

(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 (静注用))

【事務局より】

- 前回までに同意した修正を赤字見え消しとして記載しております。
- 第 55 回以降に追加した修正及び未審議の部分に加わった修正を青字の見え消しとして記載しております。(コメントボックスでの言及のない青字見え消しの修正は、評価書全体を通して、分かりやすさの観点から事務局で修正をしたものです。)
- なお、読みやすさ向上のため、修辭上の修正(表番号の更新等)は見え消しではなく反映をさせていただいております。
また、評価書案中、「ホスホマイシン」は「FOM」で表記を統一しておりますのでご承知おきください。

令和 6 年 (2 0 2 4 年) 1 2 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

1	目次	
2	<食品安全委員会委員名簿>	5
3	要約	6
4	I. 評価の経緯及び範囲等	7
5	1. はじめに	7
6	2. 評価範囲	7
7	II. ハザードの特定に関する知見	7
8	1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等	7
9	(1) 名称、化学構造等	7
10	(2) 開発の経緯等	8
11	(3) 有効成分である FOM の名称、構造式等	8
12	(4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統	9
13	(5) 使用方法、規制等	10
14	(6) 使用状況	11
15	2. FOM の海外における評価状況等	14
16	(1) 世界保健機関 (WHO)	14
17	(2) 米国	14
18	(3) 欧州	15
19	(4) 豪州	15
20	3. 対象家畜における FOM の薬物動態	15
21	4. 抗菌活性	19
22	(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	19
23	(2) 抗菌スペクトル	20
24	(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	24
25	(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	25
26	5. FOM に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	29
27	(1) 内在性の耐性機序 (自然耐性)	30
28	(2) FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序	30
29	(3) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	44
30	(4) 耐性遺伝子の伝達	46
31	6. 関連する人用抗菌性物質に関する情報	47
32	(1) FOM 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	47
33	(2) FOM 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	47
34	(3) FOM の臨床現場における有効性及び重要性	48
35	7. ハザードの特定に係る検討	51
36	(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	51
37	(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	51
38	(3) その他の細菌	52
39	(4) 耐性遺伝子の伝達の検討	53
40	(5) 交差耐性及び共耐性の検討	54
41		
42		

1	8. ハザードの特定.....	54
2	III. 発生評価に関する知見.....	55
3	1. 畜産現場における FOM 耐性の状況.....	55
4	(1) 国内の畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況.....	55
5	(2) ハザードの出現.....	56
6	(3) 家畜分野における FOM 耐性に関するその他の知見.....	57
7	2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報.....	57
8	(1) 大腸菌における FOM 耐性機序及びその遺伝学的情報.....	57
9	(2) 突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響.....	59
10	(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	59
11	(4) ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質	
12	に対する耐性菌が評価対象抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報	
13	59
14	(5) 使用量.....	60
15	IV. ばく露評価に関する知見.....	61
16	1. 牛由来食品の消費量.....	61
17	2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	61
18	(1) 抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力及び分布状況.....	61
19	(2) 人の腸内細菌叢として定着する可能性.....	63
20	(3) 人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性.....	65
21	3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され人に摂取されるまでの経路.....	65
22	4. 牛由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況.....	66
23	(1) 牛由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性.....	66
24	(2) ハザードを含む当該細菌による牛由来食品の汚染状況.....	67
25	5. その他の知見.....	71
26	V. 影響評価に関する知見.....	72
27	1. ハザードを含む当該細菌の暴露に起因して生じる可能性のある人の疾病.....	72
28	(1) EHEC 感染症.....	72
29	(2) ExPEC 感染症.....	75
30	2. 人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報.....	78
31	(1) EHEC 感染症.....	78
32	(2) ExPEC 感染症.....	80
33	(4) その他の情報.....	83
34	3. その他の知見.....	84
35	VI. 食品健康影響評価.....	88
36	1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方.....	88
37	2. 発生評価について.....	88
38	(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）.....	88
39	(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布.....	88
40	(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）.....	89
41	(4) 発生評価の結果.....	89
42	3. ばく露評価について.....	90

1	(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	90
2	(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	90
3	(3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	91
4	(4) ばく露評価の結果	91
5	4. 影響評価について	92
6	(1) 当該疾病治療における重要度	92
7	(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）	93
8	(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況	
9	等）	95
10	(4) 影響評価の結果	95
11	5. リスクの推定について	96
12	6. 食品健康影響評価について	96
13	VII. その他の考察	96
14	<別紙 用語等略称>	98
15	<参照文献>	100
16		
17		
18		

1 <審議の経緯>

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 3月 14日 関係書類の接受
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
2023年 12月 22日 第 52 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2024年 3月 1日 第 53 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2024年 6月 21日 第 54 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2024年 9月 27日 第 55 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2024年 12月 4日 第 56 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2021年7月1日から)	(<u>2024年7月1日から</u>)
山本 茂貴 (委員長)	<u>山本 茂貴 (委員長)</u>
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)	<u>浅野 哲 (委員長代理 第一順位)</u>
川西 徹 (委員長代理 第二順位)	<u>祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)</u>
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)	<u>頭金 正博 (委員長代理 第三順位)</u>
香西 みどり	<u>小島登貴子</u>
松永 和紀	<u>杉山久仁子</u>
吉田 充	<u>松永 和紀</u>

4

5 <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>

6 (2023年10月1日から)

浅井 鉄夫 (座長*)	佐々木 一昭
菅井 基行 (座長代理*)	富田 治芳
山岸 拓也 (座長代理*)	<u>中村 寛海**</u>
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

* : 2023年11月8日から
** : 2024年4月1日から

7

8 <第 51、52、53、54、55、56 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>

9 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)

10

11

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(静注用))
4 についての医薬品、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
5 年法律第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
6 響評価のうち、「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
7 した影響」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
8 康影響に関する評価指針」(平成16年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」
9 という。)に基づき、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(静注用))である。評価対象動物用医薬品は、牛の飼養過程に
14 において使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「牛由来の畜産食品」が介
15 在する場合とした。

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
19 マ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 II. ハザードの特定に関する知見

30 1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等

31 (1) 名称、化学構造等

32 ① 有効成分

33 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
34 中にホスホマイシン(FOM)として500mg(力価)、1g(力価)、2g(力価)又は4
35 g(力価)が含まれている。(参照2)[[農水報告書](#)]

37 ② 効能・効果

38 有効菌種は *Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica* で、適応症は牛のパ
39 スツレラ性肺炎である。(参照2)[[農水報告書](#)]

41 ③ 用法・用量等

42 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、

1 体重 1 kg 当たり FOM として 10～20 mg(力価)を静脈内に注射する。(参照 2)[農水報
2 告書]

3 4 (2) 開発の経緯等

5 FOM は 1967 年スペインの土壌から分離された *Streptomyces fradiae* の培養によっ
6 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 社によって共同開
7 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産されて
8 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域で用い
9 られてきた。

10 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
11 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
12 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。

13 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
14 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
15 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
16 た。(参照 2) [農水報告書]

17 18 (3) 有効成分である FOM の名称、構造式等

19 ① 一般名

20 和名：ホスホマイシンナトリウム

21 英名：Fosfomycin sodium

22 (参照 2) [農水報告書]

23 24 ② 化学名

25 CAS No. : 26016-99-9

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

27 (参照 2) [農水報告書]

28 29 ③ 分子式

30 $C_3H_5Na_2O_4P$

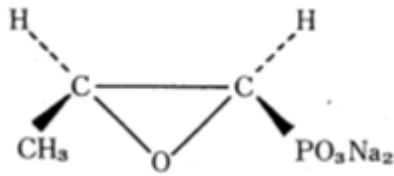
31 (参照 2) [農水報告書]

32 33 ④ 分子量

34 182.02

35 (参照 2) [農水報告書]

1 ⑤ 構造式



2
3 (参照 2) [農水報告書]

4
5 (4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

6 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
7 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
8 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
9 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
10 用医薬品等データベース][PMDA_医療用医薬品情報検索]

11
12 表 1 国内における FOM 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	○	○	

13
14 ① 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

15 FOM はホスホマイシン系抗生物質¹であり、FOM 以外にホスミドマイシン
16 (fosmidmycin)、アラホスファリン (alafosfalin) がある。(参照 5)[Neuman_1984_J
17 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 FOM
18 のみである。

19 FOM は、*Streptomyces fradiae*、*Streptomyces viridochromogenes* 及び *Streptomyces*
20 *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
21 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。FOM は、
22 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
23 の状態で不安定なため、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
24 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]

25
26 ② 関連する系統

27 現時点で FOM 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
28 _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
29 Harb Perspect Med]

30
31

¹ 原著では phosphonic acid antibiotics と記載

1 (5) 使用方法、規制等

2 ① 動物用医薬品の使用方法、規制等

3 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。
4 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
5 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
6 期間等を規定している。

7 FOM 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
8 並びに承認製剤の有効菌種は表2及び表3のとおりである。(参照2、3) **[農水報告書]**
9 **[動薬検_動物用医薬品等データベース]**

10 表2 FOM を有効成分とする牛の製剤の使用手法等

投与 経路	有効菌種等					
	グラム陽性菌	グラム陰性菌				
	ブドウ球菌	パ ス ツ レ ラ	マ ン ヘ ミ ア	大 腸 菌	サル モ ネ ラ	プロ テ ウ ス
経口 ¹⁾	○			○	○	○
注射 ²⁾		○	○			

12 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。また牛の経口
13 投与剤の投与対象に搾乳牛は含まれない。

14 2) 牛の経口投与剤の投与対象に搾乳牛は含まれない。

15 表3 FOM を有効成分とする水産(海水)動物の製剤の使用手法等

投与 経路	有効菌種等	
	グラム陰性菌	
	<u>エドワジェラ</u>	<u>フォトバクテリウム</u>
経口 ¹⁾	○	○

17 1) 経口には水産動物の飼料添加用の散剤がある。

18
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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]**

24 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
25 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
26 告]**

27 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。

- 28 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。

- 1 • 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
2 • 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
3 わたる連続投与はおこなわないこと。
4 • 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。
5 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
6 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
7 な考え方」を公表している。(参照 9) [\[農水省_2013_慎重使用\]](#)

9 (6) 使用状況

10 ① 動物用医薬品販売量

11 国内における FOM の販売量は表 4 及び表 5 のとおりである。(参照 10) [\[動薬検_販
12 売高年報\]](#)

1
2

表 4 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 FOM 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									
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
肉用牛	ホスホマイシンカルシウム水和物 ¹⁾	101.6	83.9	90.3	88.4	84.0	53.9	56.1	69.4	84.0	88.8
	ホスホマイシンナトリウム	42.7	34.3	32.9	38.0	31.8	54.7	55.4	52.3	51.7	52.5
	計	144.3	118.2	123.2	126.4	115.8	108.6	111.5	121.7	135.7	141.3
乳用牛	ホスホマイシンカルシウム水和物 ¹⁾	0	0	0	0	0	35.9	37.5	46.5	56.0	59.2
	ホスホマイシンナトリウム	18.3	14.7	14.1	16.3	13.6	23.5	23.8	22.4	22.2	23.6
	計	18.3	14.7	14.1	16.3	13.6	59.4	61.3	68.9	78.1	82.8
合計	ホスホマイシンカルシウム水和物 ¹⁾	101.6	83.9	90.3	88.4	84	89.8	93.6	115.9	140	148.1
	ホスホマイシンナトリウム	61	49	47	54.3	45.4	78.2	79.2	74.7	73.8 73.9	76.1
	計	162.6	132.9	137.3	142.7	129.4	168	172.8	190.6	213.8 213.9	224.1
動物 ²⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ³⁾ の総計		785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547	843,893	801,659	777,759

- 3 1) 2017 年以前はホスホマイシンカルシウム
4 2) 牛、馬、豚、鶏、蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。
5 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
6 菌性抗生物質を含む。

7
8

1
2
3
4
5
6
7

表 5 水産動物に動物用医薬品として使用される FOM 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									
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
水産動物（海水）	ホスホマイシンカルシウム水和物 ¹⁾	259.0	257.0	159.0	419.0	468.0	629.3	319.1	796.7	157.9	311.9
	計	259.0	257.0	159.0	419.0	468.0	629.3	319.1	796.7	157.9	311.9
	動物 ²⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ³⁾ の総計	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547	843,893	801,659	777,759

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FOM販売量は牛の注射用のみであり、肉用牛が70%、乳用牛が30%であっ~~
2 ~~た。20132012～20222021年のFOMの推定年間販売量では、注射用は牛のみであり合計~~
3 ~~45.4～79.2kgの間で推移しており、この注射用の販売量に対してこのうち肉用牛の注射用~~
4 ~~の占める割合は69.0～70.170.0%（平均69.070.0%）、乳用牛の注射用の占める割合は~~
5 ~~29.930.0～31.030.1%（平均30.130.0%）となっている。経口用のFOM販売量のうち牛に~~
6 ~~ついては合計83.9～148.1kgの間で推移しており、この経口用の販売量に対して2013年~~
7 ~~以降の肉用牛の占める割合は59.9～100.0%（平均77.380.2%）、2018年以降の乳用牛の販~~
8 ~~売量の占める割合は40.0～40.1%（平均40.019.8%）であり、いずれも肉用牛の注射用の~~
9 ~~販売量の占める割合がよりも乳用牛の経口用の販売量の占める割合よりも高くなってい~~
10 ~~る。2013～2022年の牛における推定年間販売量の推移については、注射用は肉用牛及び~~
11 ~~乳用牛ともにやや増加傾向であったが2018年以降は横ばいであり、一方経口用は増加傾~~
12 ~~向で、このうち肉用牛では横ばいであるが乳用牛では2018年の販売開始以降増加傾向で~~
13 ~~ある。なお、水産動物は経口用のみ販売されており、157.9～796.7kgの間で推移している~~
14 ~~が、全体として増加傾向がみられ2015年と2019年は販売量が大きく減少しているが、~~
15 ~~2012年以降は年々増加傾向にある。~~

17 2. FOMの海外における評価状況等

18 (1) 世界保健機関（WHO）

19 WHOの「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、FOMの重要性を
20 「Highest priority Critically important antimicrobials」としており、その概要は以
21 下のとおりである。（参照11）[AGISAR_2023]

22 FOM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つとなっ
23 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~~尿路感染症の
24 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菌目細菌に
25 による感染症の治療薬としても使用される。また、経口投与剤及び静脈注射剤はAWaRe
26 分類²において、それぞれ「Watch」及び「Reserve」に分類されており、食用動物か
27 らホスホマイシン耐性遺伝子をプラスミド上に保有する大腸菌の出現が報告されて
28 いる。~~国によっては、FOMの食料生産動物への使用量は多く、人以外の感染源から~~
29 ~~耐性菌や耐性遺伝子が伝播することが懸念される。~~

31 (2) 米国

32 米国食品医薬品庁（FDA）は、人医療における抗P菌性物質の重要度ランク付けに
33 おいて、FOMをランク付けの対象としていなかった。（参照12）[FDA_2003]しかし
34 ながら、2020年のコンセプトペーパーにおいて、FOMは人の重篤な細菌感染症の唯

² 人医療における抗菌薬の適正使用を推進するため、WHOが推奨する分類法。抗菌薬を「Access」（一般的な感染症の第一選択薬、又は第二選択薬として用いられる耐性化の懸念の少ない抗菌薬で、全ての国が高品質かつ手頃な価格で、広く利用出来るようにすべき抗菌薬。）、「Watch」（耐性化が懸念されるため、限られた疾患や適応にのみ使用すべき抗菌薬。）、「Reserve」（他の手段が使用できなくなった時に最後の手段として使用すべき抗菌薬。）、「非推奨」（WHOで臨床上の使用を推奨していない抗菌薬。）の4つに分類している。

1 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 1 番上である
2 「Critically important」としており、多剤耐性グラム陰性菌による重篤な感染症の限
3 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 FOM 製剤は承
4 認されていない。(参照 13) [FDA_2020]

6 (3) 欧州

7 2014 年に公表された Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group (AMEG) によ
8 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
9 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」
10 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
11 おり、FOM 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菌性物質
12 にランク付けされている。(参照 14) [EMA_2014]

13 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
14 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
15 した。

16 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
17 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
18 けを精緻化させた。FOM は、カテゴリー A、すなわち 2014 年に公表されたランク付
19 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、人用には承
20 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]

21 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
22 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
23 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。FOM は当該規則に基づ
24 き指定されている。(参照 186) [農水省 HP]

26 (4) 豪州

27 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG) は、豪州
28 における人用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、FOM はその重要度を 3 段階
29 評価の 1 番上である「High」としている。(参照 16) [ASTAG_2015]

30 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
31 質の重要度ランク付けを 2018 年に公表しており、FOM はその重要度を 3 段階評価
32 の 1 番上である「High」としている。

33 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
34 るとしている。FOM 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
35 ている。豪州では、動物に使用される FOM 製剤は登録されていない。(参照 17)
36 [ASTAG_2018]

38 3. 対象家畜における FOM の薬物動態

39 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
40 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

1 中 FOM の消失半減期は 1.8 時間であった。

2 また、投与 24 時間後までの尿及び糞中の FOM の排泄量を測定し、累積排泄率を算
3 出した。結果を表 6 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
4 中へ FOM 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
5 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
6 れる。(参照 2) [農水報告書]

7
8 表 6 動物用ホスミシン S 単回静脈内投与における糞尿中の FOM 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

9
10 また、牛 (ホルスタイン種、3~4 ヲ月齡、雌 3 頭) にホスホマイシンナトリウムを有
11 効成分とする動物用ホスミシン S (静注用) を静脈内投与 (20 mg(力価)/kg) し、1 時
12 間後の各種組織における FOM の平均濃度を計測した。結果を表 7 に示す。FOM の濃
13 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
14 照 2) [農水報告書]

15
16 表 7 動物用ホスミシン S 単回静脈内ホスミシン S (静注用) 投与 1 時間後の
17 組織中平均 FOM 濃度 (μg(力価)/g)

	FOM 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

18
19 牛 (ホルスタイン種、5~7 歳齡、雌 3 頭/群) に、1 日 1 回朝の搾乳後、ホスホマイ
20 シ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
21 mg(力価)/kg 体重/日) し、FOM の乳汁及び血~~や~~あ漿中濃度を経時的に測定した。(検出
22 限界 (LOD) : 0.05 μg(力価)/g)

23 結果を表 8 及び表 9 に示す。

24 乳汁中の FOM 濃度は、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、最終投与 11 時間後に平
25 均 0.16 μg(力価)/g であったが、最終投与 24 時間後には LOD 未滿となった。60mg(力
26 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 μ

1 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) [\[農水報告](#)
 2 [書\]](#)

3
 4 表 8 [動物用ホスミシン S 3 日間連続静脈内投与における](#)乳汁中平均 FOM 濃度
 5 (μg(力価)/g)

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

6 ¹⁾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

7 ²⁾LOD未満が2時点続いたため、分析を省略

8
 9 血漿中 FOM 濃度は、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、初回投与 5 分後に C_{max} (平
 10 均 86 μg(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、初回投与
 11 24 時間後には全例が LOD 未満となった。60 mg(力価)/kg 体重/日投与群でも初回投与
 12 5 分後に C_{max} (平均 212 μg(力価)/g) を示し、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群とほぼ同
 13 様に減衰したが、初回投与 24 時間後にも低濃度 (平均 0.21 μg(力価)/g) 検出された。
 14 (参照 2) [\[農水報告書\]](#)

15
 16 表 9 [動物用ホスミシン S 3 日間連続静脈内投与における](#)後の血漿中平均 FOM 濃度
 17 (μg(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

18
 19 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を
 20 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) し、
 21 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 μg/g 又は μg/mL)
 22 結果を表 10、[表 11](#) 及び [表 12](#) に示した。

23 60 mg(力価)/kg 体重投与群では、投与 4 時間後に C_{max} (8.0 及び 5.3 μg/mL) が認め
 24 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 体重投与群で
 25 は、比較的高い C_{max} (12.7 及び 14.1 μg/mL) が投与 6 及び 2 時間後に見られ、投与 48
 26 時間後に LOQ 未満となった。

27 いずれの投与例でも試験期間を通して FOM の濃度は、筋肉及び脂肪において LOQ
 28 未満であった。組織中の FOM の濃度は、投与 10 時間後の腎臓で最も高く、60 及び 120
 29 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ 10.2、16.1 μg/g 及び 30.0、34.1 μg/g が認められ、
 30 それぞれ投与 48 及び 72 時間後に全例が LOQ 未満となった。(参照 6) [\[食安委_2010_動](#)
 31 [物用医薬品ホスホマイシン評価書\]](#)

表 10 ホスホマイシンカルシウム の単回強制経口投与における
血清中 FOM 濃度推移

($\mu\text{g/mL}$)

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 11 ホスホマイシンカルシウムの 単回強制経口投与における
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 ($\mu\text{g/mL}$)	T1/2 (h)	AUC ($\mu\text{g/mL}$) · 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 12 ホスホマイシンカルシウムの単回強制経口投与における
組織中 FOM 濃度推移

($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)

投与量 (mg(力 価)/kg 体重)	投与後時 間 (h)	10		24		48		72	
		個体番号 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	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<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

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(FOM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。(LOQ: 0.5 µg/g)

結果を表13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13 ホスホマイシンカルシウムの経口投与における
消化管内容物中 FOM 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

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

FOM は、細胞質膜のヘキソース-6-リン酸トランスポーター (hexose-b

1 [phosphatetransporter \(UhpT\)](#)) 又はグリセロール-3-リン酸トランスポーター [\(L-α-](#)
2 [glycerophosphate transporter \(GlpT\)](#)) によって菌体内に取込まれる。~~前者は G-6-~~
3 [P \(glucose-6-phosphate\)](#)) により誘導され、~~後者は G-6-P による誘導を必要とせず、~~
4 [恒常的に機能する。](#) 細胞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
5 とにより抗菌作用を示す。菌体内で FOM は Uridinediphosphate (UDP) -*N*-
6 acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) に非可逆的に結合し、酵素活性
7 を不活化する。その結果、UDP-*N*acetylglucosamine と phosphoenolpyruvate (PEP)
8 の結合による UDP-*N*acetylmuramic acid (ペプチドグリカン前駆体) の合成が妨げ
9 られ、UDP-*N*acetylmuramic acid の欠乏によって細菌菌体は溶解し死滅する。

10 FOM 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す。(参照
11 2、18) [\[農水報告書\] \[Wangchinda_2022_J Med Microbiol\]](#)

12 13 (2) 抗菌スペクトル

14 グラム陽性菌では、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Staphylococcus*
15 *aureus*、*Staphylococcus epidermidis* や *Streptococcus pneumoniae* は感受性を示す。
16 *Listeria* 属では菌種間で感受性に違いがあり、*Listeria monocytogenes* 及び *Listeria*
17 *innocua* は耐性、*Listeria ivanovii* は感受性を示す。また、*Staphylococcus capitis*、
18 *Staphylococcus saprophyticus* 及び *Mycobacterium tuberculosis* は耐性を示す。(参
19 照 19、20) [\[Aghamali_2019_J Med Microbiol\]](#) [\[Luque-Sastre_2018_Microbiol](#)
20 [Spectr\]](#)

21 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
22 内細菌 [目細菌](#) 及び [Haemophilus influenzae](#) に対して良好な有効性を示す。しかしな
23 がら、これらの細菌のうち一部の株では MIC 64 µg/mL に達する株も認められる。ま
24 た、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter* spp. や *Morganella morganii* といった腸内細
25 菌 [目細菌](#) は、16~64 µg/mL の範囲でやや高い MIC を示す。*Pseudomonas aeruginosa*
26 や *Acinetobacter baumannii* も同様に、16~64 µg/mL の範囲で MIC を示す。また、
27 FOM は *Aeromonas hydrophilas*、*Campylobacter jejuni* や *Yersinia enterocolitica*
28 にも効果を示す。一方、*Bordetella*、*Legionella*、*Pasteurella* や *Vibrio* 属に対して
29 は、中程度の感性を示す。*Burkholderia cepacia*、*Stenotrophomonas maltophilia* や
30 一部の *Acinetobacter* 属に対しては、非感性を示す [\(表 14\)](#)。 [\(参照 21\) \[Ruiz](#)
31 [Ramos 2019 Rev Esp Quimioter\]](#)

32 FOM は、グラム陰性菌のバイオフィルムがあっても作用点に到達するため、
33 単剤及び併用使用、両方で著効を示す。(参照 21) [\[Ruiz Ramos_2019_Rev Esp](#)
34 [Quimioter\]](#)

35 *Mycobacterium tuberculosis*、*Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia* spp. 及び *Vibrio*
36 *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、
37 *Pseudomonas aeruginosa* 及び *Pseudomonas putida* はペプチドグリカン合成の代替
38 経路を有するため FOM 感受性が低い。(参照 22、23) [\[Falagas_2019_Int J Antimicrob](#)
39 [Agents\] \[Jiang_2011_Biochemistry\]](#)

40 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 FOM の MIC を ~~表 14~~

1 表 15 及び表 16 に示す。(参照 2、[21](#)、[24](#)、[270](#)) [農水報告書] [Ruiz Ramos_2019_Rev
 2 Esp Quimioter] [宮内_1975_Jpn J Antibiot] [食安委_動物用抗菌性物質の微生物学的
 3 影響調査]

4
 5 表 14 FOM ~~のに対する~~ グラム陰性菌における抗菌スペクトルの MIC

分類	菌種
高度の感性 (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.	
作用せず非感性 (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.

6
 7 表 15 FOM 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
0.10	<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	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 16 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

1 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

2 評価対象動物用医薬品は、牛呼吸器病原菌である *Mannheimia haemolytica* 及
3 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
4 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 FOM の MIC を表 17
5 に示した。(参照 2) [農水報告書]

6
7 表 17 国内における病牛由来分離株に対する FOM の MIC

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

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

10 0.39 µg/mL

11
12 また、その他の国内における病畜由来株の FOM に対する MIC を表 18 に示した。

13 1991~2010 年に国内で呼吸器病の牛から分離された *Mannheimia haemolytica*
14 358 株の FOM に対する MIC の範囲は ≤0.125~32 µg/mL、MIC₅₀ は 0.25 µg/mL、
15 MIC₉₀ 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
16 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
17 *Mannheimia haemolytica* 16 株は全て FOM 感受性であった。(参照 26) [佐野_2019_
18 山口獣医学雑誌]

19 *Mannheimia haemolytica* 及び *Pasteurella multocida* と同じく牛呼吸器病の原因
20 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
21 ~2017 年分離) では、FOM に対する MIC の範囲は 1~256 µg/mL、MIC₅₀ は 32
22 µg/mL、MIC₉₀ は 64 µg/mL であった。(参照 27) [Ueno_2022_Front Vet Sci]

23
24 表 18 国内における病牛由来株の FOM に対する MIC

菌種	分離年	株数	MIC (µg/mL)			耐性株数	耐性率 ¹⁾ (%)	参照
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀			
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1991-2010	358	≤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_20 22_Front Vet Sci]

¹⁾BP の設定根拠の記載なし

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

① 国内

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)³、カンピロバクター及びサルモネラがある。

これらの細菌に対する FOM の MIC を表 19 に示したが、~~JVARM では、FOM を調査対象としておらず、報告数は限られている。~~

表 19 国内における健康牛及び病牛分離株に対する FOM の MIC

菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			耐性率 (%)	参照
				範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>Escherichia coli</i> (STEC) O157	2007-2008	健康牛 (肉用)	241	2-128	4	16	0	(参照 28) [Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis]
			11	2->128	64	128	9.1	
<i>Escherichia coli</i> ¹⁾	2017	健康牛 (肉用)	73	0.5-32	1	4	0	(参照 195) [農水省_2024_FOM 感受性試験成績 (令和6年3月) (未公表)]
	2020		73	0.5-64	1	4	0	
	2021		73	0.5-256	1	4	1.4	
	2022		73	0.5-32	1	4	0	
<i>Escherichia coli</i> ¹⁾	2021	病牛	37	0.5->512	1	4	2.7	
	2022		36	0.5->512	1	>512	11.1	
<i>Salmonella</i> spp. ¹⁾	2021	病牛	37	≥0.25-2	0.5	0.5	0	
	2022		37	≥0.25-512	0.5	1	2.7	

³ 本評価書では、腸管出血性大腸菌 (EHEC) を主たる表記として用いるが、参照した文献に従って志賀毒素産生大腸菌 (STEC) またはベロ毒素産生大腸菌 (VTEC) と表記する場合がある。

1 BP : 256 µg/mL (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI)

2 1) JVARM に由来する株

3

4 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 FOM 耐性率につ
5 いて、表 20 に示す。

6 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
7 家畜（牛、豚及び鶏）の糞便から分離された大腸菌 179 株中 FOM 耐性株は 8 株（4.5%）
8 であった。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
9 されている。（参照 30）[廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]

10 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
11 痢症以外の疾病（流産・敗血症等）から分離された大腸菌 26 株の FOM 耐性率は 20%
12 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 FOM 耐性率は 8%、
13 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]

14 1998～2017 年に国内で分離された牛由来 *Sallmonella* Typhimurium 154 株のう
15 ち、2016 年に健康牛から分離された単相変異株 1 株が FOM 耐性を示したことが報
16 告されている。当該株の薬剤耐性プラスミド上には FOM 耐性遺伝子は検出されな
17 かった。（参照 40）[Arai_2021_Front Microbiol]

18 国内の搾乳牛初乳由来 *Listeria monocytogenes* 48 株の MIC の範囲は >128 µg/mL
19 であり、*Listeria monocytogenes* は自然耐性であると考えられたと報告されている。
20 （参照 41）[Hasegawa_2013_J Food Prot]

21

22

表 20 国内における健康牛及び病牛分離株の FOM 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 ¹⁾	(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）	— ²⁾	7.3 ²⁾	(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	20.0 ⁴⁾	(参照 31) [宮根_2021_家畜感染症学会誌]
		病牛（下痢症以外）	26	0 ⁴⁾	
2001-2003	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛（糞便）	7	0 ⁵⁾	(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]
<u>2012-2013</u>			7	0 ⁵⁾	
<u>2017-2018</u>	<u><i>Escherichia coli</i> (EHEC)</u>	<u>牛（直腸便）</u>	<u>39</u>	<u>2.6⁸⁾</u>	

2018-2019			61	1.6⁸⁾	(参照 267)[阿部 2019 福岡市保環 研報]
1996- 2009	毒素原性大腸菌 STEC	病牛(下痢症) 病牛 (下痢症)	14 4	0 ⁹⁾ 0 ⁹⁾	(参照 33) [又吉 _2010_日獣会誌]
2004- 2006	<i>Escherichia coli</i> (O157) <i>Escherichia coli</i> (O26)	牛	92 22	0 ⁷⁾ 0 ⁷⁾	(参照 34) [重茂 _2009_獣医畜産新 報]
2014	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛 (直腸便及び体表)	10	0 ¹⁾	(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 ¹⁾	(参照 36) [麻生嶋 _2012_日食微誌]
1976- 2005	<i>Salmonella</i> Dublin	病牛	168	0 ⁹⁾	(参照 37) [Akiba_2007_JAC]
2001- 2010	<i>Salmonella</i> Typhimurium	病牛	12	0 ¹⁾	(参照 177) [Ido_2014_PLoS One]
2003- 2008	<i>Salmonella</i> Typhimurium	病牛	10	0 ⁹⁾	(参照 38) [Ido_2011_JVMS]
1998- 2017	<i>Sallmonella</i> Typhimurium	病牛	154	0.6 ¹⁾	(参照 40) [Arai_2021_Front Microbiol]
不明	<i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i>	牛 (搾乳牛初乳)	48	100 ¹⁰⁾	(参照 41) [Hasegawa_2013_J Food Prot]

- 1 1) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定に関する記載な
 2 し。
 3 2) 牛由来株の菌株数不明
 4 3) BP $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ ~~これ以外の BP については詳細不明。~~
 5 4) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI の基準に
 6 より判定。
 7 5) ドライブプレート（栄研化学）を用いて感受性試験を実施。判定に関する記載なし。
 8 6) SN ディスク（日水製薬）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI の基準により判定。
 9 7) 一濃度ディスク法により感受性試験を実施。詳細不明。
 10 8) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-
 11 S25, 2015) の基準により判定。
 12 9) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定はメーカーの説明
 13 書により判定。
 14 10) CLSI による微量液体希釈法を用いて感受性試験を実施。全株 MIC $>128 \mu\text{g/mL}$ 。

16 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 FOM 耐性率及び
 17 MIC について、表 21 及び表 22 に示す。

19 表 21 国内における牛由来畜産物から分離された株の FOM 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 ¹⁾	(参照 178) [佐藤_2018_日食 微誌]
2015- 2017	<i>Escherichia coli</i>	市販牛肉	83	0 ²⁾	(参照 179) [西野_2019_食衛 誌]
2004- 2006	<i>Salmonella</i> spp.	市販牛肉	1	0 ³⁾	(参照 180) [Hiroi_2012_J Food Prot]
2009- 2017	<i>Salmonella</i> spp.	市販牛肉	6	0 ⁴⁾	(参照 181) [下島_2020_食衛 誌]
2015	<i>Salmonella</i> spp.(non- typhoidal)	食品由来	156	0 ²⁾	(参照 182) [ワンヘルス PF]
2016			110	0.9 ²⁾	
2017			86	1.2 ²⁾	
2018			108	0 ²⁾	
2019			126	0 ²⁾	
2020			129	0 ²⁾	

- 1 1) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI（M45-
 2 A2, 2010）により判定。
 3 2) センシ・ディスク（日本ベクトン・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
 4 の判定基準により実施。
 5 3) $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ （詳細不明）
 6 4) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI（M100-
 7 S25, 2015）により判定。

8
 9

表 22 国内における牛由来畜産物から分離された株の FOM に対する MIC

調査年	菌種	由来	菌株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			参照
				範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
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. <u>(バンコマイシン</u> <u>VCM耐性)</u>	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]

10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22

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 FOM 感
 性であった。また、2009~2011 年に米国で大腸菌 O157 高排菌牛⁴から分離された大
 腸菌 O157:H7 53 株は全て FOM 感性であった。（参照 42、43）
 [Srinivasan_2007_Mcirob Drug Resist] [Mir_2020_Int J Microbiol]

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
 FOM 耐性大腸菌が分離されている。（参照 44）[Ho_2013_J Appl Microbiol]

5. FOM に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

FOM 耐性に関与する遺伝子を表 23 及び表 24 に示した。（参照 8、18、19、22、
 45-48）

⁴ 参照文献において、糞便中に 104 CFU/g より多く大腸菌 O157 を排菌する牛を「高排菌牛」と定義してい
 る。

1 (1) 内在性の耐性機序 (自然耐性)

2 ① MurA の修飾

3 FOM の標的酵素 MurA の活性部位である 151 位 (大腸菌の MurA の場合) のシス
4 テイン残基のアスパラギン残基への置換によって FOM 耐性が付与される。このよう
5 なアミノ酸残基の置換が *Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia* spp.や *Mycobacterium*
6 *tuberculosis* に認められる。(参照 23、49、50)

7 [Jiang_2011_Biochemistry][McCoy_2003_J Bacteriol] [De
8 Smet_1999_Microbiology]

9
10 ② ペプチドグリカン合成経路の変更

11 *Acinetobacter baumannii* 及び *Pseudomonas* spp.の MurA が関与しないペプチド
12 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
13 は *ampD* 及び *anmK*、*Pseudomonas* spp.では *amgK*、*anmK*、*murP* 及び *murU* の
14 欠失変異によって FOM の MIC が低下することから、これらの酵素遺伝子が内在性
15 の FOM 耐性機序に関与すると考えられている。(参照 51-55)

16 [Gil-Marques_2018_JAC] [Borisova_2014_Microb Drug Resist]
17 [Borisova_2017_mBio] [Fumeaux_2017_mBio] [Gisin_2013_Nat Chem Biol]

