染症学会誌]
		病牛（下痢症以外）	26	0	
2001-2003	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛（糞便）	7	0	(参照 32) [八柳_2014_秋田県健康環境センター調査研究発表会要旨集]
1996-2009	毒素原性大腸菌	病牛(下痢症)	14	0	(参照 33) [又吉_2010_日獣会誌]
	STEC	病牛（下痢症）	4	0	
2004-2006	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛	92	0	(参照 34) [重茂_2009_獣医畜産新報]
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		22	0	
2014	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛（直腸便及び体表）	10	0	(参照 35) [中村_2016_日獣会誌]
2010-2011	<i>Escherichia coli</i> (ESBL 産生)	牛（直腸便）	5	0	(参照 36) [麻生嶋_2012_日食微誌]
1976-2005	<i>Salmonella</i> Dublin	病牛	168	0	(参照 37) [Akiba_2007_JAC]
2001-2010	<i>Salmonella</i> Typhimurium	病牛	12	0	(参照 177) [Ido_2014_PLoS One]

2003-2008	<i>Salmonella</i> Typhimurium	病牛	10	0	(参照 38) [Ido_2011_JVMS]
1998-2017	<i>Sallmonella</i> Typhimurium	病牛	154	0.6	(参照 40) [Arai_2021_Front Microbiol]
不明	<i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i>	牛 (搾乳牛初乳)	48	100	(参照 41) [Hasegawa_2013_J Food Prot]

- 1) 牛由来株の菌株数不明  
2) BP  $\geq 32$   $\mu\text{g/mL}$  これ以外の BP については詳細不明。

#### 【事務局】

JVARM はホスホマイシンを対象としておりません。このため、可能な範囲で、今後保存されているハザードの属する菌を使用して耐性率を農林水産省が調べる予定です。よって、健康牛由来の耐性率及びその動向については、追って追記します。

#### 【早山専門委員】

このことは本文中に明記した方がいいと思います。

#### 【事務局】

追記しました。

国内における牛由来の畜産物から分離された食品媒介性病原菌のホスホマイシン耐性率及び MIC について、表 19 及び表 20 に示す。

表 19 国内における牛由来畜産物から分離された株のホスホマイシン耐性率

調査年	菌種	由来	菌株数	耐性率 (%)	参照
2014-2015	<i>Campylobacter coli</i>	市販牛肉 (ホルモン及び調味済みホルモン)	2	0 <sup>①</sup>	(参照 178) [佐藤_2018_日食 微誌]
2015-2017	<i>Escherichia coli</i>	市販牛肉	83	0 <sup>②</sup>	(参照 179) [西野_2019_食衛 誌]
2004-2006	<i>Salmonella</i> spp.	市販牛肉	1	0 <sup>③</sup>	(参照 180) [Hiroi_2012_J Food Prot]
2009-2017	<i>Salmonella</i> spp.	市販牛肉	6	0 <sup>④</sup>	(参照 181) [下島_2020_食品 衛生学雑誌]
2015	<i>Salmonella</i> spp.(non- typhoidal)	食品由来	156	0 <sup>⑤</sup>	(参照 182) [ワンヘルス PF]
2016			110	0.9 <sup>⑤</sup>	
2017			86	1.2 <sup>⑤</sup>	
2018			108	0 <sup>⑤</sup>	

2019		126	0 <sup>5)</sup>
2020		129	0 <sup>5)</sup>

1) センシ・ディスク（日本ペクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI（M45-A2, 2010）により判定。

2) センシ・ディスク（日本ペクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定はセンシディスクの判定基準により実施。

3) ≥32 µg/mL（詳細不明）

4) センシ・ディスク（日本ペクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI（M100-S25, 2015）により判定。

5) 詳細不明

浅井専門委員

【浅井専門委員】

表 18 のように BP について脚注に記載が必要。

【事務局】

追記しました。

表 20 国内における牛由来畜産物から分離された株のホスホマイシンに対する MIC

調査年	菌種	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			参照
				範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
2006	<i>Enterococcus</i> spp.	市販牛肉	27	32~256	64	128	(参照 183) [食安委]
2007	<i>Enterococcus</i> spp.	市販牛肉	100	16~128	32	32	(参照 184) [食安委]
2007	<i>Enterococcus</i> spp. (VCM 耐性)	市販牛肉	6	16~32	16	32	(参照 184) [食安委]
2006	<i>Eshcerichia coli</i>	市販牛肉	6	64~256	64	256	(参照 183) [食安委]
2007	<i>Eshcerichia coli</i>	市販牛肉	59	1~128	16	64	(参照 184) [食安委]
2008	<i>Eshcerichia coli</i>	市販牛肉	36	8~256	32	64	(参照 185) [食安委]

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

米国で牛等から分離された STEC O157:H7 及び大腸菌 O157:H7 の多くはホスホマイシン感性であった。また、2009~2011 年に米国で大腸菌 O157 高排菌牛<sup>3</sup>から分

1 離された大腸菌 O157:H7 53 株は全てホスホマイシン感性であった。(参照 42、43)  
2 [\[Srinivasan\\_2007\\_Microb Drug Resist\]](#) [\[Mir\\_2020\\_Int J Microbiol\]](#)

3 一方、2008-2010 年に香港でと畜場搬入牛の糞便 210 検体中 18 検体 (8.6%) から  
4 ホスホマイシン耐性大腸菌が分離されている。(参照 44) [\[Ho\\_2013\\_J Appl Microbiol\]](#)

## 5. ホスホマイシンに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

### (1) ホスホマイシンに対する耐性の基本的機序

8 ホスホマイシンに対する耐性は主に以下の機序によって生じる。

- 9 ・ホスホマイシンの菌体内への透過性の低下
- 10 ・ホスホマイシン標的酵素の修飾
- 11 ・ホスホマイシンの修飾・不活化

12 ホスホマイシン耐性に関与する遺伝子を表 21 及び表 22 に示した。(参照 8、18、  
13 19、22、45-48)

14 [\[Aghamali\\_2019\\_J Med Microbiol\]](#)[\[Castaneda-Garcia\\_2013\\_Antibiotics\]](#)[\[Diez-](#)  
15 [Aguilar\\_2019\\_Rev Esp Quimioter\]](#) [\[Falagas\\_2019\\_Int J Antimicrob Agents\]](#)  
16 [\[Silver\\_2017\\_Cold Sprong Harb Perspect Med\]](#)[\[Wangchinda\\_2022\\_J Med](#)  
17 [Microbiol\]](#)[\[Yang\\_2019\\_J Microbiol Immunol Infect\]](#)  
18 [\[Zurfluh\\_2020\\_Microbiologyopen\]](#)

#### ① 内在性の耐性機序

##### a. MurA の修飾

22 ホスホマイシンの標的酵素 MurA の活性部位である 151 位 (大腸菌の MurA の場  
23 合) のシステイン残基のアスパラギン残基への置換によってホスホマイシン耐性が付  
24 与される。このようなアミノ酸残基の置換が *Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia* spp.  
25 や *Mycobacterium tuberculosis* に認められる。(参照 23、49、50)

26 [\[Jiang\\_2011\\_Biochemistry\]](#)[\[McCoy\\_2003\\_J Bacteriol\]](#)[\[De](#)  
27 [Smet\\_1999\\_Microbiology\]](#)

##### b. ペプチドグリカン合成経路の変更

30 *Acinetobacter baumannii* 及び *Pseudomonas* spp. の MurA が関与しないペプチド  
31 グリカン合成再循環経路を構成する酵素遺伝子のうち、*Acinetobacter baumannii* で  
32 は *ampD* 及び *anmK*、*Pseudomonas* spp. では *amgK*、*anmK*、*murP* 及び *murU* の  
33 欠失変異によってホスホマイシン MIC が低下することから、これらの酵素遺伝子が  
34 内在性のホスホマイシン耐性機序に関与すると考えられている。(参照 51-55)

35 [\[Gil-Marques\\_2018\\_JAC\]](#) [\[Borisova\\_2014\\_Microb Drug Resist\]](#)  
36 [\[Borisova\\_2017\\_mBio\]](#) [\[Fumeaux\\_2017\\_mBio\]](#) [\[Gisin\\_2013\\_Nat Chem Biol\]](#)

##### c. 膜透過性の低下

39 ペプチダーゼをコードする染色体上の *abrp* 遺伝子が膜透過性の低下に関与してお  
40 り、遺伝子の変異によって *Acinetobacter baumannii* のテトラサイクリン、クロラム  
41 フェニコール及びホスホマイシン感受性の低下が認められる。(参照 56) [\[Li\\_2016\\_Eur](#)  
42 [J Clin Microbiol Infect Dis\]](#)

44 **【秋庭専門委員】**

1 Abrp 遺伝子の p は大文字ではないでしょうか。

2  
3 【事務局】

4 原著を確認しましたところ、小文字であったため維持しております。

5  
6 d. ホスホマイシン修飾酵素遺伝子の存在

7 主なホスホマイシン修飾酵素として、3種類の金属酵素 (FosA、FosB 及び FosX)  
8 と2種類のリン酸化酵素 (FomA 及び FomB) がある。

9 FosA 及び FosB はチオールトランスフェラーゼであり、FosX は加水分解酵素であ  
10 り、ホスホマイシンの1位の炭素を求核置換してエポキシドを開環させることにより、  
11 ホスホマイシンを不活性化する。FosA はグルタチオン-S-トランスフェラーゼで  $Mn^{2+}$   
12 及び  $K^+$  存在下でグルタチオンをホスホマイシンのエポキシドに転移させる。FosB は  
13 バシリチオール-S-トランスフェラーゼで  $Mg^{2+}$  存在下でバシリチオールをホスホマイ  
14 シンのエポキシドに転移させる。FosX は  $Mn^{2+}$  の存在下で、FosX は加水分解酵素で  
15 あり、ホスホマイシンの1位の炭素を求核置換してエポキシドを開環させることによ  
16 り、ホスホマイシンを不活性化する。ホスホマイシンに水を付加し、エポキシドを加  
17 水分解する。浅井専門委員 FomA 及び FomB はホスホマイシンをリン酸化して、  
18 MurA との親和性を低下させることにより、ホスホマイシンを不活性化する。FosC も  
19 リン酸化酵素である。リン酸化酵素は、主に、ホスホマイシン生産菌が保有している。  
20 ( 参照 19、45、57) [Aghamali\_2019\_J Med Microbiol] [Castaneda-  
21 Garcia\_2013\_Antibiotics] [Cattoir\_2018\_Fut Microbiol]

22 *Enterobacter cloacae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella variicola*、*Kluyvera*  
23 *georgiana* や *Leclercia adecarboxylata* では *fosA* が染色体上に保有されており、広範  
24 な菌種に分布する伝達性 *fosA* の起源と考えられている。(参照 48)  
25 [Zurfluh\_2020\_MicrobiologyOpen] *Bacillus* spp. 及び *Staphylococcus aureus* では染色  
26 体性の *fosB* 保有が認められる。(参照 58) [Song\_2019\_Front Microbiol] *Listeria*  
27 *monocytogenes* 及び *Listeria innocua* では染色体性の *fosX* がホスホマイシン自然耐  
28 性の付与に関与しており、*fosX* は *Clostridium botulinum*、*Enterococcus faecium*、  
29 *Brucella melitensis* のゲノム上にも検出される。(参照 45、59-66)  
30 [Bolotin\_2021\_Microbiol Resour Announc][Castaneda-  
31 Garcia\_2013\_Antibiotics][Fillgrove\_2007\_Biochemistry][Ramadan\_2023\_Front  
32 Microbiol][Scotti\_2018\_PLoS Genet][Wilson\_2018\_Genes][Xin\_2022\_Front  
33 Microbiol] [Zhang\_2020\_J Glob Antimicrob Resist] [Zhang\_2022\_Food Res Int]

34  
35 【浅井専門委員】

36 「FosX は加水分解酵素であり、ホスホマイシンの1位の炭素を求核置換してエポキシド  
37 を開環させることにより、ホスホマイシンを不活性化する。」という上述お記載の方が詳細  
38 です。

39  
40 【事務局】

41 修正しました。

42  
43 e. 薬剤排出トランスポーター

44 *Staphylococcus aureus* では、染色体上にコードされた major facilitator

1 superfamily 排出トランスポーターTet38 の基質の一つとしてホスホマイシンが含ま  
 2 れる。 *Acinetobacter baumannii* のホスホマイシン耐性には薬剤排出トランスポータ  
 3 ーAbaF が関与する。大腸菌では、銅輸送 (CusCFBA) 及び多剤輸送 (MdtABC-TolC)  
 4 の resistance-nodulation-cell division (RND) 排出系がホスホマイシン耐性を付与す  
 5 ることが知られている。(参照 18) [Wangchinda\_2022\_J Med Microbiol]なお、上記の  
 6 薬剤排出トランスポーターはホスホマイシンの他に以下の薬剤等を基質とすること  
 7 が報告されている。

8 *Staphylococcus aureus* Tet38: テトラサイクリン及びパルミトール酸 palmitoleic  
 9 acid(参照 67) [Truong-Bolduc\_2018\_AAC]

10 *Acinetobacter baumannii* AbaF: クロラムフェニコール、テトラサイクリン、ミノ  
 11 サイクリン、ナリジクス酸、カナマイシン、クリンダアイシン、エチジ  
 12 ウムブロミド(参照 68) [Sharma\_2017\_J Antimicrob Chemother]

13 大腸菌 MdtABCD-TolC: ノボビオシン、デオシキコレート、コレート、タウロコ  
 14 レート、ドデシル硫酸ナトリウム (参照 69) [Nagakubo\_2002\_J  
 15 Bacteriol]

16 大腸菌 CusCFBA: 銅、銀(参照 70) [Delmar\_2014\_Annu Rev Biophys]

17  
 18 表 21 ホスホマイシン耐性に関与する内在性遺伝子

耐性機序	遺伝子	局在性	細菌菌種
MurA の修飾	<i>murA</i>	Chr	<i>Borrelia burgdorferi</i> (参照 23) [Jiang_2011_Biochemistry] <i>Chlamydia</i> spp. (参照 49) [McCoy_2003_J Bacteriol] <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (参照 50) [De Smet_1999_Microbiology]
ペプチドグリカン合成経路の変更	<i>amgK</i> <i>ampD</i> <i>anmK</i> <i>mupP</i> <i>murU</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 51) [Gil-Marquea_2018_JAC] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 52-54) [Borisova_2014_Microb Drug Resist] [Borisova_2017_mBio] [Fumeaux_2017_mBio] <i>Pseudomonas putida</i> (参照 55) [Gisin_2013_Nat Chem Biol]
膜透過性の低下	<i>abrp</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 56) [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]

