資料３

（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（動物用ホスミシン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 54 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。
- なお、読みやすさ向上のため、修辞上の修正（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（２０２４年）９月

食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

＜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

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

＜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＞

（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*）	中村　寛海**
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

＜第 51、52、53、54、55 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＞

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）

要　約

［調査会終了後記載］

Ⅰ．評価の経緯及び範囲等

１．はじめに

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))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」という。）に基づき、評価を行った。(参照 1)[食安委_2004_評価指針]

２．評価範囲

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」が介在する場合とした。

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、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」）が牛のパスツレラ性肺炎を適応症とする後発品として製造販売承認されている。また、ホスホマ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%)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]

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。

Ⅱ．ハザードの特定に関する知見

１．評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等

（１）名称、化学構造等

① 有効成分

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

② 効能・効果

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

③ 用法・用量等

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、

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)[農水報告書]

（２）開発の経緯等

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られてきた。

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。

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た。(参照 2) [農水報告書]

（３）有効成分である FOM の名称、構造式等

①　一般名

和名：ホスホマイシンナトリウム
英名：Fosfomycin sodium
(参照 2) [農水報告書]

②　化学名

CAS No.：26016-99-9
英名：Disodium [(2R,3S)–3–Methyloxiran–2–yl] phosphonate
(参照 2) [農水報告書]

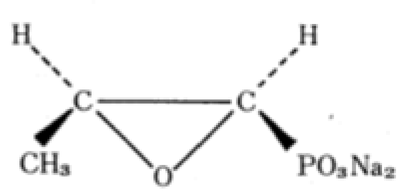
③　分子式

$C_3H_5Na_2O_4P$
(参照 2) [農水報告書]

④　分子量

182.02
(参照 2) [農水報告書]

⑤　**構造式**



(参照 2) [農水報告書]

（４）評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

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

表 1　国内における 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	○	○	

①　**評価対象動物用医薬品の有効成分の系統**

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（fosmidmycin）、アラホスファリン（alafosfalin）がある。(参照 5)[Neuman_1984_J Antimicrob Chemother]これらのうち、抗菌性物質として実用化されているものは FOM のみである。

FOM は、*Streptomyces fradiae*、*Streptomyces viridochromogenes* 及び *Streptomyces wedmorensis* の培養により産生又は合成により製造される抗菌性物質で、広い抗菌スペクトルと殺菌的作用を有し、他の抗菌性物質と交差耐性が認められていない。FOM は、エポキシプロピル基にリン酸が C-P 結合した構造を持つことが確認されているが、遊離の状態で不安定なため、実際は pH に依存して、ナトリウム塩又はカルシウム塩等として存在する。(参照 2、6) [食安委_2010_動物用医薬品ホスホマイシン評価書][農水報告書]

②　**関連する系統**

現時点で 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_2010_動物用医薬品ホスホマイシン評価書][農水報告書][Silver_2017_Cold Spring Harb Perspect Med]

1 原著では phosphonic acid antibotics と記載

（５）使用方法、規制等

① 動物用医薬品の使用方法、規制等

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

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] [動薬検_動物用医薬品等データベース]

表 2　FOM を有効成分とする牛の製剤の使用方法等

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)~~		○	○			

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。また牛の経口投与剤の投与対象に搾乳牛は含まれない。

~~2) 牛の経口投与剤の投与対象に搾乳牛は含まれない。~~

表 3　FOM を有効成分とする水産（海水）動物の製剤の使用方法等

投与経路	有効菌種等	
	グラム陰性菌	
	エドワジエラ	フォトバクテリウム
経口 1)	○	○

1) 経口には水産動物の飼料添加用の散剤がある。

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

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

本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん･指示により使用すること。

- 本剤は効能･効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。

- 本剤は定められた用法･用量を厳守すること。
- 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、週余にわたる連続投与はおこなわないこと。
- 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。(参照 9) [農水省_2013_慎重使用]

（６）使用状況

①　動物用医薬品販売量

国内における 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_販売高年報]

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	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	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

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。

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。

~~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%であった。~~2013~~2012~~～2022~~2021~~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 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~~注射用の~~占める割合は 69.0～70.1~~70.0~~%（平均 69.0~~70.0~~%）、乳用牛の~~注射用の~~占める割合は 29.9~~30.0~~～31.0~~30.1~~%（平均 30.1~~30.0~~%）となっている。経口用の FOM 販売量のうち牛については合計 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 年以降の肉用牛の占める割合は 59.9～100.0%（平均 77.3~~80.2~~%）、2018 年以降の乳用牛の~~販売量の~~占める割合は 40.0～40.1%（平均 40.0~~19.8~~%）であり、いずれも肉用牛の~~注射用の~~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~~が~~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、一方経口用は増加傾向で、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、2012 年以降は年々増加傾向にあ~~る。

２．FOM の海外における評価状況等

（１）世界保健機関（WHO）

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「Highest priority ~~C~~critically important antimicrobials」としており、その概要は以下のとおりである。(参照 11) [AGISAR_2023]

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 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耐性菌や耐性遺伝子が伝播することが懸念される。~~

（２）米国

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

[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。

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「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 製剤は承認されていない。(参照 13) [FDA_ 2020]

（３）欧州

2014 年に公表された Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group（AMEG）によ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」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にランク付けされている。(参照 14) [EMA_2014]

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した。

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ないが、人用には承認されている抗菌性物質にランク付けされている。(参照 15)[EMA_2019]

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 は当該規則に基づき指定されている。(参照 186)[農水省 HP]

（４）豪州

Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR（ASTAG）は、豪州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 段階評価の 1 番上である「High」としている。(参照 16) [ASTAG_2015]

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 段階評価の 1 番上である「High」としている。

豪州において、人では、多剤耐性グラム陰性菌感染症、特に尿路感染症に使用されるとしている。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) [ASTAG_2018]

３．対象家畜における FOM の薬物動態

牛（ホルスタイン種、4～5 ヵ月齢、雄５頭）にホスホマイシンナトリウムを有効成分

とする動物用ホスミシンS（静注用）を静脈内投与（20 mg(力価)/kg）した場合、血漿中 FOM の消失半減期は 1.8 時間であった。

また、投与 24 時間後までの尿及び糞中の FOM の排泄量を測定し、累積排泄率を算出した。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。尿採取時の回収率等を考慮すると、投与 24 時間後までに、投与量の約 70%が尿中に排泄されたと推測される。(参照 2) [農水報告書]

表 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

また、牛（ホルスタイン種、3～4 ヵ月齢、雌 3 頭）にホスホマイシンナトリウムを有効成分とする動物用ホスミシンS（静注用）を静脈内投与（20 mg(力価)/kg）し、1 時間後の各種組織における FOM の平均濃度を計測した。結果を表 7 に示す。FOM の濃度は、腎臓＞血漿＞肺＞心臓＞肝臓＞小腸＞筋肉＞胆汁＞脂肪の順に高値であった。(参照 2) [農水報告書]

表 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

牛（ホルスタイン種、5～7 歳齢、雌 3 頭/群）に、1 日 1 回朝の搾乳後、ホスホマイシ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 日間頚静脈内投与（20、60 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。（検出限界（LOD）：0.05 μg(力価)/g）

結果を表 8 及び表 9 に示す。

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 時間後に平均 0.16μg(力価)/g であったが、最終投与 24 時間後には LOD 未満となった。60mg(力価)/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 μg(力価)/g であったが、最終投与 35 時間後には LOD 未満となった。(参照 2) [農水報告書]

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

(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)]

[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

[2)] LOD未満が2時点続いたため、分析を省略

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 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 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。(参照 2) [農水報告書]

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

(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

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、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）

結果を表 10、表 11 及び表 12 に示した。

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 時間後に LOQ 未満となった。

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 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 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、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

(µg/mL)

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

表 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 (µg/mL)	T1/2 (h)	AUC (µg/mL)・h
60	1	4	8.0	2.03	48.2
	3	4	5.3	2.79	54.0
120	2	6	12.7	5.68	175.4
	4	2	14.1	2.91	121.7

表 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

(µg/ g 又は µg /mL)

投与量(mg(力価)/kg 体重)	投与後時間（h）	10		24		48		72	
	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-bphosphatetransporter（UhpT）)又はグリセロール-3-リン酸トランスポーター(L-α-glycerophosphate transporter（GlpT）)によって菌体内に取込まれる。~~、~~前者は G-6-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、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とにより抗菌作用を示す。菌体内で FOM は Uridinediphosphate(UDP)-*N*-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase（MurA）に非可逆的に結合し、酵素活性を不活化する。その結果、UDP-*N*-acetylglucosamine と phosphoenolpyruvate（PEP）の結合による UDP-*N*-acetylmurmic acid（ペプチドグリカン前駆体）の合成が妨げられ、UDP-*N*-acetylmuramic acid の欠乏によって細菌菌体は溶解し死滅する。

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 2、18) [農水報告書] [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]

（２）抗菌スペクトル

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

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内細菌目細菌に対して良好な有効性を示す。しかしながら、これらの細菌のうち一部の株では MIC 64 µg/mL に達する株も認められる。また、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter* spp.や *Morganella morganii* といった腸内細菌目細菌は、16～64 µg/mL の範囲でやや高い MIC を示す。*Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter baumannii* も同様に、16～64 µg/mL の範囲で MIC を示す。また、FOM は *Aeromonas hydrophila*~~s~~、*Campylobacter jejuni* や *Yersinia enterocolitica* にも効果を示す。

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

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、単剤及び併用使用、両方で著効を示す。(参照 21) [Ruiz Ramos_2019_Rev Esp Quimioter]

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

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、表 15 及び表 16 に示す。(参照 2、21、24、270) [農水報告書] [Ruiz Ramos_2019_Rev 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

影響調査]

表 14　FOM に対するグラム陰性菌の MIC

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

表 15　FOM に対する参照菌株の MIC

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

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

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

表 16　人糞便由来株に対する MIC

MIC50 (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/mL)	供試株数	菌種
0.5	0.5~>128	30	*Peptococcus* spp.
0.5	0.5~>128	30	*Peptostreptococcus* spp.
4	2~32	30	*Escherichia coli*
8	8~64	30	*Clostridium* spp.
8	4~16	20	*Fusobacterium* spp.
64	8~>128	30	*Bifidobacterium* spp.
64	8~128	30	*Enterococcus* spp.
64	16~128	20	*Eubacterium* spp.
>128	>128	30	*Bacteroides* spp.
>128	>128	30	*Lactobacillus* spp.
>128	>128	20	*Prevotella* spp.

（３）対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

評価対象動物用医薬品は、牛呼吸器病原因菌である *Mannheimia haemolytica* 及び *Pasteurella multocida* が対象菌種である。承認申請時及び再審査申請時に申請企業から提出された国内の病畜から分離された野外株に対する FOM の MIC を表 17 に示した。(参照 2) [農水報告書]

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}		
Mannheimia haemolytica	1993-1994	15	≦0.05~50	0.78	50	4	26.7
	1996-2001	1	—[1]~~0.39~~	—[1]~~0.39~~	—[1]~~0.39~~	0	0
Pasteurella multocida	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

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 から設定）（参照 2) [農水報告書]

[1]MIC は 0.39 μg/mL

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。

1991～2010 年に国内で呼吸器病の牛から分離された *Mannheimia haemolytica* 358 株の FOM に対する MIC の範囲は≦0.125～32 μg/mL、MIC_{50} は 0.25 μg/mL、MIC_{90} は 4 μg/mL、耐性率は 8.1%と報告されている。（参照 25) [勝田_2010_日本家畜臨床研究会誌] また、2005～2018 年に山口県で呼吸器病の牛から分離された *Mannheimia haemolytica* 16 株は全て FOM 感受性であった。(参照 26) [佐野_2019_山口獣医学雑誌]

Mannheimia haemolytica 及び *Pasteurella multocida* と同じく牛呼吸器病の原因となるパスツレラ科細菌の一種である *Histophilus somni* の国内分離株 166 株（1978～2017 年分離）では、FOM に対する MIC の範囲は 1～256 μg/mL、MIC_{50} は 32 μg/mL、MIC_{90} は 64 μg/mL であった。(参照 27) [Ueno_2022_Front Vet Sci]

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}			
Mannheimia haemolytica	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]

Histophilus somni	1978-2017	166	1-256	32	64	—	—	(参照 27) [Ueno_2022_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） 範囲	MIC50	MIC90	耐性率（%）	参照
Escherichia coli（STEC） O157	2007-2008	健康牛（肉用）	241	2-128	4	16	0	(参照 28) [Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis]
O26			11	2->128	64	128	9.1	
Escherichia coli 1)	2017	健康牛（肉用）	73	0.5-32	1	4	0	(参照 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モニタリング結果（令和６年３月）（非公表）］
	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	
Escherichia coli 1)	2021	病牛	37	0.5->512	1	4	2.7	
	2022		36	0.5->512	1	>512	11.1	
Salmonella spp. 1)	2021	病牛	37	≧0.25-2	0.5	0.5	0	
	2022		37	≧0.25-512	0.5	1	2.7	

BP：256 μg/mL （Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI）
1) JVARM に由来する株

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 耐性率について、表 20 に示す。

大腸菌について、2004～2006 年に静岡県内で市販食肉(牛、豚及び鶏由来)及び家畜（牛、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%）であった。

[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。

牛由来株の耐性率は 7.3%であり、他の畜種と比べて高い値を示したと報告されている。(参照 30) [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]

2010～2018 年に北海道十勝地方で牛の下痢症から分離された大腸菌 44 株及び下痢症以外の疾病（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%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%、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]

1998～2017 年に国内で分離された牛由来 *Sallmonella* Typhimurium 154 株のうち、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かった。(参照 40) [Arai_2021_Front Microbiol]

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

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	*Escherichia coli* (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	*Escherichia coli*	市販牛肉及び牛（糞便）	—[2)]	7.3[3)]	(参照 30) [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]
2010-2018	*Escherichia coli*	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	*Escherichia coli* (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]
2012-2013			7	0[5)]	
2017-2018	*Escherichia coli* (EHEC)	牛（直腸便）	39	2.6[8)]	(参照 267)[阿部_2019_福岡市保環研報]
2018-2019			61	1.6[8)]	
1996-2009	毒素原性大腸菌	病牛(下痢症)	14	0[6)]	(参照 33) [又吉_2010_日獣会誌]
	STEC	病牛（下痢症）	4	0[6)]	
2004-2006	*Escherichia coli* (O157)	牛	92	0[7)]	(参照 34) [重茂_2009_獣医畜産新

	Escherichia coli (O26)		22	0[7]	報]
2014	*Escherichia coli* (O157)	牛（直腸便及び体表）	10	0[1]	(参照 35) [中村_2016_日獣会誌]
2010-2011	*Escherichia coli* (ESBL 産生)	牛（直腸便）	5	0[4]	(参照 36) [麻生嶋_2012_日食微誌]
1976-2005	*Salmonella* Dublin	病牛	168	0[8]	(参照 37) [Akiba_2007_JAC]
2001-2010	*Salmonella* Typhimurium	病牛	12	0[4]	(参照 177) [Ido_2014_PLoS One]
2003-2008	*Salmonella* Typhimurium	病牛	10	0[9]	(参照 38) [Ido_2011_JVMS]
1998-2017	*Sallmonella* Typhimurium	病牛	154	0.6[1]	(参照 40) [Arai_2021_Front Microbiol]
不明	*Listeria monocytogenes*	牛（搾乳牛初乳）	48	100[10]	(参照 41) [Hasegawa_2013_J Food Prot]

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し。
2) 牛由来株の菌株数不明
3) BP ≧32 μg/mL ~~これ以外の BP については詳細不明。~~
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 の基準により判定。
5) ドライプレート（栄研化学）を用いて感受性試験を実施。判定に関する記載なし。
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。
7) 一濃度ディスク法により感受性試験を実施。詳細不明。
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-S25, 2015）の基準により判定。
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書により判定。
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 μg/mL。

【事務局】
　前回 WG の審議で池専門参考人からいただいた指摘を踏まえて、2017-2018 年の牛直腸便の大腸菌 FOM 耐性率（参照 267）のうち 2018 年度の耐性率 1.6%を追記しました。

　国内における牛由来の畜産物から分離された食品媒介性病原菌の FOM 耐性率及び

MIC について、表 21 及び表 22 に示す。

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	*Campylobacter coli*	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	*Escherichia coli*	市販牛肉	83	0[2)]	(参照 179) [西野_2019_食衛誌]
2004-2006	*Salmonella* spp.	市販牛肉	1	0[3)]	(参照 180) [Hiroi_2012_J Food Prot]
2009-2017	*Salmonella* spp.	市販牛肉	6	0[4)]	(参照 181) [下島_2020_食衛誌]
2015	*Salmonella* 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) 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-A2, 2010）により判定。
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の判定基準により実施。
3) ≧32 μg/mL（詳細不明）
4) センシ・ディスク（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて感受性試験を実施。判定は CLSI（M100-S25, 2015）により判定。