18
19 (2) FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序

20 FOM に対する耐性は主に以下の機序によって生じる。

21 ①FOM の菌体内への透過性の低下

22 ②FOM 標的酵素の修飾

23 ③FOM の修飾・不活化

24 (参照 19)[Aghamali_2019_J Med Microbiol] (参照 45) [Castaneda-
25 Garcia_2013_Antibiotics] (参照 46) [Diez-Aguilar_2019_Rev Esp Quimioter] (参照
26 22) [Falagas_2019_Int J Antimicrob Agents] (参照 8) [Silver_2017_Cold Spring
27 Harb Perspect Med] (参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol] (参照 47)
28 [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] (参照 48)
29 [Zurfluh_2020_Microbiologyopen]

30
31 ① FOM の菌体内への透過性の低下

32 a. トランスポーター構造遺伝子の変異

33 大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、輸送系の構造タンパク質 (トランスポ
34 ーター) 遺伝子 (*glpT* 及び *uhpT*) の点変異によって細胞膜での FOM の取り込
35 みが低下する。*glpT* にの変異が生じた場合でもの時、*uhpT* がは G-6-P の存在下
36 で誘導され FOM が取り込まれるため。FOM 感性となるが、感受性は *glpT* と
37 *uhpT* 両再変異の場合はにより FOM 耐性となる。FOM 輸送系の変異はブドウ
38 球菌、大腸菌、及びエンテロバクターで 10^{-6} ~ 10^{-7} 、*Klebsiella* 属菌及び *Serratia*
39 属菌ではそれ以上の頻度でおこる。点変異により FOM の菌体内への取り込は感
40 受性菌の 1/10 となる。(参照 57、87-89、1879) [Kadner_1973_J Bacteriol]

1 [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Xu_2017_FM] [Chen_2022_JAC]
2 [Bergogone_2005_ASM] また、*Pseudomonas aeruginosa* においても GlpT の変
3 異が FOM 耐性に関与することが知られている。(参照 90) [Castaneda-
4 Garcia_2009_J Bacteriol]

6 b. その他

- 7 • トランスポーター転写調節遺伝子の変異

8 大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、トランスポーター遺伝子 *uhpT* の転
9 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
10 低下し、FOM の取り込みが低下する。(参照 57、89、91-93) [Island_1993_I
11 Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM]
12 [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]

- 13 • *cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異

14 FOM 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
15 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
16 変異によって cAMP レベルが低下すると、FOM の取り込みが低下する。(参照
17 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC]
18 [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

- 19 • *abrp* 遺伝子の変異

20 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
21 しており、遺伝子の変異によって *Acinetobacter baumannii* のテトラサイクリ
22 ン、クロラムフェニコール及び FOM 感受性の低下が認められる。(参照 56)
23 [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]

25 ② FOM 標的酵素の修飾

26 *murA* 遺伝子の点変異によって MurA の FOM 親和性が低下する。また、*murA* 遺
27 伝子の過発現によって FOM 耐性の上昇が認められる。(参照 80-83)
28 [Venkateswaran_1972_J Bacteriol] [Kim_1996_Biochemistry] [Takahata_2010_Int
29 J Antimicrob Agents] [Couce_2012_AAC] [Horii_1999_AAC]

31 ③ FOM の修飾・不活化

32 主な FOM 修飾酵素として、3 種類の金属酵素 (FosA、FosB 及び FosX) と 2 種類
33 のリン酸化酵素 (FomA 及び FomB) がある。

34 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
35 り、いずれも FOM 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、
36 FOM 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+} 及び K^+
37 存在下でグルタチオンを FOM のエポキシドに転移させる。FosB はバシリチオール
38 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 FOM のエポキシドに転移
39 させる。FosX は加水分解酵素であり、FosX は Mn^{2+} の存在下で、FOM の 1 位の炭
40 素を求核置換してエポキシドを開環 (加水分解) させることにより、FOM を不活性

1 ~~化する。ホスホマイシンに水を付加し、エポキシドを加水分解する。~~FomA 及び FomB
2 は FOM をリン酸化して、MurA との親和性を低下させることにより、FOM を不活
3 性化する。FosC もリン酸化酵素である。リン酸化酵素は、主に、FOM 生産菌が保有
4 している。(参照 19、45、57) [Aghamali_2019_J Med Microbiol] [Castaneda-
5 Garcia_2013_Antibiotics] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

6 *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella variicola*, *Kluyvera*
7 *georgiana* や *Leclercia adecarboxylata* では *fosA* が染色体上に保有されてお
8 り、広範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)

9 [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] *Bacillus* spp. 及び *Staphylococcus aureus* では染
10 色体性の *fosB* 保有が認められる。(参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] *Listeria*
11 *monocytogenes* 及び *Listeria innocua* では染色体性の *fosX* が FOM 自然耐性の付与
12 に関与しており、*fosX* は *Clostridium botulinum*、*Enterococcus faecium*、
13 *Brucella melitensis* のゲノム上にも検出される。(参照 45、59-66)

14 [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc][Castaneda-
15 Garcia_2013_Antibiotics][Fillgrove_2007_Biochemistry][Ramadan_2023_Front
16 Microbiol][Scortti_2018_PLoS Genet][Wilson_2018_Genes][Xin_2022_Front
17 Microbiol] [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Zhang_2022_Food Res Int]

18 表 24 に示したとおり、FOM 修飾酵素遺伝子である *fosA*、*fosB*、*fosC2*、*fosD*、
19 *fosE*、*fosF*、*fosG*、*fosH*、*fosI*、*fosK*、*fosL*、*fosX^{CC}* 及び *fosY* はプラスミドやトラン
20 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
21 *fosX* を、染色体上に保有する株もある。

22 なお、*fosC* の *Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae* からの検出頻度は数%
23 程度(参照 84、85) [Kashefieh_2021_J Trop Med] [Leite_2021_Infect Genet Evol]、
24 *fosX* の検出頻度は *Acinetobacter baumannii* では 10 数%程度、*Escherichia coli* 及び
25 *Klebsiella pneumoniae* では数%程度と低い(参照 84、86) [Kashefieh_2021_J Trop
26 Med] [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] ことから一部の株がこれら
27 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。

28 これらの3種の主要な獲得耐性の中で、①のうち(a)トランスポーター構造遺伝子の
29 変異株は FOM 単独使用時に使用開始初期に選択され、臨床において大腸菌等におい
30 て高分離頻度で認められの高い耐性である。(参照 22, 48, 189) ②の *murA* 遺伝子
31 の変異による耐性は臨床において比較的分離頻度は低い。③の FOM 修飾不活化酵素
32 (*FosA*、*FosC*、*FosB*、*FosX* 等) は腸内細菌目細菌等において主要な FOM 耐性
33 機構である。(参照 22, 48, 189)

34 ④ 薬剤排出トランスポーターポンプによる FOM の菌体外への排出

35 *Staphylococcus aureus* では、染色体上にコードされた major facilitator
36 superfamily 排出トランスポーター Tet38 の基質の一つとして FOM が含まれる。
37 *Acinetobacter baumannii* の FOM 耐性には薬剤排出トランスポーター AbaF が関与
38 する。大腸菌では、銅輸送 (CusCFBA) 及び多剤輸送 (MdtABC-TolC) の resistance-
39 nodulation-cell division (RND) 排出系が FOM 耐性を付与することが知られている。
40

1 (参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]なお、上記の薬剤排出トランスポー
 2 ターは FOM の他に以下の薬剤等を基質とすることが報告されている。
 3

- Staphylococcus aureus* Tet38 : テトラサイクリン及びパルミトール酸
 palmitoleic acid(参照 67) [Truong-
 Bolduc_2018_AAC]
- Acinetobacter baumannii* AbaF : 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、ナリジクス酸、カナマイシン、クリ
 ンダアイシン、エチジウムブロミド(参照 68)
 [Sharma_2017_J Antimicrob Chemother]
- 大腸菌 MdtABCD-TolC : ノボビオシン、デオシキコレート、コレート、タ
 ウロコレート、ドデシル硫酸ナトリウム (参照
 69) [Nagakubo_2002_J Bacteriol]
- 大腸菌 CusCFBA : 銅、銀 (参照 70) [Delmar_2014_Annu Rev
 Biophys]

4
 5

表 23 FOM 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
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 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	<i>Enterobacterales</i> (参照 71) [Ito_2017_mBio] <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella variicola</i> <i>Kluyvera georgiana</i>

			<i>Leclereia adecarboxylata</i> (参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] <i>Pseudomonas</i> spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio] <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 hoemacchei</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 oxytoea</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 maltophila</i> <i>Streptococcus suis</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosB*</i>	Chr	<i>Bacillus anthracis</i> (参照 58)

			<p>[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 pseudointermedius</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)</p>

			<p>[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> <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]</p>
	<i>fomA</i> <i>fomB</i> <i>fosC</i>	Chr	<p><i>Streptomyces</i> spp.(参照 77) [Kobayashi_2000_AAC] <i>Pseudomonas syringae</i>(参照 78) [Garcia_1995_AAC]</p>
FOM 排出 充進	<i>abaF</i>	Chr	<p><i>Acinetobacter baumannii</i>(参照 68) [Sharma_2017_JAC]</p>
	<i>eusCFBA</i> <i>mdtABC-tolC</i>	Chr	<p><i>Escherichia coli</i>(参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]</p>
	<i>tet38</i>	Chr	<p><i>Staphylococcus aureus</i>(参照 67、79) [Truong-Boldue_2018_AAC] [Xu_2020_Front Microbiol]</p>

1 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

表 24 FOM 耐性に関する獲得性遺伝子

耐性機序	遺伝子	局在	細菌
------	-----	----	----

		性	
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>abrp</i>	<u>Chr</u>	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 56) [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]
	<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 (hptA)</i> <i>uhpBC(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]
FOM 不活化	<i>fosA*</i>	Chr/ P/Tn/ IS/IC E/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] [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] [Jing_2022_Microbiol Spectr] <i>Proteus mirabilis</i> (参照 99、100) [Lei_2018_AAC][Lei_2020_JAC]

		<p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Klebsiella variicola</i></p> <p><i>Kluyvera georgiana</i></p> <p><i>Leclercia adecarboxylata</i>(参照 48)</p> <p>[Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen]</p> <p><i>Pseudomonas</i> spp. (参照 71)</p> <p>[Ito_2017_mBio]</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 maltophilia</i> <i>Streptococcus suis</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]</p>
	<i>fosB</i> *	<p><u>Chr/</u> P/Tn/ IS</p>	<p><u><i>Bacillus anthracis</i></u>(参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <u><i>Bacillus cereus</i></u>(参照 58、73) [Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front Microbiol] <u><i>Bacillus subtilis</i></u>(参照 74) [Cao_2001_J Bacteriol] <u><i>Bacillus spp.</i></u> (参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <i>Enterococcus spp.</i> (参照 58、102、103) [Xu_2013_PLoS One] [Song_2019_Front Microbiol] [Wiltsie_2022_Protein Sci] <i>Staphylococcus spp.</i> (参照 58、<u>75</u>、104-106) [Schwarz_2018_Microbiol Spectr] [Thompson_2014_Biochemistry] [Song_2019_Front Microbiol] [Fu_2016_PLoS One] [Aiezza_2023_JAC] <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Salmonella enterica</i>(参照 107) [Jibril_2023_Poult Sci] <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></p>

			<i>Pseudomonas putida</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosC</i>	—		<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol]
<i>fosC2</i>	P/Tn/ Int		<i>Aeromonas hydrophila</i> (参照 108) [Ortiz de la Rosa_2022_AAC] <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> (参照 47) [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 84) [Kashefieh_2021_J Trop Med] <i>Providencia</i> spp. (参照 109) [Guan_2022_Infect Drug Resist] <i>Providencia huaxinensis</i> (参照 108) [Ortiz de la Rosa_2022_AAC] <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosD</i>	P		<i>Staphylococcus</i> spp. (参照 110-112) [Liu_2017_AAC] [He_2014_Int J Med Microbiol] [Nakaminami_2008_Plasmid] <i>Clostridium botulinum</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosE</i>	Int		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113) [Zheng_2022_AAC] <i>Citrobacter freundii</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas putida</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]

<i>fosF</i>	Int	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113、 114) [Yatsuyanagi_2005_AAC] [Zheng_2022_AAC] <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosG</i>	Int	<i>Acromobacter denitrificans</i> (参照 115) [Kieffer_2020_AAC] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosH</i>	Int	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113) [Zheng_2022_AAC]
<i>fosI</i>	P/Int	<i>Mycobacterium abscessus</i> (参照 115、 116) [Pelegriano_2016_AAC] [Kieffer_2020_AAC] <i>Enterobacter roggenkampii</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Providencia alcalifaciens</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosK</i>	Int	<i>Acinetobacter sol</i> (参照 117) [Kitanaka_2014_AAC]
<i>fosL</i>	P	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 118) [Kieffer_2020_AAC] <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosM*</i>	<u>Chr/</u> P/Int	<u><i>Bacillus spp.</i></u> <u><i>Gracillibacillus timonensis</i>(参照 76)</u> [Khabthani_2021_AAC] <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>	<u>Chr</u> =	<u><i>Brucella melitensis</i>(参照 45、 59)</u> [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc] <u><i>Clostridium botulinum</i>(参照 45)</u> [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics]

			<p><u><i>Enterococcus faecium</i></u>(参照 64、 65) [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Xin_2022_Front Microbiol] <u><i>Listeria monocytogenes</i></u>(参照 60) [Fillgrove_2007_Biochemistry] <u><i>Listeria innocua</i></u>(参照 61) [Ramadan_2023_Front Microbiol] <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]</p>
	<i>fosX^{CC}</i>	GI (M DRG I)	<p><i>Campylobacter coli</i>(参照 120) [Wang_2015_JAC] <i>Enterococcus faecium</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]</p>
	<i>fosY</i>	GI	<p><i>Staphylococcus aureus</i>(参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect] <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]</p>

	<u>fomA</u> <u>fomB</u> <u>fosC</u>	<u>Chr</u>	<u>Streptomyces spp.</u> (参照 77) [Kobayashi_2000_AAC] <u>Pseudomonas syringae</u> (参照 78) [Garcia_1995_AAC]
膜透過性の低下	<u>glpT</u> <u>uhpT</u>	<u>Chr</u>	<u>Escherichia coli</u> (参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] <u>Pseudomonas aeruginosa</u> (参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] <u>Staphylococcus aureus</u> (参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]
	<u>uhpA (hptA)</u> <u>uhpBC(hptRS)</u>	<u>Chr</u>	<u>Escherichia coli</u> (参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] <u>Staphylococcus aureus</u> (参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]
	<u>cyaA</u> <u>pstI</u>	<u>Chr</u>	<u>Escherichia coli</u> (参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]
<u>FOM 排出亢進</u>	<u>abaF</u>	<u>Chr</u>	<u>Acinetobacter baumannii</u> (参照 68) [Sharma_2017_JAC]
	<u>cusCFBA</u> <u>mdtABC-tolC</u>	<u>Chr</u>	<u>Escherichia coli</u> (参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]
	<u>tet38</u>	<u>Chr</u>	<u>Staphylococcus aureus</u> (参照 67、79) [Truong-Bolduc_2018_AAC] [Xu_2020_Front Microbiol]

- 1 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 ICE : Integrative Conjugative
2 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/)
6

1 (3) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

2 FOM 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リカン合成
3 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、多くの細菌種に認めら
4 れ、FOM は広い抗菌スペクトラムを示す。(参照 46) [Diez-Aguliar_2019_Rev Esp
5 Quimioter]

6 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
7 なくとも大腸菌、サルモネラ、*Shigella flexneri*、*Klebsiella* spp.、*Pseudomonas*
8 *aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Staphylococcus aureus*、*Bacillus subtilis*、
9 *Enterococcus faecalis* や *Rickettsia prowazekii* において確認されている。また、同
10 トランスポーター遺伝子 *uhpT* は *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp.を除く) 及び
11 *Staphylococcus aureus* に限って認められ (参照 8) [Silver_2017_Cold Spring Harb
12 Perspect Med]、大腸菌及び *Staphylococcus aureus* の *glpT* 及び *uhpT* 遺伝子変異、
13 *Pseudomonas aeruginosa* の *glpT* 遺伝子変異による FOM 耐性が確認されている。
14 (参照 57、87-90、92) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut
15 Microbiol][Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] [Chen_2022_JAC]
16 [Xu_2017_Front Microbiol]

17 FOM 修飾酵素遺伝子 *fosA* はグラム陰性菌に認められ、*Enterobacter* spp.、
18 *Klebsiella* spp.、*Morganella morganii*、*Providencia* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、
19 *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
20 く、染色体上に保有されていると考えられる。*Acinetobacter pittii*、*Proteus mirabilis*、
21 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*、
22 *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
23 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
24 ると考えられる。*fosA* 遺伝子の多型性に基いて、*fosA1* から *fosA10* (又は *fosA11*)
25 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因子
26 上に、*fosA2* 及び *fosA7* 遺伝子は染色体上に局在する。(参照 48、71)
27 [Ito_2017_mBio][Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] *fosA3* 遺伝子が最も高頻度に検
28 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。
29 (参照 44、65、99、101、122-143) [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis] [Ho_2013_VM]
30 [Ho_2013_J Appl Microbiol] [Hou_2013_JAC] [Yang_2014_Front Microbiol]
31 [Tseng_2015_PLos One] [Yang_2016_AAC] [He_2017_Int J Antimicrob Agents]
32 [Jiang_2017_Foodborne Pathog Dis] [Lin_2017_AAC] [Wang_2017_AAC]
33 [Poirel_2018_Microbiol Spectr] [Wang_2018_mSphere] [He_2021_Zool Res]
34 [Pan_2021_Antibiotics] [Zhao_2021_mSystems] [Zou_2021_Animals]
35 [Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist] [Cunha_2017_AAC] [Menck-
36 Costa_2022_Front Microbiol] [Fang_2020_AAC] [Zhang_2020_Front Microbiol]
37 [Tang_2022_Microbiol Spectr] [Wang_2022_JAC] [Tan_2023_J Appl Microbiol]
38 [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、
39 142) [Zou_2021_Animals] [Tang_2022_Microbiol Spectr]、健康鶏糞便及び豚直腸ス
40 ワブ由来大腸菌から *fosA4* (参照 138、144) [Soliman_2021_AAC] [Sadek_2022_J

1 Glob Antimicrob Resist]、泌乳牛の乳汁由来 *Klebsiella pneumoniae* から *fosA5* (参
2 照 145) [Tartor_2021_Front Microbiol]、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6* (参照 138)
3 [Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist]、鶏肉由来大腸菌から *fosA10* (参照 146)
4 [Huang_2020_Infect Drug Resist]が検出されたことが報告されている。国内では、
5 2015 年～2019 年に健康牛から分離された *blaTEM* 保有大腸菌 57 株及び 2018 年に病
6 牛から分離された *blaTEM* 保有大腸菌 32 株から、*fosA7* を保有する大腸菌が 1 株検出
7 された。(参照 189) [臼井_2022_食安委] また、国内のと畜場において牛から採取し
8 た糞便から分離された第 3 世代セファロスポリン又はコリスチン耐性大腸菌 1015 株
9 のうち、1 株から *fosA3* が検出されたことが報告されている。(参照 190) [大阪基盤
10 _2022_食安委] [II. 4. (4) ①]の表 19 で示した JVARM 由来株では、FOM 耐性
11 大腸菌 6 株のうち 5 株が FOM 耐性遺伝子である *fosA3* を有し、FOM 耐性サルモネ
12 ラ 1 株は、FOM 耐性遺伝子である *fosA3* と *fosA7* を有していた。(参照 346) [農水
13 省_2024_FOM 感受性試験成績 (令和 6 年 11 月) (未公表)]

15 【事務局】

16 前回 WG で、JVARM 由来株の FOM 耐性遺伝子の情報について、農林水産省から提出
17 された資料として扱うこととした上で、当該情報を評価書に記載することが合意されたた
18 め、反映しております。

19
20 *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*
21 及び *fosB6* は *Staphylococcus aureus* のプラスミド上、*fosB5* は *Staphylococcus*
22 *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
23 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
24 られる。(参照 47、58、102、106、147、148) [Etienne_1991_FEMS Microbiol
25 Lett][Xu_2013_PLoS One][Fu_2016_PLoS One][van Duijkeren_2018_Microbiol
26 Spectr][Song_2019_FM] [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect]

27 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
28 検出されたことが報告されている。(参照 107) [Jibril_2023_Poult Sci]

29 *fosX* は *Listeria monocytogenes* 及び *Listeria innocua* の染色体上に認められ、
30 FOM に対する自然耐性の付与に参与することが報告されており(参照 60、61)
31 [Fillgrove_2007_Biochemistry][Ramadan_2023_Front Microbiol]、*Brucella melitensis*、
32 *Clostridium botulinum*、*Enterococcus faecium* にも認められる。(参照 45、59、64、
33 65)[Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics][Bolotin_2021_Microbiol Resour
34 Announc][Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist][Xin_2022_Front Microbiol]

35 薬剤トランスポーターである Tet38、AbaF、CusCFBA 及び MdtABC-TolC (参照
36 18、67、68) [Truong-Bolduc_2018_AAC] [Sharma_2017_JAC] [Wangchinda_2022_J
37 Med Microbiol]及び膜透過性に参与するペプチダーゼ Ahrp(参照 56) [Li_2016_Eur J
38 Clin Microbiol]は、FOM 及び FOM 以外の薬剤等に対する感受性に参与する。

1 (4) 耐性遺伝子の伝達

2 FOM 耐性に関与する遺伝子のうち、*fosA*、*fosB*、*fosC2*、*fosD*、*fosF*、*fosI*、*fosK*、
3 *fosL*、*fos^{XCC}* 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
4 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。

5 6 ① グラム陽性菌

7 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
8 メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) の *fosB* 保有プラスミド (サイズ 2.3
9 ~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)
10 [Fu_2016_PLoS One] また、健康牛鼻腔スワブ由来 *Staphylococcus epidermidis* 及び
11 *Staphylococcus lentus* (参照 149) [Argudin_2015_Res Vet Sci]、馬臨床例由来
12 MRSA (参照 150) [Walther 2009_JCM]、アヒル及びガチョウ農場由来 *Staphylococcus*
13 *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
14 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
15 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)
16 [Nakaminami_2008_Plasmid] [He_2014_Int J Med Microbiol] [Liu_2017_AAC]
17 *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。
18 (参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect]

19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 Antimicrob Agents] [Sun_2017_Front Microbiol]

25 *Mycobacterium abscessus* (由来不明) では、*fosI* はプラスミド上のクラス 1 イン
26 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
27 *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
28 じ配列を持つことが報告されている。(参照 116) [Pelegriano_2016_AAC]

29 30 ② グラム陰性菌

31 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
32 ポゾン、Integrative Conjugative Element (ICE) 等に関連して検出される。これら
33 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
34 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、
35 48、155) [Zurfluh_2020_Microbiologyopen] [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect]
36 [Chan_2014_AAC] *fosA* の亜型のうち、*fosA1*、*fosA3*、*fosA6*、*fosA8*、*fosA10* がプラス
37 ミドや可動性遺伝因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
38 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
39 44、99、101、123、125-130、132-134、136、138-141、144、156-165) [He_2021_Zool
40 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 Pathog
Dis][Cunha_2017_AAC][Lei_2018_AAC][Lin_2015_AAC][Fang_2020_AAC][Lin_2
017_AAC][Hayashi_2018_Int J Food Microbiol][Lupo_2018_JAC]
[Wang_2018_mSphere][Wang_2022_JAC][Poirel_2018_MicrobiolSpectr][Liu_2021
_Microbiol Spectr][Ramadan_2021_Front Cell Infect
Microbiol][Soliman_2021_AAC][Zhao_2021_mSystems][Menck-Costa_2022_Front
Microbiol][Zhao_2022_Int J Food Microbiol][Sadek_2022_J Glob Antimicrob
Resist][Zhang_2020_Front Microbiol]また、腸管感染症の牛、豚直腸スワブ及び健康
鶏糞便に由来する大腸菌から *fosA4* (参照 144、161、163、166) [Lupo_2018_JAC]
[Soliman_2021_AAC][Ramadan_2021_Front Cell Infect Microbiol]
[Sadek_2021_Microorganisms]、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。

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
ド (MDRGI) 上には、*erm(B)*とともに *fosX^{CC}* が認められ、自然形質転換によって
Campylobacter jejuni に伝達される。(参照 120)[Wang_2015_J Antimicrob
Chemother]

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
ド耐性遺伝子 *aacA4* とともに検出されている。(参照 117)[Kitanaka_2014_AAC]

Pseudomonas aeruginosa では、*fosF*が人臨床由来株のインテグロン上に *bla_{VIM-2}*、*aacA4* とともに検出されている。(参照 114) [Yatsuyanagi_2005_AAC]

6. 関連する人用抗菌性物質に関する情報

(1) FOM 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

FOM 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。(参照 8)
[Silver_2017_Cold SpringHarb Perspect Med]ただし、*Staphylococcus aureus* の薬
剤トランスポーターTet38 はテトラサイクリン及びFOMを基質とすること(参照 67)
[Truong-Bolduc_2018_AAC]、*Acinetobacter baumannii* の薬剤トランスポーター
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
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
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
Bacteriol] [Nishino_2007_J Bacteriol]とともに FOM を基質とする(参照 18)
[Wangchinda_2022_J Med Microbiol]ことが報告されている。

(2) FOM 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

FOM を含む複数の異なる系統の抗菌性物質に耐性を示した、あるいは複数の異な

1 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下に示す。

2 腸内細菌目細菌では、FOM 修飾酵素遺伝子を保有する接合伝達性プラスミド上に
3 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、家畜由
4 来大腸菌においても *fosA3* 保有プラスミド上に *bla*_{CTX-M-55}、*rmtB* 及び *mcr-1* (参照
5 161) [Lupo_2018_JAC]、*bla*_{CTX-M-14/55/65}、*floR*、*cfr*、*oqxAB*、*rmtB*、*strAB*、*aadA2*、
6 *tet(A)*、*bla*_{TEM-1} 等(参照 131) [Wang_2017_AAC] が共存することが報告されており、
7 他の薬剤の選択圧によって FOM 耐性の共選択のリスクが増大しうることが指摘され
8 ている。(参照 101)[Poirel_2018_Microbiol Spectr] 最近、鶏糞便由来大腸菌において、
9 *tet(X7)* 及び *mcr-1* 保有多剤耐性プラスミドと *fosA4* 及び *mphA* 保有プラスミドが共
10 共存し、チゲサイクリン、コリスチン及び FOM 耐性が接合伝達されたことが報告され
11 ている。(参照 144) [Soliman_2021_AAC] 国内の調査において、健康豚由来 ESBL 産
12 生大腸菌の FOM 耐性株は認められなかったが、クロラムフェニコール及び FOM に
13 共耐性を示す大腸菌 (6 株) で *floR* 及び *fosA3* 遺伝子の保有が確認されている。(参
14 照 122) [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis] また、市販の国産鶏肉由来大腸菌 (1 株)
15 の IS26 トランスポゾン様構造内に *bla*_{CTX-M-14} と *fosA3* が検出されている。(参照 160)
16 [Hayashi_2018_Int J Food Microbiol] なお、IS26 トランスポゾン様構造内に *bla*_{CTX-}
17 *M* と *fosA3* を有する大腸菌が国内の健康な人から分離されている。(参照 168)
18 [Sato_2013_Microb Drug Resist]

19 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*_{CTX-}
20 *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
21 Appl Microbiol] また、国内の健康牛由来 *Salmonella* Typhimurium 単相変異株 (1
22 株) についてアンピシリン及びホスホマシン共耐性が確認されている。(参照 40)
23 [Arai_2021_Front Microbiol]

24 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、
25 *erm(B)* とともに *fosX^{CC}* が認められ、自然形質転換によって *C. jejuni* に伝達され
26 ることが報告されている。(参照 120) [Wang_2015_J Antimicrob Chemother]

27 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 *Staphylococcus*
28 *rottri* の多剤耐性プラスミド上に *fosD* が *ermB*、*aac(6')-aph(2'')*、*cfr*、*ble*、*ant(4')-Ia*
29 及び *fexA* とともに認められている。(参照 111) [He_2014_Int J Med Microbiol]

30 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
31 *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
32 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
33 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)
34 [Wang_2021_Genes] 人臨床由来バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* では、接
35 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
36 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]
37 [Sun_2017_Front Microbiol]

39 (3) FOM の臨床現場における有効性及び重要性

40 「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

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「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、FOMは当該抗菌性物質に対する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」となっている。(参照169)[食安委_2006_重要度ランク付け]

~~国内におけるホスホマイシンナトリウムの適応菌種はFOMに感受性のブドウ球菌属、大腸菌、セラチア属、プロテウス属、*Morganella morganii*、*Providencia rettgeri*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、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]~~

~~ホスホマイシンカルシウムの適応菌種はFOMに感性のブドウ球菌属、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、セラチア属、プロテウス属、*Morganella morganii*、*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、中耳炎及び副鼻腔炎である。(参照2)[農水報告書]~~

~~感染症の治療にFOM投与が推奨されているのは小児の非チフス性サル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いて、FOMを早期に使用した場合、溶血性尿毒症症候群(HUS)発症率が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 感染症治療ガイド2019]~~

~~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、乳児が細菌性赤痢を発症した場合は、FOM又はアジスロマイシンを投与することとされている。(参照170)[JAID/JSC 感染症治療ガイド2019]~~

FOMは小分子の極性抗菌薬で組織への移行性と水溶解性の良好な薬剤とされている。ホスホマイシンナトリウムは酸に不安定で胃酸で不活化されるため注射剤として敗血症、急性気管支炎等に使用される。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深在性皮膚感染症、中耳炎等に加えて、赤痢菌、サルモネラ属菌、カンピロバクター等の腸管感染症にも適応がある。前述の適応疾患のように、ホスホマイシンナトリウムは比較的深部感染症に、ホスホマイシンカルシウムは比較的表在性の感染症に適応疾患がある。FOMは投与後、速やかに人の各種組織や生物学的体液及び組織内液に速やかに良好に拡散する。経口薬の血清中濃度は注射薬の1/10とされている。(参照2)[農水報告書](参照187)[Bergogne_2005_ASM Press]

生体の深部感染症における注射薬の血清中血漿及び組織中濃度の報告では、髄膜炎の脳脊髄液中の濃度は7~30 µg/mlで血清中濃度の13~38%の濃度である。肺組織中の濃度は概ね8~50 µg/mlほどで、100 µg/mlに達することもある。胸水中濃度は42.6±16 µg/mlである。肺組織中及び胸水中濃度は、血清中濃度の13~80%とされている。骨組織へのFOMの透過率は(血清中濃度の)20~27%で良好な透過率である。産褥期感染(産褥熱)における悪露中濃度は26~27 µg/mlである。前立腺中濃

1 度は血清中濃度の 13～80%である。一方、母乳中濃度は 3.6 µg/ml で FOM の血清中
2 濃度の 7%である。(参照 187) [Bergogne_2005_ASM Press]

3 FOM は各種細菌に中程度抗菌活性をもつ薬剤で、人臨床で日常的に用いられる第
4 一次選択薬ではない。ホスホマイシンナトリウムの主な適応症は、黄色ブドウ球菌
5 (MRSA を含む)、表皮ブドウ球菌、緑膿菌、腸内細菌目細菌等の多剤耐性菌による
6 重症院内感染で、治療困難な深部感染症である。これらの治療には、常に β-ラクタム
7 剤、アミノグリコシド、フルオロキノロン又はグリコペプチド等の薬剤と併用で用い
8 られる。

9 重症院内感染とその原因菌は、化膿性髄膜炎 (黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌)、
10 肺炎 (緑膿菌、黄色ブドウ球菌)、尿路感染症 (ESBL 産生又は非産生グラム陰性腸内
11 細菌目細菌)、心内膜炎及び敗血症 (表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌)、骨髄炎 (緑
12 膿菌、黄色ブドウ球菌)等である。(参照 7、47、170、187) [Falagas_2016_Clin Microbiol
13 Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect] [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]
14 [Bergogne_2005_ASM Press]なお、国内では FOM を大腸菌やサルモネラ等の腸管感
15 染症や ESBL 産生大腸菌等による尿路感染症の治療に用いるとするガイドラインも
16 あるが(参照 170)[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]、日常的に用いられる抗菌薬で
17 はないと考えた。

18 一方、国外では、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) による感染症及び尿路
19 感染症の限られた治療薬であると認識されている。また、家畜においてプラスミドに
20 よる耐性遺伝子の拡散が懸念されるようになったことから、WHO の「人医療におい
21 て重要な抗菌性物質のリスト」の第 7 版において、「Critically important
22 antimicrobials」から「Highest priority critically important antimicrobials」に引き
23 上げられた。他にも、WHO が公表している「~~WHO 必須医薬品モデル・リスト~~」の
24 AWaRe 分類において、経口投与剤は「Watch」、静脈投与剤は「Reserve」に分類され
25 ている⁵。このように、国外では人医療におけるホスホマイシンの重要性が高くなって
26 いることに留意する必要がある。(参照 11、191) [WHO_ The WHO Medically
27 Important Antimicrobial List, 7th Revision_2023][WHO_ WHO Model List of
28 Essential Medicines_2023]

29 FOM の主な耐性機構は FOM 取込機構の突然変異と獲得耐性の FOM 修飾機構で
30 ある。前者の突然変異率は 10⁻⁶～10⁻⁷ と高頻度でおこる。FOM と他剤併用は変異株選
31 択の抑制効果もある。(参照 7、47、187) [Falagas_2016_Clin Microbiol
32 Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect][Bergogne_2005_ASM Press]

33 各種多剤耐性菌に対し FOM と他系統薬の in vitro 又は臨床効果による相乗効果が
34 あるとされている。詳細は以下のとおり。(参照 7、47、187) [Falagas_2016_Clin
35 Microbiol Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect][Bergogne_2005_ASM Press]

36 MRSA : FOM とカルバペネム、バンコマイシン、キヌプリスチン・ダルホプリス
37 チン又はミノサイクリン

38 *Pseudomonas aeruginosa* (カルバペネム耐性菌又は多剤耐性菌) : FOM とカルバ

⁵ ~~経口投与剤はリストに掲載されていない。~~

1 ペネム（ドリペネム）、IV 世代セフェム又はアミノグリコシド、フルオロキノロン
2 *Klebsiella pneumoniae* (KPC) : FOM とカルバペネム
3 *Escherichia coli* (ESBL) : FOM とカルバペネム等

5 7. ハザードの特定に係る検討

6 「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
7 特定を検討した。

10 (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

11 **大腸菌**

12 大腸菌は FOM を有効成分とする牛のに承認された動物用医薬品の有効菌種である。
13 FOM は牛に静脈注射又は経口投与され、牛腸管内又は体内で FOM 耐性大腸菌の選択
14 圧となると考えられる。また、実際に、国内の牛に由来する FOM 耐性大腸菌の検出報
15 告が複数ある。

16 大腸菌の一部は代表的な食中毒菌であり、牛のと畜処理工程において腸内容物から
17 枝肉や内臓肉が汚染される可能性があり、国内ではひき肉、レバー、ユッケ等の生肉又
18 は加熱不十分であった焼き肉やハンバーガーが原因食品となった腸管出血性大腸菌の
19 による感染事例が数多く報告されている多い。

20 腸管外病原性大腸菌（ExPEC）感染症としては、肺炎、腎盂腎炎及び新生児期の上
21 部尿路感染症が挙げられる。これらの感染症の治療薬には、主にセファロsporin系、
22 フルオロキノロン系、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。
23 ただし、ESBL 産生大腸菌による膀胱炎の治療には、FOM やファロペネムが推奨使用
24 される。（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 202319]

25 腸管出血性大腸菌 EHEC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
26 分かれるところであり、推奨は統一されていないが、小児では、抗菌薬を使用する場合
27 は FOM 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薬と
28 してフルオロキノロン、第二次選択薬として FOM が挙げられている。一方、欧米では、
29 抗菌薬投与群では溶血性尿毒症症候群（HUS）発症率が高かったとの報告があること
30 から、抗菌薬投与に否定的な考えが優勢である。（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガ
31 イド 202319]