FOM不活化	<i>fosA</i> *	Chr	<p><i>Enterobacterales</i>(参照 71)  <a href="#">[Ito_2017_mBio]</a>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Klebsiella variicola</i>  <i>Kluyvera georgiana</i>  <i>Leclercia adecarboxylata</i>(参照 48)  <a href="#">[Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen]</a>  <i>Pseudomonas</i> spp. (参照 71)  <a href="#">[Ito_2017_mBio]</a>  <i>Acinetobacter baumannii</i>  <i>Aeromonas hydrophila</i>  <i>Aeromonas veronii</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Cronobacter</i>  <i>Enterobacter asburiae</i>  <i>Enterobacter bugandensis</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Enterobacter hoemaechei</i>  <i>Enterobacter kobei</i>  <i>Enterobacter ludwigii</i>  <i>Enterobacter mori</i>  <i>Enterobacter roggenkampii</i>  <i>Enterobacter ichuanensis</i>  <i>Enterobacter soli</i>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Kluyvera intermedia</i>  <i>Kosakonia oryzendophytica</i>  <i>Kosakonia oryziphila</i>  <i>Listeria monocytogenes</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Pluralibacter gergoviae</i>  <i>Providencia alcalfaciens</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Salmonella enterica</i>  <i>Serratia marcescens</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <i>Streptococcus suis</i>  <i>Vibrio cholerae</i>  <i>Vibrio parahaemolyticus</i>(参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>
--------	---------------	-----	--

<i>fosB*</i>	Chr	<p><i>Bacillus anthracis</i>(参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <i>Bacillus cereus</i>(参照 58, 73) [Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front Microbiol] <i>Bacillus subtilis</i>(参照 74) [Cao_2001_J Bacteriol] <i>Bacillus</i> spp. (参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <i>Staphylococcus</i> spp. (参照 58, 75) [Song_2019_Front Microbiol] [Aiezza_2023_JAC] <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Bacillus cereus</i> group <i>Clostridioides difficile</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas putida</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudoinetermedius</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosM*</i>	Chr	<p><i>Bacillus</i> spp. <i>Gracillibacillus timonensis</i>(参照 76) [Khabthani_2021_AAC] <i>Bacillus cereus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosX*</i>	Chr	<p><i>Brucella melitensis</i>(参照 45, 59) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc] <i>Clostridium botulinum</i>(参照 45) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] <i>Enterococcus faecium</i>(参照 64, 65) [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Xin_2022_Front Microbiol] <i>Listeria monocytogenes</i>(参照 60) [Fillgrove_2007_Biochemistry] <i>Listeria innocua</i>(参照 61) [Ramadan_2023_Front Microbiol] <i>Campylobacter jejunii</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium botulinum</i></p>

			<i>Clostridium perfringens</i> <i>Enterobacter kobei</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria innocua</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fomA</i> <i>fomB</i> <i>fosC</i>	Chr	<i>Streptomyces</i> spp. (参照 77) [Kobayashi_2000_AAC] <i>Pseudomonas syringae</i> (参照 78) [Garcia_1995_AAC]
FOM 排出 亢進	<i>abaF</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 68) [Sharma_2017_JAC]
	<i>cusCFBA</i> <i>mdtABC-tolC</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]
	<i>tet38</i>	Chr	<i>Staphylococcus aureus</i> (参照 67、79) [Truong-Bolduc_2018_AAC] [Xu_2020_Front Microbiol]

1 FOM：ホスホマイシン Chr：染色体

2 \*:NCBI Pathogen Detection データベースでは、染色体性又はプラスミドないしは可動性遺伝因子上の  
3 保有の区別はされていないため、*fosA*、*fosB*、*fosM*及び*fosX*については内在性及び獲得性の両方に遺  
4 伝子保有細菌名を記載した。(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/)

5

6 【浅井専門委員】

7 *Enterobacterales* は、菌種名ではないのではないかと。

8

9 【事務局】

10 御指摘を踏まえて表の列名を「細菌」に修正しました。表 22 についても同様です。

11

12 ② 獲得性の耐性機序

13 a. *murA* 遺伝子の変異

14 *murA* 遺伝子の点変異によって MurA のホスホマイシン親和性が低下する。また、  
15 *murA* 遺伝子の過発現によってホスホマイシン耐性の上昇が認められる。(参照 80-83)

16 [Venkateswaran\_1972\_J Bacteriol] [Kim\_1996\_Biochemistry] [Takahata\_2010\_Int J  
17 Antimicrob Agents] [Couce\_2012\_AAC] [Horii\_1999\_AAC]

18

19 b. ホスホマイシン修飾酵素遺伝子

表 22 に示したとおり、ホスホマイシン修飾酵素遺伝子である *fosA*、*fosB*、*fosC2*、*fosD*、*fosE*、*fosF*、*fosG*、*fosH*、*fosI*、*fosK*、*fosL*、*fosX<sup>CC</sup>* 及び *fosY* はプラスミドやトランスポゾン等の可動性遺伝因子上に認められる。~~一方で、*fosA*、*fosB*、*fosC*、*fosM* 及び *fosX* は染色体上の保有が認められ、これらの遺伝子を保有する菌種におけるホスホマイシン自然耐性に関与すると考えられる。~~

案①

一方で、*fosA*、*fosB*、*fosC*、*fosM* 及び *fosX* を染色体上に保有する菌種が認められ、これらの菌種におけるホスホマイシン自然耐性に関与すると考えられる。

案②

一方で、*fosA*、*fosB*、*fosC*、*fosM* 及び *fosX* を、染色体上に保有する株もある。

浅井専門委員

なお、*fosC* の *Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae* からの検出頻度は数%程度(参照 84、85) [Kashefieh\_2021\_J Trop Med] [Leite\_2021\_Infect Genet Evol]、*fosX* の検出頻度は *Acinetobacter baumannii* では10数%程度、*Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae* では数%程度と低い(参照 84、86) [Kashefieh\_2021\_J Trop Med] [Lalezadeh\_2023\_Can J Infect Dis Med Microbiol] ことから一部の株がこれらの耐性遺伝子を何らかの機序によって獲得したものと考えられる。

【浅井専門委員】

「染色体上に保有する」とする必要はありませんか？

「を染色体上に保有する菌種が認められ、これらの菌種は」とするか、「は、染色体上に保有する株もある。」として自然耐性の議論はしない。他の先生の意見をお聞きください。

【事務局】

浅井専門委員のコメントを踏まえ、案①及び案②のとおり案文を作成しましたので、どちらがよいか御審議をお願いいたします。

c. トランスポーター遺伝子の変異

大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、輸送系の構造タンパク質(トランスポーター) 遺伝子 (*glpT* 及び *uhpT*) の点変異によって細胞膜でのホスホマイシンの取り込みが低下する。(参照 57、87-89) [Kadner\_1973\_J Bacteriol] [Cattoir\_2018\_Fut Microbiol] [Xu\_2017\_FM] [Chen\_2022\_JAC] また、*Pseudomonas aeruginosa* においても *GlpT* の変異がホスホマイシン耐性に関与することが知られている。(参照 90) [Castaneda-Garcia\_2009\_J Bacteriol]

## d. トランスポーター転写調節遺伝子の変異

大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、トランスポーター遺伝子 *uhpT* の転写調節に関わる *uhpABC* 又は *hptARS* 遺伝子の変異によって UhpT の発現が低下し、ホスホマイシンの取り込みが低下する。(参照 57、89、91-93) [Island\_1993\_I Bacteriol] [Cattoir\_2018\_Fut Microbiol] [Cattoir\_2020\_FM] [Park\_2015\_IAI] [Chen\_2022\_JAC]

e. *cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異

ホスホマイシンの菌体内取り込みに関与するトランスポーター-GlpT 及び UhpT の発現は細胞内の cAMP レベルによって調整されており、*cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異によって cAMP レベルが低下すると、ホスホマイシンの取り込みが低下する。(参照 57、94、95) [Tsuruoka\_1978\_J Antibiot] [Nilsson\_2003\_AAC] [Cattoir\_2018\_Fut Microbiol]

表 22 ホスホマイシン耐性に関与する獲得性遺伝子

耐性機序	遺伝子	局在性	細菌菌種
MurA への結合阻害	<i>murA</i>	Chr	<i>Enterococcus faecium</i> (参照 96、97) [Guo_2017_Emerg Infect Dis] [Xin_2022_J Glob Antimicrob Resist] <i>Escherichia coli</i> (参照 80-82) [Venkateswaran_1972_J Bacteriol] [Kim_1996_Biochemistry] [Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 79) [Xu_2020_Front Microbiol]
膜透過性の低下	<i>glpT</i> <i>uhpT</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]
	<i>uhpA</i> ( <i>hptA</i> ) <i>uhpBC</i> ( <i>hptRS</i> )	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]
	<i>cyaA</i> <i>ptsI</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]
FOM 不活化	<i>fosA</i> *	Chr/P/Tn/IS/ICE/GI	<i>Acinetobacter</i> spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio] <i>Enterobacterales</i> (参照 7、47、48、71、98) [Ito_2017_mBio] [Falagas_2016_Clin Microbiol Rev] [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect]

			<p>[Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] [Jing_2022_Microbiol Spectr]</p> <p><i>Proteus mirabilis</i>(参照 99、100)</p> <p>[Lei_2018_AAC][Lei_2020_JAC]</p> <p><i>Escherichia coli</i>(参照 72、101)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection] [Poirel_2018_Microbiol Spectr]</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Aeromonas hydrophila</i></p> <p><i>Aeromonas veronii</i></p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Cronobacter</i></p> <p><i>Enterobacter asburiae</i></p> <p><i>Enterobacter bugandensis</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Enterobacter hoemaechei</i></p> <p><i>Enterobacter kobei</i></p> <p><i>Enterobacter ludwigii</i></p> <p><i>Enterobacter mori</i></p> <p><i>Enterobacter roggenkampii</i></p> <p><i>Enterobacter ichuanensis</i></p> <p><i>Enterobacter soli</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Kluyvera intermedia</i></p> <p><i>Kosakonia oryzendophytica</i></p> <p><i>Kosakonia oryziphila</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Pluralibacter gergoviae</i></p> <p><i>Providencia alcalfaciens</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Salmonella enterica</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophila</i></p> <p><i>Streptococcus suis</i></p> <p><i>Vibrio cholerae</i></p> <p><i>Vibrio parahaemolyticus</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
--	--	--	--

<i>fosB*</i>	P/Tn/IS	<p><i>Enterococcus</i> spp. (参照 58、102、103)  <a href="#">[Xu_2013_PLoS One]</a>  <a href="#">[Song_2019_Front Microbiol]</a>  <a href="#">[Wiltzie_2022_Protein Sci]</a>  <i>Staphylococcus</i> spp. (参照 58、104-106)  <a href="#">[Schwarz_2018_Microbiol Spectr]</a>  <a href="#">[Thompson_2014_Biochemistry]</a>  <a href="#">[Song_2019_Front Microbiol]</a>  <a href="#">[Fu_2016_PLoS One]</a>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 86)  <a href="#">[Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol]</a>  <i>Salmonella enterica</i>(参照 107)  <a href="#">[Jibril_2023_Poult Sci]</a>  <i>Acinetobacter baumannii</i>  <i>Bacillus cereus</i> group  <i>Clostridioides difficile</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Listeria monocytogenes</i>  <i>Mycobacterium tuberculosis</i>  <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Pseudomonas putida</i>  <i>Salmonella enterica</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Staphylococcus pseudoinetermedius</i>(参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>
<i>fosC</i>	—	<p><i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 86)  <a href="#">[Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol]</a></p>
<i>fosC2</i>	P/Tn/Int	<p><i>Aeromonas hydrophila</i>(参照 108)  <a href="#">[Ortiz de la Rosa_2022_AAC]</a>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Escherichia coli</i>(参照 47)  <a href="#">[Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect]</a>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 84)  <a href="#">[Kashefieh_2021_J Trop Med]</a>  <i>Providencia</i> spp. (参照 109)  <a href="#">[Guan_2022_Infect Drug Resist]</a>  <i>Providencia huaxinensis</i>(参照 108)  <a href="#">[Ortiz de la Rosa_2022_AAC]</a>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>

<i>fosD</i>	P	<p><i>Stapylococcus</i> spp. (参照 110-112)  <a href="#">[Liu_2017_AAC]</a> <a href="#">[He_2014_Int J Med Microbiol]</a>  <a href="#">[Nakaminami_2008_Plasmid]</a>  <i>Clostridium botulinum</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Listeria monocytgeges</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Staphylococcus pseudointermedius</i>(参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>
<i>fosE</i>	Int	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 113)  <a href="#">[Zheng_2022_AAC]</a>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Pseudomonas putida</i> (参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>
<i>fosF</i>	Int	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 113、114)  <a href="#">[Yatsuyanagi_2005_AAC]</a> <a href="#">[Zheng_2022_AAC]</a>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>
<i>fosG</i>	Int	<p><i>Acromobacter denitrificans</i>(参照 115)  <a href="#">[Kieffer_2020_AAC]</a>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>
<i>fosH</i>	Int	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 113)  <a href="#">[Zheng_2022_AAC]</a></p>
<i>fosI</i>	P/Int	<p><i>Mycobacterium abscessus</i>(参照 115、116)  <a href="#">[Pelegriano_2016_AAC]</a>  <a href="#">[Kieffer_2020_AAC]</a>  <i>Enterobacter roggenkampii</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Providencia alcalifaciens</i>(参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>
<i>fosK</i>	Int	<p><i>Acinetobacter soli</i>(参照 117)  <a href="#">[Kitanaka_2014_AAC]</a></p>
<i>fosL</i>	P	<p><i>Escherichia coli</i>  <i>Salmonella enterica</i>(参照 118)  <a href="#">[Kieffer_2020_AAC]</a>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Salmonella enterica</i> (参照 72)  <a href="#">[NCBI Pathogen Detection]</a></p>

	<i>fosM</i> *	P/Int	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 119) [Liapis_2019_Front Microbiol] <i>Bacillus cereus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosX</i> *	—	<i>Acinetobacter baumani</i> (参照 85) [Leite_2021_Infect Genet Evol] <i>Escherichia coli</i> (参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 84、86) [Kashefieh_2021_J Trop Med] [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Campylobacter jejunii</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Enterobacter kobei</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria innocua</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosX</i> <sup>CC</sup>	GI (MDRGI)	<i>Campylobacter coli</i> (参照 120) [Wang_2015_JAC] <i>Enterococcus faecium</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosY</i>	GI	<i>Staphylococcus aureus</i> (参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect] <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
膜透過性の低下	<i>glpT</i> <i>uhpT</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]
	<i>uhpA</i> ( <i>hptA</i> ) <i>uhpBC</i> ( <i>hptRS</i> )	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]

	<i>cyaA</i> <i>pstI</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]
--	----------------------------	-----	---

1 FOM : ホスホマイシン P : プラスミド Tn : トランスポゾン Int : インテグロン IS : 挿入配列

2 ICE : Integrative Conjugative Element GI : Genomic Island Chr : 染色体

3 \*:NCBI Pathogen Detection データベースでは、染色体性又はプラスミドないしは可動性遺伝子上の保有  
4 の区別はされていないため、*fosA*、*fosB*、*fosM*及び*fosX*については内在性及び獲得性の両方に遺伝子保有  
5 細菌名を記載した。( <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/> )

## 7 (2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

8 ホスホマイシンの標的酵素遺伝子 *murA* は、グラム陽性及び陰性菌のペプチドグ  
9 リカン合成に必要な N-アセチルムラミン酸の生成に関与することから、多くの細菌  
10 種に認められ、ホスホマイシンは広い抗菌スペクトラムを示す。(参照 46) [Diez-  
11 Aguliar\_2019\_Rev Esp Quimioter]