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（μg/mL）			参照
				範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
2006	*Enterococcus* spp.	市販牛肉	27	32~256	64	128	(参照 183) [食安委]
2007	*Enterococcus* spp.	市販牛肉	100	16~128	32	32	(参照 184) [食安委]
2007	*Enterococcus* spp.（VCM 耐性）	市販牛肉	6	16~32	16	32	(参照 184) [食安委]

2006	*Eshcerichia coli*	市販牛肉	6	64~256	64	256	(参照 183) [食安委]
2007	*Eshcerichia coli*	市販牛肉	59	1~128	16	64	(参照 184) [食安委]
2008	*Eshcerichia coli*	市販牛肉	36	8~256	32	64	(参照 185) [食安委]

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

米国で牛等から分離された STEC O157:H7 及び大腸菌 O157:H7 の多くは 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)

（１）内在性の耐性機序（自然耐性）

① MurA の修飾

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。このようなアミノ酸残基の置換が *Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia* spp.や *Mycobacterium tuberculosis* に認められる。(参照 23、49、50) [Jiang_2011_Biochemistry][McCoy_2003_J Bacteriol] [De Smet_1999_Microbiology]

② ペプチドグリカン合成経路の変更

Acinetobacter baumannii 及び *Pseudomonas* spp.の MurA が関与しないペプチド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* では *ampD* 及び *anmK*、*Pseudomonas* spp.では *amgK*、*anmK*、*murP* 及び *murU* の欠失変異によって 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の FOM 耐性機序に関与すると考えられている。(参照 51-55) [Gil-Marques_2018_JAC] [Borisova_2014_Microb Drug Rsist] [Borisova_2017_mBio] [Fumeaux_2017_mBio] [Gisin_2013_Nat Chem Biol]

---

[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。

（２）FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序

FOM に対する耐性は主に以下の機序によって生じる。

①FOM の菌体内への透過性の低下

②FOM 標的酵素の修飾

③FOM の修飾・不活化

[Aghamali_2019_J Med Microbiol][Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics][Diez-Aguilar_2019_Rev Esp Quimioter][Falagas_2019_Int J Antimicrob Agents][Silver_2017_Cold Sprong Harb Perspect Med][Wangchinda_2022_J Med Microbiol][Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect][Zurfluh_2020_Microbiologyopen]

① FOM の菌体内への透過性の低下

a. トランスポーター遺伝子の変異

(a) トランスポーター構造遺伝子の変異

大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、輸送系の構造タンパク質（トランスポーター）遺伝子（*glpT* 及び *uhpT*）の点変異によって細胞膜での FOM の取り込みが低下する。*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 *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* 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受性菌の 1/10 となる。(参照 57、87-89、187~~9~~) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Xu_2017_FM] [Chen_2022_JAC] [Bergogone_2005_ASM] また、*Pseudomonas aeruginosa* においても GlpT の変異が FOM 耐性に関与することが知られている。(参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol]

(b) その他

・トランスポーター転写調節遺伝子の変異

大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、トランスポーター遺伝子 *uhpT* の転写調節に関わる *uhpABC* 又は *hptARS* 遺伝子の変異によって UhpT の発現が低下し、FOM の取り込みが低下する。(参照 57、89、91-93) [Island_1993_I Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]

・*cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異

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 の発現は細胞内の cAMP レベルによって調整されており、*cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異によって cAMP レベルが低下すると、FOM の取り込みが低下する。(参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

・*abrp* 遺伝子の変異

ペプチダーゼをコードする染色体上の *abrp* 遺伝子が膜透過性の低下に関与しており、遺伝子の変異によって *Acinetobacter baumannii* のテトラサイクリン、クロラムフェニコール及び FOM 感受性の低下が認められる。(参照 56) [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]

② FOM 標的酵素の修飾

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) [Venkateswaran_1972_J Bacteriol] [Kim_1996_Biochemistry] [Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents] [Couce_2012_AAC] [Horii_1999_AAC]

③ FOM の修飾・不活化

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 種類のリン酸化酵素（FomA 及び FomB）がある。

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り、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、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^{+}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-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 位の炭素を求核置換してエポキシドを開環させることにより、FOM を不活性化する。~~ホスホマイシンに水を付加し、エポキシドを加水分解する。~~FomA 及び FomB 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 生産菌が保有している。(参照 19、45、57) [Aghamali_2019_J Med Microbiol] [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

Enterobacter cloacae、*Klebsiella pneumoniae* 、*Klebsiella variicola*、*Kluvvera georgiana* や *Leclercia adecarboxylata* ~~で~~は *fosA* ~~が~~を染色体上に保有~~されており~~しており、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) [Zurfluh_2020_MicrobilogyOpen] *Bacillus* spp.及び *Staphylococcus aureus* では染色体性の *fosB* 保有が認められる。(参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] *Listeria monocytogenes* 及び *Listeria innocua* では染色体性の *fosX* が FOM 自然耐性の付与に関与しており、*fosX* は *Clostridium botulinum*、*Enterococcus faecium*、*Brucella melitensis* のゲノム上にも検出される。 (参照 45、59-66) [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc][Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics][Fillgrove_2007_Biochemistry][Ramadan_2023_Front Microbiol][Scortti_2018_PLoS Genet][Wilson_2018_Genes][Xin_2022_Front Microbiol] [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Zhang_2022_Food Res Int]

表 24 に示したとおり、FOM 修飾酵素遺伝子である *fosA*、*fosB*、*fosC2*、*fosD*、 *fosE*、*fosF*、*fosG*、*fosH*、*fosI*、*fosK*、*fosL*、*fosX*^{CC}及び *fosY* はプラスミドやトランスポゾン等の可動性遺伝因子上に認められる。一方で、*fosA*、*fosB*、*fosC*、*fosM* 及び *fosX* を、染色体上に保有する株もある。

なお、*fosC* の *Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae* からの検出頻度は数%程度(参照 84、85) [Kashefieh_2021_J Trop Med] [Leite_2021_Infect Genet Evol]、*fosX* の検出頻度は *Acinetobacter baumanii* では 10 数%程度、*Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae* では数%程度と低い(参照 84、86) [Kashefieh_2021_J Trop Med] [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] ことから一部の株がこれらの耐性遺伝子を何らかの機序によって獲得したものと考えられる。

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て分離頻度の高い耐性である。（参照 22，48，189）②の *murA* 遺伝子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（FosA, FosC, FosB, FosX 等）は腸内細菌目細菌等において主要な FOM 耐性機構である。（参照 22，48，189）

④ その他

a. 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

Staphylococcus aureus では、染色体上にコードされた major facilitator 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。*Acinetobacter baumannii* の FOM 耐性には薬剤排出トランスポーターAbaF が関与する。大腸菌では、銅輸送（CusCFBA）及び多剤輸送（MdtABC-TolC）の resistance-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。(参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol] なお、上記の薬剤排出トランスポーターは 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。

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、デオキシコレート、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]

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	*murA*	Chr	*Borrelia burgdorferi* (参照 23) [Jiang_2011_Biochemistry] *Chlamydia* spp.(参照 49) [McCoy_2003_J Bacteriol] *Mycobacterium tuberculosis* (参照 50) [De Smet_1999_Microbiology]
ペプチドグリカン合成経路の変更	*amgK* *ampD anmK* *mupP* *murU*	Chr	*Acinetobacter baumannii* (参照 51) [Gil-Marquea_2018_JAC] *Pseudomonas aeruginosa* (参照 52-54) [Borisova_2014_Microb Drug Rsist] [Borisova_2017_mBio] [Fumeaux_2017_mBio] *Pseudomonas putida* (参照 55) [Gisin_2013_Nat Chem Biol]
~~膜透過性の低下~~	~~*abrp*~~	~~Chr~~	~~*Acinetobacter baumannii*(参照 56)~~ ~~[Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]~~
~~FOM 不活化~~	~~*fosA**~~	~~Chr~~	~~Enterobacterales(参照 71)~~ ~~[Ito_2017_mBio]~~ ~~*Enterobacter cloacae*~~ ~~*Klebsiella pneumoniae*~~ ~~*Klebsiella variicola*~~ ~~*Kluvvera georgiana*~~ ~~*Leclercia adecarboxylata*(参照 48)~~ ~~[Zurfluh_2020_MicrobilogyOpen]~~ ~~*Pseudomonas* spp. (参照 71)~~ ~~[Ito_2017_mBio]~~ ~~*Acinetobacter baumanii*~~ ~~*Aeromonas hydrophila*~~ ~~*Aeromonas veronii*~~ ~~*Citrobacter freundii*~~ ~~*Cronobacter*~~ ~~*Enterobacter asburiae*~~ ~~*Enterobacter bugandensis*~~ ~~*Enterobacter cloacae*~~ ~~*Enterobacter hoemacchei*~~ ~~*Enterobacter kobei*~~ ~~*Enterobacter ludwigii*~~ ~~*Enterobacter mori*~~ ~~*Enterobacter roggenkampii*~~

			~~*Enterobacter ichuanensis*~~ ~~*Enterobacter soli*~~ ~~*Escherichia coli*~~ ~~*Klebsiella oxytoca*~~ ~~*Klebsiella pneumoniae*~~ ~~*Kluyvera intermedia*~~ ~~*Kosakonia oryzendophytica*~~ ~~*Kosakonia oryziphila*~~ ~~*Listeria monocytogenes*~~ ~~*Morganella morganii*~~ ~~*Pluralibacter gergoviae*~~ ~~*Providencia alcalfaciens*~~ ~~*Pseudomonas aeruginosa*~~ ~~*Salmonella enterica*~~ ~~*Serratia marcescens*~~ ~~*Staphylococcus aureus*~~ ~~*Stenotrophomonas maltophila*~~ ~~*Streptococcus suis*~~ ~~*Vibrio cholerae*~~ ~~*Vibrio parahaemolyticus*(参照 72)~~ ~~[NCBI Pathogen Detection]~~
	~~*fosB**~~	~~Chr~~	~~*Bacillus anthracis*(参照 58)~~ ~~[Song_2019_Front Microbiol]~~ ~~*Bacillus cereus*(参照 58、73)~~ ~~[Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front Microbiol]~~ ~~*Bacillus subtilis*(参照 74)~~ ~~[Cao_2001_J Bacteriol]~~ ~~*Bacillus* spp. (参照 58)~~ ~~[Song_2019_Front Microbiol]~~ ~~*Staphylococcus* spp. (参照 58、75)~~ ~~[Song_2019_Front Microbiol]~~ ~~[Aiezza_2023_JAC]~~ ~~*Acinetobacter baumanii*~~ ~~*Bacillus cereus* group~~ ~~*Clostridioides difficile*~~ ~~*Enterobacter cloacae*~~ ~~*Enterococcus faecalis*~~ ~~*Enterococcus faecium*~~

			~~*Escherichia coli*~~ ~~*Klebsiella pneumoniae*~~ ~~*Listeria monocytogenes*~~ ~~*Mycobacterium tuberculosis*~~ ~~*Neisseria gonorrhoeae*~~ ~~*Pseudomonas aeruginosa*~~ ~~*Pseudomonas putida*~~ ~~*Salmonella enterica*~~ ~~*Staphylococcus aureus*~~ ~~*Stapylococcus pseudointermedius*(参照 72)~~ ~~[NCBI Pathogen Detection]~~
	~~*fosM**~~	~~Chr~~	~~*Bacillus* spp.~~ ~~*Gracillibacillus timonensis*(参照 76)~~ ~~[Khabthani_2021_AAC]~~ ~~*Bacillus cereus*~~ ~~*Klebsiella pneumoniae* (参照 72)~~ ~~[NCBI Pathogen Detection]~~
	~~*fosX**~~	~~Chr~~	~~*Brucella melitensis*(参照 45、59)~~ ~~[Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics]~~ ~~[Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc]~~ ~~*Clostridium botulinum*(参照 45)~~ ~~[Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics]~~ ~~*Enterococcus faecium*(参照 64、65)~~ ~~[Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist]~~ ~~[Xin_2022_Front Microbiol]~~ ~~*Listeria monocytogenes*(参照 60)~~ ~~[Fillgrove_2007_Biochemistry]~~ ~~*Listeria innocua*(参照 61)~~ ~~[Ramadan_2023_Front Microbiol]~~ ~~*Campylobacter jejunii*~~ ~~*Clostridioides difficile*~~ ~~*Clostridium botulinum*~~ ~~*Clostridium perfringens*~~ ~~*Enterobacter kobei*~~ ~~*Enterococcus faecalis*~~ ~~*Enterococcus faecium*~~ ~~*Escherichia coli*~~ ~~*Listeria innocua*~~

			~~*Listeria monocytogenes*~~ ~~*Pseudomonas aeruginosa*~~ ~~*Salmonella enterica* (参照 72)~~ ~~[NCBI Pathogen Detection]~~
	~~*fomA*~~ ~~*fomB*~~ ~~*fosC*~~	~~Chr~~	~~*Streptomyces* spp. (参照 77)~~ ~~[Kobayashi_2000_AAC]~~ ~~*Pseudomonas syringae*(参照 78)~~ ~~[Garcia_1995_AAC]~~
~~FOM 排出亢進~~	~~*abaF*~~	~~Chr~~	~~*Acinetobacter baumannii*(参照 68)~~ ~~[Sharma_2017_JAC]~~
	~~*cusCFBA*~~ ~~*mdtABC-tolC*~~	~~Chr~~	~~*Escherichia coli*(参照 18)~~ ~~[Wangchinda_2022_J Med Microbiol]~~
	~~*tet38*~~	~~Chr~~	~~*Staphylococcus aureus*(参照 67、79)~~ ~~[Truong-Bolduc_2018_AAC]~~ ~~[Xu_2020_Front Microbiol]~~

Chr：染色体

~~*:NCBI Pathogen Detection データベースでは、染色体性又はプラスミドないしは可動性遺伝因子上の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伝子保有細菌名を記載した。(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/)~~

表 24　FOM 耐性に関与する獲得性遺伝子

耐性機序	遺伝子	局在性	細菌
MurA への結合阻害	*murA*	Chr	*Enterococcus faecium*(参照 96、97) [Guo_2017_Emerg Infect Dis] [Xin_2022_J Glob Antimicrob Resist] *Escherichia coli*(参照 80-82) [Venkateswaran_1972_J Bacteriol] [Kim_1996_Biochemistry] [Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents] *Staphylococcus aureus*(参照 79) [Xu_2020_Front Microbiol]
膜透過性の低下	*abrp*	Chr	*Acinetobacter baumannii*(参照 56) [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]
	glpT *uhpT*	Chr	*Escherichia coli*(参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] *Pseudomonas aeruginosa*(参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol]

			Staphylococcus aureus(参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]
	uhpA（*hptA*） *uhpBC*（*hptRS*）	Chr	*Escherichia coli*(参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] *Staphylococcus aureus*(参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]
	cyaA *pstI*	Chr	*Escherichia coli*(参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]
FOM 不活化	*fosA**	Chr/ P/Tn/ IS/IC E/GI	*Acinetobacter* spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio] *Enterobacterales* (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] *Proteus mirabilis*(参照 99、100) [Lei_2018_AAC][Lei_2020_JAC] *Enterobacter cloacae* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella variicola* *Kluvvera georgiana* *Leclercia adecarboxylata*(参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobilogyOpen] *Pseudomonas* spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio] *Escherichia coli*(参照 72、101) [NCBI Pathogen Detection][Poirel_2018_Microbiol Spectr] *Acinetobacter baumanii* *Aeromonas hydrophila* *Aeromonas veronii* *Citrobacter freundii* *Cronobacter* *Enterobacter asburiae*

			Enterobacter bugandensis *Enterobacter cloacae* *Enterobacter hoemaechei* *Enterobacter kobei* *Enterobacter ludwigii* *Enterobacter mori* *Enterobacter roggenkampii* *Enterobacter ichuanensis* *Enterobacter soli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Kluyvera intermedia* *Kosakonia oryzendophytica* *Kosakonia oryziphila* *Listeria monocytogenes* *Morganella morganii* *Pluralibacter gergoviae* *Providencia alcalfaciens* *Pseudomonas aeruginosa* *Salmonella enterica* *Serratia marcescens* *Staphylococcus aureus* *Stenotrophomonas maltophila* *Streptococcus suis* *Vibrio cholerae* *Vibrio parahaemolyticus*(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	*fosB**	Chr/ P/Tn/ IS	*Bacillus anthracis*(参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] *Bacillus cereus*(参照 58、73) [Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front Microbiol] *Bacillus subtilis*(参照 74) [Cao_2001_J Bacteriol] *Bacillus* spp. (参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] *Enterococcus* spp. (参照 58、102、103) [Xu_2013_PLoS One] [Song_2019_Front Microbiol]