32 FOM を大腸菌等による腸管感染症の治療薬とするガイドラインもあるが（参照
33 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 202319]、現時点で国内では日常的に用いられる抗
34 菌薬ではなく、ESBL 産生グラム陰性桿菌による尿路感染症治療の代替薬として使用
35 されることが多いと考えた。なお海外では、CRE による感染症や尿路感染症の限られ
36 た治療薬として認知されており、日本国内においても、将来的に人医療におけるホスホ
37 マイシンの重要性が高まる可能性を考慮したがあると考えた。

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細

1 菌

2 サルモネラ

3 サルモネラは FOM を有効成分とする牛の承認された動物用医薬品の有効菌種
4 ある。FOM は牛に静脈注射又は経口投与され、腸管内又は体内で FOM 耐性サルモ
5 ネラを選択する可能性は否定できない。しかし、サルモネラは、健康な牛から検出さ
6 れる例が少なく、国内の牛由来サルモネラでホスホマイシン耐性株の存在を示す成績
7 は極めて限定的である。

8 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
9 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
10 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
11 染率は数%程度とみなされる。

12 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
13 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
14 ン）が第一次選択薬となり、第二次選択薬としては第 3 世代セファロスポリン系（セ
15 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
16 がある。小児では、重症例等の場合、アンピシリン、FOM 又はノルフロキサシンが
17 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 170）
18 [JAID/JSC 感染症治療ガイド 202319]

19 FOM をサルモネラ等による腸管感染症の治療薬とするガイドラインもあるが（参
20 照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 202319]、現時点で国内では日常的に用いられ
21 る薬ではないと考えた。

22 (3) その他の細菌

23 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

24 カンピロバクター

25 カンピロバクター感染症は、FOM を有効成分とする動物用医薬品の適用症ではな
26 い。しかし、牛の腸管内に *Campylobacter jejuni*、*Campylobacter coli* 及び
27 *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
28 腸炎の原因菌となる。牛に FOM が投与された場合には、(1) の大腸菌の場合と同様
29 に牛の腸管内で FOM 耐性カンピロバクターの選択圧となる可能性がある。しかしな
30 がら、入手した知見の範囲で、国内の牛より FOM 耐性カンピロバクターが検出され
31 たとの報告はない。

32 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
33 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・
34 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
35 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
36 滅するために、牛肉における陽性率は低い。

37 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
38 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）
39 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
40

1 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 FOM が使用さ
2 れる。(参照 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 202319]

3 4 ② 指標細菌

5 腸球菌

6 腸球菌は、FOM 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。しかし、
7 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。

8 牛に FOM が投与された場合には、牛の腸管内又は体内で FOM 耐性腸球菌が選択
9 される可能性がある。しかし、入手した知見の範囲では、国内の牛に由来する FOM
10 耐性腸球菌の検出報告はない。

11 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
12 た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
13 おける腸球菌の陽性率は高い。

14 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
15 感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
16 染症治療ガイド 202319] (参照 309) [食安委_2024_アミノグリコシド評価書] しかし、
17 腸球菌感染症の治療に通常 FOM が使用されることはなく、β-ラクタム剤、セファロ
18 スポリン、~~カルバペネム~~、アミノグリコシド、バンコマイシン、~~フルオロキノロン~~等
19 が使用される。バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症ではリネゾリド、~~キヌプリ
20 スチン・ダルホプリスチン~~が使用される。(参照 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド
21 202319] ~~ただし、2023 年現在、キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤は日本で販売
22 されていない。~~

23 24 (4) 耐性遺伝子の伝達の検討

25 ~~人の腸管内常在菌へ FOM 耐性遺伝子が人の腸管内常在菌へ伝達される可能性につ
26 いても検討した。~~

27 一般的に、人の常在菌の病原性は弱く健常者に感染症を直接引き起こす可能性は低
28 いと考えられる。しかし、疾病治療のため医療機関に入院している重度基礎疾患患者
29 や、~~手術等を受ける患者で~~感染症に対する抵抗力が低下した重度易感染患者、また、
30 乳幼児、高齢者等では、院内感染等により腸内細菌~~目細菌~~に感染すると予後の悪化を
31 招くことがあるため、医療現場では警戒されている。特に、常在性の細菌が多剤耐性
32 を獲得した CRE や VRE 等による感染症が問題となっている。CRE 感染症の治療に
33 は FOM やコリスチン等が使用される。VRE 感染症の治療には、リゾネリド等が使用
34 され、FOM は使用されない。(参照 170、192-194) [JAID/JSC 感染症治療ガイド
35 202319][下野_2016_日化会誌][感染研_2019_IASR][日本化学療法学会_2020_日本化
36 学療法学会]

37 FOM 耐性に関与する獲得耐性遺伝子が複数知られており、特に FOM の不活化に
38 関連する遺伝子は、プラスミド若しくは ~~や~~トランスポゾン等の可動性遺伝因子上に存
39 在することが報告されている。

40 FOM 耐性遺伝子を保有し、食品を介して腸内に到達し、常在しうるものとして大

1 腸菌等が考えられる。大腸菌等から人の腸内細菌目細菌への同種及び異種菌間での
2 プラスミドの接合伝達は効率よく生じ、家畜、食肉及び人由来大腸菌が保有する伝達
3 性の FOM 耐性遺伝子には共通性が認められることが報告されている。(参照 188)
4 [Wang_2018_mSphere]ただし、FOM 耐性遺伝子が国内の牛から分離された細菌から
5 検出された例はほとんど報告されていないことやことから、II. 1. (6) にも記載
6 したように、肉用牛及び乳用牛に動物用医薬品として使用される FOM の推定年間販
7 売量は増加しているが約 200 kg 程度であることから、[耐性遺伝子を拡散するが伝達
8 する可能性は低く、ひいては人の腸管内常在菌への伝達の可能性も低いと考えられ
9 た。]

10 11 (5) 交差耐性及び共耐性の検討

12 FOM は、[6. (1)] に記載をしたとおり、化学構造の類似した抗菌性物質がなく、
13 作用点の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えられてい
14 る。(参照 8) [Silver_2017_Cold SpringHarb Perspect Med]

15 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
16 外において以下の例が確認されている。

- 17 • 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 FOM 耐性遺伝子
18 が接合伝達性プラスミド上に共存
- 19 • サルモネラにおいて、ESBL 遺伝子と FOM 耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド
20 上に共存
- 21 • カンピロバクターにおいて、マクロライド耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子が
22 MDRGI に共存
- 23 • メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌において、アミノグリコシド（ゲン
24 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
25 性遺伝子と FOM 耐性遺伝子がプラスミド上に共存
- 26 • 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 FOM 耐性
27 遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存

28 FOM 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薬の選択に
29 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。フルオロキ
30 ノロン耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子が可動性遺伝子に共存している例は報告されて
31 いない。

32 33 8. ハザードの特定

34 ハザードとして特定される細菌は、FOM を有効成分とする動物用医薬品を牛に使用
35 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耐性菌に
36 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喪失する
37 可能性がある感染症の原因菌である。

38 7. の検討の結果、~~腸管出血性大腸菌、大腸菌、サルモネラ~~をハザードとして特定し
39 た。

1 Ⅲ. 発生評価に関する知見

2 発生評価では、評価指針の第2章第2の1 発生評価に基づき、評価対象抗菌性物質が
3 牛に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。

5 1. 畜産現場における FOM 耐性の状況

6 (1) 国内の畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

7 ① 健康牛及び病牛由来細菌の抗菌性物質感受性調査 (JVARM)

8 JVARM では FOM は調査対象に含まれていないが、JVARM に由来する 2017～
9 2022 年の健康牛由来大腸菌及び 2021、2022 年の病牛由来大腸菌を対象に実施した
10 FOM 感受性試験結果を、[Ⅱ. 4. (4) ①]の表 19 に示した。健康牛由来株の分離年
11 ごとの耐性率は 0 ないし 1.4%で、耐性率は低く、分離年による大きな変動はみられ
12 なかった。病牛由来株の分離年ごとの耐性率については、[Ⅲ. 1. (1) ②]に示す他
13 の国内報告における耐性率の数値の範囲内ではあるが、2021 年に 2.7%であったのに
14 対し、2022 年には 11.1%であった。(参照 195) [農水省_2024_FOM 感受性試験成
15 績 (令和 6 年 3 月) (未公表)]

17 ② 国内の牛由来細菌の抗菌性物質感受性調査に関するその他の知見

18 [Ⅱ. 4. (4) ①]の表 19 及び表 20 に、2003～2018 年の間に国内の健康牛及び病
19 牛から分離された大腸菌 (一部に市販牛肉由来株を含む) の FOM 耐性率を示した。
20 国内の健康牛から分離された STEC 血清型 O157 では耐性率は 0%であったが、血清
21 型 O26 では耐性率は 9.1%であった。(参照 28) [Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis]大阪
22 市の食肉処理場に搬入された牛の第一胃内容物及び直腸便から分離された大腸菌 (血
23 清型 O157) の FOM 耐性率は 14.3%であった。(参照 29) [前原_2005_日獣会誌]静岡
24 県内の市販牛肉及び牛由来株の FOM 耐性率は 7.3%だったであった。(参照 30) [廣
25 井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告] また、福岡市の食肉市場に搬入された牛の
26 直腸便から分離された EHEC の FOM 耐性率は 2.6%及び 1.6%であった。(参照 267)
27 [阿部_2019_福岡市環境研報] 北海道十勝地方で下痢症の牛から分離された大腸菌及
28 び下痢症以外の疾病 (流産・敗血症等) の牛から分離された大腸菌の FOM 耐性率は
29 20%及び 0%であったこと、また下痢症の牛由来株のうち、乳牛由来株の FOM 耐性
30 率は 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
31 症学会誌]

32 一方、1996 年～2014 年の間に、秋田県において分離された大腸菌 (血清型 O157)
33 牛糞便由来株 (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]、
34 沖縄県で子牛下痢症から分離された毒素原性大腸菌 (ETEC) 及び STEC (参照 33)
35 [又吉_2010_日獣会誌]、国内 7 府県においてと畜場搬入牛から分離された EHEC 血
36 清型 O157 及び O26 (参照 34) [重茂_2009_獣医畜産新報]、福岡市のと畜場搬入牛の
37 直腸便から分離された ESBL 産生大腸菌 (参照 36) [麻生嶋_2012_日食微誌]、島根県
38 においてと畜場搬入牛の直腸便及び体表から分離された大腸菌 (血清型 O157) (参照
39 35) [中村_2016_日獣会誌]の株はいずれも FOM 感性であったと報告されている。

1 (2) ハザードの出現

2 2004～2006年の静岡県内での市販食肉及び家畜糞便由来大腸菌の FOM 耐性率に
3 ついて、牛由来株の耐性率は 7.3%と、鶏及び豚由来株の耐性率よりも高かった。これ
4 については、牛への FOM の使用によって FOM の選択圧が高まり、FOM 耐性 EHEC
5 の増加が危惧されることから、FOM の慎重使用の必要性が指摘されている。(参照 30)
6 [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]

7 2010～2018年の北海道十勝地方での牛由来大腸菌に関する調査において、下痢症
8 由来株の FOM 耐性率は 20%であり、そのうち乳用牛及び肉用牛由来株の耐性率は
9 8%及び 25%であった。一方、下痢症以外の腸管外感染症由来株では FOM 耐性株が
10 検出されていない。(参照 31) [宮根_2021_家畜感染症学会誌] また、JVARM に由来
11 する 2017～2022 年の健康牛由来大腸菌の耐性率は 0～1.4%で、2021、2022 年の病
12 牛由来株の分離年ごとの耐性率は 2.7%及び 11.1%であった。(参照 195) [農水省
13 _2024_FOM 感受性試験成績 (令和 6 年 3 月) (未公表)] [II. 1. (6)]に記載した
14 国内の動物用医薬品としての FOM の推定販売量をみると、経口用 FOM は肉用牛で
15 は 2013 年、乳用牛では 2018 年から販売の実績が確認されている。2018 年以降は、
16 牛の FOM 販売量合計に占める経口用 FOM 販売量の割合は、肉用牛で平均 36.3%、
17 乳用牛で平均 24.3%であった。

18 FOM の耐性率の推移を示すデータは限定的であるが、肉用牛の方が乳用牛よりも
19 耐性率が高いという報告があった。このことは、実態は不明であるものの、乳用牛と
20 比較して、肉用牛では、下痢症を適応症とする経口用 FOM の販売では使用期間が長
21 く、販売使用量も多いことが影響したている可能性があると考えられた。また[II. 3]
22 に記載した薬物動態試験において FOM は非経口的に牛に投与するとほとんどが尿中
23 に排泄されておりが、糞便に排泄されるのはごくわずかであることも併せて考慮す
24 ると、下痢症の病牛において経口用の FOM が腸管内における薬剤耐性菌の選択圧と
25 して作用した可能性が考えられた。これらのことから、乳用牛と比較して、下痢症を
26 適応症とする経口用 FOM の販売では使用期間が長く、販売使用量も多い肉用牛にお
27 いて、FOM の選択圧がより大きく作用した可能性が推測されるが実態は不明である
28 と考えた。

29 海外においては、中国で、病鶏由来大腸菌の FOM 耐性率は 2001～2005 年の 3.6%
30 から 2006～2010 年の 29.5%と著しい上昇が認められている。(参照 197)
31 [Chen_2014_Vet J] 一般的には、ある薬剤耐性に対応する薬剤の使用量の増加に
32 よって薬剤耐性菌が高率に分離されるという事象が観察される。一方、中国では、家
33 畜・家禽への FOM の使用が認められていない (参照 198) [Zhang_2022_Microbiol
34 Spectr]が中国での調査ではによると、病鶏由来大腸菌の FOM 耐性率に上昇が認めら
35 れており、家畜・家禽由来大腸菌において fosA3 遺伝子の拡散が認められている。(参
36 照 131) [Wang_2017_AAC] (参照 198) [Zhang_2022_Microbiol Spectr]一般的に
37 は、対応する薬剤の使用量の増加によって薬剤耐性菌が分離される。一方で中国では
38 家畜・家禽への FOM の使用が認められていないこととなっているとの報告がありが、
39 また、接合伝達性の fosA3 保有プラスミド上には、β-ラクタム剤やフロルフェニコ
40 ール等に対する薬剤耐性遺伝子が共存していることから、FOM 以外の抗菌性物質の使

1 用による共選択が *fosA3* 遺伝子の拡散をもたらしている可能性が指摘されている。
2 (参照 131) [Wang_2017_AAC] (参照 198) [Zhang_2022_Microbiol Spectr]

3 4 (3) 家畜分野における FOM 耐性に関するその他の知見

5 [II. 4. (4)] に示したように、米国で牛等から分離された STEC O157:H7 及
6 び大腸菌 O157:H7 の多くは FOM 感性 (参照 42) [Srinivasan_2007_Microb Drug
7 Resist]、2009～2011 年に米国で高排菌牛から分離された大腸菌 O157:H7 53 株は全
8 て FOM 感性 (参照 43) [Mir_2020_Int J Microbiol] と報告されている。また、
9 1999 年及び 2000 年に米国で牛乳房から分離された大腸菌 135 株の FOM 耐性率は
10 17.8% と報告されている。(参照 199) [Srinivasan_2007_Vet Microbiol]

11 2008～2010 年に香港においてと畜場搬入牛の糞便 210 検体中 18 検体 (8.6%) から
12 FOM 耐性大腸菌が分離されている。(参照 44) [Ho_2013_J Appl Microbiol]

13 **CRE の記載場所について前回 WG で合意されたため追記**[II. 6. (3)]において、
14 国外では、FOM はカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) による感染症及び尿路
15 感染症の限られた治療薬と位置付けられ、人医療での重要性が高まっていることが示
16 されている。そのため、カルバペネム耐性に関する情報についても記載することにし
17 た。~~JVARM では 2018 年からカルバペネムに対する感受性試験 (メロペネム (MEPM)~~
18 ~~を使用) を実施しているが、2021 年までに健康牛及び病牛由来大腸菌の MEPM 耐性~~
19 ~~株は検出されていない。(参照 196) [JVARM 調査結果]~~海外において、も牛由来大腸
20 菌のカルバペネム耐性に関する報告は限られているが、。-インド、エジプト、アルジェ
21 リア、中国、南アフリカ、イタリア、スペイン等では家畜分離細菌からカルバペネム
22 耐性が報告されている。健康牛 (糞便、乳汁、乳頭) 及び病牛 (乳房炎、子牛下痢症)
23 由来カルバペネム耐性大腸菌から、*bla*_{KPC}、*bla*_{GES}、*bla*_{IMP}、*bla*_{NDM-1}、*bla*_{NDM-5}、*bla*_{OXA-23}、
24 *bla*_{OXA48}、*bla*_{OXA181}、及び *bla*_{VIM} が検出されている。これらのカルバペネム耐性大
25 腸菌 (CREC) のうち、中国の乳房炎り患牛糞便由来株 3 株では *bla*_{NDM-5} がコードさ
26 れたプラスミドと *mcr-1* 及び *fosA3* 等がコードされたプラスミドの両方を保有する
27 ことが報告されている。(参照 200) [Ghatak_2013_Transbound Emerg Dis] (参照
28 201) [Braun_2016_Front Microbiol] (参照 202) [Purkait_2016_Indian J Microbiol]
29 (参照 203) [Yaici_2016_JAC] (参照 204) [He_2017_Vet Microbiol] (参照 205)
30 [Murugan_2019_Epidemiol Infect] (参照 206) [Tshitshi_2020_Antibiotics] (参照
31 207) [Carfora_2022_Front Microbiol] (参照 208) [Eldesoukey_2022_Antibiotics]
32 (参照 209) [Tello_2022_JAC] (参照 210) [Ben Haj Yahia_2023_Microb Drug
33 Resist] JVARM では 2018 年からカルバペネムに対する感受性試験 (メロペネム
34 (MEPM) を使用) を実施しているが、2021 年までに健康牛及び病牛由来大腸菌の
35 MEPM 耐性株は検出されていない。(参照 196) [JVARM 調査結果]

36 37 2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

38 (1) 大腸菌における FOM 耐性機序及びその遺伝学的情報

39 [II. 5. (1)] に記載したとおり、大腸菌における主な FOM 耐性機序は、FOM
40 の菌体内への透過性の低下、標的酵素の修飾及び酵素による薬剤の修飾・不活化であ

1 る。~~FOMの菌体内への透過性の低下及び標的酵素の修飾に関するFOM耐性株について、国内の牛由来株や牛以外の家畜由来株の報告は見当たらない。~~海外では、牛由来株に関する報告は見当たらないが、豚由来 FOM 耐性株でトランスポーター構造遺伝子 *glpT*、*uhpT*、トランスポーター転写調節遺伝子 *uhpA* 及び FOM 標的酵素修飾遺伝子 *murA* の点突然変異 (参照 127) [Tseng_2015_PLoS One]、APEC の FOM 耐性株で *murA* 遺伝子の点突然変異 (参照 211) [Jin_2012_J Integ Agricult]、肉用鶏関連 FOM 耐性株でトランスポーター発現調節に関わる *cyaA* 遺伝子の点突然変異 (参照 212) [Gambi_2022_Poult Sci]が報告されている。

9 FOM 耐性機序のうち薬剤の修飾・不活化について、大腸菌に認められる伝達性の FOM 耐性遺伝子としてグルタチオントランスフェラーゼをコードする *fosA*、*fosC2* 及び *fosL* 遺伝子が報告されている。(参照 7) [Falagas_2016_Clin Microbiol Rev] (参照 47) [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] (参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] (参照 115) [Kieffer_2020_AAC]海外では *fosA3* 遺伝子が最も高頻度に検出され、牛糞便由来の STEC (O157 以外) やその他の牛由来大腸菌からも検出されている。(参照 44) [Ho_2013_J Appl Microbiol] (参照 131) [Wang_2017_AAC] (参照 134) [He_2021_Zool Res] 参照 135) [Pan_2021_Antibiotics] (参照 155) [Chan_2014_AAC] (参照 161) [Lupo_2018_JAC] また、牛腸管感染症由来大腸菌から *fosA4* が検出されている。(参照 161) [Lupo_2018_JAC] さらに、牛糞便由来 STEC (O157 以外) から染色体上にコードされていると考えられる *fosA7* 及び *fosA7.5* が検出されている。(参照 135) [Pan_2021_Antibiotics] (参照 213) [Salaheen_2023_J Glob Antimicrob Resist]

22 国内の牛由来大腸菌については、【II. 4. (4) ①】の表 19 で示した JVARM 由来株では、FOM 耐性大腸菌 6 株のうち 5 株が FOM 耐性遺伝子である *fosA3* を有していた。(参照 346) [農水省_2024_FOM 感受性試験成績 (令和 6 年 11 月) (未公表)]
また、2015~2019 年に健康牛から分離された *bla*_{TEM} 保有大腸菌 57 株及び 2018 年に病牛から分離された *bla*_{TEM} 保有大腸菌 32 株のうち 1 株から *fosA7* が検出されたこと (参照 189) [臼井_2022_食安委]、国内のと畜場において牛から採取した糞便由来の第 3 世代セファロsporin耐性大腸菌 10 株のうち 1 株から *fosA3* が検出されたことが報告されている。(参照 190) [大阪基盤_2022_食安委]牛由来大腸菌以外では、健康豚由来クロラムフェニコール・FOM 耐性 ESBL 産生大腸菌で *fosA3* 遺伝子の保有が確認されている。(参照 122) [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis]また、国産鶏肉由来 ESBL 産生大腸菌から *fosA3* が検出されている。(参照 160) [Hayashi_2018_Int J Food Microbiol]

【事務局】

36 前回 WG で、JVARM 由来株の FOM 耐性遺伝子の情報について、農林水産省から提出された資料として扱うこととした上で、当該情報を評価書に記載することが合意されたため、反映しております。

1 2 (2) 突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響

3 大腸菌の FOM 存在下での継代培養によって耐性株が容易に出現することが報告さ
4 れており (参照 94) [Tsuruoka_1975_J Antibiot]、大腸菌の参照株及び臨床由来株を
5 用いた in vitro 実験条件下の FOM 耐性出現頻度は 10^{-6} ~ 10^{-8} であることが報告され
6 ている。(参照 95) [Nilsson_2003_AAC] (参照 214) [Karageorgopoulos_2012_JAC]
7 (参照 215) [Pan_2017_J Antibiot] in vitro 実験条件下で出現した FOM 耐性株、家
8 畜由来及び人臨床由来 FOM 耐性株では、主に FOM の菌体内への透過性に関与する
9 *glpT*、*uhpT*、*uhpA*、*ptsI* 及び *cyaA* 遺伝子に変異が認められる。(参照 95)
10 [Nilsson_2003_AAC] (参照 82) [Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents] (参照
11 127) [Tseng_2015_PLoS One] (参照 216) [Oteo_2009_J Antimicrob Chemother] (参
12 照 217) [Ohkoshi_2017_BioMed Res Int] (参照 218) [Li_2015_PLoS One] (参照
13 219) [Sorlozano-Puerto_2020_Antibiotics] また、家畜由来及び人臨床由来株において
14 *murA* 遺伝子変異が認められ (参照 82) [Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents]
15 (参照 127) [Tseng_2015_PLoS One] (参照 211) [Jin_2012_J Integ Agricult]、人
16 臨床由来 STEC O26 では *murA* 遺伝子の高発現による FOM 耐性が認められている。
17 (参照 220) [Horii_1999_Antimicrob Agents Chemother]

18 大腸菌の FOM 耐性株では、増殖性の低下、尿路系上皮細胞への付着能の低下、マ
19 ウス腹腔内接種、モルモット眼接種及びマウス上行性尿路感染モデルでの病原性の低
20 下が認められ、(参照 95) [Nilsson_2003_AAC] (参照 221) [Marchese_2003_Int J
21 Antimicrob Agents] (参照 222) [笠井_1999_Jpn J Antibiot] (参照 223)
22 [Pourbaix_2017_Int J Med Microbiol] このような FOM 耐性株に生じる適応負担が人
23 臨床由来株の FOM 感受性の維持に寄与していると考えられている。(参照 214)
24 [Karageorgopoulos_2012_JAC] 一方で、*murA* 遺伝子の高発現による FOM 耐性の適
25 応負担は他の染色体性遺伝子変異による適応負担よりも軽度であること (参照 83)
26 [Couce_2012_AAC]、尿路感染症にみられる条件である低 pH や嫌気状態においては、
27 FOM 菌体内輸送関連遺伝子変異で変異株の FOM MIC の低下が認められること (参
28 照 224) [Martin-Gutierrez_2018_AAC] が報告されている。

29 30 (3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

31 [II. 5. (2) 及び (3)] に記載したとおり、大腸菌等の腸内細菌科細菌で
32 は、*fosA*、*fosC2*、*fosL* がプラスミド、インテグロン、トランスポゾン、ICE 等に関
33 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 IS が
34 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。
35 (参照 47) [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] (参照 48)
36 [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] (参照 155) [Chan_2014_AAC]

37 38 (4) ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質に 39 対する耐性菌が評価対象抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報

40 FOM は、化学構造の類似した抗菌性物質がなく、作用点が特異的であることから

1 交差耐性を示す抗菌性物質はないと考えられていることについては、[Ⅱ. 6. (1)]
2 に記載されている。また、共耐性に関し、大腸菌において FOM 耐性遺伝子と共存し
3 ていることが報告されている遺伝子は以下のとおりである。

4 腸内細菌目細菌では、FOM 修飾酵素遺伝子を保有する接合伝達性プラスミド上に
5 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、家畜由
6 来大腸菌においても *fosA3* 保有プラスミド上に *bla_{CTX-M-14/55/65}*、*floR*、*cfr*、*oqxAB*、
7 *rmtB*、*strAB*、*aadA2*、*tet(A)*、*bla_{TEM-1}* 等 (参照 131) [Wang_2017_AAC]、*bla_{CTX-}*
8 *M-55*、*rmtB* 及び *mcr-1* (参照 161) [Lupo_2018_JAC]、*bla_{CTX-M-55}*、*bla_{TEM-76}*、*floR*、
9 *aph(3)-Ia* (参照 198) [Zhang_2022_Microbiol Spectr] が共存すること、また *fosA3*、
10 *bla_{NDM-1/5}*、*bla_{CTX-M}*、*mcr-1*、*floR*、*rmtB* を保有する株が検出されたこと (参照 137)
11 [Zou_2021_Animals] が報告されており、他の薬剤の選択圧が FOM 耐性の共選択のリ
12 スクを増大しうることが指摘されている。(参照 101) [Poirel_2018_Microbiol Spectr]
13 最近、鶏糞便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*
14 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 FOM 耐性が接合伝達さ
15 れたことが報告されている。(参照 144) [Soliman_2021_AAC] 国内の調査においては、
16 牛由来 *bla_{TEM}* 保有大腸菌 8987 株のうち 1 株から *fosA7* が検出されたこと (参照 189)
17 [臼井_2022_食安委]、と畜場搬入牛糞便由来の第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌
18 10 株のうち 1 株から *fosA3* が検出されたことが報告されている。(参照 190) [大阪基
19 盤_2022_食安委] 牛以外では、健康豚由来クロラムフェニコール・FOM 耐性 ESBL 産
20 生大腸菌 (2 株) で *bla_{CTX-M-3}*、*floR* 及び *fosA3* 遺伝子の保有が確認されている。(参
21 照 122) [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis] また、市販の国産鶏肉由来大腸菌 (6 株)
22 の IS26 トランスポゾン様構造内に *bla_{CTX-M-14}* と *fosA3* が検出されている。(参照 160)
23 [Hayashi_2018_Int J Food Microbiol] なお、IS26 トランスポゾン様構造内に *bla_{CTX-}*
24 *M* と *fosA3* を有する大腸菌 (5 株) が国内の健康な人から分離されている。(参照 168)
25 [Sato_2013_Microb Drug Resist] 国内の状況から、FOM の牛での使用が ESBL 産生
26 大腸菌又はを含む第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌の選択圧とになる可能性が
27 あるとなると考えた。

28 29 (5) 使用量

30 動物用医薬品として、評価対象抗菌性物質である ホスホマイシン FOM-ナトリウム
31 は牛に対して筋肉内または静脈内注射による投与で、ホスホマイシン FOM-カルシウ
32 ムは牛に対して飼料添加又は飲水添加による経口投与で使用される。また、すずき目
33 魚類に対して飼料添加による経口投与で使用される。(参照 2) [農水報告書]

34 [Ⅱ. 1. (6)] に 2013~2022 年の FOM の推定年間販売量を記載したとおり、動
35 物種全体 (牛及び水産動物) の推定年間販売量は、注射用は合計 45.4~79.2kg、経口
36 用は合計 296.3kg~987.3kg の間で推移しており、その内訳としては、水産動物の経
37 口用の販売量の占める割合が高く (42.5~80.7%; 平均 65.9%)、肉用牛の注射用は 5.3
38 ~13.9% (平均 8.9%)、乳用牛の注射用は 2.3~5.9% (平均 3.8%) となっている。肉
39 用牛の経口用の販売量の占める割合は 6.8~30.5% (平均 17.0%)、2018 年以降の乳用
40 牛の経口用の販売量の占める割合は 4.5~15.1% (平均 8.6%) であり、いずれも肉用

1 牛の販売量の占める割合が乳用牛の販売量の占める割合よりも高くなっている。2013
2 ~2022 年の牛における推定年間販売量の推移については、注射用は肉用牛及び乳用
3 牛ともにやや増加傾向であったが 2018 年以降は横ばい、一方経口用は増加傾向で、
4 このうち肉用牛では横ばいであるが乳用牛では 2018 年の販売開始以降増加傾向であ
5 る。(参照 10) [\[動薬検_販売高年報\]](#)

7 IV. ばく露評価に関する知見

8 ばく露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 に基づき、人がハザードにばく露され得る
9 経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産
10 食品を介してハザードのばく露を受ける可能性及びその程度を評価する。ばく露評価の範
11 囲は、牛又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷された時点から、輸送、と
12 さつ、加工等を経て人がこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

13 14 1. 牛由来食品の消費量

15 牛由来の年度別畜産物需給の推移を表 25 に示した(参照 225) [\[農水省_食糧需給表\]](#)。

16 1 人当たり消費量は、2019 年までは微増、2020 年以降は微減した後ほぼ横ばいもしくは
17 は微増の傾向で推移している。

18 19 表 25 牛由来食品の年間 1 人当たり消費量 (純食料ベース) (kg)

品目	年度	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
牛肉	消費量 (kg)	6.0	5.9	5.8	6.0	6.3	6.4	6.5	6.5	6.2	6.2
	自給率 (%)	41	42	40	38	36	36	35	36	38	39
牛乳 乳製 品	消費量 (kg)	88.9	89.5	91.1	91.2	93.2	95	95.2	93.7	94.4	93.9
	自給率 (%)	64	63	62	62	60	59	59	61	63	62

20 注：自給率は重量ベース

21 22 2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

23 ハザードとして特定した FOM 耐性大腸菌について、大腸菌の一般的な生物学的特性
24 を記すと共に、及び FOM 耐性を獲得した際に生じる当該感性菌と生物学的特性が異なる
25 こと等を示す知見を整理した。

26 27 (1) 抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力及び分布状況

28 大腸菌は通常本来、動物の腸管内に生存しているが、このうち一部の大腸菌
29 EHEC は自然環境下においても比較的長く生存できることが知られている。EHEC
30 はおりし、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが
31 培養不可能」(VBNC : Viable but Non-Culturable) な状態で長く存在できる。(参照
32 271) [小川_2003_広島県センター報告](参照 347)[Ishii_2008_MJ.Micobes Environ]

1 大腸菌の熱に対する抵抗性については、リン酸緩衝液中における D 値⁶は 62.8°C で
2 24 秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50°C で 92.67 分、55°C で 19.26 分
3 (参照 272) [Ahmed 1995 J Food Sci] (参照 273) [Doyle 1984 Appl Environ
4 Microbiol]、O157 の熱に対する抵抗性は、脂肪含有量の多い食品中では D 値は高くなり、
5 牛ひき肉における D 値は、脂肪 2% の場合、57.2°C で 4.1 分、62.8°C で 0.3 分であるが、脂
6 肪 30.5% ではそれぞれ 5.3 分、0.5 分である。(参照 227) [食安委 2011 腸管出血性大腸
7 菌リスクプロファイル] 牛乳中の O157 は実験的に 64.5°C 16.2 秒の処理で死滅す
8 る。(参照 228) [伊藤 2000 日食微誌]

9 酸に対する抵抗性については、大腸菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であ
10 るが、pH2.0 の条件で 24 時間保存すると大腸菌は陰性となる。(参照 274)
11 [Heuvelink 1999 J Food Protect] O157 の酸耐性については、pH4.0 から 4.5 の
12 酸性条件下での増殖が可能な場合がある。酸性食品中での長期の生残も可能であり、
13 4°C で保存した発酵ソーセージ (pH4.5) で 20 日間、マヨネーズ (pH3.6~3.9) では
14 5°C 保存で 5~7 週間、20°C 保存で 1~3 週間、アップルサイダー (pH3.6~4.0) では
15 8°C 保存で 10~31 日間、25°C 保存で 2~3 日間生残する。(参照 227) [食安委 2011
16 腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]

17 凍結における生残性については、大腸菌を接種した食品を冷凍保存 (-20°C で 9 か
18 月間) した試験において、食肉中の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳中の菌
19 数は徐々に減少したと報告されている。また、大腸菌を添加した食肉 (ミノ、大腸及
20 びレバー) を冷凍保存 (-30°C) した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後
21 には 1/10~1/100 の菌数となった。(参照 275) [金井 2000 日本食品保蔵科学学会誌]
22 (参照 276) [和田 2002 食品衛生研究] O157 は牛ひき肉中では凍結しても生残するこ
23 とが報告されている。(参照 273) [Doyle 1984 Appl Environ Microbiol]

24 乾燥に対する抵抗性については、水分活性 0.34~0.68、塩分濃度 0.5~3.0% の条件
25 下で、5°C に保存した牛肉粉中の大腸菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(参照
26 228) [伊藤 2000 日食微誌]

27 増殖性については、大腸菌の発育温度領域は 8~46°C、発育塩分濃度領域は 0~6.5%、
28 発育 pH 領域は 4.4~9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度
29 25~43.5°C、塩分濃度 0.5~6.0%、pH5.5~7.0 で活発に増殖すると報告されている。

30 (参照 271) [小川 2003 広島県センター報告] (参照 277) [増田 1999 静岡県] O157
31 は、増殖温度範囲が若干限定的で、最低 8°C、最高約 44-45°C、至適は 37°C である。

32 (参照 226) [食安委 2021 スルホンアミド系合成抗菌剤評価書] (参照 227) [食
33 安委 2010 腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]

34 大腸菌の FOM 耐性株の適応負担については、[Ⅲ. 2. (2)] に示したとおり、増
35 殖性の低下、尿路系上皮細胞への付着能の低下、マウス腹腔内接種、モルモット眼接
36 種及びマウス上行性尿路感染モデルでの病原性の低下が認められる。(参照 95)

37 [Nilsson 2003 AAC] (参照 221) [Marchese 2003 Int J Antimicrob Agents] (参

⁶ 最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる (つまり 90% を死滅させる) のに要する加熱時間 (D-value : Decimal reduction time)。

1 照 222) [笠井_1999_Jpn J Antibiot] (参照 223) [Pourbaix_2017_Int J Med
2 Microbiol]

4 (2) 人の腸内細菌叢として定着する可能性

5 大腸菌は非病原性の腸管内常在菌、腸管感染症や腸管外感染症の原因菌を含む遺伝
6 学的に多様な菌種である。下痢原性大腸菌のうち、EHEC や腸管病原性大腸菌では健
7 康保菌者の存在が知られている (参照 268) [Fujihara 2009 JJID] (参照 269)
8 [Wang 2016 JJID]が、は通常、健康人の常在細菌叢中には存在せず、感染成立に必
9 要な菌量を受感性宿主が摂取した場合に胃腸炎等を引き起こす病原細菌である。また、
10 大腸菌による腸管外感染症としては、尿路感染症、新生児等の髄膜炎、肺炎等の様々
11 な疾患が認められ、さらに敗血症に至る場合がある。尿路感染症、新生児髄膜炎や敗
12 血症等に由来する大腸菌は疫学的及び系統分類学的に常在大腸菌や下痢原性大腸菌
13 とは異なることから、ExPEC として区分されている。(参照 295) [Russo_2000_J
14 Infect Dis]