12 糖リン酸輸送系のトランスポーター遺伝子 *glpT* は広範な菌種に分布しており、少  
13 なくとも大腸菌、サルモネラ、*Shigella flexneri*、*Klebsiella* spp.、*Pseudomonas*  
14 *aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Staphylococcus aureus*、*Bacillus subtilis*、  
15 *Enterococcus faecalis* や *Rickettsia prowazekii* において確認されている。また、同  
16 トランスポーター遺伝子 *uhpT* は *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp.を除く) 及び  
17 *Staphylococcus aureus*に限って認められ (参照 8) [Silver\_2017\_Cold Spring Harb  
18 Perspect Med]、大腸菌及び *Staphylococcus aureus* の *glpT* 及び *uhpT* 遺伝子変異、  
19 *Pseudomonas aeruginosa* の *glpT* 遺伝子変異によるホスホマイシン耐性が確認され  
20 ている。(参照 57、87-90、92) [Kadner\_1973\_J Bacteriol] [Cattoir\_2018\_Fut  
21 Microbiol][Castaneda-Garcia\_2009\_J Bacteriol] [Chen\_2022\_JAC]  
22 [Xu\_2017\_Front Microbiol]

23 ホスホマイシン修飾酵素遺伝子 *fosA* はグラム陰性菌に認められ、*Enterobacter* spp.、  
24 *Klebsiella* spp.、*Morganella morganii*、*Providencia* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、  
25 *Serratia marcescens* では、ゲノム配列中の *fosA* 遺伝子の検出頻度は 80%以上と高  
26 く、染色体上に保有されていると考えられる。*Acinetobacter pittii*、*Proteus mirabilis*、  
27 サルモネラでの検出頻度は 7.8~16.7%とやや低く、大腸菌、*Acinetobacter baumannii*、  
28 *Citrobacter freundii* での検出頻度は 5%以下とさらに低いことから、他のグラム陰性  
29 菌の染色体性の *fosA* 遺伝子を起源とする外来性の耐性遺伝子を獲得した可能性があ  
30 ると考えられる。*fosA* 遺伝子の多型性に基づいて、*fosA1* から *fosA10* (又は *fosA11*)  
31 の亜型に分かれる。*fosA1*、*fosA3-6*、*fosA8-10* 遺伝子はプラスミドや可動性遺伝子  
32 上に、*fosA2* 及び *fosA7* 遺伝子は染色体上に局在する。(参照 48、71)  
33 [Ito\_2017\_mBiol][Zurfluh\_2020\_MicrobiologyOpen] *fosA3* 遺伝子が最も高頻度に検  
34 出され、家畜由来大腸菌、サルモネラ、*Proteus mirabilis* 等からも検出されている。  
35 (参照 44、65、99、101、122-143) [Norizuki\_2018\_Jpn J Infect Dis] [Ho\_2013\_VM]  
36 [Ho\_2013\_J Appl Microbiol] [Hou\_2013\_JAC] [Yang\_2014\_Front Microbiol]

[Tseng\_2015\_PLos One] [Yang\_2016\_AAC] [He\_2017\_Int J Antimicrob Agents] [Jiang\_2017\_Foodborne Pathog Dis] [Lin\_2017\_AAC] [Wang\_2017\_AAC] [Poirel\_2018\_Microbiol Spectr] [Wang\_2018\_mSphere] [He\_2021\_Zool Res] [Pan\_2021\_Antibiotics] [Zhao\_2021\_mSystems] [Zou\_2021\_Animals] [Sadek\_2022\_J Glob Antimicrob Resist] [Cunha\_2017\_AAC] [Menck-Costa\_2022\_Front Microbiol] [Fang\_2020\_AAC] [Zhang\_2020\_Front Microbiol] [Tang\_2022\_Microbiol Spectr] [Wang\_2022\_JAC] [Tan\_2023\_J Appl Microbiol] [Lei\_2018\_AAC]また、健康鶏糞便由来大腸菌及びサルモネラから *fosA1* (参照 137、142) [Zou\_2021\_Animals] [Tang\_2022\_Microbiol Spectr]、健康鶏糞便及び豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA4* (参照 138、144) [Soliman\_2021\_AAC] [Sadek\_2022\_J Glob Antimicrob Resist]、泌乳牛の乳汁由来 *Klebsiella pneumoniae* から *fosA5* (参照 145) [Tartor\_2021\_Front Microbiol]、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6* (参照 138) [Sadek\_2022\_J Glob Antimicrob Resist]、鶏肉由来大腸菌から *fosA10* (参照 146) [Huang\_2020\_Infect Drug Resist]が検出されたことが報告されている。

*fosB*はグラム陽性菌に認められ、*fosB1* から *fosB6* の亜型に分かれる。*fosB1*、*fosB4* 及び *fosB6* は *Staphylococcus aureus* のプラスミド上、*fosB5* は *Staphylococcus aureus* のトランスポゾン上に局在する。*fosB2*は *Bacillus cereus* とその類縁菌の染色体上に局在する。*fosB3*は *Enterococcus faecium* の接合伝達性プラスミド上に認められる。(参照 47、58、102、106、147、148) [Etienne\_1991\_FEMS Microbiol Lett][Xu\_2013\_PLoS One][Fu\_2016\_PLoS One][van Duijkeren\_2018\_Microbiol Spectr][Song\_2019\_FM] [Yang\_2019\_J Microbiol Immunol Infect]なお、初生雛輸送箱の糞便から分離された *Salmonella* Stanleyville 1 株で *fosB*が検出されたことが報告されている。(参照 107) [Jibril\_2023\_Poult Sci]

*fosX*は *Listeria monocytogenes* 及び *Listeria innocua* の染色体上に認められ、ホスホマイシンに対する自然耐性の付与に関与することが報告されており(参照 60、61) [Fillgrove\_2007\_Biochemistry][Ramadan\_2023\_Front Microbiol]、*Brucella melitensis*、*Clostridium botulinum*、*Enterococcus faecium* にも認められる。(参照 45、59、64、65) [Castaneda-Garcia\_2013\_Antibiotics][Bolotin\_2021\_Microbiol Resour Announc][Zhang\_2020\_J Glob Antimicrob Resist][Xin\_2022\_Front Microbiol]

薬剤トランスポーターである Tet38、AbaF、CusCFBA 及び MdtABC-TolC (参照 18、67、68) [Truong-Bolduc\_2018\_AAC] [Sharma\_2017\_JAC] [Wangchinda\_2022\_J Med Microbiol]及び膜透過性に関与するペプチダーゼ Abrp(参照 56) [Li\_2016\_Eur J Clin Microbiol]は、ホスホマイシン及びホスホマイシン以外の薬剤等に対する感受性に関与する。

### (3) 耐性遺伝子の伝達

ホスホマイシン耐性に関与する遺伝子のうち、*fosA*、*fosB*、*fosC2*、*fosD*、*fosF*、*fosI*、*fosK*、*fosL*、*fosX<sup>CC</sup>* 及び *fosY* は、プラスミドやトランスポゾン等の可動性遺伝因子上にみとめられるため、伝達する可能性がある。以下に保有例を記載する。

## ① グラム陽性菌

ブドウ球菌では、*fosB*はプラスミドやトランスポゾン上で検出される。人臨床由来メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) の *fosB* 保有プラスミド (サイズ 2.3 ~ 2.9 kb) は同種菌に接合伝達されることが報告されている。(参照 106) [Fu\_2016\_PLoS One] また、健康牛鼻腔スワブ由来 *Staphylococcus epidermidis* 及び *Staphylococcus lentus* (参照 149) [Argudin\_2015\_Res Vet Sci]、馬臨床例由来 MRSA (参照 150) [Walther 2009\_JCM]、アヒル及びガチョウ農場由来 *Staphylococcus aureus* (参照 151) [Hu\_2023\_JAC] から検出されている。*fosD* は健康鶏・アヒル総排泄腔スワブ及び人臨床由来 *Staphylococcus spp.* のプラスミド上に検出され、プラスミド上のトランスポゾン様構造内に局在する場合がある。(参照 110-112) [Nakaminami\_2008\_Plasmid] [He\_2014\_Int J Med Microbiol] [Liu\_2017\_AAC] *fosY* は人臨床由来 MRSA のゲノムアイランド上に局在することが報告されている。(参照 121) [Chen\_2022\_Emerg Microbes Infect]

腸球菌では、*fosB* は健康豚の直腸スワブ由来 *Enterococcus faecalis* の接合伝達性多剤耐性プラスミド (サイズ 54.7 kb) 上に *erm(B)*、*aac(6')-aph(2'')* とともに局在することが報告されている。(参照 152) [Wang\_2021\_Genes] また、人臨床由来バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* の接合伝達性プラスミド上に *vanA* と *fosB* が局在し、*fosB* は ISL3 様トランスポゾンを構成する。(参照 153、154) [Qu\_2014\_Int J Antimicrob Agents] [Sun\_2017\_Front Microbiol]

*Mycobacterium abscessus* (由来不明) では、*fosI* はプラスミド上のクラス 1 インテグロン遺伝子カセット内に *aac(6')-Ib* とともに検出され、同プラスミドは *Mycobacterium abscessus* 由来の大腸菌への接合伝達が可能なプラスミドとほぼ同じ配列を持つことが報告されている。(参照 116) [Pelegriano\_2016\_AAC]

## ② グラム陰性菌

腸内細菌目細菌では、*fosA*、*fosC2*、*fosL* がプラスミド、インテグロン、トランスポゾン、Integrative Conjugative Element (ICE) 等に関連して検出される。これらの耐性遺伝子の近傍には遺伝子の可動性をもたらす Insertion Sequence (IS) が存在していることが多く、耐性遺伝子の広範な拡散に寄与すると考えられている。(参照 47、48、155) [Zurfluh\_2020\_Microbiologyopen] [Yang\_2019\_J Microbiol Immunol Infect] [Chan\_2014\_AAC] *fosA* の亜型のうち、*fosA1*、*fosA3*、*fosA6*、*fosA8*、*fosA10* がプラスミドや可動性遺伝子上に検出されるが、このうち *fosA3* は家畜及び家禽並びに食肉に由来する大腸菌やサルモネラ等から検出されることが数多く報告されている。(参照 44、99、101、123、125-130、132-134、136、138-141、144、156-165) [He\_2021\_Zool Res] [He\_2017\_Int J Antimicrob Agents] [Ho\_2013\_Vet Microbiol] [Ho\_2013\_J Appl Microbiol] [Yang\_2014\_Front Microbiol] [Yang\_2016\_AAC] [Tseng\_2015\_PLoS One] [Wong\_2016\_Front Microbiol] [Xie\_2016\_AAC] [Jiang\_2023\_Microbiol Spectr] [Jiang\_2017\_Foodborne

1 Pathog  
 2 Dis][Cunha\_2017\_AAC][Lei\_2018\_AAC][Lin\_2015\_AAC][Fang\_2020\_AAC][Lin\_2  
 3 017\_AAC][Hayashi\_2018\_Int J Food Microbiol][Lupo\_2018\_JAC]  
 4 [Wang\_2018\_mSphere][Wang\_2022\_JAC][Poirel\_2018\_MicrobiolSpectr][Liu\_2021  
 5 \_Microbiol Spectr][Ramadan\_2021\_Front Cell Infect  
 6 Microbiol][Soliman\_2021\_AAC][Zhao\_2021\_mSystems][Menck-Costa\_2022\_Front  
 7 Microbiol][Zhao\_2022\_Int J Food Microbiol][Sadek\_2022\_J Glob Antimicrob  
 8 Resist][Zhang\_2020\_Front Microbiol]また、腸管感染症の牛、豚直腸スワブ及び健康  
 9 鶏糞便に由来する大腸菌から *fosA4* (参照 144、161、163、166) [Lupo\_2018\_JAC]  
 10 [Soliman\_2021\_AAC] [Ramadan\_2021\_Front Cell Infect Microbiol]  
 11 [Sadek\_2021\_Microorganisms]、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6* (参照 138)  
 12 [Sadek\_2022\_J Glob Antimicrob Resist]、鶏肉由来大腸菌から *fosA10*(参照 146)  
 13 [Huang\_2020\_Infect Drug Resist]が検出されたことが報告されている。

14 カンピロバクターでは、豚糞便由来 *Campylobacter coli* の多剤耐性ゲノムアイラン  
 15 ド (MDRGI) 上には、*erm(B)*とともに *fosX<sup>CC</sup>* が認められ、自然形質転換によって  
 16 *Campylobacter jejuni* に伝達される。(参照 120) [Wang\_2015\_J Antimicrob  
 17 Chemother]

18 *Acinetobacter* spp.では、*fosK*が人臨床由来株のインテグロン上にアミノグリコシ  
 19 ド耐性遺伝子 *aacA4* とともに検出されている。(参照 117) [Kitanaka\_2014\_AAC]

20 *Pseudomonas aeruginosa* では、*fosF*が人臨床由来株のインテグロン上に *bla<sub>VIM-2</sub>*  
 21 *aacA4* とともに検出されている。(参照 114) [Yatsuyanagi\_2005\_AAC]

## 22 23 6. 関連する人用抗菌性物質に関する情報

### 24 (1) ホスホマイシンと化学構造が類似するもの及び交差耐性を生じる可能性のあるもの

25 ホスホマイシンは、化学構造上の類似性が認められる他の抗菌性物質はなく、作用  
 26 点も特異的であることから他の抗菌性物質との交差耐性は生じないとされている。(参  
 27 照 8) [Silver\_2017\_Cold Spring Harb Perspect Med]ただし、*Staphylococcus aureus*  
 28 の薬剤トランスポーターTet38はテトラサイクリン及びホスホマイシンを基質とする  
 29 こと(参照 67) [Truong-Bolduc\_2018\_AAC]、*Acinetobacter baumannii* の薬剤トラン  
 30 スポーターAbaFはクロラムフェニコール、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ナ  
 31 リジクス酸、カナマイシン、クリンダマイシン(参照 68) [Sharma\_2017\_J Antimicrob  
 32 Chemother]、大腸菌やサルモネラの薬剤トランスポーターMdtABC-TolCはノボビ  
 33 オシン及びオキサシリン等のペニシリン系薬剤(参照 69、167) [Nagakubo\_2002\_J  
 34 Bacteriol] [Nishino\_2007\_J Bacteriol]とともにホスホマイシンを基質とする(参照  
 35 18) [Wangchinda\_2022\_J Med Microbiol]ことが報告されている。