			[Wiltsie_2022_Protein Sci] *Staphylococcus* spp. (参照 58、75、104-106) [Schwarz_2018_Microbiol Spectr] [Thompson_2014_Biochemistry] [Song_2019_Front Microbiol] [Fu_2016_PLoS One] [Aiezza_2023_JAC] *Klebsiella pneumoniae* (参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] *Salmonella enterica*(参照 107) [Jibril_2023_Poult Sci] *Acinetobacter baumanii* *Bacillus cereus group* *Clostridioides difficile* *Enterobacter cloacae* *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Listeria monocytogenes* *Mycobacterium tuberculosis* *Neisseria gonorrhoeae* *Pseudomonas aeruginosa* *Pseudomonas putida* *Salmonella enterica* *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus pseudoinetermedius*(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	fosC	—	*Escherichia coli* *Klebsiella pneumonia*(参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol]
	fosC2	P/Tn/ Int	*Aeromonas hydrophila*(参照 108) [Ortiz de la Rosa_2022_AAC] *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli*(参照 47) [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] *Klebsiella pneumoniae* (参照 84) [Kashefieh_2021_J Trop Med] *Providencia* spp. (参照 109) [Guan_2022_Infect Drug Resist]

			Providencia huaxinensis(参照 108) [Ortiz de la Rosa_2022_AAC] *Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa*(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	fosD	P	*Stapylococcus* spp. (参照 110-112) [Liu_2017_AAC] [He_2014_Int J Med Microbiol] [Nakaminami_2008_Plasmid] *Clostridium botulinum* *Klebsiella pneumoniae* *Listeria monocytgeges* *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus pseudointermedius*(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	fosE	Int	*Pseudomonas aeruginosa*(参照 113) [Zheng_2022_AAC] *Citrobacter freundii* *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pmeumoniae* *Pseudomonas putida* (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	fosF	Int	*Pseudomonas aeruginosa*(参照 113、114) [Yatsuyanagi_2005_AAC] [Zheng_2022_AAC] *Klebsiella pneumoniae* (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	fosG	Int	*Acromobacter denitrificans*(参照 115) [Kieffer_2020_AAC] *Pseudomonas aeruginosa*(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	fosH	Int	*Pseudomonas aeruginosa*(参照 113) [Zheng_2022_AAC]
	fosI	P/Int	*Mycobacterium abscessus*(参照 115、116) [Pelegrino_2016_AAC] [Kieffer_2020_AAC] *Enterobacter roggenkampii* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Providencia alcalifaciens*(参照 72)

			[NCBI Pathogen Detection]
	fosK	Int	*Acinetobacter soli*(参照 117) [Kitanaka_2014_AAC]
	fosL	P	*Escherichia coli* *Salmonella enterica*(参照 118) [Kieffer_2020_AAC] *Escherichia coli* *Salmonella enterica* (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	*fosM**	Chr/ P/Int	*Bacillus* spp. *Gracillibacillus timonensis*(参照 76) [Khabthani_2021_AAC] *Pseudomonas aeruginosa*(参照 119) [Liapis_2019_Front Microbiol] *Bacillus cereus* *Klebsiella pneumoniae* (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	*fosX**	Chr —	*Brucella melitensis*(参照 45、59) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc] *Clostridium botulinum*(参照 45) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] *Enterococcus faecium*(参照 64、65) [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Xin_2022_Front Microbiol] *Listeria monocytogenes*(参照 60) [Fillgrove_2007_Biochemistry] *Listeria innocua*(参照 61) [Ramadan_2023_Front Microbiol] *Acinetobacter baumanii*(参照 85) [Leite_2021_Infect Genet Evol] *Escherichia coli*(参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] *Klebsiella pneumoniae* (参照 84、86)

			[Kashefieh_2021_J Trop Med] [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] *Campylobacter jejunii* *Clostridioides difficile* *Clostridium botulinum* *Clostridium perfringens* *Enterobacter kobei* *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium* *Escherichia coli* *Listeria innocua* *Listeria monocytogenes* *Pseudomonas aeruginosa* *Salmonella enterica* (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	*fosX*CC	GI（MDRGI)	*Campylobacter coli*(参照 120) [Wang_2015_JAC] *Enterococcus faecium*(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	fosY	GI	*Staphylococcus aureus*(参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect] *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus pseudointermedius*(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	fomA *fomB* *fosC*	Chr	*Streptomyces* spp. (参照 77) [Kobayashi_2000_AAC] *Pseudomonas syringae*(参照 78) [Garcia_1995_AAC]
膜透過性の低下	*glpT* *uhpT*	Chr	*Escherichia coli*(参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] *Pseudomonas aeruginosa*(参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] *Staphylococcus aureus*(参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]

	uhpA（*hptA*） *uhpBC*（*hptRS*）	Chr	*Escherichia coli*(参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] *Staphylococcus aureus*(参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]
	cyaA *pstI*	Chr	*Escherichia coli*(参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]
FOM 排出亢進	*abaF*	Chr	*Acinetobacter baumannii*(参照 68) [Sharma_2017_JAC]
	cusCFBA *mdtABC-tolC*	Chr	*Escherichia coli*(参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]
	tet38	Chr	*Staphylococcus aureus*(参照 67、79) [Truong-Bolduc_2018_AAC] [Xu_2020_Front Microbiol]

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 Element　GI：Genomic Island　Chr：染色体

~~*:NCBI Pathogen Detection データベースでは、染色体性又はプラスミドないしは可動性遺伝因子上の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伝子保有細菌名を記載した。(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/)~~

（3）耐性遺伝子の分布及び交差耐性

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れ、FOM は広い抗菌スペクトラムを示す。(参照 46) [Diez-Aguliar_2019_Rev Esp Quimioter]

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、少なくとも大腸菌、サルモネラ、*Shigella flexneri*、*Klebsiella* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Staphylococcus aureus*、*Bacillus subtilis*、*Enterococcus faecalis* や *Rickettsia prowazekii* において確認されている。また、同トランスポーター遺伝子 *uhpT* は *Enterobacteriaceae*（*Proteus* spp.を除く）及び *Staphylococcus aureus* に限って認められ（参照 8）[Silver_2017_Cold Spring Harb Perspect Med]、大腸菌及び *Staphylococcus aureus* の *glpT* 及び *uhpT* 遺伝子変異、

Pseudomonas aeruginosa の *glpT* 遺伝子変異による FOM 耐性が確認されている。（参照 57、87-90、92）[Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol][Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_Front Microbiol]

FOM 修飾酵素遺伝子 *fosA* はグラム陰性菌に認められ、*Enterobacter* spp.、*Klebsiella* spp.、*Morganella morganii*、*Providencia* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens* では、ゲノム配列中の *fosA* 遺伝子の検出頻度は 80%以上と高く、染色体上に保有されていると考えられる。*Acinetobacter pitti*、*Proteus mirabilis*、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 baumanii*、*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ると考えられる。*fos*A 遺伝子の多型性に基づいて、*fosA1* から *fosA10*（又は *fosA11*）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上に、*fosA2* 及び *fosA7* 遺伝子は染色体上に局在する。（参照 48、71）[Ito_2017_mBio][Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] *fosA3* 遺伝子が最も高頻度に検出され、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。(参照 44、65、99、101、122-143) [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis] [Ho_2013_VM] [Ho_2013_J Appl Microbiol] [Hou_2013_JAC] [Yang_2014_Front Microbiol] [Tseng_2015_PLos One] [Yang_2016_AAC] [He_2017_Int J Antimicrob Agents] [Jiang_2017_Foodborne Pathog Dis] [Lin_2017_AAC] [Wang_2017_AAC] [Poirel_2018_Microbiol Spectr] [Wang_2018_mSphere] [He_2021_Zool Res] [Pan_2021_Antibiotics] [Zhao_2021_mSystems] [Zou_2021_Animals] [Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist] [Cunha_2017_AAC] [Menck-Costa_2022_Front Microbiol] [Fang_2020_AAC] [Zhang_2020_Front Microbiol] [Tang_2022_Microbiol Spectr] [Wang_2022_JAC] [Tan_2023_J Appl Microbiol] [Lei_2018_AAC]また、健康鶏糞便由来大腸菌及びサルモネラから *fosA1*（参照 137、142）[Zou_2021_Animals] [Tang_2022_Microbiol Spectr]、健康鶏糞便及び豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA4*（参照 138、144）[Soliman_2021_AAC] [Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist]、泌乳牛の乳汁由来 *Klebsiella pneumoniae* から *fosA5*（参照 145）[Tartor_2021_Front Microbiol]、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6*(参照 138) [Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist]、鶏肉由来大腸菌から *fosA10*（参照 146）[Huang_2020_Infect Drug Resist]が検出されたことが報告されている。国内では、2015 年～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 株から、*fosA7* を保有する大腸菌が 1 株検出された。（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 10~~15~~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] [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、FOM 耐性サルモネラ 1 株は、FOM 耐性遺伝子である *fosA3* と *fosA7* を有していた。（参照 347）[農林

水産省_2024_FOM 感受性試験成績（令和６年３月）（非公表）]

fosB はグラム陽性菌に認められ、*fosB1* から *fosB6* の亜型に分かれる。*fosB1*、*fosB4* 及び *fosB6* は *Staphylococcus aureus* のプラスミド上、*fosB5* は *Staphylococcus aureus* のトランスポゾン上に局在する。*fosB2* は *Bacillus cereus* とその類縁菌の染色体上に局在する。*fosB3* は *Enterococcus faecium* の接合伝達性プラスミド上に認められる。（参照 47、58、102、106、147、148）[Etienne_1991_FEMS Microbiol Lett][Xu_2013_PLoS One][Fu_2016_PLoS One][van Duijkeren_2018_Microbiol Spectr][Song_2019_FM] [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect]

【事務局】
JVARM 由来の FOM 耐性株の保有する耐性遺伝子の情報について追記しました。また、これに併せて国内の *fosA* に関する知見を *fosB* の前のパラグラフに移動しましたので、ご確認お願いいたします。

なお、初生雛輸送箱の糞便から分離された *Salmonella* Stanleyville 1 株で *fosB* が検出されたことが報告されている。（参照 107）[Jibril_2023_Poult Sci]

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

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

（４）耐性遺伝子の伝達

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

① グラム陽性菌

ブドウ球菌では、*fosB* はプラスミドやトランスポゾン上で検出される。人臨床由来メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*（MRSA）の *fosB* 保有プラスミド（サイズ 2.3～2.9 kb）は同種菌に接合伝達されることが報告されている。（参照 106）[Fu_2016_PLoS One]また、健康牛鼻腔スワブ由来 *Staphylococcus epidermidis* 及び *Staphylococcus lentus*（参照 149）[Argudin_2015_Res Vet Sci]、馬臨床例由来 MRSA(参照 150) [Walther 2009_JCM]、アヒル及びガチョウ農場由来 *Staphylococcus* *aureus*(参照 151) [Hu_2023_JAC]からも検出されている。*fosD* は健康鶏・アヒル総排泄腔スワブ及び人臨床由来 *Stapylococcus* spp.のプラスミド上に検出され、プラスミド上のトランスポゾン様構造内に局在する場合がある。(参照 110-112) [Nakaminami_2008_Plasmid] [He_2014_Int J Med Microbiol] [Liu_2017_AAC] *fosY* は人臨床由来 MRSA のゲノムアイランド上に局在することが報告されている。(参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect]

腸球菌では、*fosB* は健康豚の直腸スワブ由来 *Enterococcus faecalis* の接合伝達性多剤耐性プラスミド（サイズ 54.7 kb）上に *erm(B)*、*aac(6')-aph(2")*とともに局在することが報告されている。(参照 152) [Wang_2021_Genes]また、人臨床由来バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* の接合伝達性プラスミド上に *vanA* と *fosB* が局在し、*fosB* は IS*L3* 様トランスポゾンを構成する。(参照 153、154) [Qu_2014_Int J Antimicrob Agents] [Sun_2017_Front Microbiol]

Mycobacterium abscessus（由来不明）では、*fosI* はプラスミド上のクラス 1 インテグロン遺伝子カセット内に *aac(6')-Ib* とともに検出され、同プラスミドは *Mycobacterium abscessus* 由来の大腸菌への接合伝達が可能なプラスミドとほぼ同じ配列を持つことが報告されている。(参照 116) [Pelegrino_2016_AAC]

② グラム陰性菌

腸内細菌目細菌では、*fosA*、*fosC2*、*fosL* がプラスミド、インテグロン、トランスポゾン、Integrative Conjugative Element（ICE）等に関連して検出される。これらの耐性遺伝子の近傍には遺伝子の可動性をもたらす Insertion Sequence(IS)が存在していることが多く、耐性遺伝子の広範な拡散に寄与すると考えられている。(参照 47、48、155)[Zurfluh_2020_Microbiologyopen][Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect][Chan_2014_AAC] *fosA* の亜型のうち、*fosA1*、*fosA3-fosA6*、*fosA8-fosA10* がプラスミドや可動性遺伝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に由来する大腸菌やサルモネラ等から検出されることが数多く報告されている。(参照 44、99、101、123、125-130、132-134、136、138-141、144、156-165) [He_2021_Zool Res][He_2017_Int J Antimicrob Agents][Ho_2013_Vet Microbiol][Ho_2013_J Appl Microbiol][Yang_2014_Front Microbiol][Yang_2016_AAC][Tseng_2015_PLoS One][Wong_2016_Front Microbiol][Xie_2016_AAC][Jiang_2023_Microbiol Spectr][Jiang_2017_Foodborne Pathog Dis][Cunha_2017_AAC][Lei_2018_AAC][Lin_2015_AAC][Fang_2020_AAC][Lin_2017_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*$_{\mathrm{VIM\text{-}2}}$、*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。

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、家畜由来大腸菌においても *fosA3* 保有プラスミド上に *bla*$_{\mathrm{CTX\text{-}M\text{-}55}}$、*rmtB* 及び *mcr-1* (参照 161) [Lupo_2018_JAC]、*bla*$_{\mathrm{CTX\text{-}M\text{-}14/55/65}}$、*floR*、*cfr*、*oqxAB*、*rmtB*、*strAB*、*aadA2*、*tet*(A)、*bla*$_{\mathrm{TEM\text{-}1}}$ 等(参照 131) [Wang_2017_AAC] が共存することが報告されており、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ている。(参照 101)[Poirel_2018_Microbiol Spectr] 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* 及び *mphA* 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、健康豚由来 ESBL 産生大腸菌の 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

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。(参照 122) [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis]また、市販の国産鶏肉由来大腸菌（1 株）の IS*26* トランスポゾン様構造内に *bla*$_{\text{CTX-M-14}}$ と *fosA3* が検出されている。(参照 160) [Hayashi_2018_Int J Food Microbiol]なお、IS*26* トランスポゾン様構造内に *bla*$_{\text{CTX-M}}$ 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) [Sato_2013_Microb Drug Resist]

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*$_{\text{CTX-M-14}}$、*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 Appl Microbiol]また、国内の健康牛由来 *Salmonella* Typhimurium 単相変異株（1 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) [Arai_2021_Front Microbiol]

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

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

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 *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) [Wang_2021_Genes]人臨床由来バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* では、接合伝達性プラスミド上に *vanA* と *fosB* が局在し、*fosB* は IS*L3* 様トランスポゾン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] [Sun_2017_Front Microbiol]

（3）FOM の臨床現場における有効性及び重要性

「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、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 の血清中濃度の 7 %である。（参照 187）[Bergogne_2005_ASM Press]

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（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られる。

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）、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

膿菌、黄色ブドウ球菌)等である。(参照 7、47、170、187) [Falagas_2016_Clin Microbiol Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect] [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023] [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はないと考えた。

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「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」の第 7 版において、「Critically important antimicrobials」から「Highest priority critically important antimicrobials」に引き上げられた。他にも、WHO が公表している~~「WHO 必須医薬品モデル・リスト」の~~ 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いることに留意する必要がある。（参照 11、191）[WHO_ The WHO Medically Important Antimicrobial List, 7th Revision_2023][WHO_ WHO Model List of Essential Medicines_2023]

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択の抑制効果もある。（参照 7、47、187）[Falagas_2016_Clin Microbiol Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect][Bergogne_2005_ASM Press]

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 Microbiol Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect][Bergogne_2005_ASM Press]

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

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

Klebsiella pneumoniae （KPC）：FOM とカルバペネム

Escherichia coli（ESBL）：FOM とカルバペネム等

7．ハザードの特定に係る検討

「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、ハザードの特定を検討した。

[5] ~~経口投与剤はリストに掲載されていない。~~

（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

大腸菌

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。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告が複数ある。

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~~による感染事例が数多く報告されている~~多い~~。

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、主にセファロスポリン系、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。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~~される。(参照 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023~~19~~]

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、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 感染症治療ガイド 2023~~19~~]

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 170)[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023~~19~~]、現時点で国内では日常的に用いられる抗菌薬ではなく、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~~。

【事務局】
影響評価の項目で「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023」を参照していることから、当該ガイド 2023 の情報にアップデートしております。(以降の記載でも同様)

（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

サルモネラ

サルモネラは 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。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は~~極めて~~限定的である。

　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染率は数%程度とみなされる。

　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) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023~~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(参照 170)[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023~~19~~]、現時点で国内では日常的に用いられる薬ではないと考えた。

（３）その他の細菌

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

カンピロバクター

　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い。しかし、牛の腸管内に *Campylobacter jejuni*、*Campylobacter. coli* 及び *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たとの報告はない。

　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・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滅するために、牛肉における陽性率は低い。

　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）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 が使用される。(参照 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023~~19~~]

② 指標細菌

腸球菌

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、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。