15 EHEC は下痢原性大腸菌の一種である。牛は EHEC の代表的な reservoir (保菌宿
16 主) であるが、人においても 人 EHEC の無症状病原体保有者 (健康保菌者) の存在が
17 知られており、腸管出血性大腸菌感染症の拡大や食中毒の発生病原体の伝播や感染の
18 増幅に関与寄与すると考えられている。保菌期間は数カ月にわたる場合があり、10 カ
19 月近くの排菌が認められたことも報告されている。(参照 229)
20 [Persad_2014_Microbiol Spectr] (参照 230) [Gareis_2000_BGG] (参照 231)
21 [Staples_2012_Clin Microbiol Infect] (参照 232) [Pennington_2010_Lancet] 国内
22 の調査において EHEC 健康保菌者の割合は人口 10 万人当たり 84.2 人であり、*eae* 及
23 び *stx2* 遺伝子陽性菌保菌者は 10 万人当たり 3.4 人で二次感染の原因となる可能性が
24 指摘されている。(参照 233) [Morita-Ishihara_2016_Emerg Infect Dis]

人の尿路感染症等の原因となる ExPEC は、健康な人の腸内細菌叢の一部として定
着しており、糞便由来の ExPEC が定着菌の泌尿器への上行感染によって ExPEC に
よる尿路感染症を引き起こすが成立すると考えられている。尿路感染症は市中感染症
として一定期間に複数の人が類似の菌により発症することは一般的にないと考えら
れている。稀であるがしかしながら、ある一定期間における特定の地域の市中感染尿
路感染症患者の中で、同じ血清型の多剤薬剤耐性大腸菌が複数患者から分離されたこ
とが報告されている。1950~2009 年に発生した ExPEC 集団感染事例に関連する 12
論文を検証した報告では、各著者は集団感染が食品を媒介して発生したものであるか
もしれないと推測しているものの、直接的な証拠は得られていないと指摘している
(参照 278) [George 2010 Epidemiol Infect] 食肉に由来する ExPEC が一過性の腸
管通過菌として人腸管に存在し、人尿路感染症を発症する可能性は推測されるが、家
畜由来菌が人に直接伝播し ExPEC 感染症を発症したとの証明はない。(参照 234)
[Manges 2015 Microbiol Spectr] (参照 235) [Wasinski 2019 Ann Agricul Environ
Med] また、家畜及び食肉に由来する大腸菌において、人尿路感染病原因子の検出状
況は低頻度である。(参照 281) [Ramechandani_2005_Clin Infect Dis] (参照 236)
[Xia_2011-J Food Prot]

1 ~~人での ExPEC の摂取及び腸管への定着から発症までに時間差があるために、~~
2 ~~ExPEC の由来を特定することは難しいことが指摘されている。人の ExPEC の由来~~
3 ~~に関しては、市販鶏肉は人の ExPEC 様大腸菌の分離頻度が多いこと（鶏大腸菌症の~~
4 ~~原因菌である APEC と人の ExPEC の遺伝学的背景、薬剤耐性パターン、耐性遺伝子~~
5 ~~及び病原因子が類似していること、APEC が人 ExPEC 感染モデルで病原性を示すこ~~
6 ~~と、鶏に対して人 ExPEC が病原性を示すこと等の理由から、人 ExPEC は鶏又は鶏~~
7 ~~肉に由来することが示唆されている。]~~ (参照 344) [Manges 2012 Clin Infect Dis] (参
8 照 345) [Manges 2016 Clin Microbiol Infect] 一方で、~~人での ExPEC の摂取及び腸~~
9 ~~管への定着から発症までに時間差があるために、ExPEC の由来を特定することは難~~
10 ~~しいことが指摘されている。(参照 234) [Manges 2015 Microbiol Spectr] また、腸~~
11 ~~管に外来性の~~大腸菌等の腸内細菌等が見られることがあるが、これは汚染された食肉
12 等を介して腸管に侵入したいわゆる通過菌で、安定的に定着することはない。(参照
13 284) [Sullivan-2001-Lancet Infect Dis] (参照 285) [Andremont-2005-Antimicrobial
14 Agents]

更に、牛及び豚は人病原性 ExPEC に類似の大腸菌を保菌しておらず、人の ExPEC
との関連性は低いと考えられている。(参照 234) [Manges 2015 Microbiol Spectr]
(参照 235) [Wasinski 2019 Ann Agricul Environ Med] 牛腸管には志賀毒素産生菌
等の人腸管病原性大腸菌を高頻度に保菌しているが人 ExPEC の保菌が限定的である
原因は不明である(参照 234) [Manges 2015 Microbiol Spectr]海外において、牛肉
や生乳、牛生体から ExPEC に相当する株の分離報告(参照 237) [Schmidt 2015 Appl
Environ Microbiol] (参照 238) [Ramchandani 2005 Clin Infect Dis] (参照 239)
[Santo 2007 Braz J Microbiol] (参照 235) [Wasinski 2019 Ann Agricul Environ
Med] (参照 240) [Guzman-Hernandez 2016 Int J Food Microbiol] (参照 241)
[Ombarak 2016 Int J Food Microbiol] (参照 242) [Ribeiro 2016 Foodborne Pathog
Dis] (参照 243) [de Campos 2018 Foodborne Pathog Dis]や、肉用子牛の糞便から
分離される大腸菌の半数が ExPEC 感染症の原因菌となる ST69、ST410、ST117、
ST88、ST617、ST648、ST10、ST58 及び ST167 であり、そのうち ST69 は人及び
鶏由来株と系統遺伝学的に類似したクラスターを形成する旨の報告がある。(参照 244)
[Haley 2022 PLoS One] (参照 245) [Salaheen 2023 Microb Drug Resist]しかし、
家畜及び牛肉を含む食肉に由来する大腸菌において、人尿路感染病原因子の検出状況
は稀低頻度と報告されているのである。(参照 281) [Ramchandani 2005 Clin Infect
Dis] (参照 236) [Xia-2011-J Food Prot]など、牛又は牛肉と人 ExPEC の関連性を示
唆するような報告もあるが、牛由来菌が人に直接伝播し ExPEC 感染症を発症したと
の証明はないと考えた。

これに対して、牛及び牛肉由来大腸菌は人の ExPEC との関連性は低いと考えられ
ている (参照 234) [Manges 2015 Microbiol Spectr] (参照 235) [Wasinski 2019 Ann Agricul Environ Med]が、以下のように両者の関連性を示唆す
る報告もある。海外において、市販牛ひき肉由来大腸菌 293 株中 10 株 (3.4%) が
ExPEC に相当する菌株であったこと (参照 236) [Xia 2011 J Food Prot]、牛肉由来
株は人 ExPEC の病原性マーカーを保有しないが、と畜牛の体表由来株では ExPEC

1 ~~に相当する株が認められたこと(参照 237) [Schmidt_2015_Appl Environ Microbiol]、~~
2 ~~人尿路病原性大腸菌の特定クラスターと類似のパルスフィールドゲル電気泳動パタ~~
3 ~~ーンを示す牛由来大腸菌株が認められたこと(参照 238) [Ramchandani_2005_Clin~~
4 ~~Infect Dis]、牛ひき肉及びひき肉機由来株が ExPEC に相当する株であったこと(参~~
5 ~~照 239) [Santo_2007_Braz J Microbiol]が報告されている。また、牛の乳房炎の原因~~
6 ~~となる大腸菌は ExPEC の一種であることから、生乳の人 ExPEC への関与が疑われ~~
7 ~~る。(参照 235) [Wasinski_2019_Ann Agricul Environ Med]海外において生乳又は生~~
8 ~~乳製チーズから ExPEC に相当する株が検出されたことが報告されている。(参照 240)~~
9 ~~[Guzman-Hernandez_2016_Int J Food Microbiol] (参照 241) [Ombarak_2016_Int~~
10 ~~J Food Microbiol] (参照 242) [Ribeiro_2016_Foodborne Pathog Dis] (参照 243)~~
11 ~~[de Campos_2018_Foodborne Pathog Dis]最近の海外での調査において、肉用子牛の~~
12 ~~糞便から分離される大腸菌の半数が ExPEC 感染症の原因菌となる ST69、ST410、~~
13 ~~ST117、ST88、ST617、ST648、ST10、ST58 及び ST167 であり、また離乳前子牛~~
14 ~~の糞便から分離される大腸菌 ST69 は人及び鶏由来株と系統遺伝学的に類似したクラ~~
15 ~~スターを形成することが報告されている。(参照 244) [Haley_2022_PLoS One] (参~~
16 ~~照 245) [Salaheen_2023_Microb Drug Resist]~~

17 18 (3) 人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

19 人の腸内にはきわめて高密度の細菌叢が存在しており、遺伝子の水平伝播が頻発す
20 るとともに、細菌叢を構成する細菌が薬剤耐性遺伝子の保有者となると考えられてい
21 る。(参照 338) [Salysers_2004_Trends Microbiol]また、臨床例での知見としては、人
22 腸管内において病原細菌から常在細菌への薬剤耐性遺伝子の水平伝播が起きている
23 ことが示されている。(参照 339) [Cremet_2012_JAC] (参照 340)
24 [Goren_2010_Emerg Infect Dis] (参照 341) [Karami_2010_JAC]

25 FOM 耐性以外の耐性遺伝子に関する知見ではあるが、人腸内での大腸菌から大腸
26 菌又は他菌種への伝達に関して、ボランティアへの大腸菌投与試験の結果、腸内での
27 薬剤耐性遺伝子保有プラスミドの大腸菌間の接合伝達が確認されている。(参照 342)
28 [Torobos_2009_JAC]また、胃、小腸及び大腸を模した *in vitro* の実験系では、多剤耐
29 性プラスミド保有大腸菌が胃酸及び胆汁酸作用下では生残し、大腸環境下では増殖が
30 みられるとともに、大腸部位では 2 時間後にプラスミドが接合伝達された大腸菌群及
31 び嫌気性菌が検出されたことが報告されている。(参照 343) [Lambrecht_2019_Int J
32 Food Microbiol]

33 FOM 耐性遺伝子に関連して、人腸管内において常在菌である *K. variicola* から大
34 腸菌に *fosA9* が伝播したことが示唆されている。(参照 250) [Ten
35 Doesschate_2019_JAC]

36 37 3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷され人に摂取されるまでの経路

38 農場では、家畜伝染病予防法(昭和 26 年法律第 166 号)に基づく飼養衛生管理基準
39 により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における Hazard
40 Analysis and Critical Control Point (HACCP) の考え方が取り入れられた「家畜の生

1 産段階における衛生管理ガイドライン」(2002年)及び「畜産農場における飼養衛生管
2 理向上の取組認証基準(農場 HACCP 認証基準)」(2009年)により、微生物等の汚染
3 防止対策が講じられている。(参照 251) [農水省_農場 HACCP 等]

4 と畜場では、と畜場法施行規則(昭和28年厚生省令第44号)において、HACCP シ
5 ステムの考え方を含んだ衛生管理の導入を図るため、と畜場の衛生管理基準及び構造設
6 備基準が定められており、食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。(参照
7 252) [河村_2001_公衆衛生研究]

8 また、2014年4月に改正されたと畜場法施行規則において、と畜業者等の講ずべき
9 衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たに HACCP を用いて衛生管理を行
10 う場合の基準が規定された(参照 253) [厚労省_と畜場法省令改正]。さらに、2018年
11 6月に食品衛生法等の一部を改正する法律が公布、2020年6月に施行(1年間の経過措
12 置あり)され、原則としてと畜業者を含む食品等事業者全てに対して、HACCP に沿っ
13 た衛生管理を実施することが規定された。(参照 254) [厚労省_食品衛生法等の一部改正]

14 生食用牛肉については、2011年10月に、食品衛生法(昭和22年法律第233号)に
15 基づく食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)(以下「規格基
16 準」という。)が改正され、生食用食肉(生食用として販売される牛の食肉(内臓を除
17 く。))の規格基準が策定された。腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと、肉塊
18 の表面から深さ1cm以上の部分までを60℃で2分間以上加熱する方法又はこれと同
19 等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌を行うこと、~~腸内細菌科菌群が陰性でなけれ
20 ばならないこと~~等が規定された。さらに、規格基準の改正により、2012年7月には、
21 牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 255) [厚労省_牛肉] (参照
22 256) [厚労省_牛肝臓]

23 牛乳については、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(昭和26年厚生省令第
24 52号⁷) (以下「乳等省令」という。)に基づく牛乳の殺菌条件(63℃で30分間加熱殺
25 菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌(国内では120～
26 130℃で2～3秒での加熱処理が主流⁷))することが規定されている⁷。さらに、乳製品
27 についても牛乳と同等の加熱殺菌をしたものが製造・加工に用いられている。(参照 257)
28 [厚労省_乳及び乳製品の成分規格に関する命令(昭和26年厚生省令第52号)]

30 4. 牛由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

31 (1) 牛由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性

32 大腸菌による食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階での腸管内容物等による
33 ばく露が考えられる。食肉を汚染した大腸菌は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存
34 下でも増殖はしないが生残するため、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能
35 性が生じる。しかし、大腸菌は一般的に熱に弱く速やかに死滅するため、調理の際に
36 十分加熱することによりハザードは排除されるものと考えられる。

⁷ 食品衛生法に基づく特別牛乳さく取処理業の許可を受けた施設では、さく取した生乳を未殺菌又は低温殺菌で処理し、乳等省令で定める成分規格(細菌数30,000以下、大腸菌群陰性等)を有する特別牛乳を製造することが可能。2022年度の許可施設数は全国4施設(うち2施設が営業中)。

また、生乳の汚染の可能性としては、大腸菌に汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、~~乳等命令乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26年厚生省令第52号）~~に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で30分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌（国内では120～130℃で2～3秒での加熱処理が主流））により排除されるものと考えられる。

更に、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をされたものを製造・加工に用いており、大腸菌は排除されるものと考えられる。

(2) ハザードを含む当該細菌による牛由来食品の汚染状況

市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査（厚生労働省実施）における牛ひき肉等からの大腸菌の検出状況は表26のとおりである。（参照258）[\[厚労省_2006-2018_食品中の食中毒菌汚染実態調査\]](#)

表 26 市販の牛ひき肉等からの大腸菌の検出状況

調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
牛ひき肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	55	41	32	62	42	35
	大腸菌陽性検体数	74	94	88	70	70	67	58	7 (10)*	0 (4)*	0 (2)*	-	-	-
	陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0	0	0	-	-	-
	EHEC O157 陽性検体数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陽性率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EHEC O26** 陽性検体数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	陽性率 (%)	0	0	0	0	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
牛レバー（加熱加工用）	検体数	212	207	209	225	233	3	-	-	-	-	-	-	-
	大腸菌陽性検体数	137	144	136	159	172	2 (2)*	-	-	-	-	-	-	-
	陽性率 (%)	64.6	69.6	65.1	70.7	73.8	100	-	-	-	-	-	-	-
	EHEC O157 陽性検体数	0	2	2	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	陽性率 (%)	0	1.0	1.0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	EHEC O26** 陽性検体数	0	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	-	-
	陽性率 (%)	0	0	0	0	0.6	0	-	-	-	-	-	-	-

*：供試検体数

1 ** : 2011 年～2014 年は O111 を検査対象に追加、2015 年以降は O103、O121 及び O145 を検査対象に追
 2 加
 3 - : 調査されていないことを示す。

4
 5 上記以外の市販の牛由来食品等の EHEC 汚染状況を表 27 にまとめた。牛枝肉の
 6 汚染率は 0% ないしは 1%未満から数%であり、内臓肉以外の食肉については、EHEC
 7 O157 の陽性率は一部の調査結果を除き、ほぼ 0.0%、O157 以外の EHEC の陽性率
 8 も数%と少なかったが、内臓肉の陽性率は、内臓肉以外よりも高い調査結果がみられ
 9 た。

10
 11 表 27 市販牛肉等における EHEC O157 検出状況（その他の文献）

調査年次	由来	検体数	陽性検体数 _(陽性率)	備考	参考文献
1991 ~ 1992	牛枝肉	120	<u>0 (0%)</u>		259 [宮尾_1994_日獣 会誌]
1994 (7~8 月)	牛枝肉	2,504	<u>3 (0.1%)</u>	O26 1 (0.04%)	260 [神田_1997_日獣 会誌]
		2,306	<u>0 (0%)</u>	O111 4 (0.17%)	
1996	牛枝肉	2,534	- (0.3%)	O157 以外 陽性率 0.0%	261 [食安委_2022_フ ルオロキノロン評価書 第3版]以下
1996	牛枝肉	26	<u>1 (3.8%)</u>		262 [浅井_1997_感染 症誌]
1996 ~ 1997	牛枝肉	393	<u>1 (0.25%)</u>	O157 以外 陽性率 0.0%	263 [久島_1999_日獣 会誌]
1996 ~ 1997	牛枝肉	731	<u>3 (0.4%)</u>	O157 以外 陽性率 16 (2.2%)	264 [桜庭_1999_日獣会 誌]
1996 ~ 1998	牛枝肉	47,138	<u>90 (0.2%)</u>		227 [食安委腸管出血性大 腸菌リスクプロファイ ル]
2003 ~ 2004	牛枝肉	230	<u>12 (5.2%)</u>		227 [食安委腸管出血性 大腸菌リスクプロファ イル]
2004 ~ 2005	牛枝肉	288	<u>11 (3.8%)</u>	O26 陽性率 1 (0.3%)	227 [食安委腸管出血性大 腸菌リスクプロファイ ル]

					ル]
2005 2006	牛枝肉 牛枝肉 一 部剥皮後 切皮部	338 243	<u>4</u> (1.2%) <u>11</u> (4.5%)		227 [食安委腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]
2008 2009	牛枝肉	140	0%		261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
1996	牛肉 (国産)	196	0.0%	O157 以外 陽性率 4 (2.0%)	261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
1997	牛肉	42	0.0%	O157 以外 陽性率 1 (2.4%)	261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
1998 2005	牛肉	134	<u>1</u> (0.7%)	大腸菌陽性率 63 (47.0%)	261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
2005 2008	牛肉	171	0%		261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
2006 2007	牛肉	46	0%	血清型別不能 1 (2.2%)	261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
2011	牛肉	4	0%		261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
2005 2008	牛ひき肉	575	0%		261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
2006 2007	牛ひき肉	7	0%		261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
2000	牛内臓肉	201	<u>15</u> (7.5%)	*1	261 [食安委_2022_フ

2004					ルオロキノロン評価書 第3版
1997	牛内臓肉	41	<u>2 (4.9%)</u>	O157 以外 陽性率 2 (4.9%)	261 [食安委_2022_フ ルオロキノロン評価書 第3版]
2010 ~ 2013	牛内臓肉	104	<u>17 (16.3%)</u>	O157 以外 陽性率 8 (7.7%)	265 [下島_2015_日食 微誌]

1 1: 陽性 15 検体中 10 検体が 2002 年調査で陽性。陽性 15 検体中 10 検体が 2 つの精肉店由来。

2

3 2006～2008 年、2014 年及び 2015 年に実施された食品安全確保総合調査「畜水産
4 食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、国産の加熱調理等がされていな
5 いパック詰めされた牛肉から大腸菌を分離した結果は表 28、薬剤感受性試験を行っ
6 た結果は表 29 のとおりである。なお、調査報告書ではブレイクポイントが未決定と
7 の理由で耐性率が示されていないが、CLSI によるブレイクポイント $\geq 256 \mu\text{g/mL}$ に
8 基づいて耐性率を算出した。

9 ~~2006～2008 年に牛から分離された大腸菌における FOM の耐性率をみると、2006~~
10 ~~年の牛肉由来株では試験菌株数は 6 株と少ないなかで、1 株の耐性株が認められ、耐~~
11 ~~性率は 16.7%とやや高くなっている。2007 年では耐性株はみられず、2008 年には耐~~
12 ~~性株が 1 株認められ、耐性率は 2.8%となっている。(参照 183) [食安委_2007_調査~~
13 ~~報告書] (参照 184) [食安委_2008_調査報告書] (参照 185) [食安委_2009_調査報告~~
14 ~~書]~~

15

16

表 28 国内で小売されている国産の牛肉からの大腸菌分離状況

調査年	対象食肉	検体数	陽性検体数 (検出率)
2006	牛肉	204	2 (1.0%)
2007	牛肉	600	23 (3.8%)
2008	牛肉	500	21 (4.2%)
2014	牛ひき肉	995	196 (19.7%)

17

18 ~~表 29 において、2006～2008 年に牛から分離された大腸菌における FOM の耐性~~
19 ~~率をみると、2006 年の牛肉由来株では試験菌株数は 6 株と少ないなかで、1 株の耐性~~
20 ~~株が認められ、耐性率は 16.7%とやや高くなっている。2007 年では耐性株はみられ~~
21 ~~ず、2008 年には耐性株が 1 株認められ、耐性率は 2.8%となっている。(参照 183)~~
22 ~~[食安委_2007_調査報告書] (参照 184) [食安委_2008_調査報告書] (参照 185) [食~~
23 ~~安委_2009_調査報告書]~~

24

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

表 29 国内で市販されている
国産の牛肉から分離された大腸菌の FOM に対する薬剤感受性

年	検体	試験菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性菌株数	耐性率 (%)
2006	牛肉	6	64-256	64	256	1	16.7
2007	牛肉	59	1-128	16	64	0	0
2008	牛肉	36	8-256	32	64	1	2.8

ブレイクポイントは ≥ 256 µg/mL (CLSIによる)
 -: 鶏肉由来株の株ごとの MIC データを利用できず

2009年における東広島市の市販牛肉 28 検体からの大腸菌分離株 4 株中 1 株 (25%) が FOM 耐性であった。(参照 266) [Xedzro_2023_Int J Food Microbiol]

2015～2017 年に東京都内で収去又は購入された国産及び輸入牛肉からの大腸菌分離検出状況及び分離菌の薬剤耐性状況が調査されており、その結果を表 30 に示した。

牛肉における大腸菌の検出数は、国産及び輸入でそれぞれ 46/94 検体 (48.9%)、43/84 検体 (51.2%) であった。牛肉由来株では、国産、輸入牛肉のいずれにおいても FOM 耐性は検出されなかった。

表 30 国産及び輸入牛肉からの大腸菌検出状況及び分離大腸菌の薬剤耐性状況

供試材料	調査年	検体数	陽性検体数 (陽性率)	供試菌株数	FOM 耐性率 (%)
国産牛肉	2015	19	8 (42.1)	17	0
	2016	54	32 (59.3)	51	0
	2017	21	6 (28.6)	15	0
	小計/平均	94	46 (48.9)	83	0
輸入牛肉	2015	27	15 (55.6)	26	0
	2016	31	15 (48.4)	19	0
	2017	26	13 (50.0)	24	0
	小計/平均	84	43 (51.2)	69	0

以上のことから、国内の市販牛肉由来大腸菌の FOM ~~ホスホマイシン~~耐性率に関する調査報告は限定的であるが、耐性率は低い傾向にあると考えた。

5. その他の知見 **CRE の記載場所について前回 WG で合意されたため追記**

[II. 6. (3)]において、国外では、FOM は CRE による感染症及び尿路感染症の限られた治療薬と位置付けられ、人医療での重要性が高まっていることが示されている。そのため、カルバペネム耐性に関する情報についても記載することにした。

~~CRE は無症状で腸管内に保菌されることが知られており、国内の調査においても感染症の症状が認められない入院患者 1507 名中 184 名 (12.2%) が腸管内に CRE を保菌しており、分離株 223 株中に占める菌種の割合は大腸菌 134 株 (60%)、Klebsiella~~

~~*pneumoniae* 91 株 (40%) であったことが報告されている。分離大腸菌株の FOM 感
性率は 89.6% であった。(参照 246) [Yamamoto_2017_J Hosp Infect] 中国での調査によ
ると、健常者及び入院患者の CRE 保菌割合はそれぞれ 141 名中 6 名 (4.3%) 及び 544
名中 59 名 (10.8%) であり、分離株中に占める菌種の割合は大腸菌 56.1%、*Klebsiella*
spp. 15.2% であったことが報告されている。(参照 247) [Li_2023_Front Epidemiol]~~

2015～2017 年に東京都内で収去又は購入された国産及び輸入牛肉からの大腸菌分離
検出状況及び分離菌の薬剤耐性状況が調査されている (表 30) が、牛肉由来株は全てカ
ルバペネムに感性であった。(参照 179) [西野_2019_食衛誌]

牛肉等由来の CREC に関しては、海外の調査成績として、インドで乳房炎り患牛の乳
汁から *bla*_{NDM-5} 遺伝子保有大腸菌が検出されたこと (参照 200)
[Ghatak_2013_Transbound Emerg Dis] (参照 202) [Purkait_2016_Indian J
Microbiol]、2015 年にアルジェリアで健康牛の乳汁及び乳頭由来大腸菌の接合伝達性ブ
ラスミド上に *bla*_{NDM-5} 遺伝子が検出されたこと (参照 203) [Yaici_2016_JAC] が報告さ
れている。2016 年に中国で牛肉から分離された大腸菌で *bla*_{NDM-5} がコードされた IncX3
プラスミドが検出されているが、FOM 耐性は認められていない。(参照 248)
[Zhang_2019_Antimicrob Agents Chemother] また、2017 年にミャンマーで牛肉由来大
腸菌から *bla*_{NDM-5} が検出されている。(参照 249) [Sugawara_2019_Sci Rep]

V. 影響評価に関する知見

1. ハザードを含む当該細菌の暴露に起因して生じる可能性のある人の疾病

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で特定したハザードに
ばく露されることにより起こり得る人の健康上の影響及び人用抗菌性物質の医療におけ
る重要性を考慮して、人における治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評
価する。

[II. 6.(3)]及び[II. 7.(1)]にあるとおり、FOM は EHEC 感染症、ESBL 産生大腸菌によ
る尿路感染症の治療に使用されてい、また、海外では、CRE による感染症や尿路感染症
の限られた治療薬として認知されており、国内においても将来的にホスホマイシンの重
要性が高まる可能性が考えられることから、ここでは主に EHEC 感染症及び ExPEC
による尿路感染症及び CRE 感染症について述べる。なお、CRE 感染症については[V.3]
に記載している。

(1) EHEC 感染症

① 発生原因及び発生状況

人や動物から検出される EHEC の O 血清群血清型は 100 以上あり、国内の感染例
では O157 が多く、O26、O103、O111、O145 等による感染事例も報告されている。

(参照 227) [食安委_2010_腸管出血性大腸菌リスクプロファイル] (参照 292) [感染
研_2024_IASR_EHEC] (参照 350) [感染研_2024_病原体検出マニュアル_EHEC]

本症の発生原因は、EHEC で汚染された食品 (生肉又は加熱の不十分な食肉等) の
経口摂取であり、牛肉、牛ステーキ、牛レバ刺し、牛タタキ、ハンバーグ、野菜サラ
ダ、井戸水等の様々な食品、食材等が特定又は推定されている。(参照 287) [厚労省_

腸管出血性大腸菌 Q&A

【中村専門委員】

「血清型」は O 血清群と H 血清群の組み合わせです。O 血清群だけで 185 種類あります。前回の審議では指摘していませんでしたし、参照文献が 2010 年ですので、このままでも良いと思いますが、感染研の病原体検出マニュアルと IASR の 2024 年 3 月号の EHEC 特集を引用して新しいデータにすることも可能かと思います。

【事務局】

中村専門委員からの修正を反映し、(参照文献 292) 及び (参照文献 350) (新規) を追加しましたのでこれでよいかご審議をお願いします。

(参照 350) <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC20240827.pdf>

本菌は一般の大腸菌と同様に熱に弱く、一般的な消毒剤でも容易に死滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等、通常の食中毒対策により感染の予防が可能であると考えられる。(参照 288) [寺嶋_2002_IDWR] (参照 289) [厚労省_腸管出血性大腸菌感染症治療の手引き]

また、[IV. 3.]で述べたとおり生食用牛肉については、規格基準が策定され、また、牛肝臓については生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 255) [厚労省_生食用食肉(牛肉)の規格基準 Q&A] (参照 256) [厚労省_牛の肝臓の基準 Q&A]

食中毒統計における EHEC⁸(~~ベロ毒素産生~~)による食中毒は、2014～2023 年の 10 年間で件数は 166 件(年平均 17 件)で最も多かったのは 2018 年の 32 件、最も少なかったのは 2020 年の 5 件であり、患者数は 2,378 名(年平均 238 名)で最も多かったのは 2014 年の 766 名、最も少なかったのは 2020 年の 30 名であった。死者数は 2016 年 10 名、2017 年 1 名、及び 2022 年 1 名の計 12 と報告されている。また、同期間に、人口動態統計において、死因が EHEC による腸管感染症となっている死亡者数は 2013～2022 年の 10 年間で 76 名(年平均 8 名)、最も多かったのは 2017 年の 14 名、最も少なかったのは 2014 年の 1 名と報告されている。(参照 290) [厚労省_食中毒統計 2014～2023 年] (参照 291) [厚労省_人口動態統計 2013～2022 年]

【事務局】

前回 WG に際したコメント照会で小西専門委員からいただいた以下のご指摘を踏まえて前回の WG で審議した結果、原典では腸管出血性大腸菌(VT 産生)と記載されていることが明らかになるよう修正することとなっておりますので、事務局で修正案(本文中は EHEC とし、脚注 8 を追記)を作成しました。これでよいかご審議をお願いします。

(小西専門委員)

EHEC (ベロ毒素産生) →EHEC はベロ毒素産生性の大腸菌であるので、(ベロ毒素産

⁸ 原著では、腸管出血性大腸菌 (VT 産生) と記載

1 生) を削除してください。

2
3 生の食肉や生野菜等の喫食による食中毒の集団発生が確認されているが、近年
4 EHEC に汚染された食品が広範囲に流通した結果、一見散发事例と思われる同時多発
5 的な集団事例も報告されている (参照 292) [感染研_2024_IASR_EHEC] 1990 年代
6 初期は集団発生が認められたが、1997 年以降は減少し、散发事例における患者数はほ
7 ぼ横ばい状態にある。

8 また、他の食中毒原因菌に比べ二次感染の多いことが特徴で、発生時期は夏季に多
9 いが、冬季にも発生は認められる。(参照 288) [寺嶋_2002_IDWR] 少量の菌数でも
10 感染が成立するため、人から人への経路、または人から食材・食品への経路で感染が
11 拡大しやすく、 感染症発生動向調査において無症状病原体保有者を除く EHEC 感染
12 症届出数は 2014～2023 年の 10 年間で 23,941 件 (年平均 2,394 件)、最も多かった
13 のは 2014 年の 2,837 件、最も少なかったのは 2020 年の 1,987 件と報告されている。
14 (参照 292) [感染研_2024_IASR_EHEC]

15
16 **【事務局】**

17 中村専門委員から[VI.4.(2)]の項目でいただいた以下ご意見を踏まえ、感染症発生動向調
18 査での発生数にヒトヒト感染が含まれていることが明確となるよう、青字のとおり (参
19 照 292) からの引用文を追記しております。これでよいかご確認をお願いいたします。

20
21 **② 重篤度**

22 臨床症状としては、全く症状がないものから、軽い腹痛や下痢のみで終わるもの、
23 さらに頻回の水様便、激しい腹痛、著しい血便を伴う出血性大腸炎から HUS や脳
24 症等の重篤な合併症を併発するものまで様々である。O157 感染による有症者の約 6
25 ～7%では、下痢等の初発症状がみられた数日後から 2 週間以内 (多くは 5～7 日後)
26 に、HUS または脳症等の重症合併症が発症し、死に至る場合もある。特に、若齢者や
27 高齢者等については、重症合併症を併発しやすいことから、注意が必要である。(参照
28 288) [寺嶋_2002_IDWR] (参照 289) [厚労省_腸管出血性大腸菌感染症治療の手引
29 き]

30
31 **③ 用量反応関係**

32 EHEC は感染力が強く、食品安全委員会の「生食用食肉 (牛肉) における腸管出血
33 性大腸菌及びサルモネラ属菌」に係る食品健康影響評価では、国内の EHEC による
34 食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数は 2～9 cfu ~~コロニ~~
35 ~~ー形成単位/~~人であったとされている。(参照 293) [食安委_2011_微生物・ウイルス
36 評価書] (参照 294) [高鳥_2006_厚労科研費研究報告]

1 (2) ExPEC 感染症

2 ① 発生原因及び発生状況

3 ExPEC 感染症としては、尿路感染症、新生児等の髄膜炎、肺炎等の様々な疾患が認
4 められ、さらに敗血症に至る場合がある。

5 尿路感染症は尿道炎及び膀胱炎から腎盂腎炎を発症する。女性は健常な若年者にお
6 いても外陰部の解剖学的構造、性的成熟度、出産等により尿路感染症を発症しやすい。
7 高齢男性においては前立腺肥大、自然排尿障害、尿道カテーテル等により尿路感染症
8 を発症しやすくなる。ExPEC による院内感染症として、肺炎は誤嚥が主要な原因と
9 なる。高齢者で慢性基礎疾患のある患者で発症しやすい。また、ポリシアル酸莢膜を
10 持つ莢膜型が K1 型の大腸菌は新生児髄膜炎の重要な原因菌である。さらに、莢膜型
11 に限らず腹部手術創等~~の~~で外傷感染症を発症することがある。

12 尿路感染症、新生児髄膜炎や敗血症等に由来する大腸菌は疫学的及び細菌遺伝学的
13 に多くの常在大腸菌や下痢原性大腸菌とは異なることから、ExPEC として区分され
14 ている。(参照 295) [Russo_2000_J Infect Dis]

15 その他 ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎、骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、
16 発生頻度は低いが、皮膚軟部組織感染の原因となる。さらに、初発感染部位からの血
17 流感染によって致死性の敗血症を引き起こす場合がある。ExPEC による感染症の成
18 立には定着因子、鉄獲得系、防御・侵入因子、毒素等の各種病原因子が関与すると考
19 えられている。(参照 296) [Dale_2015_J Infect] (参照 297) [Johnson_2017_Appl
20 Environ Microbiol] ST131 は尿路感染症から分離される主要な ST の一つであるこ
21 とは広く知られているが、肺炎にも関連していることが知られている。(参照 298) [La
22 Combe_2019_Emerg Infect Dis]

23 ExPEC は、~~腸管感染症の起病性を持たないとみなされるが、~~宿主の腸管内に安定
24 的に定着しており、健常人の約 2 割において優位菌として保菌されている。が、腸管
25 感染症の起病性を持たないとみなされる。また、腸管感染症とは異なり、腸管外感染
26 症の成立には ExPEC の獲得のみでは不十分であり、腸管外の感染部位、例えば尿路
27 への上行性の感染が必要となる。原因菌の大半は腸管由来の細菌であり、全体として
28 外尿道口の汚染を受けやすい女性の感染頻度が高い。(参照 299)
29 [Johnson_1991_Clin Microbiol Rev] (参照 300) [大西_2016_日化療誌] (参照 301)
30 [Ishikawa_2011_J Infect Chemother]

31
32 ExPEC は多くの常在大腸菌とは異なり、系統群 B2 又は D に属するものが多く、
33 P 線毛や S 線毛等の付着因子、アエロバクチン等の鉄獲得系、莢膜との宿主防御回避
34 システムや溶血毒等の毒素といった腸管外病原因子を有することが知られている。動
35 物モデルを用いた実験において、ExPEC は常在大腸菌よりも高病原性を有し、腸管
36 外病原因子が ExPEC の病原性に関与寄与することが示されている。ExPEC では、
37 腸管外病原因子の遺伝子が染色体上の Pathogenicity-associated islands (PAI) に集
38 積して存在することが確認されている。(参照 299) [Johnson_1991_Clin Microbiol
39 Rev]

40 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査材料別分離菌数割合では、

1 大腸菌は、血液及び尿検体から分離されることが多い菌として報告されている(表 31)。
 2 (参照 302) [厚労省_JANIS 公開情報検査部門]