#### 36 37 【事務局】

38 ホスホマイシンは他の抗菌性物質と交差耐性は生じないと結論です。この考え方でよ  
 39 いかご意見があればよろしくお願いたします。

1  
2 【秋庭専門委員】

3 異論ありません。

4  
5 【池専門参考人】6 ホスホマイシンと類似の抗菌物質は他に存在しないため、特殊な例はあっても一般的に  
7 は他の抗菌性物質との交差耐性はないと思います。(Antimicrobial agents. ASM press.  
8 2005.)9  
10 (2) ホスホマイシンと共耐性を生じる可能性のある医療上重要な人用抗菌性物質11 ホスホマイシンを含む複数の異なる系統の抗菌性物質に耐性を示した、あるいは複  
12 数の異なる系統の抗菌性物質の耐性遺伝子を保有していることが報告された例を以  
13 下に示す。14 腸内細菌目細菌では、ホスホマイシン修飾酵素遺伝子を保有する接合伝達性プラス  
15 ミド上に他の薬剤耐性遺伝子もコードされていることが多い。海外での調査によると、  
16 家畜由来大腸菌においても *fosA3* 保有プラスミド上に *bla*<sub>CTX-M-55</sub>、*rmtB* 及び *mcr-1*  
17 (参照 161) [Lupo\_2018\_JAC]、*bla*<sub>CTX-M-14/55/65</sub>、*floR*、*cfi*、*oqxAB*、*rmtB*、*strAB*、  
18 *aadA2*、*tet(A)*、*bla*<sub>TEM-1</sub> 等(参照 131) [Wang\_2017\_AAC] が共存することが報告さ  
19 れており、他の薬剤の選択圧によってホスホマイシン耐性の共選択のリスクが増大し  
20 うることが指摘されている。(参照 101) [Poirel\_2018\_Microbiol Spectr] 最近、鶏糞便  
21 由来大腸菌において、*tet(X7)* 及び *mcr-1* 保有多剤耐性プラスミドと *fosA4* 及び *mphA*  
22 保有プラスミドが共存し、チゲサイクリン、コリスチン及びホスホマイシン耐性が接  
23 合伝達されたことが報告されている。(参照 144) [Soliman\_2021\_AAC] 国内の調査に  
24 において、健康豚由来 ESBL 産生大腸菌のホスホマイシン耐性株は認められなかった  
25 が、クロラムフェニコール及びホスホマイシンに共耐性を示す大腸菌 (6 株) で *floR*  
26 及び *fosA3* 遺伝子の保有が確認されている。(参照 122) [Norizuki\_2018\_Jpn J Infect  
27 Dis] また、市販の国産鶏肉由来大腸菌 (1 株) の IS26 トランスポゾン様構造内に *bla*<sub>CTX-</sub>  
28 *M-14* と *fosA3* が検出されている。(参照 160) [Hayashi\_2018\_Int J Food Microbiol] な  
29 お、IS26 トランスポゾン様構造内に *bla*<sub>CTX-M</sub> と *fosA3* を有する大腸菌が国内の健康  
30 なる人から分離されている。(参照 168) [Sato\_2013\_Microb Drug Resist]31 サルモネラでは、海外の調査において豚由来株の接合伝達性プラスミド上に *bla*<sub>CTX-</sub>  
32 *M-14*、*mcr-1* 及び *fosA3* が共存することが報告されている。(参照 143) [Tan\_2023\_J  
33 Appl Microbiol] また、国内の健康牛由来 *Salmonella* Typhimurium 単相変異株 (1 株)  
34 についてアンピシリン及びホスホマイシン共耐性が確認されている。(参照 40)  
35 [Arai\_2021\_Front Microbiol]36 カンピロバクターでは、海外での調査において豚糞便由来 *C. coli* の MDRGI 上には、  
37 *erm(B)* とともに *fosX<sup>CC</sup>* が認められ、自然形質転換によって *C. jejuni* に伝達され  
38 ることが報告されている。(参照 120) [Wang\_2015\_J Antimicrob Chemother]

39 ブドウ球菌では、海外の調査においてアヒルのクロアカスワブ由来

1 *Staphylococcus rotri* の多剤耐性プラスミド上に *fosD* が *ermB*、*aac(6')-aph(2'')*、*cfi*、  
2 *ble*、*ant(4)-Ia* 及び *fexA* とともに認められている。(参照 111) [He\_2014\_Int J Med  
3 Microbiol]

4 腸球菌では、海外の調査において健康豚の直腸スワブ由来 *Enterococcus faecalis* の  
5 *fosB-erm(B)-aac(6')-aph(2'')* 保有多剤耐性プラスミド (サイズ 54.7 kb) が同種菌に接  
6 合伝達されることが報告されている。なお、当該株は従来にはない ST964 の株であ  
7 り、リネゾリド耐性を示したが、*optrA* 遺伝子は染色体上に認められた。(参照 152)  
8 [Wang\_2021\_Genes] 人臨床由来バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* では、接  
9 合伝達性プラスミド上に *vanA* と *fosB* が局在し、*fosB* は ISL3 様トランスポゾン  
10 を形成することが報告されている。(参照 153、154) [Qu\_2014\_Int J Antimicrob Agents]  
11 [Sun\_2017\_Front Microbiol]

#### 13 【事務局】

14 共耐性については、その程度等を含めた評価の考え方が不明瞭（プラスミド上にいつも  
15 同じ複数の遺伝子が配置されているのか、それともたまたま配置されていたところを検出  
16 されたのか等）であること等を考慮して、評価に活用可能な部分があれば使用するにとど  
17 めたいと思います。したがって特定の抗菌性物質を共耐性があると明記はしておりません。

#### 19 【秋庭専門委員】

20 よいと思います。

#### 22 【池専門参考人】

23 交差耐性の考え方と関連し、この考えで良いと思います。

### 25 (3) ホスホマイシンの臨床現場における有効性及び重要性

26 「食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のラン  
27 ク付けについて」（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「人用抗菌性物質  
28 の重要度ランク付け」という。）において、ホスホマイシンは当該抗菌性物質に対する  
29 薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数が「Ⅲ：重要」にラ  
30 ンク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ないことから、「Ⅱ：高度に重要」となって  
31 いる。(参照 169) [食安委\_2006\_重要度ランク付け]

32 国内におけるホスホマイシンナトリウムの適応菌種はホスホマイシンに感受性の  
33 ブドウ球菌属、大腸菌、セラチア属、プロテウス属、*Morganella morganii*、*Providencia*  
34 *retgeri* 及び緑膿菌であり、適応症は敗血症、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢  
35 性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、  
36 子宮付属器炎及び子宮旁結合織炎である。(参照 2) [農水報告書]

37 ホスホマイシンカルシウムの適応菌種はホスホマイシンに感性のブドウ球菌属、大  
38 腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、セラチア属、プロテウス属、*Morganella morganii*、

1 *Providencia rettgeri*、緑膿菌及びカンピロバクター属であり、適応症は深在性皮膚感  
2 染症、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎及び副鼻  
3 腔炎である。(参照 2) [農水報告書]

4 感染症の治療にホスホマイシン投与が推奨されているのは小児の非チフス性サル  
5 モネラ腸炎及び乳児の細菌性赤痢である。また、小児の腸管出血性大腸菌感染症につ  
6 いて、ホスホマイシンを早期に使用した場合、溶血性尿毒症症候群 (HUS) 発症率が  
7 低いとの報告がされたこともあり、使用に肯定的な意見が多い。(参照 170)[JAID/JSC  
8 感染症治療ガイド 2019]

9 第二次選択薬として使用される感染症は、成人では腸管出血性大腸菌感染症、細菌  
10 性赤痢及び膀胱炎 (ESBL 産生グラム陰性桿菌)、小児ではカンピロバクター腸炎、細  
11 菌性赤痢及び上部尿路感染症 (ESBL 産生グラム陰性桿菌) である。ただし、乳児が  
12 細菌性赤痢を発症した場合は、ホスホマイシン又はアジスロマイシンを投与すること  
13 とされている。(参照 170)[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

#### 15 【早川専門委員】

16 ホスホマイシンの臨床現場における有効性及び重要性の部分を確認し、特に修正やコメ  
17 ントはありませんでした (成人ではホスミンカルシウムしか国内の臨床では使えないこ  
18 ともあり、記載の通り E S B L 菌などへの U T I の代替薬的な位置づけで使用されること  
19 が多いと思います)

## 21 7. ハザードの特定に係る検討

22 「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関す  
23 る評価指針」(平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定) の別紙 1 に従い、ハザードの  
24 特定を検討した。

#### 26 【事務局】

##### 28 1. 対象菌のリストアップ

29 ハザードの特定の対象とした細菌を資料 2 に列記しました。過不足がないかご確認くだ  
30 さい。なお、影響の観点から選出する菌ですが、感染症法第 5 類の「感染性胃腸炎」は病  
31 原菌が特定されておらずホスホマイシンを治療に用いるものを WG において特定する必  
32 要があります。カンピロバクター及びサルモネラは治療にホスホマイシンを用いるよう  
33 ですので、選出してあります。他にホスホマイシンを治療に用い感染性胃腸炎の原因となる  
34 菌がございましたら提示願います。

#### 36 【秋庭専門委員】

37 腸炎ビブリオは含めなくてよろしいですか？

## 1 【小西専門委員】

2 感染症法 5 類，感染性胃腸炎の原因について：細菌性ではカンピロバクター，サルモネ  
3 ラ，エルシニアあたりが対象になるかと思えます。しかしエルシニアはホスホマイシンを  
4 治療薬としないので，対象としてはカンピロバクター，サルモネラでよいと思えます。

5 *Bacillus cereus* 暴露が A となっていますが，セレウスの主要な感染経路は穀物類であ  
6 ると考えるので，C を提案します。

7  
8 【事務局】

9 ご意見を踏まえ資料 5-1 及び資料 5-3 修正をいたしました。

10 腸炎ビブリオについては、牛ではなく、主に水産動物由来食品を介して感染するため対  
11 象から外しておりましたが、当日含める必要性についてご審議いただければと思えます。

12 なお、*Bacillus cereus* は、資料 5-3 においてばく露の観点から選出されています。牛  
13 由来ではないため、「関連が薄い（対象としない）」に移動させ、リストアップの対象から  
14 除外します。資料 5-1、5-3 及び資料 6 を修正いたしました。

15  
16 2. 3 段表の格付け

17 資料 3 に格付けをしてあります。これでよいかご確認願います。特に以下の点、ご確認  
18 よろしくお願いいたします。

19  
20 ① 大腸菌と腸管出血性大腸菌を分けてリストアップしています。腸管出血性大腸菌は  
21 小児においてホスホマイシン投与が推奨されています。一方、大腸菌による感染症のうち  
22 ESBL 産生菌による膀胱炎にホスホマイシンが治療薬として推奨されますが、膀胱炎は、  
23 大腸菌が食品を介して腸管に到達し、一旦体外に出て泌尿器に上行感染することで、感染  
24 が成立します。大腸菌による膀胱炎は、腸管出血性大腸菌感染症と比べ、感染成立までの  
25 経路が長いことから、事務局案では分けています。大腸菌と腸管出血性大腸菌を分けるか、  
26 あるいは大腸菌でまとめるか、どちらが適当か、ご意見があればお願いします。

27  
28 【秋庭専門委員】

29 また、腸管出血性大腸菌も大腸菌の範疇を出不せん。また、腸管出血性大腸菌では薬剤  
30 耐性菌の分布率が低いこともありますので、分ける必要はないと思えます。とは言え、食  
31 中毒統計でも腸管出血性大腸菌は特出ししているのので、事務手続き上の必要性があるなら  
32 分けても構いません。

33 「膀胱炎の上に推奨」の意味が分かりにくいので修正が必要です。

34  
35 【小西専門委員】

36 牛由来でヒトに疾患を起こす菌として腸管出血性大腸菌は非常に重要です。尿路感染症  
37 とは病態も異なり、感染症法での扱い（分類）も異なるので、分けるという考え方に同意  
38 します。

1 【池専門参考人】

2 日和見感染大腸菌と腸管病原性大腸菌を区別し腸管出血性大腸菌でよいと思います。

3  
4 【事務局】

5 腸管出血性大腸菌と大腸菌を区別して評価することについて、同意のご意見を多く頂戴  
6 しましたので、分けた案を維持しています。

7 事務局の記載が不明瞭で申し訳ございませんでした、言葉を足して明確化を行いました  
8 (赤字)。

9  
10  
11 ② 発生が C～A となっている菌（カンピロバクター、クロストリジウム、腸球菌、レ  
12 プトスピラ、ブドウ球菌/MRSA、エルシニア）は、牛からの検出報告はあるのですが、事  
13 務局で調べた限り耐性菌の検出報告がございません。評価指針に従うと「C」となります  
14 が、Cとしてよろしいでしょうか。

15  
16 【秋庭専門委員】

17 異論ありません。実際、耐性菌の報告がないので C でよいと思います。

18  
19 【小西専門委員】

20 調べて「耐性菌が報告されていない」のか、調べずに「報告されていない」のかでは意  
21 味合いが異なると思うので、一律に C としてしまうには少し疑問が残ります。

22  
23 【池専門参考人】

24 C でよいと思います。

25  
26 【事務局】

27 C でよいとするご意見と調べられていないだけではないかとのご意見がございましたの  
28 で、提案した「A～C」を維持した案としております。

29  
30  
31 ③ サルモネラの発生ですが「B/A」としてあります。耐性菌の報告が 1 件だけしかあ  
32 りません。もともと健康牛からサルモネラはほぼ検出されないことも知られており、  
33 JVARM の対象とはなっていないため、耐性率をモニターすることはできないことも申し  
34 添えます。よって、評価指針に従うと「B」となると考えます。「B」としてよろしいでし  
35 ょうか。

36  
37 【秋庭専門委員】

38 異論ありません。

**【小西専門委員】**

サルモネラが牛から検出される頻度は低いが出はされること、耐性菌の報告は1件であることからBが妥当と考えます。

**【池専門参考人】**

Bでよいと思います。

**【事務局】**

Bとすることにご同意をいただきましたので、Bとする案にしております。

④ 赤痢菌の影響ですが「C～A」としております。乳児の治療にホスホマイシンを第1選択薬として用いるのですが、乳児が赤痢菌の付着した畜産食品を食するとは考えにくく、「C」が適切かと考えているところです。「C」としてよろしいでしょうか。（誤ってCではなくBと記載しておりました。申し訳ございません。）

**【秋庭専門委員】**

メール本文の記載ではCとなっています。耐性菌の報告があるならBでよいと思います。

**【早川専門委員】**

ここは難しいと思いました。確かに畜産物からの直接感染の機会は稀だと思うのですが、保育所などでのアウトブレイクは複数の報告があります。「影響」の部分をもひとへの治療薬の影響のみ（感染リスクとは切り離す）、と考える場合、代替薬扱い（B）になるという考えもあるかと思いました。

**【池専門参考人】**

Bでよいと思います。

**【事務局】**

Bとすることにご同意いただくご意見が多いため、Bとする案にしております。

（その他のご意見）

**【秋庭専門委員】**

3段表の格付けについて、感染した肉の摂取で人が炭疽に感染する頻度は無視できないほど高いのでしょうか。

**【事務局】**

炭疽については、感染した獣肉の摂食による感染することが知られているため、Aとしていました。追加で事務局が調べたところ、日本における炭疽の発生例は、人では1994年の皮膚炭疽の報告、動物では2000年の牛の炭疽の報告を最後に発生していません。しか

1 し、第二次大戦以前には牛で年間 100 頭以上、馬で年間数十頭の炭疽が国内で報告されて  
2 いた。炭疽菌の芽胞は土壌中で長期間安定であることから発生リスクが無いとはいえない  
3 ことから、「B」に修正をした案を提示します。

4  
5 **【池専門参考人】**

6 「ホスホマイシンナトリウム」「ホスホマイシンカルシウム」の適応菌種及び適応疾患か  
7 ら、「牛」の食肉を介して人に直接影響を及ぼす細菌はおのずと限定されてくると思いま  
8 す。「ホスホマイシンカルシウム」の適応菌種、(腸管病原性)大腸菌、赤痢菌、サルモネ  
9 ラ菌、カンピロバクター属で牛との関連では(腸管病原性)大腸菌でしょうか。