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 耐性腸球菌の検出報告はない。

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

腸球菌を原因とする感染症には、尿路感染症や腹腔内感染症があり、重症の場合は感染性心内膜炎となる。また、新生児の肺炎が挙げられる。(参照 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023~~19~~]（参照 309）[食安委_2024_アミノグリコシド評価書]しかし、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 2023~~19~~]~~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されていない。~~

【事務局】
参照文献として、最新の JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023 の情報にアップデートし、アミノグリコシド評価書を追記しました。これにより腸球菌感染症の治療薬としてフルオロキノロン、カルバペネムを削除し、VRE 感染症の治療薬としてキヌプリスチン・ダルホプリスチンを削除しましたので、ご確認ください。

（４）耐性遺伝子の伝達の検討

~~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いても検討した。

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、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 2023~~19~~][下野_2016_日化会誌][感染研_2019_IASR][日本化学療法学会_2020_日本化学療法学会]

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在することが報告されている。

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腸菌等が考えられる~~た~~。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）[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~~いと考えられた。]

【浅井専門委員】
（p53 の 29 行目）なくてもよいのではありませんか。臓器移植した人や抗がん剤治療の人も含まれると思います。

【事務局】
浅井専門委員からのご指摘を踏まえて、青字修正のとおり「手術等を受ける患者で」を削除しましたので、ご確認ください。

（５）交差耐性及び共耐性の検討

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、作用点が特異的であることから交差耐性を示す抗菌性物質はないと考えられている。(参照 8) [Silver_2017_Cold SpringHarb Perspect Med]

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外において以下の例が確認されている。

- 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 耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存
- 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上に共存
- 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 MDRGI に共存
- メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌において、アミノグリコシド（ゲン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）耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子がプラスミド上に共存
- 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 耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存

FOM 耐性とともに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

いない。

８．ハザードの特定

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可能性がある感染症の原因菌である。

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た。

Ⅲ．発生評価に関する知見

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。

１．畜産現場における FOM 耐性の状況

（１）国内の畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

①　健康牛及び病牛由来細菌の抗菌性物質感受性調査（JVARM）

JVARM では FOM は調査対象に含まれていないが、JVARM に由来する 2017～2022 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 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%であったのに対し、2022 年~~に~~では 11.1%であった。（参照 195）[農水省_2024_FOM 感受性試験成績（令和 6 年 3 月）（非公表）]

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

［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。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）[阿部_2019_福岡市環保研報] 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 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_家畜感染症学会誌]

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）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]、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）[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 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。

（注：以下カルバペネム耐性大腸菌について記載）

なお、[Ⅱ．６．（３）]において、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。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）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 耐性株は検出されていない。（参照 196）[JVARM 調査結果]

【事務局】 ［Ⅱ．６．（３）]の議論を踏まえ、カルバペネム耐性について記載しておりますが、ここに記載することでよいか、あるいはこの後の項目「Ⅲ.1.（３）家畜分野における FOM 耐性に関するその他の知見」にまとめて記載するのがよいか（机上配布資料３）、ご意見いただければ幸いです。 【浅井専門委員】 まとめてあったほうが見やすいです。 【小西専門委員】 カルバペネム耐性大腸菌についての記載は個々の項目に分けた方が分かり易いと思いますが，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌として記載するのであれば分けて記載したほうがいいと思います。 提案の文章は CRE としての記載がメインかと思いますので、分けた方が分かりやすいと思いました。 【事務局】 浅井専門委員及び小西専門委員からご意見を頂戴しております。現時点では、まとめて記載する案を支持するコメントをいただいておりますので、机上配布資料３をご覧いただき、ご審議をお願いします。

（２）ハザードの出現

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 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）[廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]

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 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_2024_FOM 感受性試験成績（令

和６年３月）（非公表）］[Ⅱ．１．（６）]に記載した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、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%、乳用牛で平均 24.3%であった。

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く、販売使用量も多いことが影響している可能性があると考えられた。早山専門委員また[Ⅱ．３]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に排泄されるが、~~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ると、~~浅井専門委員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と考えた。~~

【事務局】
前回の WG で、黄色マーカーの結論部分について、耐性率に関するデータが限られている中でどこまで記載できるのか再検討することとなっておりました。事務局で、青字のとおり全体を修正しましたのでご確認お願いします。

【早山専門委員】
北海道の調査結果から、肉用牛の方が乳用牛よりも耐性率が高かったので、肉用牛と乳用牛の耐性率の違いの記載は残しておいてもよいかと思いました。

案：FOM の耐性率に関する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く、販売使用量も多いことが影響している可能性があると考えられた。また、[Ⅱ．３]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に排泄され、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ると、下痢症の病牛に経口投与された FOM が腸管内における薬剤耐性菌の選択圧として作用した可能性が考えられた。

【事務局】
早山専門委員及び浅井専門委員の修正を反映しておりますのでご確認ください。
早山専門委員からいただいた修正案に「実態は不明であるものの…」との記載がありますので、以下ご参考まで、北海道の調査結果（参照 31）では、乳用牛・肉用牛から FOM 耐性菌が分離された年が 2010～2018 年のうち何年なのか、また、調査地域における FOM の使用歴について、記載されておりません。また、国内の動物用医薬品としての推

定販売量をみると、乳用牛で経口用 FOM の販売実績が確認されているのは 2018 年からとなっております（肉用牛では 2013 年から）。

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%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）[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、家畜・家禽への FOM の使用が認められていない（参照 198）[Zhang_2022_Microbiol 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。（参照 131）[Wang_2017_AAC]（参照 198）[Zhang_2022_Microbiol Spectr]~~一般的には、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、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。（参照 131）[Wang_2017_AAC]（参照 198）[Zhang_2022_Microbiol Spectr]

【事務局】
前回 WG で、事務局より口頭で申し上げた案を反映しましたのでご確認お願いします。
（文章の明確化の観点から、口頭で申し上げた案から若干の文言修正をしております。）

（３）家畜分野における FOM 耐性に関するその他の知見

［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 及び大腸菌 O157:H7 の多くは FOM 感性（参照 42）[Srinivasan_2007_Microb Drug 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 株は全て FOM 感性（参照 43）[Mir_2020_Int J Microbiol]と報告されている。また、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 17.8%と報告されている。（参照 199）[Srinivasan_2007_Vet Microbiol]

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

（注：以下カルバペネム耐性大腸菌について記載）

また、［Ⅲ．１．（１）②］に示したように国内の健康牛及び病牛由来大腸菌においてカルバペネム耐性株は検出されていない。海外においても牛由来大腸菌のカルバペネム耐性に関する報告は限られている。インド、エジプト、アルジェリア、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耐性が報告されている。~~が、~~健康牛（糞便、乳汁、乳頭）及び病牛（乳房炎、子牛下痢症）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*$_{OXA-23}$、*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*$_{\mathrm{NDM\text{-}5}}$ がコードされたプラスミドと *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ことが報告されている。（参照 200）[Ghatak_2013_Transbound Emerg Dis]（参照 201）[Braun_2016_Front Micribiol]（参照 202）[Purkait_2016_Indian J Microbiol]（参照 203）[Yaici_2016_JAC]（参照 204）[He_2017_Vet Microbiol]（参照 205）[Murugan_2019_Epidemiol Infect]（参照 206）[Tshitshi_2020_Antibiotics]（参照 207）[Carfora_2022_Front Microbiol]（参照 208）[Eldesoukey_2022_Antibiotics]（参照 209）[Tello_2022_JAC]（参照 210）[Ben Haj Yahia_2023_Microb Drug Resist]

【事務局】
[Ⅱ．６．（３）]の議論を踏まえ、ここでは海外における牛由来のカルバペネム耐性大腸菌について記載しております。国内の状況は[Ⅲ．１．（１）②]に記載していますが、現在の分けて記載する案がよいか、こちらにまとめて記載するのがよいか（机上配布資料３）、ご意見いただければ幸いです。

【浅井専門委員】
まとめてあったほうが見やすいです。

【小西専門委員】
カルバペネム耐性大腸菌についての記載は個々の項目に分けた方が分かり易いと思いますが，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌として記載するのであれば分けて記載したほうがいいと思います。
提案の文章は CRE としての記載がメインかと思いますので、分けた方が分かりやすいと思いました。

【事務局】
浅井専門委員及び小西専門委員からご意見を頂戴しております。現時点では、まとめて記載する案を支持するコメントをいただいておりますので、机上配布資料３をご覧いただき、ご審議をお願いします。

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

（１）大腸菌における FOM 耐性機序及びその遺伝学的情報

［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 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。

　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]

　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 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モニタリング結果（令和 6 年 9 月）（非公表）]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 世代セファロスポリン耐性大腸菌 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

【中村専門委員】
（「国内の牛由来大腸菌について・・・*fosA3* が検出されたことが報告されている」の記載について）、[Ⅱ.5.（3）耐性遺伝子の分布及び交差耐性]の項目にも同じ記述があるようですが、それでよいでしょうか。

【事務局】
　中村専門委員からのご意見について、記載内容については重複しておりますが、本項目では、ハザードが大腸菌と特定された後の発生評価の段階において、耐性遺伝子の知見を整理する観点で記載をしており、[Ⅱ.5.（3）耐性遺伝子の分布及び交差耐性]の項目では、ハザードを特定する前の段階において、大腸菌以外の細菌（サルモネラ等）も含めて耐性遺伝子の知見を整理する観点で記載しております。いずれかの記載について不要であれば

ご意見いただければ幸いです。
　合わせて、JVARM 由来の FOM 耐性株の保有する耐性遺伝子の情報についても追記しましたので、ご確認お願いいたします。

（２）突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響

　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ている。（参照 95）[Nilsson_2003_AAC]（参照 214）[Karageorgopoulos_2012_JAC]（参照 215）[Pan_2017_J Antibiot] in vitro 実験条件下で出現した FOM 耐性株、家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 *glpT*、*uhpT*、*uhpA*、*ptsI* 及び *cyaA* 遺伝子に変異が認められる。（参照 95）[Nilsson_2003_AAC]（参照 82）[Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents]（参照 127）[Tseng_2015_PLoS One]（参照 216）[Oteo_2009_J Antimicrob Chemother]（参照 217）[Ohkoshi_2017_BioMed Res Int]（参照 218）[Li_2015_PLoS One]（参照 219）[Sorlozano-Puerto_2020_Antibiotics]また、家畜由来及び人臨床由来株において *murA* 遺伝子変異が認められ（参照 82）[Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents]（参照 127）[Tseng_2015_PLoS One]（参照 211）[Jin_2012_J Integ Agricult]、人臨床由来 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。（参照 220）[Horii_1999_Antimicrob Agents Chemother]

　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下が認められ、（参照 95）[Nilsson_2003_AAC]（参照 221）[Marchese_2003_Int J Antimicrob Agents]（参照 222）[笠井_1999_Jpn J Antibiot]（参照 223）[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）[Karageorgopoulos_2012_JAC]一方で、*murA* 遺伝子の高発現による FOM 耐性の適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）[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、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（参照 224）[Martin-Gutierrez_2018_AAC]が報告されている。

（３）薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

　［Ⅱ．５．（２）及び（３）］に記載したとおり、大腸菌等の腸内細菌科目細菌では、*fosA*、*fosC2*、*fosL* がプラスミド、インテグロン、トランスポゾン、ICE 等に関連して検出される。これらの耐性遺伝子の近傍には遺伝子の可動性をもたらす IS が存在していることが多く、耐性遺伝子の広範な拡散に寄与すると考えられている。（参照 47）[Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect]（参照 48）[Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen]（参照 155）[Chan_2014_AAC]

（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

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）]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。

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、家畜由来大腸菌においても *fosA3* 保有プラスミド上に *bla*$_{\text{CTX-M-14/55/65}}$、*floR*、*cfr*、*oqxAB*、*rmtB*、*strAB*、*aadA2*、*tet*(A)、*bla*$_{\text{TEM-1}}$ 等（参照 131）[Wang_2017_AAC]、*bla*$_{\text{CTX-M-55}}$、*rmtB* 及び *mcr-1* （参照 161）[Lupo_2018_JAC]、*bla*$_{\text{CTX-M-55}}$、*bla*$_{\text{TEM-76}}$、*floR*、*aph(3)-Ia*（参照 198）[Zhang_2022_Microbiol Spectr]が共存すること、また *fosA3*、*bla*$_{\text{NDM-1/5}}$、*bla*$_{\text{CTX-M}}$、*mcr-1*、*floR*、*rmtB* を保有する株が検出されたこと（参照 137）[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] 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* 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、牛由来 *bla*$_{\text{TEM}}$ 保有大腸菌 89~~87~~ 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]、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 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（2 株）で *bla*$_{\text{CTX-M-3}}$、*floR* 及び *fosA3* 遺伝子の保有が確認されている。（参照 122）[Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis] また、市販の国産鶏肉由来大腸菌（6 株）の IS*26* トランスポゾン様構造内に *bla*$_{\text{CTX-M-14}}$ と *fosA3* が検出されている。（参照 160）[Hayashi_2018_Int J Food Microbiol]なお、IS*26* トランスポゾン様構造内に *bla*$_{\text{CTX-M}}$ 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）[Sato_2013_Microb Drug Resist]国内の状況から、FOM の牛での使用が ESBL 産生大腸菌~~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~~なる可能性がある~~となると考えた~~。

【中村専門委員】
（[Ⅲ.2.（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]について）タイトルが分かりにくいですが、これでよいでしょうか。

【事務局】
中村専門委員からのご意見について、過去の評価書（アミノグリコシド）のタイトルと合わせておりますが、よりよい案がございましたらご意見いただければ幸いです。
また、黄色マーカーの結論部分の文末について、過去の評価書との整合性の観点から

「～選択圧の可能性がある。」と前回 WG では口頭でご説明し、合意いただきましたが、文章の明確化の観点も踏まえて、「～選択圧となる可能性がある。」と修正しておりますのでご確認ください。

（５）使用量

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］

［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、一方経口用は増加傾向で、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ある。（参照 10）［動薬検_販売高年報］

Ⅳ．ばく露評価に関する知見

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。

１．牛由来食品の消費量

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］。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~~もしくは微増~~の傾向で推移している。

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	消費量	88.9	89.5	91.1	91.2	93.2	95	95.2	93.7	94.4	93.9

乳製品	(kg) 自給率 (%)	64	63	62	62	60	59	59	61	63	62

注：自給率は重量ベース

２．ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

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~~が異なること等を示す知見~~を整理した。

（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

大腸菌は~~通常~~本来、動物の腸管内に生存しているが、~~の~~このうち一部の大腸菌~~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 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、「生存しているが培養不可能」（VBNC：Viable but Non-Culturable）な状態で長く存在できる。（参照 271）［小川_2003_広島県センター報告］(参照 347)[Ishii_2008_MJ.Micobes Environ]

（前回 WG で未審議の部分です。）

【中村専門委員】

以下の文献に、「大腸菌は温血動物の腸管内に存在し、糞便として排出されたあと多くは死滅するが、一部の大腸菌は、土壌、堆積物、藻類の表面に"naturalize"化し、比較的長期間自然環境に存在する、と記載されていました。

Escherichia coli in the Environment: Implications for Water Quality and Human Health. Ishii S, Sadowsky MJ. Microbes Environ. 2008;23(2):101-8. doi: 10.1264/jsme2.23.101.