3
4

表 31 JANIS 検査部門における血液及び尿検体分離菌の割合

年	血液検体			尿検体*		
	分離菌	分離上位3菌種		分離菌	分離上位3菌種	
2010	140,134	<i>S. aureus</i>	13.3%			
		<i>E. coli</i>	10.3%			
		<i>S. epidermidis</i>	10.0%			
2011	154,890	<i>S. aureus</i>	15.3%			
		<i>E. coli</i>	12.3%			
		<i>S. epidermidis</i>	12.1%			
2012	173,355	<i>S. aureus</i>	14.7%			
		<i>E. coli</i>	13.2%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.3%			
2013	195,963	<i>E. coli</i>	14.4%			
		<i>S. aureus</i>	14.1%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.3%			
2014	224,411	<i>E. coli</i>	15.0%			
		<i>S. aureus</i>	13.7%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.3%			
2015	336,575	<i>E. coli</i>	15.8%			
		<i>S. aureus</i>	13.2%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.3%			
2016	365,231	<i>E. coli</i>	16.5%			
		<i>S. aureus</i>	13.2%			
		<i>S. epidermidis</i>	11.0%			
2017	385,048	<i>E. coli</i>	17.0%			
		<i>S. aureus</i>	13.4%			
		<i>S. pidermidis</i>	10.8%			
2018	406,112	<i>E. coli</i>	17.6%	912,065	<i>E. coli</i>	25.5%
		<i>S. aureus</i>	13.5%		<i>E. faecalis</i>	9.4%
		<i>S. pidermidis</i>	10.7%		<i>P. aeruginosa</i>	6.6%

2019	419,773	<i>E. coli</i>	17.8%	963,161	<i>E. coli</i>	25.4%
		<i>S. aureus</i>	14.3%		<i>E. faecalis</i>	9.3%
		<i>S. epidermidis</i>	10.5%		<i>P. aeruginosa</i>	6.7%
2020	421,321	<i>E. coli</i>	18.1%	1,007,143	<i>E. coli</i>	25.3%
		<i>S. aureus</i>	13.9%		<i>E. faecalis</i>	9.1%
		<i>S. pidermidis</i>	10.5%		<i>P. aeruginosa</i>	6.8%
2021	430,605	<i>E. coli</i>	17.5%	1,059,856	<i>E. coli</i>	24.8%
		<i>S. aureus</i>	14.2%		<i>E. faecalis</i>	9.1%
		<i>S. epidermidis</i>	10.4%		<i>P. aeruginosa</i>	6.9%
2022	453,350	<i>E. coli</i>	16.9%	1,138,570	<i>E. coli</i>	24.5%
		<i>S. aureus</i>	14.6%		<i>E. faecalis</i>	9.0%
		<i>S. epidermidis</i>	10.7%		<i>P. aeruginosa</i>	6.8%

*2017 年以前は尿検体分離菌のデータなし

② 重篤度

下部尿路の細菌感染症（通常は膀胱）は非常に多く、若年の女性では腎臓の細菌感染症もしばしば起こるが、膀胱の感染症と比較すると頻度はそれほど多くないとされている。（参照 303）[\[MSD マニュアル家庭版\]](#)ただし、膀胱炎等の尿路の逆行性感染により腎盂腎炎が起こることがあり、腎盂腎炎は、死亡することもある敗血症やエンドトキシンショックの原因となることがある。腎盂腎炎の起因菌の 80%は大腸菌と言われている。

多剤耐性大腸菌クローンである O25:H4-ST131 は、2008 年に出現が確認されて以降、世界規模で院内及び市中における ExPEC 感染症の主要原因菌となっている。また、大腸菌 ST131 には CTX-M 型 ESBL 産生株やフルオロキノロン耐性株が高頻度でみられることが、治療薬の選択を困難としている。（参照 304）[\[Nicolas-Chanoine_2014_Clin Microbiol Rev\]](#)

スペインでの調査によると、FOM の使用量が 50%増加した 2004 年から 2008 年の間に尿路感染症由来 ESBL 産生大腸菌の FOM 耐性率が 2.2%から 21.7%に増加したこと、また 2008 年に分離された ESBL 産生 FOM 耐性株 26 株中 24 株が CTX-M-15 産生 O25b-B2 であること、Multilocus sequence typing 解析の対象とした CTX-M-15 産生 O25b-B2 の 8 株はすべて ST131 であったことが報告されている。（参照 216）[\[Oteo_2009_J Antimicrob Chemother\]](#)最近のメキシコでの調査によると、尿路感染症由来 ESBL 産生大腸菌 350 株中 38 株（10.9%）が FOM 耐性であり、36 株が O25b-ST131、23 株で *fosA3* または *fosA1* が検出されている。（参照 305）[\[Galindo-Mendez_2022_Antibiotics\]](#)

大腸菌 ST131 の菌株は A、B 及び C のクレードに分けられるが、2000 年以降の世界規模での分布をみると、クレード C が最も優勢である。（参照 306）

1 [Pitout_2017_F1000Res]

2 国内においても、大腸菌 ST131 は尿路感染症や血流感染症の主要原因菌である。
3 2006年に *bla*_{CTX-M-27} 保有を保有する新たな C1/H30R クレード (C1-27 クレード) の
4 株が出現し、2010年以降の ESBL 産生大腸菌の著しい増加の要因となっている。(参
5 照 307) [Matsumura_2016_Emerg Infect Dis]

6 国内で 2014年に尿路感染症や血流感染症等の臨床例から分離された大腸菌 329 株
7 中 2 株 (0.6%) が FOM 耐性であり、2 株とも ST131 (うち 1 株は O25b) であっ
8 たことが報告されている。(参照 308) [Matsumura_2017_J Antimicrob Chemother]

9
10 ③ 用量反応関係

11 ExPEC は腸管内常在菌で人と共存関係にあり、日和見感染腸管外感染症原因菌で
12 ある。ExPEC による尿路感染症は、健常人にも多く発生するが、サルモネラやリステ
13 リア等の食中毒原因菌による感染とは異なり、高齢や低栄養、さらに何らかの消耗性
14 の基礎疾患を持つ易感染状態の人において、感染防御機構の障害により市中感染及び
15 院内感染により日和見感染症として発症する場合も多い。

16 つまり、患者が他の健康問題を抱えていたり、何らかの理由で感染防御能力が低下
17 していたりすると、ExPEC はその隙をついて感染を引き起こすことも多い。

18 人の正常体表面は自然感染防御機能をもつ。これらは皮膚、口腔気道粘膜、消化管粘
19 膜、泌尿生殖器粘膜等である。ExPEC 感染症の第一段階は、人の皮膚、粘膜障害に
20 より、細菌の人組織定着因子の受容体である細胞基底膜蛋白がばく露され感染症が始
21 まる。大腸菌は最も代表的な尿路感染起因菌で、大腸菌の type1 線毛により尿道、膀
22 胱等の下部尿路の粘膜障害により感染症を発症する。また P 線毛保持菌は腎盂腎炎等
23 の上部尿路感染症を発症し得る。

24 これらの感染症には、食品を介した摂取による原因を排除できないものの、多くの
25 場合は、菌が体内 (通常は腸内) で増殖し、その後、尿路に移動して感染症を引き起
26 こすと考えられている。このような感染経路のため、ExPEC による尿路感染症の発
27 生には、個々の体質や状態 (例えば、免疫状態等) が大きく影響すると考えられる。
28 したがって、ExPEC による尿路感染症の「用量反応関係」についての科学的データ
29 は、食中毒原因菌による感染 (例えば、サルモネラやリステリア) のそれと比較して
30 見つけにくい。また、個々の感染症例において、どれだけの菌が感染症を引き起こ
31 すかを正確に把握することも困難である。これは、ExPEC が感染を引き起こすのに
32 必要な菌数が、患者の具体的な状況や条件によって大きく変わる可能性があるため
33 あると考えられるからである。(参照 309) [食安委_2024_アミノグリコシド評価書]

34
35 2. 人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報

36 (1) EHEC 感染症

37 ① 治療方針及び第一選択薬

38 最近の国内の治療ガイドラインによると、EHEC 感染症については抗菌薬治療の必
39 要の有無について意見が分かるところであり、推奨は統一されていないが、投与す
40 る場合は、成人では第一選択薬としてフルオロキノロン、第二選択薬として FOM が

1 挙げられている。ハザードによる本症に対してはキノロン系による治療は可能と考え
 2 られる。小児では、抗菌薬を使用する場合は FOM を発症 3 日以内に投与することと
 3 されている。(参照 170) **[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]** ガイドラインでは、ハ
 4 ザードによる小児における本症に対する治療薬の選択肢は示されていない。

5 上記のとおり、国内では FOM を **EHEC 感染症腸管出血性大腸菌** の治療に用いる
 6 とするガイドラインもあるが、現時点で国内では日常的に用いられる抗菌薬ではない。

7
 8 **② 人臨床分野における FOM 耐性菌の状況**

9 国内で分離された EHEC 臨床由来株の FOM MIC 並びに耐性率を表 32 に示した。

10
 11 表 32 EHEC 臨床由来株における FOM の MIC 及び耐性率

分離年	地域	由来 (血清型)	株数	MIC 範囲 (MIC : µg/mL)	MIC ₅₀ (MIC : µg/mL)	MIC ₉₀ (MIC : µg/mL)	耐性率 (%)	参照
1994- 1998	-	下痢症 由来大腸菌 (O157 含む)	77	0.25-25	0.39	0.78	-	317 [福山 _2000_Jpn J Antibiotics]
1996- 1997	-	STEC	104	0.5-≥512	8	32	~1)	220 [Hori_1999_ Antimicrob Agents Chemother]
1996- 1997	愛知 県	EHEC O157	89	-	-	-	0 ~2)	318 [三輪_2002_ 感染症誌]
1996- 2001	大阪 府、 岩手 県、 山口 県	EHEC O157	4	0.25-8			-	319 [Oie_2004_ J Antimicrob Chemother]
		O26	2	0.25-0.5			-	
		O111	2	0.5			-	
		O165	1	4			-	
2003- 2007	静岡 県	STEC O157	104	0.25-16	1	4	0 ~2)	320 [Hiroi_2012_Jpn J Infect Dis]
		O26	21	0.5-64	8	32	0 ~2)	
2006- 2016	福岡 市	EHEC	806	-	-	-	0 ~2)	321 [岩佐_2018_ 日食微誌]
2010-	宮崎	EHEC	147				3.4 ~3)	322 [津曲_2017_

2014	県	(O26・O157)		-	-	-	1.4 ⁶	宮崎県衛生環境研究所年報]
2012-2020	愛知県	EHEC O26	66	≦0.5・≧1024	≦0.5	16	1.5 ²	323 [白鳥_2022_愛知県衛生研究所報
		O103	15	≦0.5	≦0.5	≦0.5	0 ⁷⁾	
		O111	10	≦0.5	≦0.5	≦0.5	0 ⁷⁾	
		O121	9	≦0.5			0 ⁷⁾	
		O145	12	≦0.5	≦0.5	≦0.5	0 ⁷⁾	

1 - データ示されず

2 1) 5株が MIC ≧128 µg/mL、うち2株は≧512 µg/mL。耐性率は示されず。

3 2) 寒天平板希釈法により感受性試験を実施。BP ≧25 µg/mL。

4 3) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S17,
5 2007) の基準により判定。

6 4) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S23,
7 2013) の基準により判定。

8 5) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。

9 6) Etest（シスメックス・ビオメリユ）を用いて感受性試験を実施。BP ≧256 µg/mL。

10 7) 寒天平板希釈法により感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-ED31, 2021) の基準により判定。

11

12 (2) ExPEC 感染症

13 ① 治療方針及び第一選択薬

14 ExPEC による感染症の治療には、主にセファロスポリン系、フルオロキノロン系、
15 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。~~【尿路感染症の患者で~~
16 ~~ペニシリンアレルギーの患者に対しては、FOM が第一選択薬となる。】~~FOM は以下
17 のような場合に使用されることがあるがに、ESBL 産生グラム陰性桿菌による尿路感
18 染症治療の代替薬として使用されることが多い。

19 ・成人の膀胱炎において、ESBL 産生大腸菌等が原因菌の場合、FOM またはファ
20 ロペネムの使用が推奨される。なお ESBL 非産生大腸菌等が原因菌の場合はセファ
21 ロスポリン系の使用が推奨される。

22 ・小児の上部尿路感染症において乳児期以降の原因菌確定以前の治療で ESBL 産生
23 大腸菌等が疑われる場合、アミノグリコシド系やカルバペネム系が使用されるが、
24 第二選択薬として FOM、ファロペネムの使用も考慮可。

25 (参照 170) 【JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023】

26 ESBL 産生大腸菌による膀胱炎において、その原因菌がハザードである場合、治療
27 薬の選択肢が限定される。~~尿路感染症の患者でペニシリンアレルギーの患者に対して~~
28 ~~は、FOM が第一選択薬となる。~~

29

② 人臨床分野における FOM 耐性菌の状況等

国内で分離された ExPEC 及び大腸菌臨床由来株の FOM MIC 並びに耐性率を表 33 及び表 34 に示した。国内の臨床由来 CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌 192 株中 3 株で *fosA3* 又は *fosC2* 遺伝子が検出されている。(参照 324) [Wachino_2010_AAC]

国内の健常人由来大腸菌及び ESBL 産生大腸菌の FOM 耐性率は 0.4% (517 株中 2 株) (参照 325) [Fukuda_2021_IJAA] 及び 6.2% (145 株中 9 株) (参照 326) [Nakane_2016_AEM]、また CTX-M 型 ESBL 産生菌の FOM 耐性率は 5.8% (138 株中 8 株) であり、5 株で *fosA3* が検出されている。(参照 168) [Sato_2013_Microb Drug Resist]

表 33 ExPEC の特性及び FOM 耐性率

分離年	供試菌株			耐性率 (%)	(参照)
	特性	型別	株数		
2014年12月	臨床由来 ExPEC	40-30 ¹⁾	83	1.2 ³⁾	270 [Matsumura_2017_JAC]
		38-41	19	- ⁴⁾	
		40-21	17	-	
		35-27	13	-	
		38-18	11	-	
		24-30	10	-	
		40-22	10	10.0 ³⁾	
		38-16	9	-	
		40-41	9	-	
		14-64	8	-	
		26-5	8	-	
	非主要型	132	-		
2015年11月-2017年3月	長期療養施設滞在者の便由来	B2- ST131-O25 H30R ²⁾	44	0 ⁵⁾	327 [Kawamura_2018_Microb Drug Resist]

1) fimC-fimH 型

2) 系統-STO 血清型 fimH 型 R: フルオロキノロン耐性

3) ドライプレート (栄研化学) を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S26, 2016) の基準により判定。

4) データ示されず

5) 試験方法の詳細不明

表 34 大腸菌臨床由来株における FOM の MIC 及び耐性率

分離年	医療機関数	由来	株数	MIC 範囲 (MIC : µg/mL)	MIC ₅₀ (MIC : µg/mL)	MIC ₉₀ (MIC : µg/mL)	耐性率 (%)	(参照)
2002年-2007年	70	CTX-M 型 ESBL 産生菌	192	0.25- >256	0.5	1	2.6 ¹⁾	324 [Wachino_2010_AAC]
2008年1月-6月	28	尿路感染	255	0.125- ≥256	0.5	4	- ²⁾	301 [Ishikawa_2011_JIC]

2011年1月-9月	42	尿路感染	50	0.25- ≥256	1	8	0.5 ³⁾	328 [Ishikawa_2015_JIC]
2009年4月-2010年11月	43	尿路感染	301	0.125-32	0.5	2	0 ⁴⁾	329 [Hayami_2013_JIC]
2015年3月-2016年2月	31	尿路感染	220	0.125-64	0.5	2	0 ⁵⁾	330 [Hayami_2019_JIC]
2015年1月-2016年3月	41	尿路感染	325	0.25- ≥256	0.5	4	0.9 ⁶⁾	331 [Kobayashi_2020_JIC]
<u>2019年4月-2020年9月</u>	<u>106</u>	<u>カルバペネマーゼ産生菌</u>	<u>9</u>	<u>≤4->256</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>11.1⁷⁾</u>	348 [国立感染症研究所薬剤耐性研究センター提供資料(令和6年11月)]
<u>2019年4月-2020年9月</u>	<u>106</u>	<u>ESBL産生菌</u>	<u>181</u>	<u>≤4->256</u>	<u>≤4</u>	<u>16</u>	<u>5.5⁷⁾</u>	348 [国立感染症研究所薬剤耐性研究センター提供資料(令和6年11月)]
<u>2019年4月-2020年9月</u>	<u>106</u>	<u>AmpC産生菌</u>	<u>8</u>	<u>4-8</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>0⁷⁾</u>	348 [国立感染症研究所薬剤耐性研究センター提供資料(令和6年11月)]
2011年	-	-	82,726	-	-	-	0.3 ⁸⁾	332 [薬剤耐性ワンヘルスPF]
2012年	-	-	97,725	-	-	-	0.4 ⁸⁾	
2013年	-	-	116,368	-	-	-	0.5 ⁸⁾	
2014年	-	-	135,415	-	-	-	0.3 ⁸⁾	
2015年	-	-	212,035	-	-	-	0.3 ⁸⁾	
2016年	-	-	245,406	-	-	-	0.4 ⁸⁾	
2017年	-	-	264,317	-	-	-	0.4 ⁸⁾	
2018年	-	-	288,705	-	-	-	0.4 ⁸⁾	
2019年	-	-	311,209	-	-	-	0.3 ⁸⁾	
2020年	-	-	323,449	-	-	-	0.3 ⁸⁾	
2021年	-	-	341,024	-	-	-	0.3 ⁸⁾	
2022年	-	-	364,412	-	-	-	0.2 ⁸⁾	

- 1) : CLSI 標準法 (寒天平板希釈法) により感受性試験を実施。BP ≥256 µg/mL。
- 2) : CLSI 標準法 (微量液体希釈法) により感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S18, 2008) の基準により判定。
- 3) : CLSI 標準法 (微量液体希釈法) により感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S22, 2012) の基準により判定。

4) : CLSI 標準法 (微量液体希釈法) により感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S18, 2008) の基準により判定。

5) : CLSI 標準法 (微量液体希釈法) により感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S26, 2016) の基準により判定。

6) : CLSI 標準法 (微量液体希釈法) により感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S22, 2012) の基準により判定。

7) : CLSI 標準法 (寒天平板希釈法) により感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S33, 2023) の基準により判定。BP $\geq 256 \mu\text{g/mL}$ 。

8) : CLSI 標準法 (微量液体希釈法) または Etest (シスメックス・ビオメリュー) により感受性試験を実施。判定は CLSI (M100-S22, 2012) の基準により判定。

【事務局】

前回 WG で、CPEC 等の FOM 耐性遺伝子の情報について、国立感染症研究所から提出された資料として扱うこととした上で、当該情報を評価書に記載することが合意されたため、赤字のとおり反映しております。

(4) その他の情報

長期にわたる FOM の使用が人腸管内での常在菌から大腸菌への *fosA9* 遺伝子の伝播に参与した可能性が示唆されている。(参照 250) [Doesschate_2019_JAC]

In vitro の FOM 耐性出現頻度は比較的高いが、FOM に臨床応用開始後の FOM 感受性率は比較的安定しており、国内の 1975 年及び 2001~2002 年の大腸菌臨床由来株が同程度の FOM 感受性を示したことが報告されている。(参照 335) [原_2002_Jpn J Antibiot] また、FOM の人での臨床応用が行われているスペイン、フランスおよびイタリアでの調査においても調査期間中に FOM 感受性に大きな変化のないことが報告されている。(参照 7) [Falagas_2016_Clin Microbiol Rev] (参照 214) [Karageorgopoulos_2012_JAC] (参照 216) [Oteo_2009_JAC] (参照 336) [Rios_2022_Med Microbiol Immunol]

一方で、ESBL 産生大腸菌の FOM 耐性率に関するスペインでの調査によると、FOM の使用量が 50%以上増加した 2004 年から 2008 年に尿路感染症由来大腸菌の FOM 耐性率が 2.2%から 21.7%に増加したのは、*bla*_{CTX-M-15} 保有大腸菌 O25b-ST131-B2 が FOM 耐性を獲得したためと報告されている。(参照 216) [Oteo_2009_JAC] また、その後のスペインでの調査においても、ESBL 産生大腸菌の FOM 耐性率 (2013 年 14.3%、2018 年 20.8%、2021 年 20.0%) は ESBL 非産生大腸菌 (2013 年 3.5%、2018 年 4.1%、2021 年 5.5%) よりも有意に高いこと、ESBL 産生大腸菌 302 株中 *bla*_{CTX-M} 保有株が 228 株 (75.6%) と多く、そのうち *bla*_{CTX-M-15} が 117 株であること、また、*bla*_{CTX-M} 保有株の FOM 耐性率 (18.2%) は *bla*_{CTX-M} 以外の ESBL 産生株の耐性率 (8.1%) よりも有意に高いことが報告されている。(参照 336) [Rios_2022_Med Microbiol Immunol]

3. その他の知見 **CRE の記載場所について前回 WG で合意されたため追記**

[II. 6. (3)]において、国外では、FOM は CRE による感染症及び尿路感染症の限られた治療薬と位置付けられ、人医療での重要性が高まっていることが示されている。そのため、カルバペネム耐性に関する情報についても記載することにした。

(1) CRE 感染症の発生状況及び重篤度等

CRE 感染症は、グラム陰性菌による感染症治療において最も重要な抗菌薬である MEPM などのカルバペネム系抗菌薬及び広域β-ラクタム剤に対して耐性を示す大腸菌や *Klebsiella pneumoniae* などの腸内細菌目細菌による感染症の総称である。

CRE は主に感染防御能の低下した患者や外科手術後の患者、抗菌薬を長期にわたって使用している患者などに感染症を起こす。肺炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や皮膚・軟部組織の感染症、カテーテルなどの医療器具関連血流感染症、敗血症、髄膜炎、その他多様な感染症を起こし、しばしば院内感染の原因となる。時に健常者に感染症を起こすこともある。また、無症状で腸管等に保菌されることも多い。

(参照 193) [\[感染研_2019_IASR\]](#)

CRE 感染症は 2014 年 9 月より 5 類全数把握疾患に追加されており、感染症発生動向調査によると、2015～2017 年まで毎年約 1600 例、2018、2019 年は約 2300 例、2020～2022 年は約 2000 例が報告されている。2019～2021 年の CRE 感染症からの分離菌種のうちの上位 5 菌種は、*Klebsiella aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Klebsiella pneumoniae*、大腸菌、*Serratia marcescens* であり、大腸菌の分離症例数は 2019 年は 2333 例中 130 例 (5.6%)、2020 年は 1956 例中 118 例 (6.0%)、2021 年は 2066 例中 128 例 (6.2%) であった。(参照 193) [\[感染研_2019_IASR\]](#) (参照 310) [\[感染研_2023_NESID_CRE\]](#) (参照 311) [\[感染研_2024_IASR_CRE\]](#) (参照 312) [\[感染研_2023_NESID_CRE_発生動向調査年別一覧\]](#)

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) による 2015～2022 年までの CRE が分離された患者数は毎年約 7500～9700 人であり、CRE が分離された患者数を検体提出患者の総数で割った分離率は 0.27～0.36% と報告されている。2019～2022 年の分離菌種のうちの上位 5 菌種は、*Klebsiella aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Klebsiella pneumoniae*、大腸菌、*Serratia marcescens* 又は *Enterobacter* spp. であり、大腸菌の割合は 2019 年 5.4%、2020 年 5.8%、2021 年 5.6% 及び 2022 年 4.1% であった。(参照 302) [\[厚労省_JANIS 公開情報検査部門\]](#)

2015～2016 年に北大阪地域の 43 医療施設を対象に実施された入院患者の CRE 保菌調査によると、入院患者の糞便 1507 検体中 184 検体 (12.2%) から CRE が分離されている。分離菌株 233 株中 223 株 (95.7%) が IMP 型カルバペネマーゼ産生株であった。(参照 246) [\[Yamamoto_2017_J Hosp Infect\]](#) また、本調査で分離された *bla_{IMP}* 遺伝子保有株 230 株 (大腸菌 135 株及び *Klebsiella pneumoniae* 95 株) 中 187 株 (81.3%) で *bla_{IMP-6}* を保有する 1 種類のプラスミド pKPI-6 が検出されている。

(参照 313) [\[Abe_2020_mSystems\]](#)

[2023 年に報告された中国での調査によると、健常者及び入院患者の CRE 保菌割合](#)

1 はそれぞれ 141 名中 6 名 (4.3%) 及び 544 名中 59 名 (10.8%) であり、分離株中に
2 占める菌種の割合は大腸菌 56.1%、*Klebsiella* spp. 15.2%であった。(参照 247)
3 [Li_2023_Front Epidemiol]

4 2013～2016 年の米国での調査によると、カルバペネマーゼ産生 (CP: *bla*_{KPC} (92%)、
5 *bla*_{NDM} (5%) 及び *bla*_{OXA48} (3%)) -CRE (*Klebsiella* spp. (76%)、*Enterobacter* spp. (19%)、
6 大腸菌 (3%) 及び *Citrobacter amalonaticus* (3%)) 及び非 CP-CRE (*Enterobacter* spp.
7 (59%)、*Klebsiella* spp. (30%)、大腸菌 (7%)、*Proteus mirabilis* (2%) 及び *Serratia*
8 *marcescens* (2%)) による菌血症患者の 14 日間死亡率は CP-CRE では 32% (37 例中
9 12 例)、非 CP-CRE では 13% (46 例中 6 例) であり、オッズ比は 4.92 であったこと
10 が報告されている。(参照 314) [Tamma_2017_Clin Infect Dis]

11 国内では、2014～2016 年の調査によると、CP (*bla*_{IMP-1} (86%) 及び *bla*_{IMP-6} (14%))
12 -CRE (*Enterobacter cloacae* complex (68%)、*Klebsiella pneumoniae* (14%)、大腸菌
13 (8%)、*Citrobacter freundii* complex (5%) 及び *Klebsiella oxytoca* (5%)) 及び非 CP-
14 CRE (*Klebsiella aerogenes* (39%)、*Enterobacter cloacae* complex (37%)、*S.*
15 *marcescens* (7%)、*K. pneumoniae* (5%)、大腸菌 (4%)、*Citrobacter freundii* complex
16 (3%)、*Citrobacter koseri* (1.4%)、*Morganella morganii* (1.4%) 及びその他 (2%)) に
17 よる感染症例の 28 日間死亡率は CP-CRE では 13.5% (37 例中 5 例)、非 CP-CRE で
18 は 14.2% (141 例中 20 例) であり、有意差はないことが報告されている。(参照 315)

19 [Oka_2022_J Glob Antimicrob Resist] また、2016～2018 年の調査によると、CP
20 (*bla*_{IMP-11} (40.7%)、*bla*_{IMP-42} (22.2%)、*bla*_{IMP-6} (14.8%)、*bla*_{IMP-10} (11.1%)、及び *bla*_{IMP-}
21 ₁ (11.1%)) -CRE (*Enterobacter cloacae* (37%)、*Klebsiella pneumoniae* (22.2%)、大
22 腸菌 (14.8%)、*Citrobacter freundii* (11.1%)、*Klebsiella oxytoca* (7.4%)、*Klebsiella*
23 *aerogenes* (3.7%) 及び *Serratia marcescens* (3.7%)) 及び非 CP-CRE (*Klebsiella*
24 *aerogenes* (54%)、*Enterobacter cloacae* (23.8%)、大腸菌 (6.3%)、*Klebsiella*
25 *pneumoniae* (6.3%)、*Serratia marcescens* (6.3%) 及び *Citrobacter freundii* (3.2%))
26 による感染症例の病院内死亡率及び 30 日間死亡率は CP-CRE では 16.0% 及び 12.5%
27 (25 例中 4 例及び 3 例)、非 CP-CRE では 8.1% 及び 5.1% (63 例中 5 例及び 3 例)
28 と CP-CRE で高い傾向がみられるものの有意差はなかったが、総入院日数は CP-CRE
29 では 83 日、非 CP-CRE では 45 日であり、CP-CRE の方が有意に長いことが報告さ
30 れている。(参照 316) [Hayakawa_2020_JAC]

31 32 (2) CRE 感染症の治療方針及び第一選択薬

33 CREC を含む CRE による感染症の治療については、国内のガイドラインや手引き
34 では、重症度や感染巣 (尿路感染症か否か)、まず分離された細菌の薬剤感受性試験の
35 結果等を参考に治療薬を選択することとされている (参照 349) [抗微生物薬適正使用
36 の手引き 第 3 版 別冊]、(参照 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]。治療薬の
37 選択肢の中には新規 β-ラクタム系抗菌薬 (レレバクタム/イミペネム/シラスタチン、
38 セフタジジム/アビバクタム (状況によってアズトレオナムと併用)、セフィデロコル)、
39 や ST 合剤、フルオロキノロン、アミノグリコシド、コリスチン、チゲサイクリンな
40 どが含まれる。CRE 感染症に対して、FOM は尿路感染症の治療薬候補として挙げら

1 れているが、単独での使用は避けるべきとされている。(参照 349) [抗微生物薬適正
2 使用の手引き第 3 版 別冊]。場合によっては、チゲサイクリンを投与し、耐性度が著
3 しく高い場合にはコリスチンを投与するとされている。コリスチンを投与する場合は、
4 多系統の抗菌薬による併用療法を積極的に検討するとされている。ガイドラインにお
5 いて CRE 感染症に対して FOM の使用は記載されていない。(参照 170) [JAID/JSC
6 感染症治療ガイド 2023]

7 国内の現状からは、CREC を含む CRE 感染症の治療薬としてホスホマイシンの推
8 奨度は高くなく、当該感染症の原因菌が FOM に耐性を示すハザードである場合にお
9 いても、治療は可能と考えられる。

11 **【事務局】**

12 前回 WG 後に早川先生からいただいた修正案を青字のとおり反映しておりますのでご
13 確認ください。

14
15 **(3) 人臨床分野におけるカルバペネム耐性大腸菌の FOM 耐性**

16 国内で分離された CREC の FOM 耐性に関する情報は少ない。CRE の中でもカル
17 バペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌 (CPE) においては、 β ラクタム系以外の抗
18 菌薬に耐性を示す場合も多く、特に注意を要する。2017 年 3 月より、CRE 感染症の
19 届出があった際には、地方衛生研究所等で当該患者より分離された病原体の試験検査
20 (遺伝子検査として PCR 法によるカルバペネマーゼ遺伝子検出等)を実施し、結果を
21 病原体検出情報システムに報告することとされている。(参照 193) [IASR_CPE 検査
22 方法] (参照 311) [IASR_CRE サーベイランス]表 34 のとおり、CPE のうちカルバペ
23 ネマーゼ産生大腸菌 (CPEC) について、2019 年～2020 年の JARBS (Japan
24 Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance) では、106 施設の患者 198 人名の
25 臨床検体 (21 種類) から大腸菌が分離され、分離された大腸菌 198 株のうち 9 株が
26 CPEC であり、CPEC における FOM 耐性率は 11.1%であった。(参照 348) [国立感
27 染症研究所薬剤耐性菌研究センター提供資料 (令和 6 年 11 月)]

28
29 **【事務局】**

30 前回 WG で、CPEC 等の FOM 耐性遺伝子の情報について、国立感染症研究所から提
31 出された資料として扱うこととした上で、当該情報を評価書に記載することが合意され
32 たため、赤字 (国立感染症研究所からの追加修正は青字) のとおり反映しております。

33
34 CREC を 8 株を含む CRE 90 株のうち、3 株で *fosA2* 遺伝子、5 株で *fosA5* 遺伝
35 子、3 株で *fosA* 遺伝子が検出されている。(参照 316) [Hayakawa_2020_JAC] 2018
36 年に海外での入院経歴はないが、頻繁にシンガポールに渡航したことのある肺炎患者
37 の膿汁から分離された多剤耐性を示す CREC 1 株において *bla_{NDM-5}* 遺伝子保有プラ
38 スミド及び *fosA3* 遺伝子保有プラスミドを含む複数の薬剤耐性プラスミドが検出され
39 ている。(参照 333) [Nukui_2019_J Glob Antimicrob Resist]なお、2018 年に東京湾

1 の排水処理施設で分離された多剤耐性（FOM 耐性を含む）を示す CREC 1 株におい
2 て *bla*_{NDM-5} 遺伝子保有プラスミド及び *fosA3* 遺伝子保有プラスミドを含む複数の薬剤
3 耐性プラスミドが検出されている。（参照 334） [Sekizuka_2019_Infect Drug Resist]
4

1
2 **VI. 食品健康影響評価**

3 **1. 発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方**

4 評価指針に基づき、特定したハザードである大腸菌について、発生、ばく露及び影響
5 評価を行い、その結果を総合的に判断してリスクの推定を行った。(参照 1)

6
7 **2. 発生評価について**

8 **(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）**

9 大腸菌における主な FOM 耐性機序は、FOM の菌体内への透過性の低下、標的酵
10 素の修飾及び酵素による薬剤の修飾・不活化である。大腸菌に認められる伝達性の
11 FOM 耐性遺伝子であるグルタチオントランスフェラーゼをコードする *fosA* 遺伝子
12 は、海外において牛糞便由来の STEC を含む牛由来大腸菌や牛腸管感染症由来大腸菌
13 から検出されている。国内においても検出頻度は低いが、健康牛由来の大腸菌から
14 *fosA3* 及び *fosA7* 遺伝子が検出されている。

15
16 (腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は中程度)。

17
18 **【事務局】**

19 前回のコメント照会で小西専門委員からいただいたご指摘について、[II.ハザードの特
20 定]の項目では、腸管出血性大腸菌含む大腸菌をハザードとして特定しておりますが、[VI.
21 食品健康影響評価]の項目では、腸管出血性大腸菌と大腸菌で評価結果が異なっているた
22 め、便宜上分けた記載としております。

23
24 (小西専門委員)

25 ハザードを大腸菌と特定しています。この大腸菌には腸管出血性大腸菌も含まれるも
26 のだと理解していました。しかし、評価は腸管出血性大腸菌および大腸菌となっていま
27 す。この記載でいいのでしょうか？フルオロキノロン評価書、アミノグリコシド評価書に
28 合わせたというのであれば、問題ありません。

29
30 **(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布**

31 JVARM に由来する 2017～2022 年の健康牛由来大腸菌及び 2021～2022 年の病牛
32 由来大腸菌の FOM 感受性試験において健康牛由来株の各年の耐性率は 0%ないし
33 1.4%であり、病牛由来株の耐性率は 2.7%及び 11.1%であった。

34 その他の健康牛由来 EHEC 及び大腸菌の FOM 耐性率に関する調査結果によると、
35 FOM 耐性率を 10%未満とする一方で、耐性株が検出されなかったとする報告も数報
36 認められる。2010～2018 年の北海道での調査によると、牛下痢症由来及び下痢症以
37 外の疾病（流産・敗血症等）由来大腸菌の FOM 耐性率はそれぞれ 20%及び 0%、ま
38 た下痢症由来株のうち、乳牛由来株の FOM 耐性率は 8%、肉用牛由来株では 25%と
39 報告されている。

現時点で得られるデータにおいては、FOM 耐性率は低く推移し、上昇傾向は認められない。

(腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい)。

(3) 発生評価に係るその他要因 (薬物動態、使用方法、使用量等)

FOM は、要指示医薬品として獣医師の処方せん又は指示により牛に使用される。FOM を有効成分とする動物用医薬品の適応症は、注射剤が牛のパスツレラ性肺炎、経口投与剤が牛の大腸菌性下痢及びサルモネラ症とされている。

2013～2022 年の動物種全体 (牛及び水産動物) の推定年間販売量は、注射用は合計 45.4～79.2kg、経口用は合計 296.3kg～987.3kg の間で推移しており、その内訳としては、水産動物の経口用の販売量の占める割合が高く (42.5～80.7%; 平均 65.9%)、肉用牛の注射用は 5.3～13.9% (平均 8.9%)、乳用牛の注射用は 2.3～5.9% (平均 3.8%) となっている。肉用牛の経口用の販売量の占める割合は 6.8～30.5% (平均 17.0%)、2018 年以降の乳用牛の経口用の販売量の占める割合は 4.5～15.1% (平均 8.6%) であり、いずれも肉用牛の販売量の占める割合が乳用牛の販売量の占める割合よりも高くなっている。2013～2022 年の牛における推定年間販売量の推移については、注射用は肉用牛及び乳用牛ともにやや増加傾向であったが 2018 年以降は横ばいであり、一方経口用は肉用牛では横ばいであるが乳用牛では 2018 年の販売開始以降増加傾向である。