10  
11  
12 **【事務局】**

13 調査審議次第で、対象耐性菌が増減または分類が移動する可能性がございます。ですが、  
14 調査審議の土台とすべく、とりいそぎ資料 3 の三段票の案(※)を元に案文を作成してあ  
15 ります。

16 (※ 2つ以上の格付け候補が存在する場合は、先に記載のあるもの(現行の評価指針  
17 に基づき事務局がより可能性が高いと考えた案)を元に記載をしております。)

18 結論に応じて事務局で後ほど案を作成いたしますので、

19 ①ハザードとして特定すべき菌と評価書に検討履歴を残すべき菌

20 ②①の理由

21 をお聞かせください。

22  
23 **【秋庭専門委員】**

24 腸炎ビブリオは不要ですか?厚労省の食中毒統計にリストアップされている菌です。

25  
26 **【池専門参考人】**

27 ①については、事務局案でよいと思います。

28  
29 **【事務局】**

30 腸炎ビブリオについて、簡易表に追記しましたのでご審議願います。事務局提案ですと、  
31 いずれにせよ全てが A 又は B とはならないため、ハザードとして特定はされませんし、評  
32 価書にも記載はしないこととなります。

33  
34  
35 **(1) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌**  
36 **腸管出血性大腸菌**

37 腸管出血性大腸菌は牛腸管内に存在する。ホスホマイシンは牛に静脈注射又は経口  
38 投与されるが、いずれも薬物動態をみると腸管内に到達することから、牛の腸管内でホ

1 スホマイシン耐性大腸菌の選択圧となると考えられる。実際に、国内における牛由来腸  
2 管出血性大腸菌のホスホマイシン感受性に関する成績は限られているが、少なくとも  
3 3件検出報告がある。

4 牛のと畜処理工程において腸内容物から枝肉や内臓肉が汚染される可能性があり、  
5 国内ではひき肉、レバー、ユッケ等の生肉又は加熱不十分であった焼き肉やハンバーガ  
6 ーが原因食品となった感染事例が多い。

7 腸管出血性大腸菌感染症については抗菌薬治療の必要の有無について意見が分か  
8 るところであり、推奨は統一されていないが、小児では、使用する場合はホスホマイ  
9 シンを発症3日以内に投与することとされている。また、成人では第一次選択としてキノ  
10 ロン、第二次選択としてホスホマイシンが挙げられている。(参照 170) [JAID/JSC 感  
11 染症治療ガイド 2019]

## 13 (2) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、それぞれ A 又は B のいずれかとなった細菌

### 14 ① 大腸菌

15 ホスホマイシンは、7.(1)にあるとおり、牛腸管内でホスホマイシン耐性大腸菌  
16 の選択圧となると考えられる。また、大腸菌はホスホマイシンを有効成分とする牛の  
17 動物用医薬品の適用菌種である。実際に、国内における牛に由来するホスホマイシン  
18 耐性大腸菌の検出報告が複数ある。

19 代表的な食中毒菌であり、7.(1)にあるとおり、と畜処理工程において腸内容物  
20 から枝肉や内臓肉が汚染される。

21 ExPEC 感染症としては、肺炎、腎盂腎炎及び新生児期の上部尿路感染症が挙げら  
22 れる。これらの感染症の治療薬には、主にセファロsporin系、フルオロキノロン系、  
23 カルバペネム系、アミノグリコシド系抗菌性物質が使用される。ただし、ESBL 産生  
24 大腸菌による膀胱炎の治療には、ホスホマイシンやファロペネムが使用される。(参照  
25 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

### 26 ② サルモネラ

27 サルモネラは、牛腸管内の常在菌ではないが、サルモネラ感染症となった場合はホ  
28 スホマイシンを用いて治療されることがあるため、牛の腸管内又は体内でホスホマイ  
29 シン耐性大腸菌の選択圧となると考えられる。ただし、国内の牛由来サルモネラで耐  
30 性株の存在を示す成績は極めて限定的である。

31 サルモネラは代表的な食中毒菌であり、人のサルモネラによる胃腸炎のほとんどす  
32 べては汚染食品の摂取を原因とする。食肉を汚染するサルモネラは本来家畜の腸内容  
33 に含まれており、と畜処理工程において汚染が生じる。国内の牛ひき肉や内臓肉の汚  
34 染率は数%程度とみなされる。

35 サルモネラによる胃腸炎では、軽症の場合は抗菌性物質の投与は行われない。成人  
36 の重症例等に対しては、フルオロキノロン (レボフロキサシン及びシフロプロキサシ  
37 ン) が第一次選択薬となり、第二次選択薬としては第3世代セファロsporin系 (セ  
38 フトリアキソン) があり、またマクロライド系 (アジスロマイシン) も使われること

1 がある。小児では、重症例等の場合、アンピシリン、ホスホマイシン又はノルフロキ  
2 サシンが使用され、菌血症が疑われる場合にはセフトリアキソンが使用される。(参照  
3 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

### 4 5 (3) その他の細菌

#### 6 ① 国内で畜産食品を介した食中毒の起因菌として報告されることが多い細菌 7 カンピロバクター

8 カンピロバクター感染症は、ホスホマイシンを有効成分とする動物用医薬品の適用  
9 症ではない。しかし、牛の腸管内に *Campylobacter jejuni*、*Campylobacter coli* 及び  
10 *Campylobacter fetus subsp. fetus* が常在しており、これらの3菌種はいずれも人の  
11 腸炎の原因菌となる。牛にホスホマイシンが投与された場合には、(1)の大腸菌の場  
12 合と同様に牛の腸管内でホスホマイシン耐性カンピロバクターの選択圧となる可能  
13 性がある。しかしながら、入手した知見の範囲で、国内の牛よりホスホマイシン耐性  
14 カンピロバクターが検出されたとの報告はない。

15 カンピロバクターは代表的な食中毒菌であり、食中毒の原因は汚染された食肉、特  
16 に鶏肉であることが多い。海外では生乳による食中毒事例も報告されている。家畜・  
17 家禽の腸管内に保菌されているカンピロバクターは、と畜あるいは食鳥処理工程でと  
18 体を汚染する。一方で、牛と体に付着した菌は換気された低温室での保存期間中に死  
19 滅するために、牛肉における陽性率は低い。

20 カンピロバクターによる胃腸炎では、一般的には抗菌性物質の投与は不要とされて  
21 いる。成人の重症例ではマクロライド系(クラリスロマイシン及びアジスロマイシン)  
22 が第一次選択薬である。小児の重症例においてもクラリスロマイシンが第一次選択薬  
23 であるが、マクロライド系が投与できない場合の第二次選択薬としてホスホマイシン  
24 が使用される。(参照 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

#### 25 26 ② 指標細菌 27 腸球菌

28 腸球菌は、ホスホマイシンを有効成分とする動物用医薬品の適用の原因菌ではない。  
29 しかし、牛の腸管内に常在しており、また、乳房炎の原因菌の一種として知られている。

30 牛にホスホマイシンが投与された場合には、牛の腸管内又は体内でホスホマイシン耐  
31 性腸球菌が選択される可能性がある。しかし、入手した知見の範囲では、国内の牛に由  
32 来するホスホマイシン耐性腸球菌の検出報告はない。

33 腸球菌は動物の腸管内常在菌であり、と畜の処理工程において腸内容から直接、また  
34 は腸内容で汚染された環境から間接的に腸球菌による汚染が生じる。また、食肉におけ  
35 る腸球菌の陽性率は高い。

36 腸球菌を原因とする感染症には、尿路感染症や腹腔内感染症があり、重症の場合は感  
37 染性心内膜炎となる。また、新生児の肺炎が挙げられる。(参照 170) [JAID/JSC 感染症  
38 治療ガイド 2019]しかし、腸球菌感染症の治療に通常ホスホマイシンが使用されること  
39 はなく、 $\beta$ -ラクタム剤、セファロスポリン、カルバペネム、アミノグリコシド、バンコ

1 マイシン、フルオロキノロン等が使用される。バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染  
 2 症ではリネゾリド、キヌプリスチン・ダルホプリスチンが使用される。（参照 170）  
 3 **[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]**ただし、2023 年現在、キヌプリスチン・ダルホプ  
 4 リスチン製剤は日本で販売されていない。

#### 6 (4) 耐性遺伝子の伝達の検討

7 [Ⅱ. 5. (1)]の表 22 に示したようにホスホマイシン耐性に関与する獲得耐性  
 8 遺伝子が複数知られており、特にホスホマイシンの不活化に関連する遺伝子は、プ  
 9 ラスミドやトランスポゾン等の可動性遺伝因子上に存在することが報告されてい  
 10 る。しかし、入手した知見の限りでは、国内の牛由来株から伝達性のホスホマイシ  
 11 ン耐性遺伝子を検出したとの報告は無い。

12 ホスホマイシンを動物用医薬品として使用した場合に選択され、食品を介してホ  
 13 スホマイシン耐性遺伝子を保有した状態で人の腸管内に到達し、人の腸管内に一定  
 14 期間定着することで、他の腸管内に存在する菌へプラスミド等を介して耐性遺伝子  
 15 を伝達する可能性がある耐性菌は、ホスホマイシン耐性大腸菌（腸管出血性大腸菌  
 16 を含む）**及びサルモネラ**が考えられた。

17 ホスホマイシンを治療に使用する可能性のある人の感染症のうち、原因菌が人の  
 18 腸管内常在菌もしくは一過性に腸管内に定着しうる細菌であって、ホスホマイシン  
 19 耐性大腸菌**及びサルモネラ**から耐性遺伝子が直接又は間接的に伝達されうるのは、  
 20 大腸菌及びサルモネラであると考えた。

21 大腸菌及びサルモネラから腸内細菌目細菌への同種及び異種菌間でのプラスミド  
 22 の接合伝達は効率よく生じ、保有する伝達性のホスホマイシン耐性遺伝子には共通  
 23 性が認められる。**[Yao\_2016\_Vet Microbiol]**しかしながら、**薬剤耐性決定因子に関**  
 24 **する情報が限定的であることに留意する必要があるが、**上記のとおり国内の牛由来  
 25 菌から伝達性のホスホマイシン耐性遺伝子を検出したとの報告は**入手可能な知見の**  
 26 **範囲では無い**ことから、伝達性のホスホマイシン耐性遺伝子保有細菌がハザードと  
 27 なる可能性は低いと考えられた。

#### 29 【事務局】

##### 30 ① ターゲット遺伝子

31 可動性遺伝子に乗っていて、各種関係しそうな細菌において保有報告があるものは、ホ  
 32 スホマイシンの不活化に関連する遺伝子だと考えました（表 22 参照）。しかし、遺伝子  
 33 が日本国内で牛から検出されたとの報告は入手した知見の限りではございません。遺伝子  
 34 保有耐性菌として特定すべきハザードはなし、としました。この考え方でよいかご確認く  
 35 ださい。

#### 37 【秋庭専門委員】

38 この枠内は全体としてご質問の意味がよく理解できません。

## 1 【浅井専門委員】

2 日本国内で牛から検出されたとの報告は入手した知見の限りではないとのことだが、調  
3 べられていないからではありませんか

4  
5 【事務局】

6 ご意見を踏まえ追記しました。内容について、当日よくご説明させていただきます。  
7  
8

## 9 ② ドナー

10 発生及びばく露の双方が A となるもので、腸管内に存在するものを選出しています。  
11 この考え方でよいでしょうか。なお、(1)～(3)の審議次第では、以下の細菌も対象  
12 にある可能性があります。(カッコ内は提案)

13 サルモネラ(発生 B)、カンピロバクター(発生 C)及び腸球菌(発生 C)  
14

## 15 【浅井専門委員】

16 治療対象としてサルモネラ症があるため、対象にした方が良い。  
17

## 18 【事務局】

19 サルモネラも対象とする記載に修正しました。  
20

## 21 ③ レシピエント

22 影響が A のもので、腸管内に存在するものを特定しました。この考え方でよいでしょ  
23 うか。なお、(1)～(3)の審議次第では、以下の細菌も対象となる可能性があります  
24 す。(カッコ内は提案)

25 赤痢菌(影響 C)及びカンピロバクター(影響 B)  
26

27  
28 (6) 交差耐性及び共耐性の検討

29 ホスホマイシンは、[6.(1)]に記載をしたとおり、化学構造の類似した抗菌  
30 性物質がなく、作用点が特異的であることから交差耐性を示す抗菌性物質はないと考  
31 えられている。(参照 8) [\[Silver\\_2017\\_Cold SpringHarb Perspect Med\]](#)

32 また、[6(2)]で述べたとおり、家畜等由来細菌における共耐性については海  
33 外において以下の例が確認されている。

- 34 • 大腸菌において、ESBL 遺伝子又はマクロライド耐性遺伝子とホスホマイシン耐  
35 性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存
- 36 • サルモネラにおいて、ESBL 遺伝子とホスホマイシン耐性遺伝子が接合伝達性プ  
37 ラスミド上に共存
- 38 • カンピロバクターにおいて、マクロライド耐性遺伝子とホスホマイシン耐性遺伝  
39 子が MDRGI に共存

- 1 • メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌において、アミノグリコシド（ゲン  
2 タマイシン及びアルベカシン）耐性遺伝子、オキサゾリジノン（リネゾリド）耐  
3 性遺伝子とホスホマイシン耐性遺伝子がプラスミド上に共存  
4 • 腸球菌において、アミノグリコシド（ゲンタマイシン）耐性遺伝子とホスホマイ  
5 シン耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存  
6 ホスホマイシン耐性ととも耐性が付与された場合に細菌性腸炎の治療又は治療  
7 薬の選択に影響を及ぼすのは、腸管出血性大腸菌ではフルオロキノロン耐性である。  
8 フルオロキノロン耐性遺伝子とホスホマイシン耐性遺伝子が可動性遺伝子に共存し  
9 ている例は報告されていない。

## 11 8. ハザードの特定

12 ハザードとして特定される細菌は、ホスホマイシンを有効成分とする動物用医薬品を  
13 牛に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、人が畜産食品を介してその薬剤  
14 耐性菌に感染し、感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は  
15 喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

16 7. の検討の結果、腸管出血性大腸菌をハザードとして特定した。

17

## &lt;参照文献&gt;

- 1 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の  
2 食品健康影響に関する評価指針. 2004.
- 3 2 農林水産省. 動物用ホスミシン S (静注用) 耐性菌に関する評価資料抄録 (未公表)  
4 2022.
- 5 3 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース.  
6 <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 7 4 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索.  
8 <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- 9 5 Neuman M. Recent developments in the field of phosphonic acid antibiotics. J  
10 Antimicrob Chemother 1984. 14: 309-11.
- 11 6 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ホスホマイシン 2010.
- 12 7 Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, and Vardakas KZ. Fosfomycin.  
13 Clin Microbiol Rev 2016. 29: 321-47.
- 14 8 Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. Cold Spring Harb Perspect  
15 Med 2017. 7.
- 16 9 農林水産省消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用  
17 に関する基本的な考え方について. 2013.
- 18 10 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合  
19 成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量 (2011~2021 年度), (accessed 2023).
- 20 11 AGISAR. Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision  
21 2018. 2019.
- 22 12 FDA. Guidance for Industry #152 Evaluating the Safety of Antimicrobial  
23 New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human  
24 Health Concern. 2003.
- 25 13 FDA. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs  
26 According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for  
27 Antimicrobial New Animal Drugs. 2020.
- 28 14 EMA. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public  
29 health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2014.
- 30 15 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union 2019.
- 31 16 ASTAG. Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in  
32 Australia- Version 1.1. 2015.
- 33 17 ASTAG. Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human  
34 and Animal Health in Australia. 2018.
- 35 18 Wangchinda W and Rattanaumpawan P. JMM Profile: Fosfomycin: a potential  
36 antibiotic for multi- and extensively resistant bacteria. J Med Microbiol 2022. 71.
- 37 19 Aghamali M, Sedighi M, Zahedi Bialvaei A, Mohammadzadeh N, Abbasian