【事務局】

中村専門委員からのご指摘及び及び修正案（黄色マーカー箇所）を反映しておりますのでご確認ください。合わせて、前回 WG に向けたコメント照会で中村専門委員からいただいたご意見（大腸菌は通常動物の腸管内に生存している）を踏まえて、元の参照文献（参照 271）に基づき修正しておりますのでご確認ください。

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℃で 24 秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分（参照 272）［Ahmed_1995_J Food Sci］（参照 273）［Doyle_1984_Appl Environ 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、牛ひき肉における D 値は、脂肪 2%の場合、57.2℃で 4.1 分、62.8℃で 0.3 分であるが、脂肪 30.5%ではそれぞれ

[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）。

5.3 分、0.5 分である。（参照 227）［食安委_2011_腸管出血性大腸菌リスクプロファイル］牛乳中の O157 は実験的に 64.5℃　16.2 秒の処理で死滅する。（参照 228）[伊藤_2000_日食微誌]

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）[Heuvelink_1999_J Food Protect] O157 の酸耐性については、pH4.0 から 4.5 の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、4℃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 5℃保存で 5～7 週間、20℃保存で 1～3 週間、アップルサイダー（pH3.6～4.0）では 8℃保存で 10～31 日間、25℃保存で 2～3 日間生残する。（参照 227）［食安委_2011_腸管出血性大腸菌リスクプロファイル］

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℃で 9 か月間）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、大腸及びレバー）を冷凍保存（－30℃）した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 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］（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とが報告されている。（参照 273）[Doyle_1984_Appl Environ Microbiol]

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%の条件下で、5℃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 228）[伊藤_2000_日食微誌]

増殖性については、大腸菌の発育温度領域は 8～46℃、発育塩分濃度領域は 0～6.5%、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 25～43.5℃、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。（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 は、増殖温度範囲が若干限定的で、最低 8℃、最高約 44-45℃、至適は 37℃である。~~（参照 226）[食安委_2021_スルフォンアミド系合成抗菌剤評価書]~~（参照 227）［食安委_2010_腸管出血性大腸菌リスクプロファイル］

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）[Nilsson_2003_AAC]（参照 221）[Marchese_2003_Int J Antimicrob Agents]（参照 222）[笠井_1999_Jpn J Antibiot]（参照 223）[Pourbaix_2017_Int J Med Microbiol]

【事務局】 前回の WG に向けたコメント照会で小西専門委員からいただいたご指摘（可能な限り出典を入れる）を踏まえて出典を追記しました。

（２）人の腸内細菌叢として定着する可能性

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康保菌者の存在が知られている（参照 268）[Fujihara_2009_JJID]（参照 269）[Wang_2016_JJID]が、~~は~~通常、~~健常人の常在細菌叢中には存在せず、~~感染成立に必要な菌量を感受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、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 Infect Dis]

（前回 WG で未審議の部分です。）
【中村専門委員】
EHEC や EPEC は健康保菌者がいますので、表現を変えた方がよいかと思います。（事務局注：参照 268, 269 を提供いただいております。）

【事務局】
中村専門委員からいただいたご指摘、修文案を踏まえて修正しておりますのでご確認ください。

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）[Persad_2014_Microbiol Spectr]（参照 230）[Gareis_2000_BGG]（参照 231）[Staples_2012_Clin Microbiol Infect]（参照 232）[Pennington_2010_Lancet] 国内の調査において 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）[Ramchandani_2005_Clin Infect Dis]（参照 236）[Xia-2011-J Food Prot]~~

~~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、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]（参照 345）[Manges_2016_Clin Microbiol Infect] 一方で、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、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。（参照 234）[Manges_2015_Microbiol Spectr] また、腸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 284）[Sullivan-2001-Lancet Infect Dis]（参照 285）[Andremont-2005-Antimicrobial 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~~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 に相当する株が認められたこと（参照 237）[Schmidt_2015_Appl Environ Microbiol]、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 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 への関与が疑われる。（参照 235）[Wasinski_2019_Ann Agricul Environ Med]海外において生乳又は生乳製チーズから 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）[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]最近の海外での調査において、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、また離乳前子牛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]（参照 245）[Salaheen_2023_Microb Drug Resist]~~

【事務局】
　前回の審議で ExPEC について、文章の明確化の観点から池専門参考人に再度整理いただくこととなっておりました。池専門参考人に整理いただいた資料（机上配布資料４）に基づき、過去の評価書との整合を考慮しつつ、事務局の方で各種情報を追記した案を作成しましたのでご確認ください。池専門参考人に整理いただいた資料（机上配布資料４）から評価書案にさらに追記すべき内容があるかについても、ご検討をお願いします。
　牛又は牛肉と人 ExPEC の関連性を示唆する報告については、鶏に係る記載に合わせ、前回 WG での案から文量を抑えてまとめるとともに、WG の考察として「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。」との一文を加えた修正案を作成しております。この内容でよいかについても、ご確認をお願いします。

【浅井専門委員】
（全体について）
① 「考えられている」が高頻度に出ているので、できる限り削除したほうが良いと思います。
（「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）[Ramchandani_2005_Clin Infect Dis]（参照 236）[Xia-2011-J Food Prot]」（黄色マーカー箇所）について）
② 家畜由来株の説明なので、２つ後のパラグラフに移動したほうが良いと思います。

③ 人の病原因子のプロフィールと同じではないという記載だけで、少ないのかよくわかりませんでした。

【事務局】

浅井専門委員のご指摘①～③を踏まえて、修正いたしました。

① 浅井専門委員の修文案を反映いたしました。

② 記載場所を黄色マーカー箇所から緑マーカー箇所に移動しました。

③ 机上配布資料４の p2 の 45～55 行目の内容（参照 281,参照 236）を踏まえまして、「低頻度である」を「稀である」という記載ぶりに修正いたしました。

（注：以下カルバペネム耐性大腸菌について記載）

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（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]

なお、牛由来食品からのカルバペネム耐性大腸菌の分離報告は少なく、2015 年にアルジェリアで生乳由来カルバペネム耐性大腸菌から $bla_{\mathrm{NDM\text{-}5}}$ が検出（参照 203）[Yaici_2016_JAC]、2016 年に中国で牛肉由来大腸菌から $bla_{\mathrm{NDM\text{-}5}}$ が検出（参照 248）[Zhang_2019_Antimicrob Agents Chemother]、2017 年にミャンマーで牛肉由来大腸菌から $bla_{\mathrm{NDM\text{-}5}}$ が検出されている。（参照 249）[Sugawara_2019_Sci Rep]

【事務局】

［Ⅱ．６．（３）］の議論を踏まえ、ばく露評価における一部の項目にカルバペネム耐性について記載しておりますが、このように各項目に記載することでよいか、あるいはばく露評価の最後に新たに項目５（その他の知見）を立ててそこにまとめて記載するのがよいか（机上配布資料３）、ご意見いただければと思います。

【浅井専門委員】

まとめてあった方が見やすいです。
西野先生の報告（p78 の参照 179）はカルバペネム耐性について記載している箇所に入れ込む方が良い。

【中村専門委員】

ばく露評価に関しては、カルバペネム耐性について項目立てをした方が分かりやすい印

象です。

【小西専門委員】
カルバペネム耐性大腸菌についての記載は個々の項目に分けた方が分かり易いと思いますが，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌として記載するのであれば分けて記載したほうがいいと思います。
提案の文章は CRE としての記載がメインかと思いますので、分けた方が分かりやすいと思いました。

【事務局】
浅井専門委員、中村専門委員及び小西専門委員からご意見を頂戴しております。現時点では、まとめて記載する案を支持するコメントをいただいておりますので、机上配布資料３をご覧いただき、ご審議をお願いします（浅井専門委員のコメントは机上配布資料３に反映しております）。

（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

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る。（参照338）[Salyers_2004_Trends Microbiol]また、臨床例での知見としては、人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ことが示されている。（参照 339）[Cremet_2012_JAC]（参照 340）[Goren_2010_Emerg Infect Dis]（参照341）[Karami_2010_JAC]

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）[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 Food Microbiol]

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* から大腸菌に *fosA9* が伝播したことが示唆されている。（参照 250）[Ten Doesschate_2019_JAC]

以降未審議

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

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により、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における Hazard Analysis and Critical Control Point（HACCP）の考え方が取り入れられた「家畜の生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、微生物等の汚染防止対策が講じられている。（参照 251）［農水省_農場 HACCP 等］

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 252）［河村_2001_公衆衛生研究］

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 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］

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、肉塊の表面から深さ 1 cm 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、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 256）［厚労省_牛肝臓］

【浅井専門委員】

「生食用食肉は、腸内細菌科菌群が陰性でなければならない。」を記載する必要はないですか。

【小西専門委員】

腸内細菌科菌群→腸内細菌目細菌に修正されていますが、規格基準が変わったのでしょうか？

【事務局】

浅井専門委員及び小西専門委員からのご指摘を踏まえて、文章の明確化の観点から修正しましたのでご確認ください。

なお前回（第 54 回）WG で「腸内細菌目細菌」と統一することとなっておりましたが、その背景は感染症法におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の名称変更に伴うものだと理解しており、規格基準での表記は「腸内細菌科菌群」から変更ございませんので、小西委員からのご指摘を踏まえ、ここでの記載は「腸内細菌科菌群」と元イキにしております。

（規格基準関連）

2r9852000001q50d.pdf (mhlw.go.jp)

（感染症法関連） https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001101196.pdf https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001059899.pdf

牛乳については、乳及び乳製品の成分規格等に関する~~省~~命令（昭和 26 年厚生省令第 52 号~~。~~)（以下「乳等~~省~~命令」という。）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~~。~~)）することが規定されている[7]。さらに、乳製品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）［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）］

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

（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

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。

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。

【早山専門委員】 乳等省令でよいのでは？ 【事務局】 早山専門委員のご指摘を踏まえて、また消費者庁への移管にともない略称も「乳等命令」と変更になったため修正しました。

（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

[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。）。

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

** : 2011 年～2014 年は O111 を検査対象に追加、2015 年以降は O103、O121 及び O145 を検査対象に追加

- : 調査されていないことを示す。

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 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た。

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	0（0%）		259［宮尾_1994_日獣会誌］
1994~~(7～8月)~~	牛枝肉	2,504	3（0.1%）	O26 1（0.04%）	260［神田_1997_日獣会誌］
		2,306	0（0%）	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	1（3.8%）		262［浅井_1997_感染症誌］
1996～1997	牛枝肉	393	1（0.25%）	O157 以外~~陽性率~~ 0.0%	263［久島_1999_日獣会誌］
1996～1997	牛枝肉	731	3（0.4%）	O157 以外~~陽性率~~ 16（2.2%）	264［桜庭 1999_日獣会誌］
1996～1998	牛枝肉	47,138	90（0.2%）		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	12（5.2%）		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	11（3.8%）	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］
2005～2006	牛枝肉	338	4（1.2%）		227［食安委腸管出血性大腸菌リスクプロファイル］
	牛枝肉 一部剥皮後切皮部	243	11（4.5%）		
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~~	261［食安委_2022_フルオロキノロン評価書

				4 (2.0%)	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	1 (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 ～ 2004	牛内臓肉	201	15 (7.5%)	*1	261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第 3 版]
1997	牛内臓肉	41	2 (4.9%)	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	17 (16.3%)	O157 以外 ~~陽性率~~ 8 (7.7%)	265 [下島_2015_日食微誌]

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。

【事務局】
前回の WG のコメント照会の際に蒔田専門委員からいただいたコメントを踏まえて、表 27 に陽性検体数の追記をしました。あわせて、「備考」列の表記を「O157 以外」等に統一しております。なお 1996 年の牛枝肉（陽性率 0.3%）のデータは原典に陽性検体数の情報がないため「-」としております。

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≧256 μg/mL に基づいて耐性率を算出した。
~~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 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_調査報告書］~~

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%）

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）［食安委_2007_調査報告書］（参照 184）［食安委_2008_調査報告書］（参照 185）［食安委_2009_調査報告書］

【事務局】
前回の WG のコメント照会の際に蒔田専門委員からいただいたコメントを踏まえて、表 28 の下に該当する文章を移動しております。

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。

（注：カルバペネム耐性について記載）

なお、本調査の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]

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。

（注：以下カルバペネム耐性大腸菌について記載）

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プラスミド上に *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]

【事務局】
牛肉由来大腸菌のホスホマイシン耐性率について、黄色マーカーのとおり考察を入れております。この記載でよいかご確認願います。
また、[Ⅱ．６．（３）]の議論を踏まえ、ばく露評価の一部の項目にカルバペネム耐性について記載しておりますが、このように各項目に記載することでよいか、あるいはばく露評価の最後に新たに項目５（その他の知見）を立ててそこにまとめて記載するのがよいか（机上配布資料３）、ご意見いただければ幸いです。

【浅井専門委員】
まとめてあったほうが見やすいです。

【小西専門委員】
カルバペネム耐性大腸菌についての記載は個々の項目に分けた方が分かり易いと思いますが，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌として記載するのであれば分けて記載したほうがいいと思います。
提案の文章は CRE としての記載がメインかと思いますので、分けた方が分かりやすいと思いました。

【事務局】
浅井専門委員及び小西専門委員からご意見を頂戴しております。現時点では、まとめて記載する案を支持するコメントをいただいておりますので、机上配布資料３をご覧いただき、ご審議をお願いします。

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、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、ExPEC による尿路感染症及び CRE 感染症について述べる。

（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 の血清型は 100 以上あり、国内の感染例では O157 が多く、O26、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］

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］

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）［寺島_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腸管出血性大腸菌（VT 産生）~~EHEC（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］

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 EHEC に汚染された食品が広範囲に流通した結果、一見散発事例と思われる同時多発的な集団事例も報告されている（参照 292）［感染研_2024_IASR_EHEC］~~1990 年代初期は集団発生が認められたが、1997 年以降は減少し、散発事例における患者数はほぼ横ばい状態にある~~。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いが、冬季にも発生は認められる。（参照 288）［寺島_2002_IDWR］
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。（参照 292）［感染研_2024_IASR_EHEC］

【事務局】

（食品衛生法に基づく）食中毒統計による発生件数、患者数、死者数のデータ及び（感染症法に基づく）人口動態調査による死者数のデータに加えて、(感染症法に基づく）感染症発生動向調査の届け出数（無症状病態保有者数を除く）のデータを記載しております。これらのいずれかのデータの要否を含め、ご意見あればお願いいたします。

（食中毒統計）
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/04.html#j4-2

【中村専門委員】
全て記載した方が良いと思います。

【小西専門委員】
①EHEC（ベロ毒素産生）→EHEC はベロ毒素産生性の大腸菌であるので、(ベロ毒素産生）を削除してください。
②（1990 年代初期は集団発生が認められたが、1997 年以降は減少し・・・の記載について）現在でも集団発生は一定数発生しており、減少したという認識はありません。IASR でも毎年集団発生が報告されています。

【事務局】
小西専門委員からいただいたご指摘①について、原典では「腸管出血性大腸菌（VT 産生)」と記載されており、過去の評価書（アミノグリコシド）の当該文献に関する記載でも「腸管出血性大腸菌（VT 産生)」と記載しておりましたので、原典に基づく記載にいたしました。ご指摘②について、事務局で修文案を作成しました。
以上について、これでよいかご審議をお願いします。

② 重篤度

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、さらには頻回の水様便、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 6～7%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）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 288)［寺島_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］

③ 用量反応関係

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

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・ウイルス評価書]（参照 294）[高島_2006_厚労科研費研究報告]

（２）ExPEC 感染症

①　発生原因及び発生状況

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められ、さらに敗血症に至る場合がある。

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。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。

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 として区分されている。（参照 295）[Russo_2000_J Infect Dis]

【浅井委員】
２パラ下の「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。」と矛盾しないですか？p82 の L8 のような「多くの常在大腸菌」としなくてもいいですか？

【事務局】
浅井委員からの指摘を踏まえて「多くの常在大腸菌」と修正いたしましたのでご確認ください。

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、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えられている。（参照 296）[Dale_2015_J Infect]（参照 297）[Johnson_2017_Appl 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 Combe_2019_Emerg Infect Dis]

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

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）[Johnson_1991_Clin Microbiol Rev] （参照 300）[大西_2016_日化療誌]（参照 301）[Ishikawa_2011_J Infect Chemother]

【小西専門委員】
少し分かりにくいので書き方を整理してください。

【事務局】
小西専門委員のご指摘を踏まえて、事務局で修文案を作成しました（ExPEC は腸管内に定着はしているが腸管感染症を起こさず、さらに腸管外感染症の成立にも尿路等への上行性の感染が必要となるという文脈が明確になるよう文章を入れ替えています）。これでよいかご審議お願いします。

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、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、腸管外病原因子の遺伝子が染色体上の Pathogenicity-associated islands（PAI）に集積して存在することが確認されている。（参照 299）[Johnson_1991_Clin Microbiol Rev]

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、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 表 31）。（参照 302）[厚労省_JANIS 公開情報検査部門]

表 31　JANIS 検査部門における血液及び尿検体分離菌の割合

	血液検体			尿検体*	
年	分離菌	分離上位3菌種		分離菌	分離上位3 菌種
2010	140,134	*S. aureus*	13.3%		
		E. coli	10.3%		
		S. epidermidis	10.0%		
2011	154,890	*S. aureus*	15.3%		
		E. coli	12.3%		
		S. epidermidis	12.1%		
2012	173,355	*S. aureus*	14.7%		

		E. coli	13.2%			
		S. epidermidis	11.3%			
2013	195,963	*E. coli*	14.4%			
		S. aureus	14.1%			
		S. epidermidis	11.3%			
2014	224,411	*E. coli*	15.0%			
		S. aureus	13.7%			
		S. epidermidis	11.3%			
2015	336,575	*E. coli*	15.8%			
		S. aureus	13.2%			
		S. epidermidis	11.3%			
2016	365,231	*E. coli*	16.5%			
		S. aureus	13.2%			
		S. epidermidis	11.0%			
2017	385,048	*E. coli*	17.0%			
		S. aureus	13.4%			
		S. pidermidis	10.8%			
2018	406,112	*E. coli*	17.6%	912,065	*E. coli*	25.5 %
		S. aureus	13.5%		*E. faecalis*	9.4%
		S. pidermidis	10.7%		*P. aeruginosa*	6.6%
2019	419,773	*E. coli*	17.8%	963,161	*E. coli*	25.4 %
		S. aureus	14.3%		*E. faecalis*	9.3%
		S. epidermidis	10.5%		*P. aeruginosa*	6.7%
2020	421,321	*E. coli*	18.1%	1,007,143	*E. coli*	25.3%
		S. aureus	13.9%		*E. faecalis*	9.1%
		S. pidermidis	10.5%		*P. aeruginosa*	6.8%