FOM は非経口的に牛に投与するとほとんどが尿中に排泄されており、経口投与剤の適応症である下痢症の病牛において、糞便に排泄されるのはわずかである。したがって、経口投与によるされた FOM が主として腸管内における薬剤耐性菌の選択圧として作用したする可能性がものと考えられる。

(腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい)。

(4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 35 に示した。

国内の健康牛由来大腸菌からの伝達性 FOM 耐性遺伝子の検出状況、大腸菌及び EHEC 腸管出血性大腸菌 の FOM 耐性率及び国内における FOM の推定販売量から、EHEC 腸管出血性大腸菌 及び大腸菌については、ハザードが選択される可能性があるが、その程度は低いと考えられる。

表 35 発生評価の内容

区分	評価項目	腸管出血性大腸菌	大腸菌
発生評価	評価結果	低度	低度
	各項目	① ハザードの出現に係る懸念	中程度

の評価	② ハザードの感受性に係る懸念	小さい	小さい
	③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい

1
2 **【事務局】**

3 発生評価の結果の内容について、改めてご確認をお願いいたします。
4 「(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布」については、「現時点で得られるデータ
5 においては、FOM 耐性率は低く推移し、上昇傾向は認められない。」との考察を事務局で
6 作成しております。

7
8 **3. ばく露評価について**

9 **(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性**

10 EHEC 腸管出血性大腸菌及び大腸菌は、牛の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能
11 であることから、ハザードが食品を介して人へばく露する可能性があると考えられた。
12 抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、大きな懸念を生じさせるよう
13 なものはなく、一般的な細菌の範囲であると考えられた。また、人では EHEC の無症
14 状病原体保有者（健康保菌者）の存在が知られており、保菌期間は数カ月にもわたる場
15 合がある。

16 FOM を治療に用いる場合のある尿路感染症の主要な原因菌である ExPEC につい
17 ては、食肉由来家畜から食品を介して人がばく露される大腸菌のうち、FOM の主な
18 投与対象となる尿路感染症の原因菌となる大腸菌ものはごく一部であると考えられ
19 る。また、牛由来大腸菌と人の ExPEC との関連性は低いと考えられている。人での
20 ExPEC の摂取及び腸管への定着から発症までに時間差があるために、ExPEC の由来
21 を特定することは難しいとされている。

22
23 (腸管出血性大腸菌：懸念は中程度、大腸菌：懸念は小さい)

24
25 **【事務局】**

26 前回 WG のコメント照会で浅井専門委員からいただいたご指摘を踏まえて、文章の明確
27 化の観点から「食肉由来大腸菌のうち尿路感染症を引き起こす大腸菌 (= ExPEC) は一部
28 である」という趣旨で修文しましたのでご確認いただけますでしょうか。

29 (浅井専門委員)

30 まわりくどい表現のように感じがします。食肉由来大腸菌の中で ExPEC の割合が低いこ
31 とを示しているのでしょうか
32

33
34 **(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況**

35 国内の牛由来食品（ひき肉）の大腸菌の検出率は多くの年で 50～70%と高いが、内
36 臓肉以外の食肉については、EHEC O157 の陽性率はほぼ 0.0%、O157 以外の EHEC
37 の陽性率も数%と少ない。しかし、内臓肉の陽性率は、内臓肉以外よりも高い調査結

1 果がみられている。

2 国内の市販牛肉由来大腸菌の FOM 耐性率に関する調査結果は限られているが、0
3 ないし数%、試験菌株数が少ない場合には 10~20 数%と報告されている。

4
5 (腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい)。

6 7 (3) ばく露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）

8 牛肉が適切に管理及び消費される限りにおいて、EHEC 腸管出血性大腸菌及び大腸
9 菌について、**大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はない**と考えられた。また、
10 ハザードを含む当該細菌が原因となる食中毒については、調理前の手洗い、他の食材、
11 特に調理済み食品との交差汚染を防ぎ、食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対
12 策により感染が予防できるものと考えられた。

13 また、2011 年には生食用牛肉の規格基準の設定、2012 年には牛肝臓の生食用とし
14 ての販売・提供の禁止により、リスクはさらに低くなった。また、2021~~0~~年から、原
15 則として、全ての食品等事業者は HACCP に沿った衛生管理を実施している。

16
17 (腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい)。

18 19 【中村専門委員】

20 2020 年施行（1 年間の経過措置あり）、2021 年から完全施行です。

21 22 【事務局】

23 HACCP の記載について、中村専門委員からのコメントを踏まえ修正しております。記
24 載は厚生労働省 HP「HACCP（ハサップ）」に合わせました。

25 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/haccp/index.html
26

27 また、[IV.3] (p66) の HACCP の施行年に係る記述に、1 年間の経過措置について追記
28 しましたので併せてご確認ください。

29 30 (4) ばく露評価の結果

31 ばく露評価の結果を表 36 に示した。

32 ハザードによるばく露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、畜
33 産食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、ばく露の程度は EHEC 腸
34 管出血性大腸菌が低度、大腸菌が無視できる程度と考えられる。

35
36 表 36 ばく露評価の内容

区分	評価項目	腸管出血性 大腸菌	大腸菌
ばく露評	評価結果	低度	無視できる

価				程度
	各項目の 評価	①	生物学的特性に係る懸念	中程度
	②	食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい
	③	その他要因に係る懸念	小さい	小さい

1
2 **【事務局】**

3 ばく露評価の結果の内容について、改めてご確認をお願いいたします。

4 「(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性」及び「(3) ばく露評価に係るその他
5 の要因」については、腸管出血性大腸菌をハザードとして特定しているフルオロキノロン
6 評価書(2023年)と、大腸菌をハザードとして特定しているアミノグリコシド評価書(2024
7 年)における評価結果を参考に、整合性を考慮して案を作成しています。なお、(3)の黄
8 色マーカー部分は、分かりやすさの観点から、アミノグリコシド評価書(2024年)での記
9 載に追記しました。

10
11 **4. 影響評価について**

12 **(1) 当該疾病治療における重要度**

13 「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「当該抗菌
14 性物質に対する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
15 にランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」として「Ⅱ：高度に重要」にラ
16 ンク付けされている。

17 国内の感染症治療ガイドラインによると、EHEC感染症については抗菌薬治療の必
18 要の有無について意見が分かれるところであり、推奨は統一されていないが、成人で
19 は第一選択薬としてキノロン、第二選択薬としてFOMが挙げられている。小児では
20 FOMを発症3日以内に投与することとされている。

21 ExPECによる感染症の治療には、セファロスポリン系、フルオロキノロン系、カル
22 バペネム系等が使用される。成人の膀胱炎においては、ESBL産生大腸菌等が原因菌
23 の場合、FOMまたはファロペネムの使用が推奨され、小児の上部尿路感染症におい
24 てESBL産生大腸菌等が疑われる場合、アミノグリコシド系やカルバペネム系が使用
25 されるが、FOM、ファロペネムの使用も考慮される。

26 このように、国内ではFOMをEHECによる腸管感染症や、ESBL産生大腸菌等
27 による尿路感染症の治療に用いるとするガイドラインもあるが、日常的に用いられる
28 抗菌薬ではないと考えた。

29 一方、CRECを含むCREによる感染症の治療には、分離菌の薬剤感受性試験の結果
30 を参考に治療薬が選択されるが、新規β-ラクタム系抗菌薬(レレバクタム/イミペ
31 ネム/シラスタチン、セフタジジム/アビバクタム(状況によってアズトレオナムと併
32 用)、セフィデロコル)、やST合剤、フルオロキノロン、アミノグリコシド、チゲサ
33 イクリンやコリスチンの投与が考えられる。多系統の抗菌薬による併用療法を検討す
34 る際、有効な薬剤の例としてFOMを挙げている報告もある。海外では、FOMはCRE
35 による感染症や尿路感染症の限られた治療薬として認知されているが、国内の現状か

1 らは、CREC を含む CRE 感染症の治療薬として FOM の推奨度は高くないと考えら
2 れる。おり、国内においても、将来的に人医療における FOM の重要性が高まる可能
3 性がある。

4
5 (腸管出血性大腸菌：ランク I ではなく、EHEC 感染症については抗菌薬治療の必要
6 の有無について意見が分かれるところであり、推奨は統一されておらず、国内での使
7 用実態も勘案の上、推奨薬ではないと整理し、懸念は小さい。

8 大腸菌：ランク I ではないが、ESBL 産生大腸菌による膀胱炎治療の推奨薬とされ
9 ており、懸念は中程度)。

10
11 **【事務局】**

12 CRE 感染症治療薬については、早川先生からいただいた知見を基に追記しております
13 のでご確認ください。

14 また、EHEC 感染症治療の推奨薬かどうかの判断について、この記載内容でよいかご意
15 見をお願いします。フルオロキノロン評価書（2023 年）では、「腸管出血性大腸菌感染症
16 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れるところであり、推奨は統一さ
17 れていないが、投与する場合は、成人では第一選択としてキノロン、第二選択としてホス
18 ホマイシンが挙げられている。…」と記載（p98）の上で、「推奨薬である」と判断（p108）
19 しています。FOM については、フルオロキノロン評価書と同様の記載内容に加え、【II.
20 6. (3)】の審議において「(国内では FOM は) 日常的に用いられる抗菌薬ではないと考え
21 た」となりましたので、「国内での使用実態も勘案の上、推奨薬ではないと整理」した案を
22 作成しています。なお、EHEC 治療の推奨薬かどうかの判断によって、EHEC の影響評価
23 の評価区分①の懸念の程度の判断（小さい/中程度）が変わることになります。

24
25 **(2) 当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）**

26 EHEC 腸管出血性大腸菌感染症については、食品を介した感染症の発生数が多い。
27 EHEC による食中毒の発生原因は、加熱の不十分な食肉等の、EHEC に汚染された
28 食品であり、食中毒統計における EHEC による食中毒は、2014～2023 年の 10 年間
29 で件数は 166 件（年平均 17 件）であり、患者数は 2,378 名（年平均 238 名）であっ
30 た。EHEC は少量の菌数でも感染が成立するため、人から人への経路、または人から
31 食材・食品への経路で感染が拡大しやすく、感染症発生動向調査においては食品を介
32 さない感染の届出数が多く含まれているが、患者及び無症状病原体保有者を含む
33 EHEC 感染症届出数は 2014～2023 年の 10 年間で 23,941 件（年平均 2,394 件）と
34 報告されている。EHEC 感染症の臨床症状としては、無症状、軽い腹痛や下痢のみ、
35 頻回の水様便、激しい腹痛、著しい血便を伴う出血性大腸炎を呈するものや、HUS や
36 脳症等の重篤な合併症を併発するものがあり、症状が重篤化する可能性が否定できな
37 いと考えられた。

38
39 **【中村専門委員】**

1 IASR の 2024 年 5 月号の特集によると、感染症発生動向調査の集計では、2023 年に
2 は EHEC 感染症患者（有症者）2,546 例、無症状病原体保有者（患者発生時の積極的疫学
3 調査や調理従事者等の定期検便などで発見される）1,276 例、計 3,822 例が届出され、2023
4 年の EHEC 食中毒は 19 事例、患者数 265 名（菌陰性例を含む）（2019 年は 20 事例 165
5 名、2020 年は 5 事例 30 名、2021 年は 9 事例 42 名、2022 年は 8 事例 78 名）と記載されて
6 います。

7 食品衛生法による食中毒の届出に比べると、感染症が圧倒的に多いと思います。保育所
8 等でのヒトヒト感染も多く報告されており、（感染症発生動向調査からは）「食品を介し
9 た感染症」が多いかどうかの判断は難しいと思われます。IASR での表現の通り、「EHEC
10 は少量の菌数（100 個程度）でも感染が成立するため、人から人への経路、または人から食
11 材・食品への経路で感染が拡大しやすい。」としてはいかがでしょうか。

12 【事務局】

13 中村専門委員のコメントを反映するとともに、ご指摘を踏まえ、感染症発生動向調査の
14 感染者数に「食品を介さない感染の届出数が多く含まれている」旨を追記した修正案を作
15 成しております。本修正に併せて、V.1.(1)も修正しております。これでよいか、ご審議お
16 願いいたします。

17
18
19 ExPEC 感染症としては、尿路感染症、腎盂腎炎、肺炎等が挙げられる。ただし、
20 FOM は ESBL 産生大腸菌等による尿路感染症治療の代替薬として使用されることが
21 多い。また、ExPEC 感染症は、畜産食品の摂取により直接引き起こされるのではな
22 く、尿路感染症の場合は、大腸菌が人腸内細菌叢として定着し、泌尿器への上行感染
23 によって感染症が成立すると考えられている。下部尿路の細菌感染症（通常は膀胱）
24 は非常に多く、若年の女性では腎臓の細菌感染症もしばしば起こるが、膀胱の感染症
25 と比較すると頻度はそれほど多くないとされている。膀胱炎等の尿路の逆行性感染に
26 より腎盂腎炎が起こり、腎盂腎炎は、死亡することもある敗血症やエンドトキシンシ
27 ョックの原因となることがある。腎盂腎炎の起因菌の 80%は大腸菌と**言わされている**。

28 CRE による感染症は、感染症発生動向調査によると、2015～2017 年まで毎年約
29 1,600 例、2018～2019 年は約 2,300 例、2020～2022 年は約 2000 例が報告されてい
30 る。2019～2021 年の CRE 感染症からの分離菌種のうちの上位 5 菌種に大腸菌は含
31 まれ、症例数の 5～6%を占めている。CRE は主に感染防御能の低下した患者や外科
32 手術後の患者、抗菌薬を長期にわたって使用している患者などに感染症を起こす。肺
33 炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や皮膚・軟部組織の感染症、カテーテ
34 ルなどの医療器具関連血流感染症、敗血症、髄膜炎、その他多様な感染症を起こし、
35 しばしば院内感染の原因となる。時に健常者に感染症を起こすこともあり、無症状で
36 腸管等に保菌されることも多い。

37
38 （腸管出血性大腸菌：懸念は大きい 大腸菌：懸念は小さい）
39

1 (3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）

2 ハザードによって EHEC 感染症や ExPEC 感染症をが発症し、その治療薬として
3 FOM が投与された場合、治療期間の延長が長引いたり、重症化する等の悪影響を及
4 ぼす可能性は否定できない。最近の国内の EHEC 感染症の治療ガイドラインでは、
5 成人ではキノロン系抗菌性物質が第一選択薬とされており、ハザードによる本症に対
6 してはキノロン系による治療は可能と考えられる。小児では、FOM を使用とされて
7 いるが、ハザードによる本症に対しては FOM 以外の抗菌性物質等の使用を選択する
8 こととなる。また、ExPEC 感染症については主にセファロスポリン系、フルオロキノ
9 ロン系、カルバペネム系、アミノグリコシド系抗生物質が使用されるが、ESBL 産生
10 大腸菌等による膀胱炎においては FOM が使用される場合があり、その原因菌がハザ
11 ードである場合、治療薬の選択肢が限定される。CRE 感染症の原因菌がハザードであ
12 る場合においても、新規 β-ラクタム系抗菌薬（レバクタム/イミペネム/シラスタチ
13 ン、セフトジジム/アビクタム（状況によってアズトレオナムと併用）、セフィデロ
14 コル）、やST合剤、フルオロキノロン、アミノグリコシド、チゲサイクリンやコリス
15 チンが治療薬として使用可能と考えられる。

16 国内における EHEC 臨床由来株及び ExPEC 臨床由来株の FOM 耐性率は、0～
17 数%程度である。

18
19 （腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい）

21 (4) 影響評価の結果

22 影響評価の結果を表 37 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、
23 ハザードによる感染症に対する FOM の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、
24 その程度は、EHEC 腸管出血性大腸菌が中等度、大腸菌が低度と考えられた。

27
28 表 37 影響評価の内容

区分	評価項目		腸管出血性大腸菌	大腸菌
影響評価	評価結果		中等度	低度
	各項目の評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	小さい [中程度]	中程度
		② 当該疾病の重篤性に係る懸念	大きい	小さい
		③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい

29 【事務局】

30 影響評価の結果の内容について、改めてご確認をお願いいたします。

31 「(2) 当該疾病の重篤性等」については、腸管出血性大腸菌をハザードとして特定して
32 いるフルオロキノロン評価書(2023年)と、大腸菌をハザードとして特定しているアミノ
グリコシド評価書(2024年)における評価結果を参考に、整合性を考慮して案を作成して

1 | います。CREについては、国内の牛や市販牛肉におけるカルバペネム耐性大腸菌の検出報
 2 | 告がなく、食品から人への感染報告もないことも勘案した上で、「大腸菌：懸念は小さい」
 3 | としています。

5. リスクの推定について

6 | [VI. 2～4]の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを評価した結果を表38に
 7 | 示した。ハザードによるリスクは低度と判断した。

8 | 表38 リスクの推定の内容

区分	評価項目	腸管出血性大腸菌	大腸菌	
リスクの推定	評価結果	低度	低度	
	各項目の 評価	① 発生評価 (スコア)	低度(1)	低度(1)
		② ばく露評価 (スコア)	低度(1)	無視できる程度(0)
		③ 影響評価 (スコア)	中等度(2)	低度(1)
	(スコア合計)	(4)	(2)	

6. 食品健康影響評価について

10 | 以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での家畜に使用
 11 | する[ホスホマイシンを有効成分とする牛の注射剤の再審査 FOM](#)に係る薬剤耐性菌に関
 12 | する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

13 | (1) 評価対象[ホスホマイシン FOM](#)が、動物用医薬品として牛に使用された結果とし
 14 | てハザードである腸管出血性大腸菌又は大腸菌が選択され、牛由来の畜産食品を介
 15 | して人がハザードにばく露され、人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失す
 16 | る可能性は否定できないが、腸管出血性大腸菌又は大腸菌についてリスクの程度は
 17 | 低度であると考えた。

18 | (2) 薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはい
 19 | えず、リスク評価の手法についても最新の知見を踏まえた見直しを随時行うことが
 20 | 重要と考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収
 21 | 集が必要である。

7. その他の考察

22 | 今回の評価結果においては、[大腸菌について](#)リスクの程度は低度としたが、[ホスホマ
 23 | イシン FOM](#)については、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集
 24 | 等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報
 25 | を収集した上で随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠

1 である。

2 EU は、2022 年 7 月に薬剤耐性対策として、「人医療に使用が限定される抗菌剤を指
3 定する規則」を制定し、当該規則で指定された抗菌剤を EU に輸出する動物又は製品の
4 由来となる動物に使用することを禁止しており、ホスホマイシンは当該規則に基づき指
5 定されている（第三国に適用されるのは 2026 年 9 月 3 日からとなっている）。これを受
6 けて農林水産省は、畜産現場に対し、EU 向けに輸出される牛肉の由来となる牛におい
7 て、出生からと畜までの間、ホスホマイシンが使用されていないことを確認・証明の上、
8 輸出を行う必要があること等を周知するとともに、ホスホマイシンの投与を行う場合、
9 農家が本件について把握した上でホスホマイシンの使用について検討できるよう、獣医
10 師に対し協力を求めている。

11 これらの状況から、今後、国内において牛に対するホスホマイシンの使用量や使用機
12 会が減少する可能性があると考えられる。薬剤耐性菌に係る情報収集においては、国内
13 の畜産現場におけるホスホマイシンの販売量を引き続き把握し、その傾向に変化が生じ
14 た際に、国内の牛分離株におけるホスホマイシン耐性状況を把握できる体制を継続確保
15 することが望まれる。

16 また、海外では、ホスホマイシンは CRE による感染症や尿路感染症の限られた治療
17 薬として認知されている。現状、国内においては CRE 感染症の治療薬としてホスホマ
18 イシンの推奨度は高くなく、尿路感染症の治療薬としても日常的に用いられる薬ではな
19 いと考えられるが、将来的に人医療での重要性や人臨床由来株におけるホスホマイシン
20 耐性状況等に変化が生じた場合は、今回の食品健康影響評価における影響評価の結果に
21 影響する可能性があるため、引き続き関連情報を注視していくことが必要である。

22
23 **【事務局より】**

24 前回の WG において、その他の考察への記載を検討した方がよい事項について、以下の
25 コメントをいただいております。これらを踏まえ、前回の WG の資料を修正しておりま
26 す。

27 (浅井専門委員)

28 ・EU において、ホスホマイシンの動物への使用を制限する規制が制定され、先日も臨床
29 の先生から使用しづらくなる薬になるのではとの話も聞いたが、そういうことも含め、お
30 そらく使用量が減る方向につながる要素になると思われるため、記載してはどうでしょ
31 か。

32 (富田専門委員)

33 ・外国ではホスホマイシンは割と重要度が上がっている感じですが、現時点で先生方のお
34 話を聞くと国内ではそれほどでもないということで、II のままということだったのですけ
35 れども、今後は、ホスホマイシンの耐性遺伝子が増えてくるようになれば、また見直さな
36 ければいけないのではないかと感じました。

37
38 (秋庭専門委員)

39 ・特にコメントはないのですが、あまり私の身近なところではホスホマイシン耐性

1 というのは聞かないのですけれども、今後注意深く見ていかなければいけないなというふ
2 うには思いました。

3
4 【事務局】

5 国内の牛分離株におけるホスホマイシン耐性状況の把握については、現行の体制で
6 JVARM に由来する株の耐性率等のデータ取得（参照 198、346）を実施できているという
7 実態を踏まえ、黄色マーカーのとおり修正しました。

8
9
10 <別紙 用語等略称>

略称	名称
AMEG	Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group
APEC	トリ病原性大腸菌 (<i>Avian Pathogenic Escherichia coli</i>)
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CP	カルバペネマーゼ産生 (Carbapenemase Producing)
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (Carbapenem Resistant Enterobacterales)
CREC	カルバペネム耐性大腸菌 (<i>Carbapenem Resistant Escherichia coli</i>)
EHEC	腸管出血性大腸菌 (<i>Enterohemorrhagic Escherichia coli</i>)
ExPEC	腸管外病原性大腸菌 (<i>Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli</i>)
EMA	欧州医薬品庁 (European Meicine Agency)
ESBL	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended Spectrum β -Lactamase)
EU	欧州連合 (European Union)
FOM	ホスホマイシン (Fosfomycin)
GlpT	グリセロール-3-リン酸トランスポーター
HACCP	危害分析重要管理点 (Hazard Analysis and Critical Control Point)
HUS	溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome)
ICE	Integrative Conjugative Element
IS	挿入配列 (Insertion Sequence)
JANIS	厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomal Infections Surveillance)
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LOD	検出限界 (Limit of detection)
LOQ	定量限界 (Limit of quantification)
MDRGI	多剤耐性ゲノムアイランド (Multidrug Resistance Genomic Island)
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration)

MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (<i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i>)
MurA	Uridine diphosphate- <i>N</i> -acetylglucosamine enolpyruvyl transferase
ST	Sequence Type
STEC	志賀毒素産生大腸菌 (<i>Shiga toxin-producing Escherichia coli</i>)
UhpT	ヘキソース-6-リン酸トランスポーター
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (<i>Vancomycin Resistant Enterococci</i>)
VTEC	ベロ毒素産生大腸菌 (<i>Verotoxin-producing Escherichia coli</i>)
WHO	世界保健機関 (<i>World Health Organization</i>)

1

1 <参考文献>

- 2 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食品健
3 康影響に関する評価指針. 2004.
- 4 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) 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 M E, Vouloumanou E K, Samonis G, and Vardakas K Z. Fosfomycin. Clin
13 Microbiol Rev 2016. 29: 321-47.
- 14 8 Silver L L. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med
15 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に関
17 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 [WHO. WHO Medically Important Antimicrobials List 7th revision 2023. 2023.](#)
- 21 12 FDA. Guidance for Industry #152 Evaluating the Safety of Antimicrobial New
22 Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human
23 Health Concern. 2003.
- 24 13 FDA. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs
25 According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for
26 Antimicrobial New Animal Drugs. 2020.
- 27 14 EMA. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public
28 health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2014.
- 29 15 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union 2019.
- 30 16 ASTAG. Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in
31 Australia- Version 1.1. 2015.
- 32 17 ASTAG. Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human
33 and Animal Health in Australia. 2018.
- 34 18 Wangchinda W and Rattanaumpawan P. JMM Profile: Fosfomycin: a potential
35 antibiotic for multi- and extensively resistant bacteria. J Med Microbiol 2022. 71.
- 36 19 Aghamali M, Sedighi M, Zahedi Bialvaei A, Mohammadzadeh N, Abbasian
37 S, Ghafouri Z et al. Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of
38 resistance. J Med Microbiol 2019. 68: 11-25.
- 39 20 Luque-Sastre L, Arroyo C, Fox E M, McMahon B J, Bai L, Li F et al.
40 Antimicrobial Resistance in *Listeria* Species. Microbiol Spectr 2018. 6.

- 1 21 Ruiz Ramos J and Salavert Lletí M. Fosfomycin in infections caused by
2 multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Rev Esp Quimioter 2019. 32 Suppl 1:
3 45-54.
- 4 22 Falagas M E, Athanasaki F, Voulgaris G L, Triarides N A, and Vardakas K
5 Z. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. Int
6 J Antimicrob Agents 2019. 53: 22-28.
- 7 23 Jiang S, Gilpin M E, Attia M, Ting Y L, and Berti P J. Lyme disease
8 enolpyruvyl-UDP-GlcNAc synthase: fosfomycin-resistant MurA from *Borrelia*
9 *burgdorferi*, a fosfomycin-sensitive mutant, and the catalytic role of the active site Asp.
10 Biochemistry 2011. 50: 2205-12.
- 11 24 宮内 慶之輔, 吉田 隆, 笠井 隆夫, 斉藤 喬子, 平野 英子, 陶山 佳代子, 他.
12 Fosfomycin に関する細菌学的研究 第1報. Jpn J Antibiot 1975. 28: 320-30.
- 13 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.
14 日本家畜臨床感染症研究会誌 2010. 5: 33-39.
- 15 26 佐野 裕規. 山口県内の牛由来 *Mannheimia haemolytica* における薬剤感受性と血
16 清型について. 山口獣医学雑誌 2019: 35-38.
- 17 27 Ueno Y, Suzuki K, Takamura Y, Hoshinoo K, Takamatsu D, and Katsuda
18 K. Antimicrobial resistance and associated genetic background of *Histophilus somni*
19 isolated from clinically affected and healthy cattle. Front Vet Sci 2022. 9: 1040266.
- 20 28 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al.
21 Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26
22 isolates from beef cattle. Jpn J Infect Dis 2012. 65: 117-21.
- 23 29 前原 智史, 木太 俊雅, 藤野 靖子, 辻本 光広. 夏季における牛の腸管出血性大
24 腸菌 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.
- 25 30 廣井 みどり, 原田 哲也, 川森 文彦. 食肉由来細菌および家畜由来細菌の薬剤感
26 受性に関する調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告 2006: 7-12.
- 27 31 宮根 和弘. 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
28 耐性調査. 家畜感染症学会誌 2021. 10: 119-25.
- 29 32 八柳 潤, 今野 貴之, 樫尾 拓子, 高橋 志保, 熊谷 優子, 和田 恵理子, 他.
30 秋田県におけ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
31 研究—2001~2003年と2012~2013年の調査成績. 秋田県健康環境センター年報 2014.
32 9:45-50.
- 33 33 又吉 正直. 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
34 菌の薬剤耐性と耐性遺伝子. 日本獣医師会雑誌 2010. 63: 620-24.
- 35 34 重茂 克彦, 品川 邦汎. 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
36 株の薬剤感受性. 獣医畜産新報 2009: 807-11.
- 37 35 中村 祥人, 川瀬 遵, 菅 美穂, 藤田 葉子, 村上 佳子, 川上 優太, 他. 島根県
38 内のと畜場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
39 医師会雑誌 2016. 69: 101-06.
- 40 36 麻生嶋 七美, 松田 正法, 本田 己喜子, 篠原 智子, 樋脇 弘. ウシ・ブタ,

- 1 市販鶏肉およびヒトから分離された基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌の性
2 状解析. 日本食品微生物学会雑誌 2012. 29: 215-20.
- 3 37 Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N et al. Changes
4 in antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar
5 Dublin isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. J Antimicrob Chemother 2007.
6 60: 1235-42.
- 7 38 Ido N, Kudo T, Sasaki K, Motokawa M, Iwabuchi K, Matsudate H et al.
8 Molecular and Phenotypic Characteristics of *Salmonella enterica* Serovar
9 4,5,12:i:- Isolated from Cattle and Humans in Iwate Prefecture, Japan. J Vet Med Sci
10 2011. 73: 241-44.
- 11 39 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al.
12 Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- as a monophasic variant
13 of serovar Typhimurium. PLoS One 2014. 9: e104380.
- 14 40 Arai N, Sekizuka T, Tamamura-Andoh Y, Barco L, Hinenoya A, Yamasaki
15 S et al. Identification of a Recently Dominant Sublineage in *Salmonella* 4,[5],12:i:-
16 Sequence Type 34 Isolated From Food Animals in Japan. Front Microbiol 2021. 12:
17 690947.
- 18 41 Hasegawa M, Iwabuchi E, Yamamoto S, Esaki H, Kobayashi K, Ito M et al.
19 Prevalence and characteristics of *Listeria monocytogenes* in bovine colostrum in
20 Japan. J Food Prot 2013. 76: 248-55.
- 21 42 Srinivasan V, Nguyen L T, Headrick S I, Murinda S E, and Oliver S P.
22 Antimicrobial resistance patterns of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7
23 and O157:H7- from different origins. Microb Drug Resist 2007. 13: 44-51.
- 24 43 Mir R A, Brunelle B W, Alt D P, Arthur T M, and Kudva I T. Supershed
25 *Escherichia coli* O157:H7 Has Potential for Increased Persistence on the Rectoanal
26 Junction Squamous Epithelial Cells and Antibiotic Resistance. Int J Microbiol 2020.
27 2020: 2368154.
- 28 44 Ho P L, Chan J, Lo W U, Law P Y, Li Z, Lai E L et al. Dissemination of
29 plasmid-mediated fosfomycin resistance *fosA3* among multidrug-resistant
30 *Escherichia coli* from livestock and other animals. J Appl Microbiol 2013. 114: 695-
31 702.
- 32 45 Castañeda-García A, Blázquez J, and Rodríguez-Rojas A. Molecular
33 Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance.
34 Antibiotics (Basel) 2013. 2: 217-36.
- 35 46 Díez-Aguilar M and Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. Rev
36 Esp Quimioter 2019. 32 Suppl 1: 8-18.
- 37 47 Yang T Y, Lu P L, and Tseng S P. Update on fosfomycin-modified genes in
38 *Enterobacteriaceae*. J Microbiol Immunol Infect 2019. 52: 9-21.
- 39 48 Zurfluh K, Treier A, Schmitt K, and Stephan R. Mobile fosfomycin resistance
40 genes in Enterobacteriaceae-An increasing threat. Microbiologyopen 2020. 9: e1135.

1 49 McCoy A J, Sandlin R C, and Maurelli A T. In vitro and in vivo functional
2 activity of Chlamydia MurA, a UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase
3 involved in peptidoglycan synthesis and fosfomycin resistance. J Bacteriol 2003. 185:
4 1218-28.

5 50 De Smet K A L, Kempell K E, Gallagher A, Duncan K, and Young D B.
6 Alteration of a single amino acid residue reverses fosfomycin resistance of
7 recombinant MurA from *Mycobacterium tuberculosis*. Microbiology (Reading) 1999.
8 145 (Pt 11): 3177-84.

9 51 Gil-Marqués M L, Moreno-Martínez P, Costas C, Pachón J, Blázquez J, and
10 McConnell M J. Peptidoglycan recycling contributes to intrinsic resistance to
11 fosfomycin in *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2018. 73: 2960-68.

12 52 Borisova M, Gisin J, and Mayer C. Blocking peptidoglycan recycling in
13 *Pseudomonas aeruginosa* attenuates intrinsic resistance to fosfomycin. Microb Drug
14 Resist 2014. 20: 231-7.

15 53 Borisova M, Gisin J, and Mayer C. The N-Acetylmuramic Acid 6-Phosphate
16 Phosphatase MupP Completes the *Pseudomonas* Peptidoglycan Recycling Pathway
17 Leading to Intrinsic Fosfomycin Resistance. mBio 2017. 8.

18 54 Fumeaux C and Bernhardt T G. Identification of MupP as a New Peptidoglycan
19 Recycling Factor and Antibiotic Resistance Determinant in *Pseudomonas aeruginosa*.
20 mBio 2017. 8.

21 55 Gisin J, Schneider A, Nägele B, Borisova M, and Mayer C. A cell wall recycling
22 shortcut that bypasses peptidoglycan de novo biosynthesis. Nat Chem Biol 2013. 9:
23 491-3.

24 56 Li X, Quan J, Yang Y, Ji J, Liu L, Fu Y et al. Abrp, a new gene, confers reduced
25 susceptibility to tetracycline, glycoline, chloramphenicol and fosfomycin classes in
26 *Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016. 35: 1371-5.

27 57 Cattoir V and Guérin F. How is fosfomycin resistance developed in *Escherichia*
28 *coli*? Future Microbiol 2018. 13: 1693-96.

29 58 Song Z, Wang X, Zhou X, Jiang S, Li Y, Ahmad O et al. Taxonomic Distribution
30 of FosB in Human-Microbiota and Activity Comparison of Fosfomycin Resistance.
31 Front Microbiol 2019. 10: 200.

32 59 Bolotin V, Kovalenko G, Marchenko N, Solodiankin O, Rudova N, Kutsenko
33 V et al. Complete Genome Sequence of *Brucella abortus* 68, Isolated from Aborted
34 Fetal Sheep in Ukraine. Microbiol Resour Announc 2021. 10.

35 60 Fillgrove K L, Pakhomova S, Schaab M R, Newcomer M E, and Armstrong
36 R N. Structure and mechanism of the genomically encoded fosfomycin resistance
37 protein, FosX, from *Listeria monocytogenes*. Biochemistry 2007. 46: 8110-20.

38 61 Ramadan H, Al-Ashmawy M, Soliman A M, Elbediwi M, Sabeq I, Yousef M
39 et al. Whole-genome sequencing of *Listeria innocua* recovered from retail milk and
40 dairy products in Egypt. Front Microbiol 2023. 14: 1160244.