- 1 S, Ghafouri Z et al. Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance.  
2 J Med Microbiol 2019. 68: 11-25.
- 3 20 Luque-Sastre L, Arroyo C, Fox E M, McMahon B J, Bai L, Li F et al.  
4 Antimicrobial Resistance in Listeria Species. Microbiol Spectr 2018. 6.
- 5 21 Ruiz Ramos J and Salavert Lletí M. Fosfomycin in infections caused by  
6 multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Rev Esp Quimioter 2019. 32 Suppl 1:  
7 45-54.
- 8 22 Falagas M E, Athanasaki F, Voulgaris G L, Triarides N A, and Vardakas K  
9 Z. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. Int J  
10 Antimicrob Agents 2019. 53: 22-28.
- 11 23 Jiang S, Gilpin M E, Attia M, Ting Y L, and Berti P J. Lyme disease  
12 enolpyruvyl-UDP-GlcNAc synthase: fosfomycin-resistant MurA from *Borrelia*  
13 *burgdorferi*, a fosfomycin-sensitive mutant, and the catalytic role of the active site Asp.  
14 Biochemistry 2011. 50: 2205-12.
- 15 24 宮内 慶, 吉田 隆, 笠井 隆, 斉藤 喬, 平野 英, 陶山 佳 et al. Fosfomycin に関  
16 する細菌学的研究 第 1 報. Jpn J Antibiot 1975. 28: 320-30.
- 17 25 勝田 賢. 牛呼吸器主要原因菌 *mannheimia haemolytica* の薬剤感受性について.  
18 日本家畜臨床感染症研究会誌 2010. 5: 33-39.
- 19 26 佐野 裕. 山口県内の牛由来 *Mannheimia haemolytica* における薬剤感受性と血  
20 清型について. 山口獣医学雑誌 2019: 35-38.
- 21 27 Ueno Y, Suzuki K, Takamura Y, Hoshino K, Takamatsu D, and Katsuda  
22 K. Antimicrobial resistance and associated genetic background of *Histophilus somni*  
23 isolated from clinically affected and healthy cattle. Front Vet Sci 2022. 9: 1040266.
- 24 28 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al.  
25 Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26  
26 isolates from beef cattle. Jpn J Infect Dis 2012. 65: 117-21.
- 27 29 前原 智, 木太 俊, 藤野 靖, and 辻本 光. 夏季における牛の腸管出血性大腸菌  
28 O157 保菌状況と分離株の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 2005. 58: 205-08.
- 29 30 廣井 み, 原田 哲, and 川森 文. 食肉由来細菌および家畜由来細菌の薬剤感受  
30 性に関する調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告 2006: 7-12.
- 31 31 宮根 和. 2010～2018 年に北海道十勝管内で分離された牛由来病原細菌の薬剤耐  
32 性調査. 家畜感染症学会誌 2021. 10: 119-25.
- 33 32 八柳 潤, 今野 貴, 檜尾 拓, 高橋 志, 熊谷 優, 和田 恵 et al. 秋田県におけ  
34 る食用牛の腸管出血性大腸菌保菌状況と分離株の細菌 学的性状に関する研究—2001～  
35 2003 年と 2012～2013 年の調査成績. 2014.
- 36 33 又吉 正. 沖縄県における子牛下痢由来腸管毒素原性大腸菌と志賀毒素産生大腸菌  
37 の薬剤耐性と耐性遺伝子. 日本獣医師会雑誌 2010. 63: 620-24.
- 38 34 重茂 克 and 品川 邦. 日本国内における牛の腸管出血大腸菌保菌状況と分離菌  
39 株の薬剤感受性. 獣医畜産新報 2009: 807-11.

- 1 35 中村 祥, 川瀬 遵, 菅 美, 藤田 葉, 村上 佳, 川上 優 et al. 島根県内のと畜場  
2 搬入牛における腸管出血性大腸菌保有状況と分離株の分子疫学解析. 日本獣医師会雑誌  
3 2016. 69: 101-06.
- 4 36 麻生嶋 七, 松田 正, 本田 己, 篠原 智, and 樋脇 弘. ウシ・ブタ, 市販鶏肉お  
5 よびヒトから分離された基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生大腸菌の性状解析.  
6 日本食品微生物学会雑誌 2012. 29: 215-20.
- 7 37 Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N et al. Changes  
8 in antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin  
9 isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007. 60:  
10 1235-42.
- 11 38 Ido N, Kudo T, Sasaki K, Motokawa M, Iwabuchi K, Matsudate H et al.  
12 Molecular and Phenotypic Characteristics of *Salmonella enterica* Serovar  
13 4,5,12:i- Isolated from Cattle and Humans in Iwate Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci*  
14 2011. 73: 241-44.
- 15 39 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al.  
16 Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i- as a monophasic variant of  
17 serovar Typhimurium. *PLoS One* 2014. 9: e104380.
- 18 40 Arai N, Sekizuka T, Tamamura-Andoh Y, Barco L, Hinenoya A, Yamasaki  
19 S et al. Identification of a Recently Dominant Sublineage in *Salmonella* 4,[5],12:i-  
20 Sequence Type 34 Isolated From Food Animals in Japan. *Front Microbiol* 2021. 12:  
21 690947.
- 22 41 Hasegawa M, Iwabuchi E, Yamamoto S, Esaki H, Kobayashi K, Ito M et al.  
23 Prevalence and characteristics of *Listeria monocytogenes* in bovine colostrum in Japan.  
24 *J Food Prot* 2013. 76: 248-55.
- 25 42 Srinivasan V, Nguyen L T, Headrick S I, Murinda S E, and Oliver S P.  
26 Antimicrobial resistance patterns of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7  
27 and O157:H7- from different origins. *Microb Drug Resist* 2007. 13: 44-51.
- 28 43 Mir R A, Brunelle B W, Alt D P, Arthur T M, and Kudva I T. Supershed  
29 *Escherichia coli* O157:H7 Has Potential for Increased Persistence on the Rectoanal  
30 Junction Squamous Epithelial Cells and Antibiotic Resistance. *Int J Microbiol* 2020.  
31 2020: 2368154.
- 32 44 Ho P L, Chan J, Lo W U, Law P Y, Li Z, Lai E L et al. Dissemination of  
33 plasmid-mediated fosfomycin resistance *fosA3* among multidrug-resistant *Escherichia*  
34 *coli* from livestock and other animals. *J Appl Microbiol* 2013. 114: 695-702.
- 35 45 Castañeda-García A, Blázquez J, and Rodríguez-Rojas A. Molecular  
36 Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance.  
37 *Antibiotics (Basel)* 2013. 2: 217-36.
- 38 46 Díez-Aguilar M and Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev*  
39 *Esp Quimioter* 2019. 32 Suppl 1: 8-18.

- 1 47 Yang T Y, Lu P L, and Tseng S P. Update on fosfomycin-modified genes in  
2 Enterobacteriaceae. *J Microbiol Immunol Infect* 2019. 52: 9-21.
- 3 48 Zurfluh K, Treier A, Schmitt K, and Stephan R. Mobile fosfomycin resistance  
4 genes in Enterobacteriaceae-An increasing threat. *Microbiologyopen* 2020. 9: e1135.
- 5 49 McCoy A J, Sandlin R C, and Maurelli A T. In vitro and in vivo functional  
6 activity of Chlamydia MurA, a UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase  
7 involved in peptidoglycan synthesis and fosfomycin resistance. *J Bacteriol* 2003. 185:  
8 1218-28.
- 9 50 De Smet K A L, Kempell K E, Gallagher A, Duncan K, and Young D B.  
10 Alteration of a single amino acid residue reverses fosfomycin resistance of recombinant  
11 MurA from *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology (Reading)* 1999. 145 ( Pt 11):  
12 3177-84.
- 13 51 Gil-Marqués M L, Moreno-Martínez P, Costas C, Pachón J, Blázquez J, and  
14 McConnell M J. Peptidoglycan recycling contributes to intrinsic resistance to fosfomycin  
15 in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2018. 73: 2960-68.
- 16 52 Borisova M, Gisin J, and Mayer C. Blocking peptidoglycan recycling in  
17 *Pseudomonas aeruginosa* attenuates intrinsic resistance to fosfomycin. *Microb Drug*  
18 *Resist* 2014. 20: 231-7.
- 19 53 Borisova M, Gisin J, and Mayer C. The N-Acetylmuramic Acid 6-Phosphate  
20 Phosphatase MupP Completes the *Pseudomonas* Peptidoglycan Recycling Pathway  
21 Leading to Intrinsic Fosfomycin Resistance. *mBio* 2017. 8.
- 22 54 Fumeaux C and Bernhardt T G. Identification of MupP as a New Peptidoglycan  
23 Recycling Factor and Antibiotic Resistance Determinant in *Pseudomonas aeruginosa*.  
24 *mBio* 2017. 8.
- 25 55 Gisin J, Schneider A, Nägele B, Borisova M, and Mayer C. A cell wall recycling  
26 shortcut that bypasses peptidoglycan de novo biosynthesis. *Nat Chem Biol* 2013. 9: 491-  
27 3.
- 28 56 Li X, Quan J, Yang Y, Ji J, Liu L, Fu Y et al. Abrp, a new gene, confers reduced  
29 susceptibility to tetracycline, glycylicine, chloramphenicol and fosfomycin classes in  
30 *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016. 35: 1371-5.
- 31 57 Cattoir V and Guérin F. How is fosfomycin resistance developed in *Escherichia*  
32 *coli*? *Future Microbiol* 2018. 13: 1693-96.
- 33 58 Song Z, Wang X, Zhou X, Jiang S, Li Y, Ahmad O et al. Taxonomic Distribution  
34 of FosB in Human-Microbiota and Activity Comparison of Fosfomycin Resistance. *Front*  
35 *Microbiol* 2019. 10: 200.
- 36 59 Bolotin V, Kovalenko G, Marchenko N, Solodianskin O, Rudova N, Kutsenko  
37 V et al. Complete Genome Sequence of *Brucella abortus* 68, Isolated from Aborted Fetal  
38 Sheep in Ukraine. *Microbiol Resour Announc* 2021. 10.
- 39 60 Fillgrove K L, Pakhomova S, Schaab M R, Newcomer M E, and Armstrong

- 1 R N. Structure and mechanism of the genomically encoded fosfomycin resistance  
2 protein, FosX, from *Listeria monocytogenes*. *Biochemistry* 2007. 46: 8110-20.
- 3 61 Ramadan H, Al-Ashmawy M, Soliman AM, Elbediwi M, Sabeq I, Yousef M  
4 et al. Whole-genome sequencing of *Listeria innocua* recovered from retail milk and dairy  
5 products in Egypt. *Front Microbiol* 2023. 14: 1160244.
- 6 62 Scotti M, Han L, Alvarez S, Leclercq A, Moura A, Lecuit M et al. Epistatic  
7 control of intrinsic resistance by virulence genes in *Listeria*. *PLoS Genet* 2018. 14:  
8 e1007525.
- 9 63 Wilson A, Gray J, Chandry P S, and Fox E M. Phenotypic and Genotypic  
10 Analysis of Antimicrobial Resistance among *Listeria monocytogenes* Isolated from  
11 Australian Food Production Chains. *Genes (Basel)* 2018. 9.
- 12 64 Xin L, Xu X, Shi Q, Han R, Wang J, Guo Y et al. High Prevalence and  
13 Overexpression of Fosfomycin-Resistant Gene *fosX* in *Enterococcus faecium* From  
14 China. *Front Microbiol* 2022. 13: 900185.
- 15 65 Zhang X, Bi W, Chen L, Zhang Y, Fang R, Cao J et al. Molecular mechanisms  
16 and epidemiology of fosfomycin resistance in enterococci isolated from patients at a  
17 teaching hospital in China, 2013-2016. *J Glob Antimicrob Resist* 2020. 20: 191-96.
- 18 66 Zhang Y, Zhang J, Chang X, Qin S, Song Y, Tian J et al. Analysis of 90 *Listeria*  
19 *monocytogenes* contaminated in poultry and livestock meat through whole-genome  
20 sequencing. *Food Res Int* 2022. 159: 111641.
- 21 67 Truong-Bolduc Q C, Wang Y, and Hooper D C. Tet38 Efflux Pump Contributes  
22 to Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*  
23 2018. 62.
- 24 68 Sharma A, Sharma R, Bhattacharyya T, Bhando T, and Pathania R.  
25 Fosfomycin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by efflux through a  
26 major facilitator superfamily (MFS) transporter-AbaF. *J Antimicrob Chemother* 2017.  
27 72: 68-74.
- 28 69 Nagakubo S, Nishino K, Hirata T, and Yamaguchi A. The putative response  
29 regulator BaeR stimulates multidrug resistance of *Escherichia coli* via a novel  
30 multidrug exporter system, MdtABC. *J Bacteriol* 2002. 184: 4161-7.
- 31 70 Delmar J A, Su C C, and Yu E W. Bacterial multidrug efflux transporters.  
32 *Annu Rev Biophys* 2014. 43: 93-117.
- 33 71 Ito R, Mustapha M M, Tomich A D, Callaghan J D, McElheny C L, Mettus  
34 R T et al. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable  
35 to the Chromosomal *fosA* Gene. *mBio* 2017. 8.
- 36 72 Health N I o. NCBI Pathogen Detection.  
37 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/>.
- 38 73 Thompson M K, Keithly M E, Harp J, Cook P D, Jagessar K L, Sulikowski  
39 G A et al. Structural and chemical aspects of resistance to the antibiotic fosfomycin