2021	430,605	*E. coli*	17.5%	1,059,856	*E. coli*	24.8 %
		S. aureus	14.2%		*E. faecalis*	9.1%
		S. epidermidis	10.4%		*P. aeruginosa*	6.9%
2022	453,350	*E. coli*	16.9%	1,138,570	*E. coli*	24.5 %
		S. aureus	14.6%		*E. faecalis*	9.0%
		S. epidermidis	10.7%		*P. aeruginosa*	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）[Pitout_2017_F1000Res]

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。2006 年に $\mathit{bla}_{\text{CTX-M-27}}$ 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。（参照 307）[Matsumura_2016_Emerg Infect Dis]

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

たことが報告されている。（参照 308）[Matsumura_2017_J Antimicrob Chemother]

③ 用量反応関係

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。

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。

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の上部尿路感染症を発症し得る。

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。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）のそれと比較して見つけにく~~い。また~~く、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~~ためである~~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]

【小西専門委員】
「食中毒菌感染」とありますが、以前にもこの言葉を使用していますか？あまり使われない言い回しかと思いました。

【事務局】
小西専門委員からのご指摘を踏まえて、事務局で修正案を作成しました。これでよいかご審議お願いします。なお過去の評価書（アミノグリコシド）では「食中毒菌感染」と記載しております。

（以下カルバペネム耐性大腸菌について追記）

（３）カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）による感染症

① 発生原因及び発生状況

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 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]

② 重篤度

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]

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%)、bla_{NDM} (5%)及び bla_{OXA48} (3%))-CRE（*Klebsiella* spp. (76%)、*Enterobacter* spp. (19%)、大腸菌 (3%)及び *Citrobacter amalonaticus* (3%)）及び非 CP-CRE（*Enterobacter* spp. (59%)、*Klebsiella* spp. (30%)、大腸菌 (7%)、*Proteus mirabilis* (2%)及び *Serratia* *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 12 例）、非 CP-CRE では 13%（46 例中 6 例）であり、オッズ比は 4.92 であったことが報告されている。（参照 314）[Tamma_2017_Clin Infect Dis]

国内では、2014～2016 年の調査によると、CP（$bla_{\mathrm{IMP-1}}$(86%)及び $bla_{\mathrm{IMP-6}}$(14%))-CRE（*Enterobacter cloacae* complex (68%)、*Klebsiella pneumoniae* (14%)、大腸菌(8%)、*Citrobacter freundii* complex (5%)及び *Klebsiella oxytoca* (5%)）及び非 CP-CRE（*Klebsiella aerogenes* (39%)、*Enterobacter cloacae* complex (37%)、*S. marcescens* (7%)、*K. pneumoniae* (5%)、大腸菌（4%)、*Citrobacter freundii* complex（3%)、*Citrobacter koseri* (1.4%)、*Morganella morganii* (1.4%)及びその他（2%)）による感染症例の 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）[Oka_2022_J Glob Antimicrob Resist] また、2016～2018 年の調査によると、CP（$bla_{\mathrm{IMP-11}}$ (40.7%)、$bla_{\mathrm{IMP-42}}$ (22.2%)、$bla_{\mathrm{IMP-6}}$ (14.8%)、$bla_{\mathrm{IMP-10}}$ (11.1%)、及び $bla_{\mathrm{IMP-1}}$ (11.1%)）-CRE（*Enterobacter cloacae* (37%)、*Klebsiella pneumoniae* (22.2%)、大腸菌（14.8%)、*Citrobacter freundii* (11.1%)、*Klebsiella oxytoca* (7.4%)、*Klebsiella aerogenes* (3.7%)及び *Serratia marcescens* (3.7%)）及び非 CP-CRE（*Klebsiella aerogenes* (54%)、*Enterobacter cloacae* (23.8%)、大腸菌（6.3%)、*Klebsiella pneumoniae* (6.3%)、*Serratia marcescens* (6.3%)及び *Citrobacter freundii* (3.2%)）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%（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）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 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れている。（参照 316）[Hayakawa_2020_JAC]

③ 用量反応関係

CRE は主に院内感染を引き起こし、感染防御能の低下、外科手術や抗菌薬投与が発病の要因となり、無症状で保菌されることも多い。CRE 感染症はこのような特徴を有することから、ExPEC による尿路感染症の場合と同様に感染成立の関わる一定の用量反応関係を見出すことは難しいと考える。

【事務局】

［Ⅱ．６．（３）］の議論を踏まえ、カルバペネム耐性について記載しておりますが、このように各項目に記載することでよいか、あるいは影響評価の最後に新たに項目３（その他の知見）を立ててそこにまとめて記載するのがよいか（机上配布資料３）、ご意見いただければ幸いです。

【浅井専門委員】

まとめてあったほうが見やすいです。

【小西専門委員】
カルバペネム耐性大腸菌についての記載は個々の項目に分けた方が分かり易いと思いますが，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌として記載するのであれば分けて記載したほうがいいと思います。
提案の文章は CRE としての記載がメインかと思いますので、分けた方が分かりやすいと思いました。

【事務局】
浅井専門委員及び小西専門委員からご意見を頂戴しております。現時点では、まとめて記載する案を支持するコメントをいただいておりますので、机上配布資料３をご覧いただき、ご審議をお願いします。

２．人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報

（１）EHEC 感染症

①　治療方針及び第一選択薬

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、投与する場合は、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。

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。

③　人臨床分野における FOM 耐性菌の状況

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 3232 に示した。

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 [Horii_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、岩手、山口	EHEC O157	4	0.25-8	（削除）		-	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-[3]	320 [Hiroi_2012_Jpn J Infect Dis]
		O26	21	0.5-64	8	32	0-[3]	
2006-2016	福岡市	EHEC	806	-	-	-	0[4]	321 [岩佐_2018_日食微誌]
2010-2014	宮崎県	EHEC（O26・O157）	147				3.4[5]	322 [津曲_2017_宮崎県衛生環境研究所年報]
				-	-	-	1.4[6]	
2012-2020	愛知県	EHEC O26	66	≦0.5-≧1024	≦0.5	16	1.5-[7]	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]	

- データ示されず

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

2) 寒天平板希釈法により感受性試験を実施。BP ≧25 µg/mL。

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, 2007）の基準により判定。

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, 2013）の基準により判定。

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。

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

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。

（２）ExPEC 感染症

①　治療方針及び第一選択薬

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、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染症治療の代替薬として使用されることが多い。

・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ロスポリン系の使用が推奨される。

・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、第二選択薬として FOM、ファロペネムの使用も考慮可。

（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

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は、FOM が第一選択薬となる。~~

【事務局】

菅井委員より、臨床現場では FOM は尿路感染症の患者でペニシリンアレルギーがある方の第一選択薬となるという情報をいただきましたので上記のように記載しております。ペニシリンアレルギーの患者の場合に FOM が第一選択薬になること、また、FOM 以外に治療可能な抗菌薬があるかどうかについて、サポートする知見や参照資料があればご提供いただけますと幸いです。

【浅井専門委員】

尿路感染症の推奨治療薬は「セファロスポリン系、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」という理解でよいですか？挿入場所が悪いのかもしれません。

【事務局】

浅井専門委員からのご質問とご指摘について、「セファロスポリン系、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」は ExPEC 感染症の治療薬として記載しております。尿路感染症のうち大腸菌が原因の成人の膀胱炎の治療薬としては主にセファロスポリン系（ESBL 非産生大腸菌が原因菌の場合）、FOM またはファペネム（ESBL 産生大腸菌が原因菌の場合）が該当します。その旨分かるように青字のとおり追記しましたのでご確認ください。

また、尿路感染症治療においてペニシリンアレルギーの患者の場合に FOM が第一選択薬になる旨、[ ]に入れた上で、挿入場所を修正しております。挿入するかどうかも含め、

ご審議をお願いいたします。

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_Mcrob 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-ST-O 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]
2011年	-	-	82,726	-	-	-	0.3[7]	332 [薬剤耐性ワンヘルスPF]
2012年	-	-	97,725	-	-	-	0.4[7]	
2013年	-	-	116,368	-	-	-	0.5[7]	
2014年	-	-	135,415	-	-	-	0.3[7]	
2015年	-	-	212,035	-	-	-	0.3[7]	
2016年	-	-	245,406	-	-	-	0.4[7]	
2017年	-	-	264,317	-	-	-	0.4[7]	
2018年	-	-	288,705	-	-	-	0.4[7]	
2019年	-	-	311,209	-	-	-	0.3[7]	
2020年	-	-	323,449	-	-	-	0.3[7]	
2021年	-	-	341,024	-	-	-	0.3[7]	
2022年	-	-	364,412	-	-	-	0.2[7]	

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（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。

（以下カルバペネム耐性大腸菌について追記）

（３）カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）による感染症

① 治療方針及び第一選択薬

CRE による感染症の治療には、国内のガイドラインでは、まず分離された細菌の薬

剤感受性試験の結果を参考に治療薬を選択するとされている。場合によっては、チゲサイクリンを投与し、耐性度が著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、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。ガイドラインにおいて CRE 感染症に対して FOM の使用は記載されていないが、併用療法に有効な薬剤の例として FOM を挙げている報告もある。（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]（参照 193）[感染研_2019_IASR]

CRE 感染症の原因菌が FOM に耐性を示す~~ハザードである~~場合においても、治療は可能と考えられる。

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、将来的に人医療における FOM の重要性が高まる可能性がある。

④ 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 CREC の FOM 耐性に関する情報は少ない。CREC を 8 株を含む CRE 90 株のうち、3 株で *fosA2* 遺伝子、5 株で *fosA5* 遺伝子、3 株で *fosA* 遺伝子が検出されている。（参照 316）[Hayakawa_2020_JAC] 2018 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*$_{\mathrm{NDM\text{-}5}}$ 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耐性プラスミドが検出されている。（参照 333）[Nukui_2019_J Glob Antimicrob Resist]なお、2018 年に東京湾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 株において *bla*$_{\mathrm{NDM\text{-}5}}$ 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耐性プラスミドが検出されている。（参照 334）[Sekizuka_2019_Infect Drug Resist]

【事務局】
［Ⅱ．６．（３）］の議論を踏まえ、カルバペネム耐性について記載しておりますが、このように各項目に記載することでよいか、あるいは影響評価の最後に新たに項目３（その他の知見）を立ててそこにまとめて記載するのがよいか（机上配布資料３）、ご意見いただければ幸いです。

【浅井専門委員】
まとめてあったほうが見やすいです。

【小西専門委員】
カルバペネム耐性大腸菌についての記載は個々の項目に分けた方が分かり易いと思いますが，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌として記載するのであれば分けて記載したほうがいいと思います。
提案の文章は CRE としての記載がメインかと思いますので、分けた方が分かりやすいと思いました。

【事務局】
浅井専門委員及び小西専門委員からご意見を頂戴しております。現時点では、まとめて記載する案を支持するコメントをいただいておりますので、机上配布資料３をご覧いただき、ご審議をお願いします。

（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* 遺伝子の伝播に関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 感性率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、$bla_{\mathrm{CTX\text{-}M\text{-}15}}$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 $bla_{\mathrm{CTX\text{-}M}}$保有株が 228 株（75.6%）と多く、そのうち $bla_{\mathrm{CTX\text{-}M\text{-}15}}$が 117 株であること、また、$bla_{\mathrm{CTX\text{-}M}}$保有株の FOM 耐性率（18.2%）は $bla_{\mathrm{CTX\text{-}M}}$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]

Ⅵ．食品健康影響評価

１．発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方

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）

２．発生評価について

（１）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

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 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 *fosA3* 及び *fosA7* 遺伝子が検出されている。

（腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は中程度）。

【小西専門委員】
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す。この記載でいいでしょうか？フルオロキノロン評価書，アミノグリコシド評価書に合わせたというのであれば、問題ありません。

【事務局】
小西専門委員のご指摘について、[Ⅱ.ハザードの特定]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.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め、便宜上分けた記載としております。

（２）ハザードとなりうる細菌の感受性分布

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 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。

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、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、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するものと考えられる。

（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

<table>
<tr><td>区分</td><td colspan="2">評価項目</td><td>腸管出血性大腸菌</td><td>大腸菌</td></tr>
<tr><td rowspan="4">発生評価</td><td colspan="2">評価結果</td><td>低度</td><td>低度</td></tr>
<tr><td rowspan="3">各項目の評価</td><td>① ハザードの出現に係る懸念</td><td>中程度</td><td>中程度</td></tr>
<tr><td>② ハザードの感受性に係る懸念</td><td>小さい</td><td>小さい</td></tr>
<tr><td>③ その他要因に係る懸念</td><td>小さい</td><td>小さい</td></tr>
</table>

【事務局】
発生評価の結果の内容について、ご確認をお願いいたします。
「（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作成しております。

３．ばく露評価について

（１）ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

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。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わたる場合がある。

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 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 の由来を特定することは難しいとされている。

（腸管出血性大腸菌：懸念は中程度、大腸菌：懸念は小さい）

【浅井専門委員】
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 の割合が低いことを示しているのでしょうか

【事務局】
浅井専門委員からのご指摘を踏まえて、文章の明確化の観点から「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。

（２）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

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 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果がみられている。

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

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。

（腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい）。

（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）

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、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、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策により感染が予防できるものと考えられた。

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、2020 年から HACCP に沿った衛生管理を原則実施している。

（腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい）。

（４）ばく露評価の結果

ばく露評価の結果を表 36 に示した。

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。

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
ばく露評価	評価結果		低度	無視できる程度
	各項目の評価	①　生物学的特性に係る懸念	中程度	小さい
		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

【事務局】
ばく露評価の結果の内容について、ご確認をお願いいたします。
「（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います。なお、黄色マーカー部分は、分かりやすさの観点から、アミノグリコシド評価書（2024 年）での記載に追記しました。

４．影響評価について

（１）当該疾病治療における重要度

「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」にランク付けされている。

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 FOM を発症 3 日以内に投与することとされている。

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されるが、FOM、ファロペネムの使用も考慮される。

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抗菌薬ではないと考えた。

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を参考に治療薬が選択されるが、チゲサ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 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、将来的に人医療における FOM の重要性が高まる可能性がある。

（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。

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ており、懸念は中程度)。

【事務局】

議事（1）食安委の重要度ランクの改訂の検討において、FOM の重要度のランク変更が必要になった場合は、その旨を追記する予定です。

また、特に 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）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．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」した案を作成しています。

なお、重要度のランク変更が必要かどうか、また、EHEC 治療の推奨薬かどうかの判断によって、影響評価の評価区分①の懸念の程度の判断（小さい/中程度/大きい）が変わることになります。

（２）当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）

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。食中毒統計における EHEC 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）であり、患者数は 2,378 名（年平均 238 名）であった。感染症発生動向調査においては、患者及び無症状病原体保有者を含む 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、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いと考えられた。

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、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）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。膀胱炎等の尿路の逆行性感染に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。

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 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り、無症状で腸管等に保菌されることも多い。

（腸管出血性大腸菌：懸念は大きい　大腸菌：懸念は小さい）

（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）

ハザードによって EHEC 感染症が発症し、その治療薬として FOM が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。最近の国内の治療ガイドラインでは、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る場合においても、チゲサイクリンやコリスチンが治療薬として使用可能と考えられる。

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～数%程度である。

（腸管出血性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい）

（４）影響評価の結果

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、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、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。

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
		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

【事務局】

影響評価の結果の内容について、ご確認をお願いいたします。なお、[V]影響評価の審議結果によって修正する可能性があります。

「（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」としています。

５．リスクの推定について

[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 に示した。ハザードによるリスクは低度と判断した。

表 38　リスクの推定の内容

<table>
<tr><th>区分</th><th colspan="2">評価項目</th><th>腸管出血性大腸菌</th><th>大腸菌</th></tr>
<tr><td rowspan="5">リスクの推定</td><td colspan="2">評価結果</td><td>低度</td><td>低度</td></tr>
<tr><td rowspan="4">各項目の評価</td><td>① 発生評価（スコア）</td><td>低度(1)</td><td>低度(1)</td></tr>
<tr><td>② ばく露評価（スコア）</td><td>低度(1)</td><td>無視できる程度(0)</td></tr>
<tr><td>③ 影響評価（スコア）</td><td>中等度(2)</td><td>低度(1)</td></tr>
<tr><td>（スコア合計）</td><td>(4)</td><td>(2)</td></tr>
</table>

６．食品健康影響評価について

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する FOM に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

（１）評価対象 FOM が、動物用医薬品として牛に使用された結果とし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低度であると考えた。

（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・情報の収集が必要である。

Ⅶ．その他の考察

今回の評価結果においては、リスクの程度は低度としたが、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である。

＜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（Avian Pathogenic *Escherichia coli*）
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 Resisant Enterobacterales）
CREC	カルバペネム耐性大腸菌（Carbapenem Resistant *Escherichia coli*）
EHEC	腸管出血性大腸菌（Enterohemorrhagic *Escherichia coli*）
ExPEC	腸管外病原性大腸菌（Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*）
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（Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*）
MurA	Uridine diphosphate-*N*-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase
ST	Sequence Type
STEC	志賀毒素産生大腸菌（Shiga toxin-producing *Escherichia coli*）
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（Vancomycin Resistant Enterococci）
VTEC	ベロ毒素産生大腸菌（Verotoxin-producing *Escherichia coli*）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

<参照文献>

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康影響に関する評価指針. 2004.