- 1 62 Scotti M, Han L, Alvarez S, Leclercq A, Moura A, Lecuit M et al. Epistatic
2 control of intrinsic resistance by virulence genes in *Listeria*. PLoS Genet 2018. 14:
3 e1007525.
- 4 63 Wilson A, Gray J, Chandry P S, and Fox E M. Phenotypic and Genotypic
5 Analysis of Antimicrobial Resistance among *Listeria monocytogenes* Isolated from
6 Australian Food Production Chains. Genes (Basel) 2018. 9.
- 7 64 Xin L, Xu X, Shi Q, Han R, Wang J, Guo Y et al. High Prevalence and
8 Overexpression of Fosfomycin-Resistant Gene *fosX* in *Enterococcus faecium* From
9 China. Front Microbiol 2022. 13: 900185.
- 10 65 Zhang X, Bi W, Chen L, Zhang Y, Fang R, Cao J et al. Molecular mechanisms
11 and epidemiology of fosfomycin resistance in enterococci isolated from patients at a
12 teaching hospital in China, 2013-2016. J Glob Antimicrob Resist 2020. 20: 191-96.
- 13 66 Zhang Y, Zhang J, Chang X, Qin S, Song Y, Tian J et al. Analysis of 90 *Listeria*
14 *monocytogenes* contaminated in poultry and livestock meat through whole-genome
15 sequencing. Food Res Int 2022. 159: 111641.
- 16 67 Truong-Bolduc Q C, Wang Y, and Hooper D C. Tet38 Efflux Pump Contributes
17 to Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother
18 2018. 62.
- 19 68 Sharma A, Sharma R, Bhattacharyya T, Bhando T, and Pathania R.
20 Fosfomycin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by efflux through a
21 major facilitator superfamily (MFS) transporter-AbaF. J Antimicrob Chemother 2017.
22 72: 68-74.
- 23 69 Nagakubo S, Nishino K, Hirata T, and Yamaguchi A. The putative response
24 regulator BaeR stimulates multidrug resistance of *Escherichia coli* via a novel
25 multidrug exporter system, MdtABC. J Bacteriol 2002. 184: 4161-7.
- 26 70 Delmar J A, Su C C, and Yu E W. Bacterial multidrug efflux transporters.
27 Annu Rev Biophys 2014. 43: 93-117.
- 28 71 Ito R, Mustapha M M, Tomich A D, Callaghan J D, McElheny C L, Mettus
29 R T et al. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable
30 to the Chromosomal *fosA* Gene. mBio 2017. 8.
- 31 72 Health N I o. NCBI Pathogen Detection.
32 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/>.
- 33 73 Thompson M K, Keithly M E, Harp J, Cook P D, Jagessar K L, Sulikowski
34 G A et al. Structural and chemical aspects of resistance to the antibiotic fosfomycin
35 conferred by FosB from *Bacillus cereus*. Biochemistry 2013. 52: 7350-62.
- 36 74 Cao M, Bernat B A, Wang Z, Armstrong R N, and Helmann J D. FosB, a
37 cysteine-dependent fosfomycin resistance protein under the control of sigma(W), an
38 extracytoplasmic-function sigma factor in *Bacillus subtilis*. J Bacteriol 2001. 183:
39 2380-3.
- 40 75 Aiezza N, Antonelli A, Coppi M, Di Pilato V, Giani T, and Rossolini G M.

1 Up-regulation of resident chromosomal fosB gene expression: a novel mechanism of
2 acquired fosfomycin resistance in MRSA. J Antimicrob Chemother 2023.

3 76 Khabthani S, Hamel M, Baron S A, Diene S M, Rolain J M, and Merhej V.
4 fosM, a New Family of Fosfomycin Resistance Genes Identified in Bacterial Species
5 Isolated from Human Microbiota. Antimicrob Agents Chemother 2021. 65.

6 77 Kobayashi S, Kuzuyama T, and Seto H. Characterization of the fomA and
7 fomB gene products from *Streptomyces wedmorensis*, which confer fosfomycin
8 resistance on *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2000. 44: 647-50.

9 78 García P, Arca P, and Evaristo Suárez J. Product of *fosC*, a gene from
10 *Pseudomonas syringae*, mediates fosfomycin resistance by using ATP as cosubstrate.
11 Antimicrob Agents Chemother 1995. 39: 1569-73.

12 79 Xu W, Chen T, Wang H, Zeng W, Wu Q, Yu K et al. Molecular Mechanisms
13 and Epidemiology of Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated From
14 Patients at a Teaching Hospital in China. Front Microbiol 2020. 11: 1290.

15 80 Venkateswaran P S and Wu H C. Isolation and characterization of a
16 phosphonomycin-resistant mutant of *Escherichia coli* K-12. J Bacteriol 1972. 110:
17 935-44.

18 81 Kim D H, Lees W J, Kempell K E, Lane W S, Duncan K, and Walsh C T.
19 Characterization of a Cys115 to Asp substitution in the *Escherichia coli* cell wall
20 biosynthetic enzyme UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase (MurA) that confers
21 resistance to inactivation by the antibiotic fosfomycin. Biochemistry 1996. 35: 4923-8.

22 82 Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S et al.
23 Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*.
24 Int J Antimicrob Agents 2010. 35: 333-7.

25 83 Couce A, Briales A, Rodríguez-Rojas A, Costas C, Pascual A, and Blázquez
26 J. Genomewide overexpression screen for fosfomycin resistance in *Escherichia coli*:
27 MurA confers clinical resistance at low fitness cost. Antimicrob Agents Chemother
28 2012. 56: 2767-9.

29 84 Kashefieh M, Hosainzadegan H, Baghbanijavid S, and Ghotaslou R. The
30 Molecular Epidemiology of Resistance to Antibiotics among *Klebsiella pneumoniae*
31 Isolates in Azerbaijan, Iran. J Trop Med 2021. 2021: 9195184.

32 85 Leite G C, Perdigão-Neto L V, Ruedas Martins R C, Rizek C, Levin A S, and
33 Costa S F. Genetic factors involved in fosfomycin resistance of multidrug-resistant
34 *Acinetobacter baumannii*. Infect Genet Evol 2021. 93: 104943.

35 86 Lalezadeh A, Ghotaslou P, and Ghotaslou R. The Detection of Fosfomycin-
36 Modifying Enzymes (fos) in Uropathogenic Enterobacterale, Azerbaijan, Iran. Can J
37 Infect Dis Med Microbiol 2023. 2023: 3766269.

38 87 Kadner R J and Winkler H H. Isolation and characterization of mutations
39 affecting the transport of hexose phosphates in *Escherichia coli*. J Bacteriol 1973. 113:
40 895-900.

- 1 88 Xu S, Fu Z, Zhou Y, Liu Y, Xu X, and Wang M. Mutations of the Transporter
2 Proteins GlpT and UhpT Confer Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*.
3 Front Microbiol 2017. 8: 914.
- 4 89 Chen T, Zhao L, Liu Y, Wang Y, Jian Y, Zhao N et al. Mechanisms of high-
5 level fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus* epidemic lineage ST5. J
6 Antimicrob Chemother 2022. 77: 2816-26.
- 7 90 Castañeda-García A, Rodríguez-Rojas A, Guelfo J R, and Blázquez J. The
8 glycerol-3-phosphate permease GlpT is the only fosfomycin transporter in
9 *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol 2009. 191: 6968-74.
- 10 91 Island M D and Kadner R J. Interplay between the membrane-associated UhpB
11 and UhpC regulatory proteins. J Bacteriol 1993. 175: 5028-34.
- 12 92 Cattoir V, Pourbaix A, Magnan M, Chau F, de Lastours V, Felden B et al.
13 Novel Chromosomal Mutations Responsible for Fosfomycin Resistance in *Escherichia*
14 *coli*. Front Microbiol 2020. 11: 575031.
- 15 93 Park J Y, Kim J W, Moon B Y, Lee J, Fortin Y J, Austin F W et al.
16 Characterization of a novel two-component regulatory system, HptRS, the regulator
17 for the hexose phosphate transport system in *Staphylococcus aureus*. Infect Immun
18 2015. 83: 1620-8.
- 19 94 Tsuruoka T, Miyata A, and Yamada Y. Two kinds of mutants defective in
20 multiple carbohydrate utilization isolated from in vitro fosfomycin-resistant strains
21 of *Escherichia coli* K-12. J Antibiot (Tokyo) 1978. 31: 192-201.
- 22 95 Nilsson AI, Berg O G, Aspevall O, Kahlmeter G, and Andersson D I. Biological
23 costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents
24 Chemother 2003. 47: 2850-8.
- 25 96 Guo Y, Tomich A D, McElheny C L, Cooper V S, Tait-Kamradt A, Wang M
26 et al. High-Level Fosfomycin Resistance in Vancomycin-Resistant *Enterococcus*
27 *faecium*. Emerg Infect Dis 2017. 23: 1902-04.
- 28 97 Xin L, Hu Z, Han R, Xu X, Wang C, Li D et al. Asp50Glu mutation in MurA
29 results in fosfomycin resistance in *Enterococcus faecium*. J Glob Antimicrob Resist
30 2022. 30: 50-55.
- 31 98 Jing Y, Yin Z, Wang P, Guan J, Chen F, Wang L et al. A Genomic and
32 Bioinformatics View of the Classification and Evolution of *Morganella* Species and
33 Their Chromosomal Accessory Genetic Elements Harboring Antimicrobial Resistance
34 Genes. Microbiol Spectr 2022. 10: e0265021.
- 35 99 Lei C W, Chen Y P, Kang Z Z, Kong L H, and Wang H N. Characterization
36 of a Novel SXT/R391 Integrative and Conjugative Element Carrying *cfi*; *bla*(CTX-M-
37 65), *fosA3*, and *aac*(6')-Ib-cr in *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother 2018.
38 62.
- 39 100 Lei C W, Yao T G, Yan J, Li B Y, Wang X C, Zhang Y et al. Identification of
40 Proteus genomic island 2 variants in two clonal *Proteus mirabilis* isolates with

1 coexistence of a novel genomic resistance island PmGRI1. J Antimicrob Chemother
2 2020. 75: 2503-07.

3 101 Poirel L, Madec J Y, Lupo A, Schink A K, Kieffer N, Nordmann P et al.
4 Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. Microbiol Spectr 2018. 6.

5 102 Xu X, Chen C, Lin D, Guo Q, Hu F, Zhu D et al. The fosfomycin resistance
6 gene *fosB3* is located on a transferable, extrachromosomal circular intermediate in
7 clinical *Enterococcus faecium* isolates. PLoS One 2013. 8: e78106.

8 103 Wiltsie V, Travis S, Shay M R, Simmons Z, Frantom P, and Thompson M
9 K. Structural and functional characterization of fosfomycin resistance conferred by
10 FosB from *Enterococcus faecium*. Protein Sci 2022. 31: 580-90.

11 104 Schwarz S, Fessler A T, Loncaric I, Wu C, Kadlec K, Wang Y et al. Antimicrobial
12 Resistance among Staphylococci of Animal Origin. Microbiol Spectr 2018. 6.

13 105 Thompson M K, Keithly M E, Goodman M C, Hammer N D, Cook P D,
14 Jagessar K L et al. Structure and function of the genomically encoded fosfomycin
15 resistance enzyme, FosB, from *Staphylococcus aureus*. Biochemistry 2014. 53: 755-65.

16 106 Fu Z, Liu Y, Chen C, Guo Y, Ma Y, Yang Y et al. Characterization of Fosfomycin
17 Resistance Gene, fosB, in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. PLoS
18 One 2016. 11: e0154829.

19 107 Jibril A H, Okeke I N, Dalsgaard A, and Olsen J E. Prevalence and whole
20 genome phylogenetic analysis reveal genetic relatedness between antibiotic
21 resistance *Salmonella* in hatchlings and older chickens from farms in Nigeria. Poult
22 Sci 2023. 102: 102427.

23 108 Ortiz de la Rosa J M, Nordmann P, Zong Z, and Poirel L. *Aliidiomarina*
24 *shirensis* as Possible Source of the Integron- and Plasmid-Mediated Fosfomycin
25 Resistance Gene *fosC2*. Antimicrob Agents Chemother 2022. 66: e0222721.

26 109 Guan J, Bao C, Wang P, Jing Y, Wang L, Li X et al. Genetic Characterization
27 of Four Groups of Chromosome-Borne Accessory Genetic Elements Carrying Drug
28 Resistance Genes in *Providencia*. Infect Drug Resist 2022. 15: 2253-70.

29 110 Liu B T, Song F J, Zou M, Hao Z H, and Shan H. Emergence of Colistin
30 Resistance Gene *mcr1* in *Cronobacter sakazakii* Producing NDM-9 and in
31 *Escherichia coli* from the Same Animal. Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.

32 111 He T, Wang Y, Schwarz S, Zhao Q, Shen J, and Wu C. Genetic environment
33 of the multi-resistance gene *cfr* in methicillin-resistant coagulase-negative
34 staphylococci from chickens, ducks, and pigs in China. Int J Med Microbiol 2014. 304:
35 257-61.

36 112 Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Kurokawa I, and Sasatsu M.
37 Characterization of the pTZ2162 encoding multidrug efflux gene *qacB* from
38 *Staphylococcus aureus*. Plasmid 2008. 60: 108-17.

39 113 Zheng D, Bergen P J, Landersdorfer C B, and Hirsch E B. Differences in
40 Fosfomycin Resistance Mechanisms between *Pseudomonas aeruginosa* and

- 1 Enterobacterales. Antimicrob Agents Chemother 2022. 66: e0144621.
- 2 114 Yatsuyanagi J, Saito S, Konno T, Harata S, Suzuki N, and Amano K. The
3 ORF1 gene located on the class-1-integron-associated gene cassette actually
4 represents a novel fosfomycin resistance determinant. Antimicrob Agents Chemother
5 2005. 49: 2573.
- 6 115 Kieffer N, Poirel L, Descombes M C, and Nordmann P. Characterization of
7 FosL1, a Plasmid-Encoded Fosfomycin Resistance Protein Identified in *Escherichia*
8 *coli*. Antimicrob Agents Chemother 2020. 64.
- 9 116 Pelegriño K d O, Campos J C, Sampaio S C, Lezirovitz K, Seco B M, Pereira
10 M d O et al. fosI Is a New Integron-Associated Gene Cassette Encoding Reduced
11 Susceptibility to Fosfomycin. Antimicrob Agents Chemother 2016. 60: 686-8.
- 12 117 Kitanaka H, Wachino J, Jin W, Yokoyama S, Sasano M A, Hori M et al. Novel
13 integron-mediated fosfomycin resistance gene *fosK*. Antimicrob Agents Chemother
14 2014. 58: 4978-9.
- 15 118 Kieffer N, Poirel L, Mueller L, Mancini S, and Nordmann P. ISEcp1-Mediated
16 Transposition Leads to Fosfomycin and Broad-Spectrum Cephalosporin Resistance in
17 *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2020. 64.
- 18 119 Liapis E, Bour M, Triponney P, Jové T, Zahar J R, Valot B et al. Identification
19 of Diverse Integron and Plasmid Structures Carrying a Novel Carbapenemase
20 Among *Pseudomonas* Species. Front Microbiol 2019. 10: 404.
- 21 120 Wang Y, Yao H, Deng F, Liu D, Zhang Y, and Shen Z. Identification of a
22 novel *fosXCC* gene conferring fosfomycin resistance in *Campylobacter*. J Antimicrob
23 Chemother 2015. 70: 1261-3.
- 24 121 Chen Y, Ji S, Sun L, Wang H, Zhu F, Chen M et al. The novel fosfomycin
25 resistance gene *fosY* is present on a genomic island in CC1 methicillin-resistant
26 *Staphylococcus aureus*. Emerg Microbes Infect 2022. 11: 1166-73.
- 27 122 Norizuki C, Kawamura K, Wachino J I, Suzuki M, Nagano N, Kondo T et
28 al. Detection of *Escherichia coli* Producing CTX-M-1-Group Extended-Spectrum β -
29 Lactamases from Pigs in Aichi Prefecture, Japan, between 2015 and 2016. Jpn J
30 Infect Dis 2018. 71: 33-38.
- 31 123 Ho P L, Chan J, Lo W U, Law P Y, and Chow K H. Plasmid-mediated
32 fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolated from pig. Vet Microbiol 2013. 162:
33 964-67.
- 34 124 Hou J, Yang X, Zeng Z, Lv L, Yang T, Lin D et al. Detection of the plasmid-
35 encoded fosfomycin resistance gene *fosA3* in *Escherichia coli* of food-animal origin. J
36 Antimicrob Chemother 2013. 68: 766-70.
- 37 125 Yang X, Liu W, Liu Y, Wang J, Lv L, Chen X et al. F33: A-: B-, IncHI2/ST3,
38 and IncI1/ST71 plasmids drive the dissemination of *fosA3* and *bla* CTX-M-55/-14/-65
39 in *Escherichia coli* from chickens in China. Front Microbiol 2014. 5: 688.
- 40 126 Yang Q E, Walsh T R, Liu B T, Zou M T, Deng H, Fang L X et al. Complete

- 1 Sequence of the FII Plasmid p42-2, Carrying blaCTX-M-55, oqxAB, fosA3, and floR
2 from *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2016. 60: 4336-8.
- 3 127 Tseng S P, Wang S F, Kuo C Y, Huang J W, Hung W C, Ke G M et al.
4 Characterization of Fosfomycin Resistant Extended-Spectrum β -Lactamase-
5 Producing *Escherichia coli* Isolates from Human and Pig in Taiwan. PLoS One 2015.
6 10: e0135864.
- 7 128 He D, Liu L, Guo B, Wu S, Chen X, Wang J et al. Chromosomal location of
8 the *fosA3* and *bla*(CTX-M) genes in *Proteus mirabilis* and clonal spread of *Escherichia*
9 *coli* ST117 carrying *fosA3*-positive IncHI2/ST3 or F2:A·B- plasmids in a chicken farm.
10 Int J Antimicrob Agents 2017. 49: 443-48.
- 11 129 Jiang W, Men S, Kong L, Ma S, Yang Y, Wang Y et al. Prevalence of Plasmid-
12 Mediated Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* Among CTX-M-Producing *Escherichia*
13 *coli* Isolates from Chickens in China. Foodborne Pathog Dis 2017. 14: 210-18.
- 14 130 Lin D, Xie M, Li R, Chen K, Chan E W, and Chen S. IncFII Conjugative
15 Plasmid-Mediated Transmission of blaNDM-1 Elements among Animal-Borne
16 *Escherichia coli* Strains. Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.
- 17 131 Wang X M, Dong Z, Schwarz S, Zhu Y, Hua X, Zhang Y et al. Plasmids of
18 Diverse Inc Groups Disseminate the Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* among
19 *Escherichia coli* Isolates from Pigs, Chickens, and Dairy Cows in Northeast China.
20 Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.
- 21 132 Wang J, Zeng Z L, Huang X Y, Ma Z B, Guo Z W, Lv L C et al. Evolution
22 and Comparative Genomics of F33:A·B- Plasmids Carrying *bla*(CTX-M-55) or
23 *bla*(CTX-M-65) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Animals,
24 Food Products, and Humans in China. mSphere 2018. 3.
- 25 133 Wang D, Fang L X, Jiang Y W, Wu D S, Jiang Q, Sun R Y et al. Comparison
26 of the prevalence and molecular characteristics of *fosA3* and *fosA7* among *Salmonella*
27 isolates from food animals in China. J Antimicrob Chemother 2022. 77: 1286-95.
- 28 134 He W Y, Zhang X X, Gao G L, Gao M Y, Zhong F G, Lv L C et al. Clonal
29 spread of *Escherichia coli* O101: H9-ST10 and O101: H9-ST167 strains carrying *fosA3*
30 and *bla* (CTX-M-14) among diarrheal calves in a Chinese farm, with Australian
31 *Chroicocephalus* as the possible origin of *E. coli* O101: H9-ST10. Zool Res 2021. 42:
32 461-68.
- 33 135 Pan Y, Hu B, Bai X, Yang X, Cao L, Liu Q et al. Antimicrobial Resistance of
34 Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Isolated from Humans and
35 Domestic Animals. Antibiotics (Basel) 2021. 10.
- 36 136 Zhao Q Y, Zhu J H, Cai R M, Zheng X R, Zhang L J, Chang M X et al. IS26
37 Is Responsible for the Evolution and Transmission of *bla*(NDM)-Harboring Plasmids
38 in *Escherichia coli* of Poultry Origin in China. mSystems 2021. 6: e0064621.
- 39 137 Zou M, Ma P P, Liu W S, Liang X, Li X Y, Li Y Z et al. Prevalence and Antibiotic
40 Resistance Characteristics of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* among

- 1 Healthy Chickens from Farms and Live Poultry Markets in China. *Animals (Basel)*
2 2021. 11.
- 3 138 Sadek M, Ortiz de la Rosa J M, Ramadan M, Nordmann P, and Poirel L.
4 Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase producers,
5 carbapenemase producers, polymyxin-resistant, and fosfomycin-resistant
6 Enterobacterales among pigs from Egypt. *J Glob Antimicrob Resist* 2022. 30: 81-87.
- 7 139 Cunha MP, Lincopan N, Cerdeira L, Esposito F, Dropa M, Franco LS et al.
8 Coexistence of CTX-M-2, CTX-M-55, CMY-2, FosA3, and QnrB19 in Extraintestinal
9 Pathogenic *Escherichia coli* from Poultry in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*
10 2017. 61.
- 11 140 Menck-Costa MF, Baptista AAS, Gazal LES, Justino L, Sanches MS, de
12 Souza M et al. High-Frequency Detection of *fosA3* and *bla* (CTX-M-55) Genes in
13 *Escherichia coli* From Longitudinal Monitoring in Broiler Chicken Farms. *Front*
14 *Microbiol* 2022. 13: 846116.
- 15 141 Fang LX, Jiang Q, Deng GH, He B, Sun RY, Zhang JF et al. Diverse and
16 Flexible Transmission of *fosA3* Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance
17 Regions in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Indiana Isolates.
18 *Antimicrob Agents Chemother* 2020. 64.
- 19 142 Tang B, Elbediwi M, Nambiar RB, Yang H, Lin J, and Yue M. Genomic
20 Characterization of Antimicrobial-Resistant *Salmonella enterica* in Duck,
21 Chicken, and Pig Farms and Retail Markets in Eastern China. *Microbiol Spectr* 2022.
22 10: e0125722.
- 23 143 Tan W, Lu Y, Zhu Z, Xu Z, Zhang Y, Huang Q et al. Cotransfer of resistance
24 to cephalosporins, colistin, and fosfomycin mediated by an IncHI2/pSH16G4928-like
25 plasmid in ESBL-producing monophasic *Salmonella* Typhimurium strains of pig
26 origin. *J Appl Microbiol* 2023. 134.
- 27 144 Soliman AM, Ramadan H, Zarad H, Sugawara Y, Yu L, Sugai M et al.
28 Coproduction of Tet(X7) Conferring High-Level Tigecycline Resistance, Fosfomycin
29 FosA4, and Colistin Mcr-1.1 in *Escherichia coli* Strains from Chickens in Egypt.
30 *Antimicrob Agents Chemother* 2021. 65.
- 31 145 Tartor YH, Abd El-Aziz NK, Gharieb RMA, El Damaty HM, Enany S,
32 Soliman EA et al. Whole-Genome Sequencing of Gram-Negative Bacteria Isolated
33 From Bovine Mastitis and Raw Milk: The First Emergence of Colistin mcr-10 and
34 Fosfomycin fosA5 Resistance Genes in *Klebsiella pneumoniae* in Middle East. *Front*
35 *Microbiol* 2021. 12: 770813.
- 36 146 Huang Y, Lin Q, Zhou Q, Lv L, Wan M, Gao X et al. Identification of fosA10,
37 a Novel Plasmid-Mediated Fosfomycin Resistance Gene of *Klebsiella pneumoniae*
38 Origin, in *Escherichia coli*. *Infect Drug Resist* 2020. 13: 1273-79.
- 39 147 Etienne J, Gerbaud G, Fleurette J, and Courvalin P. Characterization of
40 staphylococcal plasmids hybridizing with the fosfomycin resistance gene *fosB*. *FEMS*

1 Microbiol Lett 1991. 68: 119-22.

2 148 van Duijkeren E, Schink A K, Roberts M C, Wang Y, and Schwarz S.
3 Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. Microbiol Spectr 2018.
4 6.

5 149 Argudín M A, Vanderhaeghen W, and Butaye P. Diversity of antimicrobial
6 resistance and virulence genes in methicillin-resistant non-*Staphylococcus aureus*
7 staphylococci from veal calves. Res Vet Sci 2015. 99: 10-6.

8 150 Walther B, Monecke S, Ruscher C, Friedrich A W, Ehricht R, Slickers P et
9 al. Comparative molecular analysis substantiates zoonotic potential of equine
10 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2009. 47: 704-10.

11 151 Hu J, Chen L, Li G, Pan Y, Lu Y, Chen J et al. Prevalence and genetic
12 characteristics of *fosB*-positive *Staphylococcus aureus* in duck farms in Guangdong,
13 China in 2020. J Antimicrob Chemother 2023. 78: 802-09.

14 152 Wang X, Gao Y, Liu X, Sun N, Huang J, and Wang L. First Report of the
15 Plasmid-mediated *fosB* Gene in *Enterococcus faecalis* from Pigs. Genes (Basel) 2021.
16 12.

17 153 Qu T T, Shi K R, Ji J S, Yang Q, Du X X, Wei Z Q et al. Fosfomycin resistance
18 among vancomycin-resistant enterococci owing to transfer of a plasmid harbouring
19 the *fosB* gene. Int J Antimicrob Agents 2014. 43: 361-5.

20 154 Sun L, Zhang P, Qu T, Chen Y, Hua X, Shi K et al. Identification of Novel
21 Conjugative Plasmids with Multiple Copies of *fosB* that Confer High-Level
22 Fosfomycin Resistance to Vancomycin-Resistant Enterococci. Front Microbiol 2017. 8:
23 1541.

24 155 Chan J, Lo W U, Chow K H, Lai E L, Law P Y, and Ho P L. Clonal diversity
25 of *Escherichia coli* isolates carrying plasmid-mediated fosfomycin resistance gene
26 *fosA3* from livestock and other animals. Antimicrob Agents Chemother 2014. 58:
27 5638-9.

28 156 Wong M H, Xie M, Xie L, Lin D, Li R, Zhou Y et al. Complete Sequence of
29 a F33:A·B· Conjugative Plasmid Carrying the *oqxAB*, *fosA3*, and *bla*(CTX-M-55)
30 Elements from a Foodborne *Escherichia coli* Strain. Front Microbiol 2016. 7: 1729.

31 157 Xie M, Lin D, Chen K, Chan E W, Yao W, and Chen S. Molecular
32 Characterization of *Escherichia coli* Strains Isolated from Retail Meat That Harbor
33 *bla*CTX-M and *fosA3* Genes. Antimicrob Agents Chemother 2016. 60: 2450-5.

34 158 Jiang Y, Wang Z Y, Li Q C, Lu M J, Wu H, Mei C Y et al. Characterization
35 of Extensively Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Kentucky Sequence
36 Type 198 Isolates from Chicken Meat Products in Xuancheng, China. Microbiol Spectr
37 2023: e0321922.

38 159 Lin D and Chen S. First detection of conjugative plasmid-borne fosfomycin
39 resistance gene *fosA3* in *Salmonella* isolates of food origin. Antimicrob Agents
40 Chemother 2015. 59: 1381-3.

- 1 160 Hayashi W, Ohsaki Y, Taniguchi Y, Koide S, Kawamura K, Suzuki M et al.
2 High prevalence of *bla*(CTX-M-14) among genetically diverse *Escherichia coli*
3 recovered from retail raw chicken meat portions in Japan. *Int J Food Microbiol* 2018.
4 284: 98-104.
- 5 161 Lupo A, Saras E, Madec J Y, and Haenni M. Emergence of *bla*CTX-M-55
6 associated with *fosA*, *rmtB* and *mcr* gene variants in *Escherichia coli* from various
7 animal species in France. *J Antimicrob Chemother* 2018. 73: 867-72.
- 8 162 Liu X, Li R, Dong N, Ye L, Chan E W, and Chen S. Complete Genetic Analysis
9 of Plasmids Carried by Two Nonclonal *bla*(NDM-5)- and *mcr*-1-Bearing *Escherichia*
10 *coli* Strains: Insight into Plasmid Transmission among Foodborne Bacteria. *Microbiol*
11 *Spectr* 2021. 9: e0021721.
- 12 163 Ramadan H, Soliman AM, Hiott LM, Elbediwi M, Woodley TA, Chattaway
13 M A et al. Emergence of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Producing CTX-M,
14 MCR-1, and FosA in Retail Food From Egypt. *Front Cell Infect Microbiol* 2021. 11:
15 681588.
- 16 164 Zhao W, Li W, Du X D, and Yao H. Hybrid IncFIA/FIB/FIC(FII) plasmid co-
17 carrying *bla*(NDM-5) and *fosA3* from an *Escherichia coli* ST117 strain of retail
18 chicken. *Int J Food Microbiol* 2022. 382: 109914.
- 19 165 Zhang LJ, Gu XX, Zhang J, Yang L, Lu YW, Fang LX et al. Characterization
20 of a *fosA3* Carrying IncC-IncN Plasmid From a Multidrug-Resistant ST17 *Salmonella*
21 Indiana Isolate. *Front Microbiol* 2020. 11: 1582.
- 22 166 Sadek M, Ortiz de la Rosa JM, Abdelfattah Maky M, Korashe Dandrawy M,
23 Nordmann P, and Poirel L. Genomic Features of MCR-1 and Extended-Spectrum β -
24 Lactamase-Producing Enterobacterales from Retail Raw Chicken in Egypt.
25 *Microorganisms* 2021. 9.
- 26 167 Nishino K, Nikaido E, and Yamaguchi A. Regulation of multidrug efflux
27 systems involved in multidrug and metal resistance of *Salmonella enterica*
28 serovar Typhimurium. *J Bacteriol* 2007. 189: 9066-75.
- 29 168 Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino J, and Arakawa Y. First detection
30 of fosfomycin resistance gene *fosA3* in CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates
31 from healthy individuals in Japan. *Microb Drug Resist* 2013. 19: 477-82.
- 32 169 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
33 物質の重要度のランク付けについて. 2006.
- 34 170 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
35 イド 202319 202319.
- 36 171 Gullberg E, Albrecht LM, Karlsson C, Sandegren L, and Andersson DI.
37 Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and
38 heavy metals. *mBio* 2014. 5: e01918-14.
- 39 172 Liu Y, Cheng Y, Yang H, Hu L, Cheng J, Ye Y et al. Characterization of
40 Extended-Spectrum β -Lactamase Genes of *Shigella flexneri* Isolates With

- 1 Fosfomycin Resistance From Patients in China. *Ann Lab Med* 2017. 37: 415-19.
- 2 173 Yao H, Wu D, Lei L, Shen Z, Wang Y, and Liao K. The detection of fosfomycin
3 resistance genes in *Enterobacteriaceae* from pets and their owners. *Vet Microbiol*
4 2016. 193: 67-71.
- 5 174 Riesen A and Perreten V. *Staphylococcus rostri* sp. nov., a haemolytic bacterium
6 isolated from the noses of healthy pigs. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010. 60: 2042-47.
- 7 175 Wuytack A, De Visscher A, Piepers S, Boyen F, Haesebrouck F, and De
8 Vlieghe S. Non-*aureus* staphylococci in fecal samples of dairy cows: First report and
9 phenotypic and genotypic characterization. *J Dairy Sci* 2019. 102: 9345-59.
- 10 176 Lee G Y, Kim G B, and Yang S J. Co-occurrence of cfr-mediated linezolid-
11 resistance in ST398 LA-MRSA and non-*aureus* staphylococci isolated from a pig farm.
12 *Vet Microbiol* 2022. 266: 109336.
- 13 177 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al.
14 Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- as a monophasic variant
15 of serovar Typhimurium. *PLoS One* 2014. 9: e104380.
- 16 178 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
17 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.
- 18 179 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, 他. 東京都で流
19 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.
- 20 180 Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K et al. Antibiotic
21 resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals
22 in Japan. *J Food Prot* 2012. 75: 1774-82.
- 23 181 下島優香子, 西野由香里, 福井理恵, 黒田寿美代, 鈴木淳, 貞升健志. 東京都内に流通す
24 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. 61:
25 211-17.
- 26 182 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
27 2022. 2023.
- 28 183 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
29 年度食品安全確保総合調査) 2007.
- 30 184 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
31 年度食品安全確保総合調査) 2008.
- 32 185 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
33 年度食品安全確保総合調査) 2009.
- 34 186 農林水産省. EU の新たな動物用医薬品規則への対応. 2023.
35 https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu_amr.html
- 36 187 Bergogne-Berezin, E. Fosfomycin and Derivatives. P.972-982. Antimicrobial
37 Agents. Ed. Andre Briskier. 2005.ASM Press.
- 38 188 Wang J, Zeng ZL, Huang XY, Ma ZB, Guo ZW, Lv LC, Xia YB, Zeng L, Song QH,
39 Liu JH. Evolution and Comparative Genomics of F33:A:B- Plasmids Carrying
40 blaCTX-M-55 or blaCTX-M-65 in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae

- 1 [Isolated from Animals, Food Products, and Humans in China. mSphere. 2018 Jul](#)
2 [18;3\(4\):e00137-18. doi: 10.1128/mSphere.00137-18. PMID: 30021873; PMCID:](#)
3 [PMC6052338.](#)
- 4 [189 食品安全委員会. 家畜由来薬剤耐性菌の水圏・土壌環境を介した野菜汚染の定量評](#)
5 [価及びヒトへの伝播に関する研究. 2022.](#)
- 6 [190 食品安全委員会. 食肉由来耐性菌の全ゲノムシーケンスを用いた薬剤耐性特性解](#)
7 [析に関する研究 2022.](#)
- 8 [191 WHO. WHO Model List of Essential Medicines 23rd list 2023.](#)
- 9 [192 下野信行, 西田留梨子. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 \(CRE\) 感染症の治療.](#)
10 [日本化学療法学会雑誌. 2016;64\(5\):742-9.](#)
- 11 [193 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報. 2019;40\(2\):17-32.](#)
12 [https://www.niid.go.jp/niid/images/idscliasr/40/468.pdf](#)
- 13 [194 日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編. 抗菌薬適正使用生](#)
14 [涯教育テキスト第3版. 日本化学療法学会, 2020.](#)
- 15 [195 農林水産省動物医薬品検査所. と畜場における牛由来細菌のホスホマイシン耐性](#)
16 [モニタリング結果 \(令和6年3月\) \(未公表\)](#)
- 17 [196 \[JVARM 調査結果\]農林水産省動物医薬品検査所. 薬剤耐性菌のモニタリング.](#)
- 18 [197 Chen X, Zhang W, Yin J, Zhang N, Geng S, Zhou X et al.: *Escherichia coli* isolates](#)
19 [from sick chickens in China: changes in antimicrobial resistance between 1993 and](#)
20 [2013. Vet J 2014; 202: 112-5](#)
- 21 [198 Zhang X, Ma M, Cheng Y, Huang Y, Tan Y, Yang Y et al.: Spread and Molecular](#)
22 [Characteristics of *Enterobacteriaceae* Carrying *fosA*-Like Genes from Farms in](#)
23 [China. Microbiol Spectr 2022; 10: e0054522](#)
- 24 [199 Srinivasan V, Gillespie B E, Lewis M J, Nguyen L T, Headrick S I, Schukken Y](#)
25 [H et al.: Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance patterns of *Escherichia*](#)
26 [*coli* isolated from dairy cows with mastitis. Vet Microbiol 2007; 124: 319-28](#)
- 27 [200 Ghatak S, Singha A, Sen A, Guha C, Ahuja A, Bhattacharjee U et al.: Detection](#)
28 [of New Delhi metallo-beta-lactamase and extended-spectrum beta-lactamase genes](#)
29 [in *Escherichia coli* isolated from mastitic milk samples. Transbound Emerg Dis 2013;](#)
30 [60: 385-9](#)
- 31 [201 Braun S D, Ahmed M F, El-Adawy H, Hotzel H, Engelmann I, Weiß D et al.:](#)
32 [Surveillance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in](#)
33 [Dairy Cattle Farms in the Nile Delta, Egypt. Front Microbiol 2016; 7: 1020](#)
- 34 [202 Purkait D, Ahuja A, Bhattacharjee U, Singha A, Rhetso K, Dey T K et al.:](#)
35 [Molecular Characterization and Computational Modelling of New Delhi Metallo-β-](#)
36 [Lactamase-5 from an *Escherichia coli* Isolate \(KOE3\) of Bovine Origin. Indian J](#)
37 [Microbiol 2016; 56: 182-89](#)
- 38 [203 Yaici L, Haenni M, Saras E, Boudehouche W, Touati A, and Madec J Y: *bla*_{NDM-}](#)
39 [*5*-carrying IncX3 plasmid in *Escherichia coli* ST1284 isolated from raw milk collected](#)
40 [in a dairy farm in Algeria. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2671-2](#)