- 1 conferred by FosB from *Bacillus cereus*. *Biochemistry* 2013. 52: 7350-62.
- 2 74 Cao M, Bernat B A, Wang Z, Armstrong R N, and Helmann J D. FosB, a  
3 cysteine-dependent fosfomycin resistance protein under the control of sigma(W), an  
4 extracytoplasmic-function sigma factor in *Bacillus subtilis*. *J Bacteriol* 2001. 183: 2380-  
5 3.
- 6 75 Aiezza N, Antonelli A, Coppi M, Di Pilato V, Giani T, and Rossolini G M.  
7 Up-regulation of resident chromosomal fosB gene expression: a novel mechanism of  
8 acquired fosfomycin resistance in MRSA. *J Antimicrob Chemother* 2023.
- 9 76 Khabthani S, Hamel M, Baron S A, Diene S M, Rolain J M, and Merhej V.  
10 fosM, a New Family of Fosfomycin Resistance Genes Identified in Bacterial Species  
11 Isolated from Human Microbiota. *Antimicrob Agents Chemother* 2021. 65.
- 12 77 Kobayashi S, Kuzuyama T, and Seto H. Characterization of the fomA and  
13 fomB gene products from *Streptomyces wedmorensis*, which confer fosfomycin  
14 resistance on *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000. 44: 647-50.
- 15 78 García P, Arca P, and Evaristo Suárez J. Product of fosC, a gene from  
16 *Pseudomonas syringae*, mediates fosfomycin resistance by using ATP as cosubstrate.  
17 *Antimicrob Agents Chemother* 1995. 39: 1569-73.
- 18 79 Xu W, Chen T, Wang H, Zeng W, Wu Q, Yu K et al. Molecular Mechanisms  
19 and Epidemiology of Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated From  
20 Patients at a Teaching Hospital in China. *Front Microbiol* 2020. 11: 1290.
- 21 80 Venkateswaran P S and Wu H C. Isolation and characterization of a  
22 phosphonomycin-resistant mutant of *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol* 1972. 110: 935-  
23 44.
- 24 81 Kim D H, Lees W J, Kempell K E, Lane W S, Duncan K, and Walsh C T.  
25 Characterization of a Cys115 to Asp substitution in the *Escherichia coli* cell wall  
26 biosynthetic enzyme UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase (MurA) that confers  
27 resistance to inactivation by the antibiotic fosfomycin. *Biochemistry* 1996. 35: 4923-8.
- 28 82 Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S et al.  
29 Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*.  
30 *Int J Antimicrob Agents* 2010. 35: 333-7.
- 31 83 Couce A, Briales A, Rodríguez-Rojas A, Costas C, Pascual A, and Blázquez  
32 J. Genomewide overexpression screen for fosfomycin resistance in *Escherichia coli*:  
33 MurA confers clinical resistance at low fitness cost. *Antimicrob Agents Chemother* 2012.  
34 56: 2767-9.
- 35 84 Kashefieh M, Hosainzadegan H, Baghbanijavid S, and Ghotaslou R. The  
36 Molecular Epidemiology of Resistance to Antibiotics among *Klebsiella pneumoniae*  
37 Isolates in Azerbaijan, Iran. *J Trop Med* 2021. 2021: 9195184.
- 38 85 Leite G C, Perdigão-Neto L V, Ruedas Martins R C, Rizek C, Levin A S, and  
39 Costa S F. Genetic factors involved in fosfomycin resistance of multidrug-resistant

- 1 *Acinetobacter baumannii*. *Infect Genet Evol* 2021. 93: 104943.
- 2 86 Lalezadeh A, Ghotaslou P, and Ghotaslou R. The Detection of Fosfomycin-  
3 Modifying Enzymes (fos) in Uropathogenic Enterobacterale, Azerbaijan, Iran. *Can J*  
4 *Infect Dis Med Microbiol* 2023. 2023: 3766269.
- 5 87 Kadner R J and Winkler H H. Isolation and characterization of mutations  
6 affecting the transport of hexose phosphates in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1973. 113:  
7 895-900.
- 8 88 Xu S, Fu Z, Zhou Y, Liu Y, Xu X, and Wang M. Mutations of the Transporter  
9 Proteins GlpT and UhpT Confer Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*.  
10 *Front Microbiol* 2017. 8: 914.
- 11 89 Chen T, Zhao L, Liu Y, Wang Y, Jian Y, Zhao N et al. Mechanisms of high-  
12 level fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus* epidemic lineage ST5. *J*  
13 *Antimicrob Chemother* 2022. 77: 2816-26.
- 14 90 Castañeda-García A, Rodríguez-Rojas A, Guelfo J R, and Blázquez J. The  
15 glycerol-3-phosphate permease GlpT is the only fosfomycin transporter in *Pseudomonas*  
16 *aeruginosa*. *J Bacteriol* 2009. 191: 6968-74.
- 17 91 Island M D and Kadner R J. Interplay between the membrane-associated UhpB  
18 and UhpC regulatory proteins. *J Bacteriol* 1993. 175: 5028-34.
- 19 92 Cattoir V, Pourbaix A, Magnan M, Chau F, de Lastours V, Felden B et al.  
20 Novel Chromosomal Mutations Responsible for Fosfomycin Resistance in *Escherichia*  
21 *coli*. *Front Microbiol* 2020. 11: 575031.
- 22 93 Park J Y, Kim J W, Moon B Y, Lee J, Fortin Y J, Austin F W et al.  
23 Characterization of a novel two-component regulatory system, HptRS, the regulator for  
24 the hexose phosphate transport system in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2015.  
25 83: 1620-8.
- 26 94 Tsuruoka T, Miyata A, and Yamada Y. Two kinds of mutants defective in  
27 multiple carbohydrate utilization isolated from in vitro fosfomycin-resistant strains of  
28 *Escherichia coli* K-12. *J Antibiot (Tokyo)* 1978. 31: 192-201.
- 29 95 Nilsson AI, Berg O G, Aspevall O, Kahlmeter G, and Andersson D I. Biological  
30 costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents*  
31 *Chemother* 2003. 47: 2850-8.
- 32 96 Guo Y, Tomich A D, McElheny C L, Cooper V S, Tait-Kamradt A, Wang M  
33 et al. High-Level Fosfomycin Resistance in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*.  
34 *Emerg Infect Dis* 2017. 23: 1902-04.
- 35 97 Xin L, Hu Z, Han R, Xu X, Wang C, Li D et al. Asp50Glu mutation in MurA  
36 results in fosfomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *J Glob Antimicrob Resist* 2022.  
37 30: 50-55.
- 38 98 Jing Y, Yin Z, Wang P, Guan J, Chen F, Wang L et al. A Genomic and  
39 Bioinformatics View of the Classification and Evolution of *Morganella* Species and Their

- 1 Chromosomal Accessory Genetic Elements Harboring Antimicrobial Resistance Genes.  
2 *Microbiol Spectr* 2022. 10: e0265021.
- 3 99 Lei C W, Chen Y P, Kang Z Z, Kong L H, and Wang H N. Characterization  
4 of a Novel SXT/R391 Integrative and Conjugative Element Carrying *cfr*, *bla*(CTX-M-65),  
5 *fosA3*, and *aac*(6)-Ib-cr in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018. 62.  
6 100 Lei C W, Yao T G, Yan J, Li B Y, Wang X C, Zhang Y et al. Identification of  
7 *Proteus* genomic island 2 variants in two clonal *Proteus mirabilis* isolates with  
8 coexistence of a novel genomic resistance island PmGRI1. *J Antimicrob Chemother*  
9 2020. 75: 2503-07.
- 10 101 Poirel L, Madec J Y, Lupo A, Schink A K, Kieffer N, Nordmann P et al.  
11 Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 12 102 Xu X, Chen C, Lin D, Guo Q, Hu F, Zhu D et al. The fosfomycin resistance  
13 gene *fosB3* is located on a transferable, extrachromosomal circular intermediate in  
14 clinical *Enterococcus faecium* isolates. *PLoS One* 2013. 8: e78106.
- 15 103 Wiltsie V, Travis S, Shay M R, Simmons Z, Frantom P, and Thompson M  
16 K. Structural and functional characterization of fosfomycin resistance conferred by  
17 *FosB* from *Enterococcus faecium*. *Protein Sci* 2022. 31: 580-90.
- 18 104 Schwarz S, Fessler A T, Loncaric I, Wu C, Kadlec K, Wang Y et al. Antimicrobial  
19 Resistance among *Staphylococci* of Animal Origin. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 20 105 Thompson M K, Keithly M E, Goodman M C, Hammer N D, Cook P D,  
21 Jagessar K L et al. Structure and function of the genomically encoded fosfomycin  
22 resistance enzyme, *FosB*, from *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry* 2014. 53: 755-65.
- 23 106 Fu Z, Liu Y, Chen C, Guo Y, Ma Y, Yang Y et al. Characterization of Fosfomycin  
24 Resistance Gene, *fosB*, in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *PLoS*  
25 *One* 2016. 11: e0154829.
- 26 107 Jibril A H, Okeke I N, Dalsgaard A, and Olsen J E. Prevalence and whole  
27 genome phylogenetic analysis reveal genetic relatedness between antibiotic resistance  
28 *Salmonella* in hatchlings and older chickens from farms in Nigeria. *Poult Sci* 2023. 102:  
29 102427.
- 30 108 Ortiz de la Rosa J M, Nordmann P, Zong Z, and Poirel L. *Aliidiomarina*  
31 *shirensis* as Possible Source of the Integron- and Plasmid-Mediated Fosfomycin  
32 Resistance Gene *fosC2*. *Antimicrob Agents Chemother* 2022. 66: e0222721.
- 33 109 Guan J, Bao C, Wang P, Jing Y, Wang L, Li X et al. Genetic Characterization  
34 of Four Groups of Chromosome-Borne Accessory Genetic Elements Carrying Drug  
35 Resistance Genes in *Providencia*. *Infect Drug Resist* 2022. 15: 2253-70.
- 36 110 Liu B T, Song F J, Zou M, Hao Z H, and Shan H. Emergence of Colistin  
37 Resistance Gene *mcr-1* in *Cronobacter sakazakii* Producing NDM-9 and in *Escherichia*  
38 *coli* from the Same Animal. *Antimicrob Agents Chemother* 2017. 61.
- 39 111 He T, Wang Y, Schwarz S, Zhao Q, Shen J, and Wu C. Genetic environment

- 1 of the multi-resistance gene *cfr* in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci  
2 from chickens, ducks, and pigs in China. *Int J Med Microbiol* 2014. 304: 257-61.
- 3 112 Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Kurokawa I, and Sasatsu M.  
4 Characterization of the pTZ2162 encoding multidrug efflux gene *qacB* from  
5 *Staphylococcus aureus*. *Plasmid* 2008. 60: 108-17.
- 6 113 Zheng D, Bergen P J, Landersdorfer C B, and Hirsch E B. Differences in  
7 Fosfomycin Resistance Mechanisms between *Pseudomonas aeruginosa* and  
8 Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother* 2022. 66: e0144621.
- 9 114 Yatsuyanagi J, Saito S, Konno T, Harata S, Suzuki N, and Amano K. The  
10 ORF1 gene located on the class-1-integron-associated gene cassette actually represents  
11 a novel fosfomycin resistance determinant. *Antimicrob Agents Chemother* 2005. 49:  
12 2573.
- 13 115 Kieffer N, Poirel L, Descombes M C, and Nordmann P. Characterization of  
14 FosL1, a Plasmid-Encoded Fosfomycin Resistance Protein Identified in *Escherichia coli*.  
15 *Antimicrob Agents Chemother* 2020. 64.
- 16 116 Pelegrino K d O, Campos J C, Sampaio S C, Lezirovitz K, Seco B M, Pereira  
17 M d O et al. *fosI* Is a New Integron-Associated Gene Cassette Encoding Reduced  
18 Susceptibility to Fosfomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016. 60: 686-8.
- 19 117 Kitanaka H, Wachino J, Jin W, Yokoyama S, Sasano M A, Hori M et al. Novel  
20 integron-mediated fosfomycin resistance gene *fosK*. *Antimicrob Agents Chemother*  
21 2014. 58: 4978-9.
- 22 118 Kieffer N, Poirel L, Mueller L, Mancini S, and Nordmann P. ISEcp1-Mediated  
23 Transposition Leads to Fosfomycin and Broad-Spectrum Cephalosporin Resistance in  
24 *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. 64.
- 25 119 Liapis E, Bour M, Triponney P, Jové T, Zahar J R, Valot B et al. Identification  
26 of Diverse Integron and Plasmid Structures Carrying a Novel Carbapenemase Among  
27 *Pseudomonas* Species. *Front Microbiol* 2019. 10: 404.
- 28 120 Wang Y, Yao H, Deng F, Liu D, Zhang Y, and Shen Z. Identification of a  
29 novel *fosXCC* gene conferring fosfomycin resistance in *Campylobacter*. *J Antimicrob*  
30 *Chemother* 2015. 70: 1261-3.
- 31 121 Chen Y, Ji S, Sun L, Wang H, Zhu F, Chen M et al. The novel fosfomycin  
32 resistance gene *fosY* is present on a genomic island in CC1 methicillin-resistant  
33 *Staphylococcus aureus*. *Emerg Microbes Infect* 2022. 11: 1166-73.
- 34 122 Norizuki C, Kawamura K, Wachino J I, Suzuki M, Nagano N, Kondo T et  
35 al. Detection of *Escherichia coli* Producing CTX-M-1-Group Extended-Spectrum  $\beta$ -  
36 Lactamases from Pigs in Aichi Prefecture, Japan, between 2015 and 2016. *Jpn J Infect*  
37 *Dis* 2018. 71: 33-38.
- 38 123 Ho P L, Chan J, Lo W U, Law P Y, and Chow K H. Plasmid-mediated  
39 fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolated from pig. *Vet Microbiol* 2013. 162: 964-

- 1 67.
- 2 124 Hou J, Yang X, Zeng Z, Lv L, Yang T, Lin D et al. Detection of the plasmid-  
3 encoded fosfomycin resistance gene fosA3 in Escherichia coli of food-animal origin. J  
4 Antimicrob Chemother 2013. 68: 766-70.
- 5 125 Yang X, Liu W, Liu Y, Wang J, Lv L, Chen X et al. F33:A·B-, IncHI2/ST3,  
6 and IncI1/ST71 plasmids drive the dissemination of fosA3 and bla CTX-M-55/-14/-65 in  
7 Escherichia coli from chickens in China. Front Microbiol 2014. 5: 688.
- 8 126 Yang Q E, Walsh T R, Liu B T, Zou M T, Deng H, Fang L X et al. Complete  
9 Sequence of the FII Plasmid p42-2, Carrying blaCTX-M-55, oqxAB, fosA3, and floR from  
10 Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 2016. 60: 4336-8.
- 11 127 Tseng S P, Wang S F, Kuo C Y, Huang J W, Hung W C, Ke G M et al.  
12 Characterization of Fosfomycin Resistant Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing  
13 Escherichia coli Isolates from Human and Pig in Taiwan. PLoS One 2015. 10: e0135864.
- 14 128 He D, Liu L, Guo B, Wu S, Chen X, Wang J et al. Chromosomal location of  
15 the fosA3 and bla(CTX-M) genes in Proteus mirabilis and clonal spread of Escherichia  
16 coli ST117 carrying fosA3-positive IncHI2/ST3 or F2:A·B- plasmids in a chicken farm.  
17 Int J Antimicrob Agents 2017. 49: 443-48.
- 18 129 Jiang W, Men S, Kong L, Ma S, Yang Y, Wang Y et al. Prevalence of Plasmid-  
19 Mediated Fosfomycin Resistance Gene fosA3 Among CTX-M-Producing Escherichia coli  
20 Isolates from Chickens in China. Foodborne Pathog Dis 2017. 14: 210-18.
- 21 130 Lin D, Xie M, Li R, Chen K, Chan E W, and Chen S. IncFII Conjugative  
22 Plasmid-Mediated Transmission of blaNDM-1 Elements among Animal-Borne  
23 Escherichia coli Strains. Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.
- 24 131 Wang X M, Dong Z, Schwarz S, Zhu Y, Hua X, Zhang Y et al. Plasmids of  
25 Diverse Inc Groups Disseminate the Fosfomycin Resistance Gene fosA3 among  
26 Escherichia coli Isolates from Pigs, Chickens, and Dairy Cows in Northeast China.  
27 Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.
- 28 132 Wang J, Zeng Z L, Huang X Y, Ma Z B, Guo Z W, Lv L C et al. Evolution  
29 and Comparative Genomics of F33:A·B- Plasmids Carrying bla(CTX-M-55) or bla(CTX-  
30 M-65) in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolated from Animals, Food  
31 Products, and Humans in China. mSphere 2018. 3.
- 32 133 Wang D, Fang L X, Jiang Y W, Wu D S, Jiang Q, Sun R Y et al. Comparison  
33 of the prevalence and molecular characteristics of fosA3 and fosA7 among Salmonella  
34 isolates from food animals in China. J Antimicrob Chemother 2022. 77: 1286-95.
- 35 134 He W Y, Zhang X X, Gao G L, Gao M Y, Zhong F G, Lv L C et al. Clonal  
36 spread of Escherichia coli O101: H9-ST10 and O101: H9-ST167 strains carrying fosA3  
37 and bla (CTX-M-14) among diarrheal calves in a Chinese farm, with Australian  
38 Chroicocephalus as the possible origin of E. coli O101: H9-ST10. Zool Res 2021. 42: 461-  
39 68.