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.

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. https://www.vm.nval.go.jp/.

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. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/.

5 Neuman M. Recent developments in the field of phosphonic acid antibiotics. J Antimicrob Chemother 1984. 14: 309-11.

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.

7 Falagas M E, Vouloumanou E K, Samonis G, and Vardakas K Z. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev 2016. 29: 321-47.

8 Silver L L. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med 2017. 7.

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する基本的な考え方について. 2013.

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.

11　WHO. WHO Medically Important Antimicrobials List 7th revision 2023. 2023.

12　FDA. Guidance for Industry #152 Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern. 2003.

13　FDA. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for Antimicrobial New Animal Drugs. 2020.

14　EMA. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2014.

15　EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union 2019.

16　ASTAG. Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.

17　ASTAG. Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and Animal Health in Australia. 2018.

18　Wangchinda W and Rattanaumpawan P. JMM Profile: Fosfomycin: a potential antibiotic for multi- and extensively resistant bacteria. J Med Microbiol 2022. 71.

19　Aghamali M, Sedighi M, Zahedi Bialvaei A, Mohammadzadeh N, Abbasian S, Ghafouri Z et al. Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance. J Med Microbiol 2019. 68: 11-25.

20　Luque-Sastre L, Arroyo C, Fox E M, McMahon B J, Bai L, Li F et al. Antimicrobial Resistance in *Listeria* Species. Microbiol Spectr 2018. 6.

21 Ruiz Ramos J and Salavert Lletí M. Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Rev Esp Quimioter 2019. 32 Suppl 1: 45-54.

22 Falagas M E, Athanasaki F, Voulgaris G L, Triarides N A, and Vardakas K Z. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. Int J Antimicrob Agents 2019. 53: 22-28.

23 Jiang S, Gilpin M E, Attia M, Ting Y L, and Berti P J. Lyme disease enolpyruvyl-UDP-GlcNAc synthase: fosfomycin-resistant MurA from *Borrelia burgdorferi*, a fosfomycin-sensitive mutant, and the catalytic role of the active site Asp. Biochemistry 2011. 50: 2205-12.

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. Fosfomycin に関する細菌学的研究 第 1 報. Jpn J Antibiot 1975. 28: 320-30.

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. 日本家畜臨床感染症研究会誌 2010. 5: 33-39.

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清型について. 山口獣医学雑誌 2019: 35-38.

27 Ueno Y, Suzuki K, Takamura Y, Hoshinoo K, Takamatsu D, and Katsuda K. Antimicrobial resistance and associated genetic background of *Histophilus somni* isolated from clinically affected and healthy cattle. Front Vet Sci 2022. 9: 1040266.

28 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al. Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef cattle. Jpn J Infect Dis 2012. 65: 117-21.

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.

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.

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耐性調査. 家畜感染症学会誌 2021. 10: 119-25.

32 八柳 潤, 今野 貴之, 樫尾 拓子, 髙橋 志保, 熊谷 優子, 和田 恵理子, 他. 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. 9:45-50.

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菌の薬剤耐性と耐性遺伝子. 日本獣医師会雑誌 2010. 63: 620-24.

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株の薬剤感受性. 獣医畜産新報 2009: 807-11.

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. 日本獣医師会雑誌 2016. 69: 101-06.

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,

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状解析. 日本食品微生物学会雑誌 2012. 29: 215-20.

37 Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N et al. Changes in antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. J Antimicrob Chemother 2007. 60: 1235-42.

38 Ido N, Kudo T, Sasaki K, Motokawa M, Iwabuchi K, Matsudate H et al. Molecular and Phenotypic Characteristics of *Salmonella enterica* Serovar 4,5,12:i:- Isolated from Cattle and Humans in Iwate Prefecture, Japan. J Vet Med Sci 2011. 73: 241-44.

39 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al. Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- as a monophasic variant of serovar Typhimurium. PLoS One 2014. 9: e104380.

40 Arai N, Sekizuka T, Tamamura-Andoh Y, Barco L, Hinenoya A, Yamasaki S et al. Identification of a Recently Dominant Sublineage in *Salmonella* 4,[5],12:i:- Sequence Type 34 Isolated From Food Animals in Japan. Front Microbiol 2021. 12: 690947.

41 Hasegawa M, Iwabuchi E, Yamamoto S, Esaki H, Kobayashi K, Ito M et al. Prevalence and characteristics of *Listeria monocytogenes* in bovine colostrum in Japan. J Food Prot 2013. 76: 248-55.

42 Srinivasan V, Nguyen L T, Headrick S I, Murinda S E, and Oliver S P. Antimicrobial resistance patterns of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 and O157:H7- from different origins. Microb Drug Resist 2007. 13: 44-51.

43 Mir R A, Brunelle B W, Alt D P, Arthur T M, and Kudva I T. Supershed *Escherichia coli* O157:H7 Has Potential for Increased Persistence on the Rectoanal Junction Squamous Epithelial Cells and Antibiotic Resistance. Int J Microbiol 2020. 2020: 2368154.

44 Ho P L, Chan J, Lo W U, Law P Y, Li Z, Lai E L et al. Dissemination of plasmid-mediated fosfomycin resistance *fosA3* among multidrug-resistant *Escherichia coli* from livestock and other animals. J Appl Microbiol 2013. 114: 695-702.

45 Castañeda-García A, Blázquez J, and Rodríguez-Rojas A. Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance. Antibiotics (Basel) 2013. 2: 217-36.

46 Díez-Aguilar M and Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. Rev Esp Quimioter 2019. 32 Suppl 1: 8-18.

47 Yang T Y, Lu P L, and Tseng S P. Update on fosfomycin-modified genes in *Enterobacteriaceae.* J Microbiol Immunol Infect 2019. 52: 9-21.

48 Zurfluh K, Treier A, Schmitt K, and Stephan R. Mobile fosfomycin resistance genes in Enterobacteriaceae-An increasing threat. Microbiologyopen 2020. 9: e1135.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

62 Scortti M, Han L, Alvarez S, Leclercq A, Moura A, Lecuit M et al. Epistatic control of intrinsic resistance by virulence genes in *Listeria*. PLoS Genet 2018. 14: e1007525.

63 Wilson A, Gray J, Chandry P S, and Fox E M. Phenotypic and Genotypic Analysis of Antimicrobial Resistance among *Listeria monocytogenes* Isolated from Australian Food Production Chains. Genes (Basel) 2018. 9.

64 Xin L, Xu X, Shi Q, Han R, Wang J, Guo Y et al. High Prevalence and Overexpression of Fosfomycin-Resistant Gene *fosX* in *Enterococcus faecium* From China. Front Microbiol 2022. 13: 900185.

65 Zhang X, Bi W, Chen L, Zhang Y, Fang R, Cao J et al. Molecular mechanisms and epidemiology of fosfomycin resistance in enterococci isolated from patients at a teaching hospital in China, 2013-2016. J Glob Antimicrob Resist 2020. 20: 191-96.

66 Zhang Y, Zhang J, Chang X, Qin S, Song Y, Tian J et al. Analysis of 90 *Listeria monocytogenes* contaminated in poultry and livestock meat through whole-genome sequencing. Food Res Int 2022. 159: 111641.

67 Truong-Bolduc Q C, Wang Y, and Hooper D C. Tet38 Efflux Pump Contributes to Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2018. 62.

68 Sharma A, Sharma R, Bhattacharyya T, Bhando T, and Pathania R. Fosfomycin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by efflux through a major facilitator superfamily (MFS) transporter-AbaF. J Antimicrob Chemother 2017. 72: 68-74.

69 Nagakubo S, Nishino K, Hirata T, and Yamaguchi A. The putative response regulator BaeR stimulates multidrug resistance of *Escherichia coli* via a novel multidrug exporter system, MdtABC. J Bacteriol 2002. 184: 4161-7.

70 Delmar J A, Su C C, and Yu E W. Bacterial multidrug efflux transporters. Annu Rev Biophys 2014. 43: 93-117.

71 Ito R, Mustapha M M, Tomich A D, Callaghan J D, McElheny C L, Mettus R T et al. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable to the Chromosomal fosA Gene. mBio 2017. 8.

72 Health N I o. NCBI Pathogen Detection. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/.

73 Thompson M K, Keithly M E, Harp J, Cook P D, Jagessar K L, Sulikowski G A et al. Structural and chemical aspects of resistance to the antibiotic fosfomycin conferred by FosB from *Bacillus cereus*. Biochemistry 2013. 52: 7350-62.

74 Cao M, Bernat B A, Wang Z, Armstrong R N, and Helmann J D. FosB, a cysteine-dependent fosfomycin resistance protein under the control of sigma(W), an extracytoplasmic-function sigma factor in *Bacillus subtilis*. J Bacteriol 2001. 183: 2380-3.

75 Aiezza N, Antonelli A, Coppi M, Di Pilato V, Giani T, and Rossolini G M.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

88 Xu S, Fu Z, Zhou Y, Liu Y, Xu X, and Wang M. Mutations of the Transporter Proteins GlpT and UhpT Confer Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. Front Microbiol 2017. 8: 914.

89 Chen T, Zhao L, Liu Y, Wang Y, Jian Y, Zhao N et al. Mechanisms of high-level fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus* epidemic lineage ST5. J Antimicrob Chemother 2022. 77: 2816-26.

90 Castañeda-García A, Rodríguez-Rojas A, Guelfo J R, and Blázquez J. The glycerol-3-phosphate permease GlpT is the only fosfomycin transporter in *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol 2009. 191: 6968-74.

91 Island M D and Kadner R J. Interplay between the membrane-associated UhpB and UhpC regulatory proteins. J Bacteriol 1993. 175: 5028-34.

92 Cattoir V, Pourbaix A, Magnan M, Chau F, de Lastours V, Felden B et al. Novel Chromosomal Mutations Responsible for Fosfomycin Resistance in *Escherichia coli*. Front Microbiol 2020. 11: 575031.

93 Park J Y, Kim J W, Moon B Y, Lee J, Fortin Y J, Austin F W et al. Characterization of a novel two-component regulatory system, HptRS, the regulator for the hexose phosphate transport system in *Staphylococcus aureus*. Infect Immun 2015. 83: 1620-8.

94 Tsuruoka T, Miyata A, and Yamada Y. Two kinds of mutants defective in multiple carbohydrate utilization isolated from in vitro fosfomycin-resistant strains of *Escherichia coli* K--12. J Antibiot (Tokyo) 1978. 31: 192-201.

95 Nilsson A I, Berg O G, Aspevall O, Kahlmeter G, and Andersson D I. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2003. 47: 2850-8.

96 Guo Y, Tomich A D, McElheny C L, Cooper V S, Tait-Kamradt A, Wang M et al. High-Level Fosfomycin Resistance in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. Emerg Infect Dis 2017. 23: 1902-04.

97 Xin L, Hu Z, Han R, Xu X, Wang C, Li D et al. Asp50Glu mutation in MurA results in fosfomycin resistance in *Enterococcus faecium*. J Glob Antimicrob Resist 2022. 30: 50-55.

98 Jing Y, Yin Z, Wang P, Guan J, Chen F, Wang L et al. A Genomic and Bioinformatics View of the Classification and Evolution of *Morganella* Species and Their Chromosomal Accessory Genetic Elements Harboring Antimicrobial Resistance Genes. Microbiol Spectr 2022. 10: e0265021.

99 Lei C W, Chen Y P, Kang Z Z, Kong L H, and Wang H N. Characterization of a Novel SXT/R391 Integrative and Conjugative Element Carrying *cfr, bla*(CTX-M-65), *fosA3*, and aac(6')-Ib-cr in *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother 2018. 62.

100 Lei C W, Yao T G, Yan J, Li B Y, Wang X C, Zhang Y et al. Identification of Proteus genomic island 2 variants in two clonal *Proteus mirabilis* isolates with

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

110 Liu B T, Song F J, Zou M, Hao Z H, and Shan H. Emergence of Colistin Resistance Gene *mcr*-1 in Cronobacter sakazakii Producing NDM-9 and in *Escherichia coli* from the Same Animal. Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.

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

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

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

Enterobacterales. Antimicrob Agents Chemother 2022. 66: e0144621.

114 Yatsuyanagi J, Saito S, Konno T, Harata S, Suzuki N, and Amano K. The ORF1 gene located on the class-1-integron-associated gene cassette actually represents a novel fosfomycin resistance determinant. Antimicrob Agents Chemother 2005. 49: 2573.

115 Kieffer N, Poirel L, Descombes M C, and Nordmann P. Characterization of FosL1, a Plasmid-Encoded Fosfomycin Resistance Protein Identified in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2020. 64.

116 Pelegrino K d O, Campos J C, Sampaio S C, Lezirovitz K, Seco B M, Pereira M d O et al. fosI Is a New Integron-Associated Gene Cassette Encoding Reduced Susceptibility to Fosfomycin. Antimicrob Agents Chemother 2016. 60: 686-8.

117 Kitanaka H, Wachino J, Jin W, Yokoyama S, Sasano M A, Hori M et al. Novel integron-mediated fosfomycin resistance gene *fosK*. Antimicrob Agents Chemother 2014. 58: 4978-9.

118 Kieffer N, Poirel L, Mueller L, Mancini S, and Nordmann P. ISEcp1-Mediated Transposition Leads to Fosfomycin and Broad-Spectrum Cephalosporin Resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2020. 64.

119 Liapis E, Bour M, Triponney P, Jové T, Zahar J R, Valot B et al. Identification of Diverse Integron and Plasmid Structures Carrying a Novel Carbapenemase Among *Pseudomonas* Species. Front Microbiol 2019. 10: 404.

120 Wang Y, Yao H, Deng F, Liu D, Zhang Y, and Shen Z. Identification of a novel *fosXCC* gene conferring fosfomycin resistance in *Campylobacter*. J Antimicrob Chemother 2015. 70: 1261-3.

121 Chen Y, Ji S, Sun L, Wang H, Zhu F, Chen M et al. The novel fosfomycin resistance gene *fosY* is present on a genomic island in CC1 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Microbes Infect 2022. 11: 1166-73.

122 Norizuki C, Kawamura K, Wachino J I, Suzuki M, Nagano N, Kondo T et al. Detection of *Escherichia coli* Producing CTX-M-1-Group Extended-Spectrum β-Lactamases from Pigs in Aichi Prefecture, Japan, between 2015 and 2016. Jpn J Infect Dis 2018. 71: 33-38.

123 Ho P L, Chan J, Lo W U, Law P Y, and Chow K H. Plasmid-mediated fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolated from pig. Vet Microbiol 2013. 162: 964-67.

124 Hou J, Yang X, Zeng Z, Lv L, Yang T, Lin D et al. Detection of the plasmid-encoded fosfomycin resistance gene *fosA3* in *Escherichia coli* of food-animal origin. J Antimicrob Chemother 2013. 68: 766-70.

125 Yang X, Liu W, Liu Y, Wang J, Lv L, Chen X et al. F33: A-: B-, IncHI2/ST3, and IncI1/ST71 plasmids drive the dissemination of *fosA3* and *bla* CTX-M-55/-14/-65 in *Escherichia coli* from chickens in China. Front Microbiol 2014. 5: 688.

126 Yang Q E, Walsh T R, Liu B T, Zou M T, Deng H, Fang L X et al. Complete

Sequence of the FII Plasmid p42-2, Carrying blaCTX-M-55, oqxAB, fosA3, and floR from *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2016. 60: 4336-8.

127 Tseng S P, Wang S F, Kuo C Y, Huang J W, Hung W C, Ke G M et al. Characterization of Fosfomycin Resistant Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates from Human and Pig in Taiwan. PLoS One 2015. 10: e0135864.

128 He D, Liu L, Guo B, Wu S, Chen X, Wang J et al. Chromosomal location of the *fosA3* and *bla*(CTX-M) genes in Proteus mirabilis and clonal spread of *Escherichia coli* ST117 carrying *fosA3*-positive IncHI2/ST3 or F2:A-:B- plasmids in a chicken farm. Int J Antimicrob Agents 2017. 49: 443-48.

129 Jiang W, Men S, Kong L, Ma S, Yang Y, Wang Y et al. Prevalence of Plasmid-Mediated Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* Among CTX-M-Producing *Escherichia coli* Isolates from Chickens in China. Foodborne Pathog Dis 2017. 14: 210-18.

130 Lin D, Xie M, Li R, Chen K, Chan E W, and Chen S. IncFII Conjugative Plasmid-Mediated Transmission of blaNDM-1 Elements among Animal-Borne *Escherichia coli* Strains. Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.

131 Wang X M, Dong Z, Schwarz S, Zhu Y, Hua X, Zhang Y et al. Plasmids of Diverse Inc Groups Disseminate the Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* among *Escherichia coli* Isolates from Pigs, Chickens, and Dairy Cows in Northeast China. Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.