- 1 [204 He T, Wei R, Zhang L, Sun L, Pang M, Wang R et al.: Characterization of NDM-](#)
2 [5-positive extensively resistant *Escherichia coli* isolates from dairy cows. *Vet*](#)
3 [Microbiol 2017; 207: 153-58](#)
- 4 [205 Murugan M S, Sinha D K, Vinodh Kumar O R, Yadav A K, Pruthvishree B S,](#)
5 [Vadhana P et al.: Epidemiology of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and first](#)
6 [report of *bla*_{VTM} carbapenemases gene in calves from India. *Epidemiol Infect* 2019;](#)
7 [147: e159](#)
- 8 [206 Tshitshi L, Manganyi M C, Montso P K, Mbewe M, and Ateba C N: Extended](#)
9 [Spectrum Beta-Lactamase-Resistant Determinants among Carbapenem-Resistant](#)
10 [Enterobacteriaceae from Beef Cattle in the North West Province, South Africa: A](#)
11 [Critical Assessment of Their Possible Public Health Implications. *Antibiotics \(Basel\)*](#)
12 [2020; 9](#)
- 13 [207 Carfora V, Diaconu E L, Ianzano A, Di Matteo P, Amoruso R, Dell'Aira E et al.:](#)
14 [The hazard of carbapenemase \(OXA-181\)-producing *Escherichia coli* spreading in pig](#)
15 [and veal calf holdings in Italy in the genomics era: Risk of spill over and spill back](#)
16 [between humans and animals. *Front Microbiol* 2022; 13: 1016895](#)
- 17 [208 Eldesoukey I E, Elmonir W, Alouffi A, Beleta E I M, Kelany M A, Elnahriry S S](#)
18 [et al.: Multidrug-Resistant Enteropathogenic *Escherichia coli* Isolated from](#)
19 [Diarrhoeic Calves, Milk, and Workers in Dairy Farms: A Potential Public Health Risk.](#)
20 [Antibiotics \(Basel\) 2022; 11](#)
- 21 [209 Tello M, Oporto B, Lavín J L, Ocejo M, and Hurtado A: Characterization of a](#)
22 [carbapenem-resistant *Escherichia coli* from dairy cattle harbouring *bla*_{NDM-1} in an](#)
23 [IncC plasmid. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 843-45](#)
- 24 [210 Ben Haj Yahia A, Tayh G, Landolsi S, Maamar E, Galai N, Landoulsi Z et al.:](#)
25 [First Report of OXA-48 and IMP Genes Among Extended-Spectrum Beta-Lactamase-](#)
26 [Producing *Escherichia coli* Isolates from Diarrheic Calves in Tunisia. *Microb Drug*](#)
27 [Resist 2023; 29: 150-62](#)
- 28 [211 Jin W-j, Zheng Z-m, Wang Q-q, Qin A-j, Shao H-x, and Qian K: Fosfomycin](#)
29 [Resistance in Avian Pathogenic *Escherichia coli* Isolates. *J Integ Agricult* 2012; 11:](#)
30 [2051-57](#)
- 31 [212 Gambi L, Crippa C, Lucchi A, De Cesare A, Parisi A, Manfreda G et al.:](#)
32 [Research note: The resistome of commensal *Escherichia coli* isolated from broiler](#)
33 [carcasses "produced without the use of antibiotics". *Poult Sci* 2022; 101: 101770](#)
- 34 [213 Salaheen S, Kim S W, Springer H R, Hovingh E P, Van Kessel J A S, and Haley](#)
35 [B J: Genomic diversity of antimicrobial-resistant and Shiga toxin gene-harboring non-](#)
36 [O157 *Escherichia coli* from dairy calves. *J Glob Antimicrob Resist* 2023](#)
- 37 [214 Karageorgopoulos D E, Wang R, Yu X H, and Falagas M E: Fosfomycin:](#)
38 [evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in](#)
39 [Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 255-68](#)
- 40 [215 Pan A J, Mei Q, Ye Y, Li H R, Liu B, and Li J B: Validation of the mutant](#)

- 1 [selection window hypothesis with fosfomycin against *Escherichia coli* and](#)
2 [*Pseudomonas aeruginosa*: an in vitro and in vivo comparative study. J Antibiot](#)
3 [\(Tokyo\) 2017; 70: 166-73](#)
- 4 [216 Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R et al.: CTX-](#)
5 [M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired](#)
6 [resistance to fosfomycin. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 712-7](#)
- 7 [217 Ohkoshi Y, Sato T, Suzuki Y, Yamamoto S, Shiraishi T, Ogasawara N et al.:](#)
8 [Mechanism of Reduced Susceptibility to Fosfomycin in *Escherichia coli* Clinical](#)
9 [Isolates. Biomed Res Int 2017; 2017: 5470241](#)
- 10 [218 Li Y, Zheng B, Li Y, Zhu S, Xue F, and Liu J: Antimicrobial Susceptibility and](#)
11 [Molecular Mechanisms of Fosfomycin Resistance in Clinical *Escherichia coli* Isolates](#)
12 [in Mainland China. PLoS One 2015; 10: e0135269](#)
- 13 [219 Sorlozano-Puerto A, Lopez-Machado I, Albertuz-Crespo M, Martinez-Gonzalez](#)
14 [L J, and Gutierrez-Fernandez J: Characterization of Fosfomycin and Nitrofurantoin](#)
15 [Resistance Mechanisms in *Escherichia coli* Isolated in Clinical Urine Samples.](#)
16 [Antibiotics \(Basel\) 2020; 9](#)
- 17 [220 Horii T, Kimura T, Sato K, Shibayama K, and Ohta M: Emergence of](#)
18 [fosfomycin-resistant isolates of Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* O26.](#)
19 [Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 789-93](#)
- 20 [221 Marchese A, Gualco L, Debbia E A, Schito G C, and Schito A M: In vitro activity](#)
21 [of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of](#)
22 [fosfomycin resistance. Int J Antimicrob Agents 2003; 22 Suppl 2: 53-9](#)
- 23 [222 笠井 隆夫, 鶴岡 勉: *Escherichia coli* より分離された Fosfomycin 耐性株の病原](#)
24 [性. Jpn J Antibiot 1999; 52: 34-40](#)
- 25 [223 Pourbaix A, Guérin F, Lastours V, Chau F, Auzou M, Bouley E et al.: Biological](#)
26 [cost of fosfomycin resistance in *Escherichia coli* in a murine model of urinary tract](#)
27 [infection. Int J Med Microbiol 2017; 307: 452-59](#)
- 28 [224 Martín-Gutiérrez G, Docobo-Pérez F, Rodríguez-Beltrán J, Rodríguez-Martínez](#)
29 [J M, Aznar J, Pascual A et al.: Urinary Tract Conditions Affect Fosfomycin Activity](#)
30 [against *Escherichia coli* Strains Harboring Chromosomal Mutations Involved in](#)
31 [Fosfomycin Uptake. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62](#)
- 32 [225 農林水産省. 食糧需給表 \(2011~2020\)](#)
- 33 [226 食品安全委員会. 家畜に使用するスルホンアミド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性](#)
34 [菌に関する食品健康影響評価. 2021](#)
- 35 [227 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイ](#)
36 [ル~牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌~ \(改訂版\) . 2010 年4 月](#)
- 37 [228 伊藤 武, 中川 弘: 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の疫学. 日本食品微生物学会雑](#)
38 [誌 2000; 17: 87-111](#)
- 39 [229 Persad A K and LeJeune J T: Animal Reservoirs of Shiga Toxin-Producing](#)

- 1 [Escherichia coli. Microbiol Spectr 2014; 2: Ehec-0027-2014](#)
- 2 230 [Gareis M, Pichner R, Brey N, and Steinruck H: Shedding of verotoxigenic *E. coli*](#)
3 [by healthy staff of a food producing company. Bundesgesundheitsblatt-](#)
4 [Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2000; 43: 781-87](#)
- 5 231 [Staples M, Graham R M, Doyle C J, Smith H V, and Jennison A V: Prolonged](#)
6 [and mixed non-O157 *Escherichia coli* infection in an Australian household. Clin](#)
7 [Microbiol Infect 2012; 18: E140-3](#)
- 8 232 [Pennington H: *Escherichia coli* O157. Lancet 2010; 376: 1428-35](#)
- 9 233 [Morita-Ishihara T, Iyoda S, Iguchi A, and Ohnishi M: Secondary Shiga Toxin-](#)
10 [Producing *Escherichia coli* Infection, Japan, 2010-2012. Emerg Infect Dis 2016; 22:](#)
11 [2181-84](#)
- 12 234 [Manges A R and Johnson J R: Reservoirs of Extraintestinal Pathogenic](#)
13 [Escherichia coli. Microbiol Spectr 2015; 3](#)
- 14 235 [Wasiński B: Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* - threat connected](#)
15 [with food-borne infections. Ann Agric Environ Med 2019; 26: 532-37](#)
- 16 236 [Xia X, Meng J, Zhao S, Bodeis-Jones S, Gaines S A, Ayers S L et al.:](#)
17 [Identification and antimicrobial resistance of extraintestinal pathogenic *Escherichia*](#)
18 [coli from retail meats. J Food Prot 2011; 74: 38-44](#)
- 19 237 [Schmidt J W, Agga G E, Bosilevac J M, Brichta-Harhay D M, Shackelford S D,](#)
20 [Wang R et al.: Occurrence of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* and](#)
21 [Salmonella enterica in the Beef Cattle Production and Processing Continuum. Appl](#)
22 [Environ Microbiol 2015; 81: 713-25](#)
- 23 238 [Ramchandani M, Manges A R, DebRoy C, Smith S P, Johnson J R, and Riley L](#)
24 [W: Possible animal origin of human-associated, multidrug-resistant, uropathogenic](#)
25 [Escherichia coli. Clin Infect Dis 2005; 40: 251-7](#)
- 26 239 [Santo E, Rodolpho D, and Marin J M: Presence of extraintestinal pathogenic](#)
27 [Escherichia coli in butchereries in Taquaritinga, SP, Brazil. Braz J Microbiol 2007; 38](#)
- 28 240 [Guzman-Hernandez R, Contreras-Rodriguez A, Hernandez-Velez R, Perez-](#)
29 [Martinez I, Lopez-Merino A, Zaidi M B et al.: Mexican unpasteurised fresh cheeses](#)
30 [are contaminated with Salmonella spp., non-O157 Shiga toxin producing](#)
31 [Escherichia coli and potential uropathogenic E. coli strains: A public health risk. Int](#)
32 [J Food Microbiol 2016; 237: 10-16](#)
- 33 241 [Omarak R A, Hinenoya A, Awasthi S P, Iguchi A, Shima A, Elbagory A M et](#)
34 [al.: Prevalence and pathogenic potential of Escherichia coli isolates from raw milk and](#)
35 [raw milk cheese in Egypt. Int J Food Microbiol 2016; 221: 69-76](#)
- 36 242 [Ribeiro L F, Barbosa M M, Pinto Fde R, Maluta R P, Oliveira M C, de Souza V](#)
37 [et al.: Antimicrobial Resistance and Virulence Factors of Escherichia coli in Cheese](#)
38 [Made from Unpasteurized Milk in Three Cities in Brazil. Foodborne Pathog Dis 2016;](#)
39 [13: 469-76](#)
- 40 243 [de Campos A, Puño-Sarmiento J J, Medeiros L P, Gazal L E S, Maluta R P,](#)

- 1 [Navarro A et al.: Virulence Genes and Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*](#)
2 [from Cheese Made from Unpasteurized Milk in Brazil. Foodborne Pathog Dis 2018;](#)
3 [15: 94-100](#)
- 4 [244 Haley B J, Kim S W, Salaheen S, Hovingh E, and Van Kessel J A S: Virulome](#)
5 [and genome analyses identify associations between antimicrobial resistance genes](#)
6 [and virulence factors in highly drug-resistant *Escherichia coli* isolated from veal](#)
7 [calves. PLoS One 2022; 17: e0265445](#)
- 8 [245 Salaheen S, Kim S W, Springer H R, Hovingh E P, Van Kessel J A S, and Haley](#)
9 [B J: Characterization of Antimicrobial Resistance Genes and Virulence Factors in the](#)
10 [Genomes of *Escherichia coli* ST69 Isolates from Preweaned Dairy Calves and Their](#)
11 [Phylogenetic Relationship with Poultry and Human Clinical Strains. Microb Drug](#)
12 [Resist 2023; 29: 249-55](#)
- 13 [246 Yamamoto N, Asada R, Kawahara R, Hagiya H, Akeda Y, Shanmugakani R K](#)
14 [et al.: Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant](#)
15 [Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan. J Hosp Infect 2017; 97:](#)
16 [212-17](#)
- 17 [247 Li Y, Ma L, Ding X, and Zhang R: Fecal carriage and genetic characteristics of](#)
18 [carbapenem-resistant enterobacterales among adults from four provinces of China.](#)
19 [Front Epidemiol 2023; 3: 1304324](#)
- 20 [248 Zhang Q, Lv L, Huang X, Huang Y, Zhuang Z, Lu J et al.: Rapid Increase in](#)
21 [Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Retail Meat Driven by the Spread](#)
22 [of the *bla*_{NDM-5}-Carrying IncX3 Plasmid in China from 2016 to 2018. Antimicrob](#)
23 [Agents Chemother 2019; 63](#)
- 24 [249 Sugawara Y, Hagiya H, Akeda Y, Aye M M, Myo Win H P, Sakamoto N et al.:](#)
25 [Dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* harbouring *bla*_{NDM}](#)
26 [or *bla*_{IMI} in local market foods of Yangon, Myanmar. Sci Rep 2019; 9: 14455](#)
- 27 [250 Ten Doesschate T, Abbott I J, Willems R J L, Top J, Rogers M R C, Bonten M M](#)
28 [et al.: In vivo acquisition of fosfomycin resistance in *Escherichia coli* by *fosA*](#)
29 [transmission from commensal flora. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 3630-32](#)
- 30 [251 農林水産省. 家畜の生産段階における飼養衛生管理の向上について \(農場HACCP](#)
31 [等\)](#)
- 32 [252 河林成彦, 松岡隆介: 食品保健行政と HACCP システム. 公衆衛生研究 2001;50\(2\):75-8.](#)
- 33 [253 厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行](#)
34 [規則の一部を改正する省令の公布等について \(食安発 0512 第 3 号平成 26 年 5 月](#)
35 [12 日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知\) .](#)
- 36 [254 厚生労働省. 食品衛生法の改正について.](#)
- 37 [255 厚生労働省. 生食用食肉 \(牛肉\) の規格基準設定に関する Q&A について. 2011.](#)
- 38 [256 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について. 2012.](#)
- 39 [257 厚生労働省. 乳及び乳製品の成分規格に関する命令 \(昭和 26 年厚生省令](#)
40 [第 52 号\) .](#)

- 1 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=326M50000100052>
- 2 258 厚生労働省. 食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果 (2006-2018) .
- 3 259 宮尾 陽子, 吉原 雅子, 鈴木 輝康, 白石 義明, 尾崎 正美, 木下 正彦, 他: 牛の
- 4 糞便と枝肉および食肉市場の施設環境におけるベロ毒素産生性大腸菌の調査. 日本獣医
- 5 師会雑誌 1994; 47: 288-92
- 6 260 神田 隆, 佐々 裕一郎, 木村 仁巳, 仁科 徳啓: と畜場の牛枝肉からのベロ毒素産
- 7 生性大腸菌分離. 日本獣医師会雑誌 1997; 50: 663-66
- 8 261 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬
- 9 剤耐性菌に関する食品健康影響評価 (第3版) 2022.
- 10 262 浅井 良夫, 村瀬 敏之, 大澤 朗, 沖津 忠行, 鈴木 理恵子, 佐多 辰, 他: 免疫磁
- 11 気分離 (IMS) 法による腸管出血性大腸菌 O157 の検出. 感染症学雑誌 1997; 71: 46-55
- 12 263 久島 昌平, 高橋 壮一郎, 松阪 龍雄, 福永 英三, 野沢 雄一郎, 池谷 修, 他: と
- 13 畜場における志賀毒素産生性大腸菌の分離. 日本獣医師会雑誌 1999; 52: 198-202
- 14 264 桜庭 秀人, 佐藤 東, 吉田 繁成, 漆畑 英雄, 阿部 幸一, 竹内 重正: と畜牛から
- 15 の志賀毒素産生性大腸菌分離. 日本獣医師会雑誌 1999; 52: 445-49
- 16 265 下島 優香子, 井田 美樹, 西野 由香里, 石塚 理恵, 黒田 寿美代, 仲真 晶子, 他:
- 17 東京都内に流通する牛内臓肉からの糞便系大腸菌群, ベロ毒素産生性大腸菌,
- 18 *Campylobacter jejuni* *Escherichia coli*, *Salmonella* および *Listeria monocytogenes* 検
- 19 出状況. 日本食品微生物学会雑誌 2015; 32: 209-14
- 20 266 Xedzro C, Kimura T, Shimamoto T, Ahmed A M, and Shimamoto T:
- 21 Comparative molecular profiling of antimicrobial resistance and phylogenetic
- 22 characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from meat sources in
- 23 2009 and 2021 in Japan. Int J Food Microbiol 2023; 391-393: 110146
- 24 267 阿部 有利, 渡部 高貴, 本田 己喜子: ヒトとウシから分離された腸管出血性大腸菌
- 25 (EHEC) の薬剤耐性状況の比較. 福岡市保健環境研究所報 2019; 44: 50-55
- 26 268 Sami Fujihara, Kentaro Arikawa, Ttsu Aota, Hiroshi Tanaka, Hiromi
- 27 Nakamura, Takayuki Wada et al.: Prevalence and Properties of Diarrheagenic
- 28 *Escherichia coli* among Healthy Individuals in Osaka City, Japan. Jpn. J. Infect. Dis.
- 29 2009; 62,318-323
- 30 269 Lili Wang, Shaobo Zhang, Dongming Zheng, Sami Fujihara, Akiyo
- 31 Wakabayashi, Kazuyuki Okahata et al.: Prevalence of Diarrheagenic *Escherichia coli*
- 32 in Foods and Fecal Specimens Obtained from Cattle, Pigs, Chickens, Asymptomatic
- 33 Carriers, and Patients in Osaka and Hyogo, Japan. Jpn. J. Infect. Dis.2017; 70:464-
- 34 469
- 35 270 食品安全委員会. 動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査報告書. 2007
- 36 271 小川 博美: 腸管出血性大腸菌の生態とその制御—動物における分布と食品・各種
- 37 環境下での消長—. 広島県保健環境センター研究報告 2003; 11: 1-20
- 38 272 Braun S D, Ahmed M F, El-Adawy H, Hotzel H, Engelmann I, Weiß D et al.:
- 39 Surveillance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in
- 40 Dairy Cattle Farms in the Nile Delta, Egypt. Front Microbiol 2016; 7: 1020

- 1 273 Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli*
2 associated with hemorrhagic colitis. Appl Environ Microbiol. 1984;48(4):855–6.
- 3 274 Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JTM, Beumer RR, de Boer E. Occurrence and
4 Survival of Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 in Meats Obtained from
5 Retail Outlets in The Netherlands. Journal of Food Protection.1999;62(10):1115-22.
- 6 275 金井美恵子, 大城稚子, 宮澤文雅, 竹田多恵. 種々の食品を-20℃に冷凍保存した際
7 の腸管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. 日本食品保蔵学会誌. 2000;26(3):131-7.
- 8 276 和田洋之, 田辺英子, 平山裕子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, 他. 焼肉用生肉等の
9 汚染実態調査結果について. 食品衛生研究. 2002;52(7):73–80.
- 10 277 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌
11 O157 に関する疫学調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 1999;42:41–8.
- 12 278 George DB, Manges AR. A systematic review of outbreak and non-outbreak
13 studies of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* causing community-acquired
14 infections. Epidemiol Infect. 2010 Dec;138(12):1679-90.
- 15 279 Phillips I, et al. Epidemic multiresistant *Escherichia coli* infection in West
16 Lambeth Health District. Lancet. 1988. 1:1038-1041.
- 17 280 Ameer R, Manges, et al. Widespread distribution of urinary tract infections
18 caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. New England Journal
19 of Medicine. 2001. 345:1007-1013.
- 20 281 Ramchandani M, Manges AR, et al. Possible animal origin of human-associated,
21 multidrug-resistant, uropathogenic *Escherichia coli*. Clin Infect Dis. 2005 Jan
22 15;40(2):251-7.
- 23 282 Xia X, et al. Identification and antimicrobial resistance of extraintestinal
24 pathogenic *Escherichia coli* from retail meats. J Food Prot. 2011 Jan;74(1):38-44.
- 25 283 Manges AR, Smith SP, Lau BJ, Nuval CJ, Eisenberg JN, Dietrich PS, Riley LW.
26 Retail meat consumption and the acquisition of antimicrobial resistant *Escherichia*
27 *coli* causing urinary tract infections: a case-control study. Foodborne Pathog Dis. 2007
28 Winter;4(4):419-31.
- 29 284 Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological
30 balance of human microflora. The Lancet Infectious Disease. 2001 Sep;1(2):101-14.
- 31 285 Andremont A. 2005. Antibiotic treatment and the intestinal ecosystem.
32 Antimicrobial Agents. ed. Andre Bryskier. ASM press.
- 33 286 Wasinski B. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* threat connected with
34 food-borne infections. Ann Agric Environ Med. 2019;26(4):532-537
- 35 287 厚生労働省. 腸管出血性大腸菌 Q&A. 2021.
- 36 288 寺嶋 淳. 感染症の話 腸管出血性大腸菌感染症. 感染症週報 2002;4(6):8-10
- 37 289 厚生労働省. 一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157 等)感染症治療
38 の手引き (改訂版) . 1997. <https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/0908/h0821-1.html>
- 39 290 厚生労働省. 食中毒統計資料. 過去の食中毒発生状況. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/

1 [04.html#j4-2](#)

2 [291 厚生労働省. 人口動態統計. 死因. <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053073&tclass4=000001053082&tclass5val=0>](#)

3

4

5

6 [292 国立感染症研究所. 腸管出血性大腸菌感染症 2024 年 3 月現在. 病原微生物検出情報 2024;45\(5\):1-4](#)

7

8 [293 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書. 生食用食肉 \(牛肉\) における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011 年 8 月.](#)

9

10 [294 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業『細菌性食中毒の予防に関する研究』\(主任研究者 高鳥浩介\): 分担研究「生食用の食肉および野菜・香辛料における腸管出血性大腸菌およびサルモネラ食中毒の予防に関する研究」分担研究者 高鳥 浩介, 2006.](#)

11

12

13

14 [295 Russo T A and Johnson J R. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of Escherichia coli: ExPEC. J Infect Dis 2000. 181: 1753-16](#)

15

16

17 [296 Dale A P and Woodford N. Extra-intestinal pathogenic Escherichia coli \(ExPEC\): Disease, carriage and clones. J Infect 2015. 71: 615-26.](#)

18

19 [297 Johnson J R, Porter S B, Johnston B, Thuras P, Clock S, Crupain M et al. Extraintestinal Pathogenic and Antimicrobial-Resistant Escherichia coli, Including Sequence Type 131 \(ST131\), from Retail Chicken Breasts in the United States in 2013. Appl Environ Microbiol 2017. 83: e02956-16](#)

20

21

22

23 [298 La Combe B, Clermont O, Messika J, Eveillard M, Kouatchet A, Lasocki S et al. Pneumonia-Specific Escherichia coli with Distinct Phylogenetic and Virulence Profiles, France, 2012-2014. Emerg Infect Dis 2019. 25: 710-18](#)

24

25

26 [299 Johnson J R. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. Clin Microbiol Rev 1991. 4: 80-128](#)

27

28 [300 大西健児, 相野田祐介, 今村顕史, 岩渕千太郎, 奥田真珠美, 中野貴司. 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌 2016. 64: 31-65](#)

29

30 [301 Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M et al. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother 2011. 17: 126-38](#)

31

32

33

34 [302 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス \(JANIS\) 公開情報 検査部門. <http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html> \(accessed 2024-4-22\).](#)

35

36 [303 MSD マニュアル家庭版. 尿路感染症 \(UTI\) の概要. <https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0/05-%E8%85%8E%E8%87%93%E3%81%A8%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97/%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-%EF%BC%88uti%EF%>](#)

37

38

39

40

- 1 [BC%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-](#)
2 [uti-%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81.](#)
- 3 304 [Nicolas-Chanoine M H, Bertrand X, and Madec J Y: *Escherichia coli* ST131, an](#)
4 [intriguing clonal group. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 543-74](#)
- 5 305 [Galindo-Méndez M, Navarrete-Salazar H, Baltazar-Jiménez F, Muñoz-de la Paz](#)
6 [E, Sánchez-Mawcinitt M F, Gómez-Pardo A et al.: Emergence of Fosfomycin](#)
7 [Resistance by Plasmid-Mediated fos Genes in Uropathogenic ESBL-Producing *E. coli*](#)
8 [Isolates in Mexico. Antibiotics \(Basel\) 2022; 11](#)
- 9 306 [Pitout, J. D., DeVinney, R. *Escherichia coli* ST131: a multidrug-resistant clone](#)
10 [primed for global domination. F1000Res 2017; 6: 195](#)
- 11 307 [Matsumura Y, Pitout J D, Gomi R, Matsuda T, Noguchi T, Yamamoto M et](#)
12 [al. Global *Escherichia coli* Sequence Type 131 Clade with bla\(CTX-M-27\) Gene.](#)
13 [Emerg Infect Dis 2016. 22: 1900-07](#)
- 14 308 [Matsumura Y, Noguchi T, Tanaka M, Kanahashi T, Yamamoto M, Nagao M et](#)
15 [al.: Population structure of Japanese extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* and](#)
16 [its relationship with antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2017; 72:](#)
17 [1040-49](#)
- 18 309 [食品安全委員会. アミノグリコシド系抗生物質が家畜に投与された場合に選択され](#)
19 [る薬剤耐性菌. 2024](#)
- 20 310 [国立感染症研究所. 感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の届](#)
21 [出状況 2021 年. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/12397-cre-231213.html>](#)
22 [\(2024-4-22 accessed\)](#)
- 23 311 [国立感染症研究所. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 \(carbapenem-resistant](#)
24 [Enterobacterales\) 病原体サーベイランス 2022 年. 病原微生物検出情報](#)
25 [2024;45\(7\):23 - 24](#)
- 26 312 [国立感染症研究所. 発生動向調査年別一覧 \(五類\) .](#)
- 27 313 [Abe R, Akeda Y, Sugawara Y, Takeuchi D, Matsumoto Y, Motooka D et al.:](#)
28 [Characterization of the Plasmidome Encoding Carbapenemase and Mechanisms for](#)
29 [Dissemination of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. mSystems 2020; 5](#)
- 30 314 [Tamma P D, Goodman K E, Harris A D, Tekle T, Roberts A, Taiwo A et al.:](#)
31 [Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-](#)
32 [Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Bacteremia.](#)
33 [Clin Infect Dis 2017; 64: 257-64](#)
- 34 315 [Oka K, Matsumoto A, Tetsuka N, Morioka H, Iguchi M, Ishiguro N et al.: Clinical](#)
35 [characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant *Enterobacterales*](#)
36 [infections in Japan. J Glob Antimicrob Resist 2022; 29: 247-52](#)
- 37 316 [Hayakawa K, Nakano R, Hase R, Shimatani M, Kato H, Hasumi J et al.:](#)
38 [Comparison between IMP carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-](#)
39 [carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a multicentre prospective study of the](#)
40 [clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. J](#)

- 1 [Antimicrob Chemother 2020; 75: 697-708](#)
- 2 [317 福山 正文, 古畑 勝則, 大仲 賢二, 原 哲郎, 砂川 慶介: 細菌性腸炎起因菌に対す](#)
3 [るホスホマイシンの抗菌力. *Jpn J Antibiotics* 2000; 53: 522-31](#)
- 4 [318 三輪 良雄, 松本 昌門, 平松 礼司, 山崎 貢, 齋藤 寛史, 齋藤 眞, 他: 腸管出血性](#)
5 [大腸菌 O157 の薬剤感受性及び薬剤耐性とプラスミドの関連について. *感染症学雑誌*](#)
6 [2002; 76: 285-90](#)
- 7 [319 Oie S, Ishitobi J, Sawa A, Tomita M, and Kamiya A: In vitro bactericidal activity](#)
8 [of antimicrobial agents against enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. *J Antimicrob*](#)
9 [Chemother 2004; 54: 897-903](#)
- 10 [320 Hiroi M, Takahashi N, Harada T, Kawamori F, Iida N, Kanda T et al.: Serotype,](#)
11 [Shiga toxin \(Stx\) type, and antimicrobial resistance of Stx-producing *Escherichia coli*](#)
12 [isolated from humans in Shizuoka Prefecture, Japan \(2003-2007\). *Jpn J Infect Dis*](#)
13 [2012; 65: 198-202](#)
- 14 [321 岩佐 奈津美, 本田 己喜子, 中牟田 啓子: 福岡市においてヒトから分離された腸管](#)
15 [出血性大腸菌の薬剤耐性状況 \(2006~2016 年\) . *日本食品微生物学会雑誌* 2018; 35:](#)
16 [154-58](#)
- 17 [322 津曲 洋明, 水流 奈己, 阿波野 祥司, 吉野 修司, 元明 秀成: 宮崎県で分離された](#)
18 [腸管出血性大腸菌\(EHEC\)O26, O157 の薬剤感受性と分子生物学的解析. *宮崎県衛生環*](#)
19 [境研究所年報 2017: 59-64](#)
- 20 [323 白鳥 浩美, 山田 和弘, 都築 秀明, 佐藤 克彦: 腸管出血性大腸菌におけるホスホ](#)
21 [マイシンの薬剤感受性試験法の比較検討. *愛知県衛生研究所報* 2022: 11-17](#)
- 22 [324 Wachino J, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, and Arakawa Y: Prevalence of](#)
23 [fosfomycin resistance among CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in](#)
24 [Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes.](#)
25 [*Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3061-4](#)
- 26 [325 Fukuda A, Nakamura H, Umeda K, Yamamoto K, Hirai Y, Usui M et al.: Seven-](#)
27 [year surveillance of the prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates,](#)
28 [with a focus on ST131 clones, among healthy people in Osaka, Japan. *Int J*](#)
29 [Antimicrob Agents 2021; 57: 106298](#)
- 30 [326 Nakane K, Kawamura K, Goto K, and Arakawa Y: Long-Term Colonization by](#)
31 [*bla*_{CTX-M}-Harboring *Escherichia coli* in Healthy Japanese People Engaged in Food](#)
32 [Handling. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82: 1818-27](#)
- 33 [327 Kawamura K, Hayashi K, Matsuo N, Kitaoka K, Kimura K, Wachino J I et al.:](#)
34 [Prevalence of CTX-M-Type Extended-Spectrum \$\beta\$ -Lactamase-Producing *Escherichia*](#)
35 [coli B2-O25-ST131 H30R Among Residents in Nonacute Care Facilities in Japan.](#)
36 [*Microb Drug Resist* 2018; 24: 1513-20](#)
- 37 [328 Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayami H et al.:](#)
38 [Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of](#)
39 [clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. *J Infect Chemother*](#)
40 [2015; 21: 623-33](#)

- 1 329 Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Uehara S et al.:
2 Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute
3 uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during
4 2009 and 2010: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus*
5 *saprophyticus*. J Infect Chemother 2013; 19: 393-403
- 6 330 Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Wada K et al.:
7 Second nationwide surveillance of bacterial pathogens in patients with acute
8 uncomplicated cystitis conducted by Japanese Surveillance Committee from 2015 to
9 2016: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and
10 *Staphylococcus saprophyticus*. J Infect Chemother 2019; 25: 413-22
- 11 331 Kobayashi K, Yamamoto S, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Wada K et al.:
12 The third national Japanese antimicrobial susceptibility pattern surveillance
13 program: Bacterial isolates from complicated urinary tract infection patients. J Infect
14 Chemother 2020; 26: 418-28
- 15 332 国立国際医療研究センター. 薬剤耐性ワンヘルスプラットフォーム. [https://amr-](https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/resistantBacteria/11)
16 [onehealth-platform.ncgm.go.jp/resistantBacteria/11](https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/resistantBacteria/11) (2024-4-22 accessed)
- 17 333 Nukui Y, Ayibieke A, Taniguchi M, Aiso Y, Shibuya Y, Sonobe K et al.: Whole-
18 genome analysis of EC129, an NDM-5-, CTX-M-14-, OXA-10- and MCR-1-co-
19 producing *Escherichia coli* ST167 strain isolated from Japan. J Glob Antimicrob
20 Resist 2019; 18: 148-50
- 21 334 Sekizuka T, Inamine Y, Segawa T, and Kuroda M: Characterization of NDM-5-
22 and CTX-M-55-coproducing *Escherichia coli* GSH8M-2 isolated from the effluent of a
23 wastewater treatment plant in Tokyo Bay. Infect Drug Resist 2019; 12: 2243-49
- 24 335 原 哲郎, 荒明 美奈子, 渡部 宏臣: Fosfomycin に対する臨床分離菌の感受性—感
25 受性測定法の比較—. The Japanese Journal of Antibiotics 2002; 55: 844-54
- 26 336 Ríos E, Del Carmen López Diaz M, Culebras E, Rodríguez-Avial I, and
27 Rodríguez-Avial C: Resistance to fosfomycin is increasing and is significantly
28 associated with extended-spectrum β -lactamase-production in urinary isolates of
29 *Escherichia coli*. Med Microbiol Immunol 2022; 211: 269-72
- 30 337 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬
31 剤 耐性菌に関する食品健康影響評価 (第2版) 2015.
- 32 338 Salyers A A, Gupta A, and Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs
33 for antibiotic resistance genes. Trends Microbiol 2004. 12: 412-6.
- 34 339 Crémet L, Bourigault C, Lepelletier D, Guillouzouic A, Juvin M E, Reynaud
35 A et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*
36 highlighting the interspecies transferability of the blaOXA-48 gene in the gut flora. J
37 Antimicrob Chemother 2012. 67: 1041-3.
- 38 340 Goren M G, Carmeli Y, Schwaber M J, Chmelnitsky I, Schechner V, and
39 Navon- Venezia S. Transfer of carbapenem-resistant plasmid from *Klebsiella*
40 *pneumoniae* ST258 to *Escherichia coli* in patient. Emerg Infect Dis 2010. 16: 1014-7.

- 1 [341 Karami N, Martner A, Enne V I, Swerkersson S, Adlerberth I, and Wold A](#)
2 [E. Transfer of an ampicillin resistance gene between two *Escherichia coli* strains in](#)
3 [the bowel microbiota of an infant treated with antibiotics. J Antimicrob Chemother](#)
4 [2007. 60: 1142-5.](#)
- 5 [342 Trobos M, Lester C H, Olsen J E, Frimodt-Moller N, and Hammerum A M.](#)
6 [Natural transfer of sulphonamide and ampicillin resistance between *Escherichia coli*](#)
7 [residing in the human intestine. J Antimicrob Chemother 2009. 63: 80-6.](#)
- 8 [343 Lambrecht E, Van Coillie E, Van Meervenne E, Boon N, Heyndrickx M, and](#)
9 [Van de Wiele T. Commensal *E. coli* rapidly transfer antibiotic resistance genes to](#)
10 [human intestinal microbiota in the Mucosal Simulator of the Human Intestinal](#)
11 [Microbial Ecosystem \(M-SHIME\). Int J Food Microbiol 2019. 311: 108357.](#)
- 12 [344 Manges A R and Johnson J R. Food-borne origins of *Escherichia coli* causing](#)
13 [extraintestinal infections. Clin Infect Dis 2012. 55: 712-9.](#)
- 14 [345 Manges A R. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-](#)
15 [meat. Clin Microbiol Infect 2016. 22: 122-29.](#)
- 16 [346 農林水産省動物医薬品検査所.と畜場における牛由来細菌のホスホマイシン耐性モ](#)
17 [ニタリング結果（令和6年11月）（未公表）](#)
- 18 [347 *Escherichia coli* in the Environment: Implications for Water Quality and Human](#)
19 [Health. Ishii S, Sadowsky MJ. Microbes Environ. 2008;23\(2\):101-8. doi:](#)
20 [10.1264/jsme2.23.101.](#)
- 21 [348 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター提供資料（令和6年11月）](#)
- 22 [349 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 別冊](#)
23 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001169114.pdf>
- 24 [350 国立感染症研究所.病原体検出マニュアル（腸管出血性大腸菌（EHEC）検査・診断](#)
25 [マニュアル）. 2024年8月改定.](#)
26 <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC20240827.pdf>