- 1 135 Pan Y, Hu B, Bai X, Yang X, Cao L, Liu Q et al. Antimicrobial Resistance of  
2 Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Isolated from Humans and Domestic  
3 Animals. *Antibiotics (Basel)* 2021. 10.
- 4 136 Zhao Q Y, Zhu J H, Cai R M, Zheng X R, Zhang L J, Chang M X et al. IS26  
5 Is Responsible for the Evolution and Transmission of bla(NDM)-Harboring Plasmids in  
6 *Escherichia coli* of Poultry Origin in China. *mSystems* 2021. 6: e0064621.
- 7 137 Zou M, Ma P P, Liu W S, Liang X, Li X Y, Li Y Z et al. Prevalence and Antibiotic  
8 Resistance Characteristics of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* among  
9 Healthy Chickens from Farms and Live Poultry Markets in China. *Animals (Basel)*  
10 2021. 11.
- 11 138 Sadek M, Ortiz de la Rosa J M, Ramadan M, Nordmann P, and Poirel L.  
12 Molecular characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producers,  
13 carbapenemase producers, polymyxin-resistant, and fosfomycin-resistant  
14 Enterobacterales among pigs from Egypt. *J Glob Antimicrob Resist* 2022. 30: 81-87.
- 15 139 Cunha M P, Lincopan N, Cerdeira L, Esposito F, Dropa M, Franco L S et al.  
16 Coexistence of CTX-M-2, CTX-M-55, CMY-2, FosA3, and QnrB19 in Extraintestinal  
17 Pathogenic *Escherichia coli* from Poultry in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2017.  
18 61.
- 19 140 Menck-Costa M F, Baptista A A S, Gazal L E S, Justino L, Sanches M S, de  
20 Souza M et al. High-Frequency Detection of fosA3 and bla (CTX-M-55) Genes in  
21 *Escherichia coli* From Longitudinal Monitoring in Broiler Chicken Farms. *Front*  
22 *Microbiol* 2022. 13: 846116.
- 23 141 Fang L X, Jiang Q, Deng G H, He B, Sun R Y, Zhang J F et al. Diverse and  
24 Flexible Transmission of fosA3 Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance  
25 Regions in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Indiana Isolates. *Antimicrob*  
26 *Agents Chemother* 2020. 64.
- 27 142 Tang B, Elbediwi M, Nambiar R B, Yang H, Lin J, and Yue M. Genomic  
28 Characterization of Antimicrobial-Resistant *Salmonella enterica* in Duck, Chicken, and  
29 Pig Farms and Retail Markets in Eastern China. *Microbiol Spectr* 2022. 10: e0125722.
- 30 143 Tan W, Lu Y, Zhu Z, Xu Z, Zhang Y, Huang Q et al. Cotransfer of resistance  
31 to cephalosporins, colistin, and fosfomycin mediated by an IncHI2/pSH16G4928-like  
32 plasmid in ESBL-producing monophasic *Salmonella Typhimurium* strains of pig origin.  
33 *J Appl Microbiol* 2023. 134.
- 34 144 Soliman A M, Ramadan H, Zarad H, Sugawara Y, Yu L, Sugai M et al.  
35 Coproduction of Tet(X7) Conferring High-Level Tigecycline Resistance, Fosfomycin  
36 FosA4, and Colistin Mcr-1.1 in *Escherichia coli* Strains from Chickens in Egypt.  
37 *Antimicrob Agents Chemother* 2021. 65.
- 38 145 Tartor Y H, Abd El-Aziz N K, Gharieb R M A, El Damaty H M, Enany S,  
39 Soliman E A et al. Whole-Genome Sequencing of Gram-Negative Bacteria Isolated

- 1 From Bovine Mastitis and Raw Milk: The First Emergence of Colistin mcr-10 and  
2 Fosfomycin fosA5 Resistance Genes in *Klebsiella pneumoniae* in Middle East. *Front*  
3 *Microbiol* 2021. 12: 770813.
- 4 146 Huang Y, Lin Q, Zhou Q, Lv L, Wan M, Gao X et al. Identification of fosA10,  
5 a Novel Plasmid-Mediated Fosfomycin Resistance Gene of *Klebsiella pneumoniae*  
6 Origin, in *Escherichia coli*. *Infect Drug Resist* 2020. 13: 1273-79.
- 7 147 Etienne J, Gerbaud G, Fleurette J, and Courvalin P. Characterization of  
8 staphylococcal plasmids hybridizing with the fosfomycin resistance gene fosB. *FEMS*  
9 *Microbiol Lett* 1991. 68: 119-22.
- 10 148 van Duijkeren E, Schink A K, Roberts M C, Wang Y, and Schwarz S.  
11 Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 12 149 Argudín M A, Vanderhaeghen W, and Butaye P. Diversity of antimicrobial  
13 resistance and virulence genes in methicillin-resistant non-*Staphylococcus aureus*  
14 staphylococci from veal calves. *Res Vet Sci* 2015. 99: 10-6.
- 15 150 Walther B, Monecke S, Ruscher C, Friedrich A W, Ehrlich R, Slickers P et  
16 al. Comparative molecular analysis substantiates zoonotic potential of equine  
17 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2009. 47: 704-10.
- 18 151 Hu J, Chen L, Li G, Pan Y, Lu Y, Chen J et al. Prevalence and genetic  
19 characteristics of fosB-positive *Staphylococcus aureus* in duck farms in Guangdong,  
20 China in 2020. *J Antimicrob Chemother* 2023. 78: 802-09.
- 21 152 Wang X, Gao Y, Liu X, Sun N, Huang J, and Wang L. First Report of the  
22 Plasmid-mediated fosB Gene in *Enterococcus faecalis* from Pigs. *Genes (Basel)* 2021. 12.
- 23 153 Qu T T, Shi K R, Ji J S, Yang Q, Du X X, Wei Z Q et al. Fosfomycin resistance  
24 among vancomycin-resistant enterococci owing to transfer of a plasmid harbouring the  
25 fosB gene. *Int J Antimicrob Agents* 2014. 43: 361-5.
- 26 154 Sun L, Zhang P, Qu T, Chen Y, Hua X, Shi K et al. Identification of Novel  
27 Conjugative Plasmids with Multiple Copies of fosB that Confer High-Level Fosfomycin  
28 Resistance to Vancomycin-Resistant Enterococci. *Front Microbiol* 2017. 8: 1541.
- 29 155 Chan J, Lo W U, Chow K H, Lai E L, Law P Y, and Ho P L. Clonal diversity  
30 of *Escherichia coli* isolates carrying plasmid-mediated fosfomycin resistance gene fosA3  
31 from livestock and other animals. *Antimicrob Agents Chemother* 2014. 58: 5638-9.
- 32 156 Wong M H, Xie M, Xie L, Lin D, Li R, Zhou Y et al. Complete Sequence of  
33 a F33:A:B- Conjugative Plasmid Carrying the oqxAB, fosA3, and bla(CTX-M-55)  
34 Elements from a Foodborne *Escherichia coli* Strain. *Front Microbiol* 2016. 7: 1729.
- 35 157 Xie M, Lin D, Chen K, Chan E W, Yao W, and Chen S. Molecular  
36 Characterization of *Escherichia coli* Strains Isolated from Retail Meat That Harbor  
37 blaCTX-M and fosA3 Genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2016. 60: 2450-5.
- 38 158 Jiang Y, Wang Z Y, Li Q C, Lu M J, Wu H, Mei C Y et al. Characterization  
39 of Extensively Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Kentucky Sequence Type

- 1 198 Isolates from Chicken Meat Products in Xuancheng, China. *Microbiol Spectr* 2023:  
2 e0321922.
- 3 159 Lin D and Chen S. First detection of conjugative plasmid-borne fosfomycin  
4 resistance gene *fosA3* in *Salmonella* isolates of food origin. *Antimicrob Agents*  
5 *Chemother* 2015. 59: 1381-3.
- 6 160 Hayashi W, Ohsaki Y, Taniguchi Y, Koide S, Kawamura K, Suzuki M et al.  
7 High prevalence of *bla*(CTX-M-14) among genetically diverse *Escherichia coli* recovered  
8 from retail raw chicken meat portions in Japan. *Int J Food Microbiol* 2018. 284: 98-104.
- 9 161 Lupo A, Saras E, Madec J Y, and Haenni M. Emergence of *bla*CTX-M-55  
10 associated with *fosA*, *rmtB* and *mcr* gene variants in *Escherichia coli* from various  
11 animal species in France. *J Antimicrob Chemother* 2018. 73: 867-72.
- 12 162 Liu X, Li R, Dong N, Ye L, Chan E W, and Chen S. Complete Genetic Analysis  
13 of Plasmids Carried by Two Nonclonal *bla*(NDM-5)- and *mcr*-1-Bearing *Escherichia coli*  
14 Strains: Insight into Plasmid Transmission among Foodborne Bacteria. *Microbiol*  
15 *Spectr* 2021. 9: e0021721.
- 16 163 Ramadan H, Soliman AM, Hiott LM, Elbediwi M, Woodley T A, Chattaway  
17 M A et al. Emergence of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Producing CTX-M, MCR-  
18 1, and FosA in Retail Food From Egypt. *Front Cell Infect Microbiol* 2021. 11: 681588.
- 19 164 Zhao W, Li W, Du X D, and Yao H. Hybrid IncFIA/FIB/FIC(FII) plasmid co-  
20 carrying *bla*(NDM-5) and *fosA3* from an *Escherichia coli* ST117 strain of retail chicken.  
21 *Int J Food Microbiol* 2022. 382: 109914.
- 22 165 Zhang LJ, Gu XX, Zhang J, Yang L, Lu YW, Fang LX et al. Characterization  
23 of a *fosA3* Carrying IncC-IncN Plasmid From a Multidrug-Resistant ST17 *Salmonella*  
24 *Indiana* Isolate. *Front Microbiol* 2020. 11: 1582.
- 25 166 Sadek M, Ortiz de la Rosa JM, Abdelfattah Maky M, Korashe Dandrawy M,  
26 Nordmann P, and Poirel L. Genomic Features of MCR-1 and Extended-Spectrum  $\beta$ -  
27 Lactamase-Producing Enterobacterales from Retail Raw Chicken in Egypt.  
28 *Microorganisms* 2021. 9.
- 29 167 Nishino K, Nikaido E, and Yamaguchi A. Regulation of multidrug efflux  
30 systems involved in multidrug and metal resistance of *Salmonella enterica* serovar  
31 Typhimurium. *J Bacteriol* 2007. 189: 9066-75.
- 32 168 Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino J, and Arakawa Y. First detection  
33 of fosfomycin resistance gene *fosA3* in CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates from  
34 healthy individuals in Japan. *Microb Drug Resist* 2013. 19: 477-82.
- 35 169 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性  
36 物質の重要度のランク付けについて. 2006.
- 37 170 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガ  
38 イド 2019 2019.
- 39 171 Gullberg E, Albrecht L M, Karlsson C, Sandegren L, and Andersson D I.

- 1 Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy  
2 metals. *mBio* 2014. 5: e01918-14.
- 3 172 Liu Y, Cheng Y, Yang H, Hu L, Cheng J, Ye Y et al. Characterization of  
4 Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Genes of *Shigella flexneri* Isolates With Fosfomycin  
5 Resistance From Patients in China. *Ann Lab Med* 2017. 37: 415-19.
- 6 173 Yao H, Wu D, Lei L, Shen Z, Wang Y, and Liao K. The detection of fosfomycin  
7 resistance genes in Enterobacteriaceae from pets and their owners. *Vet Microbiol* 2016.  
8 193: 67-71.
- 9 174 Riesen A and Perreten V. *Staphylococcus rostri* sp. nov., a haemolytic bacterium  
10 isolated from the noses of healthy pigs. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010. 60: 2042-47.
- 11 175 Wuytack A, De Visscher A, Piepers S, Boyen F, Haesebrouck F, and De  
12 Vlieghe S. Non-aureus staphylococci in fecal samples of dairy cows: First report and  
13 phenotypic and genotypic characterization. *J Dairy Sci* 2019. 102: 9345-59.
- 14 176 Lee G Y, Kim G B, and Yang S J. Co-occurrence of cfr-mediated linezolid-  
15 resistance in ST398 LA-MRSA and non-aureus staphylococci isolated from a pig farm.  
16 *Vet Microbiol* 2022. 266: 109336.
- 17 177 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al.  
18 Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- as a monophasic variant of  
19 serovar Typhimurium. *PLoS One* 2014. 9: e104380.
- 20 178 佐藤拓弥, 藤岡美幸. 青森県内における市販食肉の *Campylobacter* 汚染状況およ  
21 び分離菌株の薬剤感受性. *日本食品微生物学会雑誌* 2018. 35: 36-40.
- 22 179 西野由香里, 下島優香子, 森田加奈, 井田美樹, 福井理恵, 黒田寿美代ら. 東京都  
23 で流通する食肉から分離された大腸菌の薬剤耐性. *食品衛生学雑誌* 2019. 60: 45-51.
- 24 180 Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K et al. Antibiotic  
25 resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals  
26 in Japan. *J Food Prot* 2012. 75: 1774-82.
- 27 181 下島優香子, 西野由香里, 福井理恵, 黒田寿美, 鈴木淳, 貞升健志. 東京都内に流  
28 通する食肉から分離されたサルモネラの血清型および薬剤耐性. *食品衛生学雑誌* 2020.  
29 61: 211-17.
- 30 182 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書  
31 2022. 2023.
- 32 183 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成 18  
33 年度食品安全確保総合調査) 2007.
- 34 184 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成 19  
35 年度食品安全確保総合調査) 2008.
- 36 185 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成 20  
37 年度食品安全確保総合調査) 2009.
- 38 186 農林水産省. EU の新たな動物用医薬品規則への対応. 2023.  
39 [https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu\\_amr.html](https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu_amr.html)