132 Wang J, Zeng Z L, Huang X Y, Ma Z B, Guo Z W, Lv L C et al. Evolution and Comparative Genomics of F33:A-:B- Plasmids Carrying *bla*(CTX-M-55) or *bla*(CTX-M-65) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Animals, Food Products, and Humans in China. mSphere 2018. 3.

133 Wang D, Fang L X, Jiang Y W, Wu D S, Jiang Q, Sun R Y et al. Comparison of the prevalence and molecular characteristics of *fosA3* and *fosA7* among *Salmonella* isolates from food animals in China. J Antimicrob Chemother 2022. 77: 1286-95.

134 He W Y, Zhang X X, Gao G L, Gao M Y, Zhong F G, Lv L C et al. Clonal spread of *Escherichia coli* O101: H9-ST10 and O101: H9-ST167 strains carrying *fosA3* and *bla* (CTX-M-14) among diarrheal calves in a Chinese farm, with Australian Chroicocephalus as the possible origin of *E. coli* O101: H9-ST10. Zool Res 2021. 42: 461-68.

135 Pan Y, Hu B, Bai X, Yang X, Cao L, Liu Q et al. Antimicrobial Resistance of Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Isolated from Humans and Domestic Animals. Antibiotics (Basel) 2021. 10.

136 Zhao Q Y, Zhu J H, Cai R M, Zheng X R, Zhang L J, Chang M X et al. IS26 Is Responsible for the Evolution and Transmission of *bla*(NDM)-Harboring Plasmids in *Escherichia coli* of Poultry Origin in China. mSystems 2021. 6: e0064621.

137 Zou M, Ma P P, Liu W S, Liang X, Li X Y, Li Y Z et al. Prevalence and Antibiotic Resistance Characteristics of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* among

Healthy Chickens from Farms and Live Poultry Markets in China. Animals (Basel) 2021. 11.

138 Sadek M, Ortiz de la Rosa J M, Ramadan M, Nordmann P, and Poirel L. Molecular characterization of extended-spectrum ß-lactamase producers, carbapenemase producers, polymyxin-resistant, and fosfomycin-resistant Enterobacterales among pigs from Egypt. J Glob Antimicrob Resist 2022. 30: 81-87.

139 Cunha M P, Lincopan N, Cerdeira L, Esposito F, Dropa M, Franco L S et al. Coexistence of CTX-M-2, CTX-M-55, CMY-2, FosA3, and QnrB19 in Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* from Poultry in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2017. 61.

140 Menck-Costa M F, Baptista A A S, Gazal L E S, Justino L, Sanches M S, de Souza M et al. High-Frequency Detection of *fosA3* and *bla* (CTX-M-55) Genes in *Escherichia coli* From Longitudinal Monitoring in Broiler Chicken Farms. Front Microbiol 2022. 13: 846116.

141 Fang L X, Jiang Q, Deng G H, He B, Sun R Y, Zhang J F et al. Diverse and Flexible Transmission of fosA3 Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance Regions in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Indiana Isolates. Antimicrob Agents Chemother 2020. 64.

142 Tang B, Elbediwi M, Nambiar R B, Yang H, Lin J, and Yue M. Genomic Characterization of Antimicrobial-Resistant *Salmonella enterica* in Duck, Chicken, and Pig Farms and Retail Markets in Eastern China. Microbiol Spectr 2022. 10: e0125722.

143 Tan W, Lu Y, Zhu Z, Xu Z, Zhang Y, Huang Q et al. Cotransfer of resistance to cephalosporins, colistin, and fosfomycin mediated by an IncHI2/pSH16G4928-like plasmid in ESBL-producing monophasic *Salmonella* Typhimurium strains of pig origin. J Appl Microbiol 2023. 134.

144 Soliman A M, Ramadan H, Zarad H, Sugawara Y, Yu L, Sugai M et al. Coproduction of Tet(X7) Conferring High-Level Tigecycline Resistance, Fosfomycin FosA4, and Colistin Mcr-1.1 in *Escherichia coli* Strains from Chickens in Egypt. Antimicrob Agents Chemother 2021. 65.

145 Tartor Y H, Abd El-Aziz N K, Gharieb R M A, El Damaty H M, Enany S, Soliman E A et al. Whole-Genome Sequencing of Gram-Negative Bacteria Isolated From Bovine Mastitis and Raw Milk: The First Emergence of Colistin mcr-10 and Fosfomycin fosA5 Resistance Genes in *Klebsiella pneumoniae* in Middle East. Front Microbiol 2021. 12: 770813.

146 Huang Y, Lin Q, Zhou Q, Lv L, Wan M, Gao X et al. Identification of fosA10, a Novel Plasmid-Mediated Fosfomycin Resistance Gene of *Klebsiella pneumoniae* Origin, in *Escherichia coli*. Infect Drug Resist 2020. 13: 1273-79.

147 Etienne J, Gerbaud G, Fleurette J, and Courvalin P. Characterization of staphylococcal plasmids hybridizing with the fosfomycin resistance gene *fosB*. FEMS

Microbiol Lett 1991. 68: 119-22.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

160 Hayashi W, Ohsaki Y, Taniguchi Y, Koide S, Kawamura K, Suzuki M et al. High prevalence of *bla*(CTX-M-14) among genetically diverse *Escherichia coli* recovered from retail raw chicken meat portions in Japan. Int J Food Microbiol 2018. 284: 98-104.

161 Lupo A, Saras E, Madec J Y, and Haenni M. Emergence of *bla*CTX-M-55 associated with *fosA*, *rmtB* and *mcr* gene variants in *Escherichia coli* from various animal species in France. J Antimicrob Chemother 2018. 73: 867-72.

162 Liu X, Li R, Dong N, Ye L, Chan E W, and Chen S. Complete Genetic Analysis of Plasmids Carried by Two Nonclonal *bla*(NDM-5)- and *mcr*-1-Bearing *Escherichia coli* Strains: Insight into Plasmid Transmission among Foodborne Bacteria. Microbiol Spectr 2021. 9: e0021721.

163 Ramadan H, Soliman A M, Hiott L M, Elbediwi M, Woodley T A, Chattaway M A et al. Emergence of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Producing CTX-M, MCR-1, and FosA in Retail Food From Egypt. Front Cell Infect Microbiol 2021. 11: 681588.

164 Zhao W, Li W, Du X D, and Yao H. Hybrid IncFIA/FIB/FIC(FII) plasmid co-carrying *bla*(NDM-5) and *fosA3* from an *Escherichia coli* ST117 strain of retail chicken. Int J Food Microbiol 2022. 382: 109914.

165 Zhang L J, Gu X X, Zhang J, Yang L, Lu Y W, Fang L X et al. Characterization of a *fosA3* Carrying IncC-IncN Plasmid From a Multidrug-Resistant ST17 *Salmonella* Indiana Isolate. Front Microbiol 2020. 11: 1582.

166 Sadek M, Ortiz de la Rosa J M, Abdelfattah Maky M, Korashe Dandrawy M, Nordmann P, and Poirel L. Genomic Features of MCR-1 and Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacterales from Retail Raw Chicken in Egypt. Microorganisms 2021. 9.

167 Nishino K, Nikaido E, and Yamaguchi A. Regulation of multidrug efflux systems involved in multidrug and metal resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. J Bacteriol 2007. 189: 9066-75.

168 Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino J, and Arakawa Y. First detection of fosfomycin resistance gene *fosA3* in CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates from healthy individuals in Japan. Microb Drug Resist 2013. 19: 477-82.

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物質の重要度のランク付けについて. 2006.

170 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023~~19~~ 2023~~19~~.

171 Gullberg E, Albrecht L M, Karlsson C, Sandegren L, and Andersson D I. Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. mBio 2014. 5: e01918-14.

172 Liu Y, Cheng Y, Yang H, Hu L, Cheng J, Ye Y et al. Characterization of Extended-Spectrum β-Lactamase Genes of *Shigella flexneri* Isolates With

Fosfomycin Resistance From Patients in China. Ann Lab Med 2017. 37: 415-19.

173 Yao H, Wu D, Lei L, Shen Z, Wang Y, and Liao K. The detection of fosfomycin resistance genes in *Enterobacteriaceae* from pets and their owners. Vet Microbiol 2016. 193: 67-71.

174 Riesen A and Perreten V. *Staphylococcus rostri* sp. nov., a haemolytic bacterium isolated from the noses of healthy pigs. Int J Syst Evol Microbiol 2010. 60: 2042-47.

175 Wuytack A, De Visscher A, Piepers S, Boyen F, Haesebrouck F, and De Vliegher S. Non-*aureus* staphylococci in fecal samples of dairy cows: First report and phenotypic and genotypic characterization. J Dairy Sci 2019. 102: 9345-59.

176 Lee G Y, Kim G B, and Yang S J. Co-occurrence of cfr-mediated linezolid-resistance in ST398 LA-MRSA and non-*aureus* staphylococci isolated from a pig farm. Vet Microbiol 2022. 266: 109336.

177 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al. Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- as a monophasic variant of serovar Typhimurium. PLoS One 2014. 9: e104380.

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.

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.

180 Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K et al. Antibiotic resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals in Japan. J Food Prot 2012. 75: 1774-82.

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: 211-17.

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 2022. 2023.

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 年度食品安全確保総合調査）2007.

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 年度食品安全確保総合調査）2008.

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 年度食品安全確保総合調査）2009.

186 農林水産省. EU の新たな動物用医薬品規則への対応. 2023. https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu_amr.html

187 Bergogne-Berezin, E. Fosfomycin and Derivatives. P.972-982. Antimicrobial Agents. Ed. Andre Briskier. 2005.ASM Press.

188 Wang J, Zeng ZL, Huang XY, Ma ZB, Guo ZW, Lv LC, Xia YB, Zeng L, Song QH, Liu JH. Evolution and Comparative Genomics of F33:A-:B- Plasmids Carrying *bla*CTX-M-55 or *bla*CTX-M-65 in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Isolated from Animals, Food Products, and Humans in China. mSphere. 2018 Jul 18;3(4):e00137-18. doi: 10.1128/mSphere.00137-18. PMID: 30021873; PMCID: PMC6052338.

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価及びヒトへの伝播に関する研究. 2022.

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析に関する研究 2022.

191 WHO. WHO Model List of Essential Medicines 23rd list 2023.

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. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64(5):742-9.

193 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報. 2019;40(2):17-32. https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/iasr/40/468.pdf

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. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト第 3 版. 日本化学療法学会, 2020.

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モニタリング結果（令和 6 年 3 月）（非公表）

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.

197 Chen X, Zhang W, Yin J, Zhang N, Geng S, Zhou X et al.: *Escherichia coli* isolates from sick chickens in China: changes in antimicrobial resistance between 1993 and 2013. Vet J 2014; 202: 112-5

198 Zhang X, Ma M, Cheng Y, Huang Y, Tan Y, Yang Y et al.: Spread and Molecular Characteristics of *Enterobacteriaceae* Carrying *fosA*-Like Genes from Farms in China. Microbiol Spectr 2022; 10: e0054522

199 Srinivasan V, Gillespie B E, Lewis M J, Nguyen L T, Headrick S I, Schukken Y H et al.: Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from dairy cows with mastitis. Vet Microbiol 2007; 124: 319-28

200 Ghatak S, Singha A, Sen A, Guha C, Ahuja A, Bhattacharjee U et al.: Detection of New Delhi metallo-beta-lactamase and extended-spectrum beta-lactamase genes in *Escherichia coli* isolated from mastitic milk samples. Transbound Emerg Dis 2013; 60: 385-9

201 Braun S D, Ahmed M F, El-Adawy H, Hotzel H, Engelmann I, Weiß D et al.: Surveillance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Dairy Cattle Farms in the Nile Delta, Egypt. Front Microbiol 2016; 7: 1020

202 Purkait D, Ahuja A, Bhattacharjee U, Singha A, Rhetso K, Dey T K et al.: Molecular Characterization and Computational Modelling of New Delhi Metallo-ß-Lactamase-5 from an *Escherichia coli* Isolate (KOEC3) of Bovine Origin. Indian J Microbiol 2016; 56: 182-89

203 Yaici L, Haenni M, Saras E, Boudehouche W, Touati A, and Madec J Y: *bla*$_{NDM-5}$-carrying IncX3 plasmid in *Escherichia coli* ST1284 isolated from raw milk collected in a dairy farm in Algeria. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2671-2

204 He T, Wei R, Zhang L, Sun L, Pang M, Wang R et al.: Characterization of NDM-5-positive extensively resistant *Escherichia coli* isolates from dairy cows. Vet Microbiol 2017; 207: 153-58

205 Murugan M S, Sinha D K, Vinodh Kumar O R, Yadav A K, Pruthvishree B S, Vadhana P et al.: Epidemiology of carbapenem-resistant *Escherichia coli* and first report of *bla*$_{VIM}$ carbapenemases gene in calves from India. Epidemiol Infect 2019; 147: e159

206 Tshitshi L, Manganyi M C, Montso P K, Mbewe M, and Ateba C N: Extended Spectrum Beta-Lactamase-Resistant Determinants among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae from Beef Cattle in the North West Province, South Africa: A Critical Assessment of Their Possible Public Health Implications. Antibiotics (Basel) 2020; 9

207 Carfora V, Diaconu E L, Ianzano A, Di Matteo P, Amoruso R, Dell'Aira E et al.: The hazard of carbapenemase (OXA-181)-producing *Escherichia coli* spreading in pig and veal calf holdings in Italy in the genomics era: Risk of spill over and spill back between humans and animals. Front Microbiol 2022; 13: 1016895

208 Eldesoukey I E, Elmonir W, Alouffi A, Beleta E I M, Kelany M A, Elnahriry S S et al.: Multidrug-Resistant Enteropathogenic *Escherichia coli* Isolated from Diarrhoeic Calves, Milk, and Workers in Dairy Farms: A Potential Public Health Risk. Antibiotics (Basel) 2022; 11

209 Tello M, Oporto B, Lavín J L, Ocejo M, and Hurtado A: Characterization of a carbapenem-resistant *Escherichia coli* from dairy cattle harbouring *bla*$_{NDM-1}$ in an IncC plasmid. J Antimicrob Chemother 2022; 77: 843-45

210 Ben Haj Yahia A, Tayh G, Landolsi S, Maamar E, Galai N, Landoulsi Z et al.: First Report of OXA-48 and IMP Genes Among Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates from Diarrheic Calves in Tunisia. Microb Drug Resist 2023; 29: 150-62

211 Jin W-j, Zheng Z-m, Wang Q-q, Qin A-j, Shao H-x, and Qian K: Fosfomycin Resistance in Avian Pathogenic *Escherichia coli* Isolates. J Integ Agricult 2012; 11: 2051-57

212 Gambi L, Crippa C, Lucchi A, De Cesare A, Parisi A, Manfreda G et al.: Research note: The resistome of commensal *Escherichia coli* isolated from broiler carcasses "produced without the use of antibiotics". Poult Sci 2022; 101: 101770

213 Salaheen S, Kim S W, Springer H R, Hovingh E P, Van Kessel J A S, and Haley B J: Genomic diversity of antimicrobial-resistant and Shiga toxin gene-harboring non-O157 *Escherichia coli* from dairy calves. J Glob Antimicrob Resist 2023

214 Karageorgopoulos D E, Wang R, Yu X H, and Falagas M E: Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 255-68

215 Pan A J, Mei Q, Ye Y, Li H R, Liu B, and Li J B: Validation of the mutant

selection window hypothesis with fosfomycin against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: an in vitro and in vivo comparative study. J Antibiot (Tokyo) 2017; 70: 166-73

216 Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R et al.: CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 712-7

217 Ohkoshi Y, Sato T, Suzuki Y, Yamamoto S, Shiraishi T, Ogasawara N et al.: Mechanism of Reduced Susceptibility to Fosfomycin in *Escherichia coli* Clinical Isolates. Biomed Res Int 2017; 2017: 5470241

218 Li Y, Zheng B, Li Y, Zhu S, Xue F, and Liu J: Antimicrobial Susceptibility and Molecular Mechanisms of Fosfomycin Resistance in Clinical *Escherichia coli* Isolates in Mainland China. PLoS One 2015; 10: e0135269

219 Sorlozano-Puerto A, Lopez-Machado I, Albertuz-Crespo M, Martinez-Gonzalez L J, and Gutierrez-Fernandez J: Characterization of Fosfomycin and Nitrofurantoin Resistance Mechanisms in *Escherichia coli* Isolated in Clinical Urine Samples. Antibiotics (Basel) 2020; 9

220 Horii T, Kimura T, Sato K, Shibayama K, and Ohta M: Emergence of fosfomycin-resistant isolates of Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* O26. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 789-93

221 Marchese A, Gualco L, Debbia E A, Schito G C, and Schito A M: In vitro activity of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. Int J Antimicrob Agents 2003; 22 Suppl 2: 53-9

222 笠井 隆夫, 鶴岡 勉: *Escherichia coli* より分離された Fosfomycin 耐性株の病原性. Jpn J Antibiot 1999; 52: 34-40

223 Pourbaix A, Guérin F, Lastours V, Chau F, Auzou M, Boulley E et al.: Biological cost of fosfomycin resistance in *Escherichia coli* in a murine model of urinary tract infection. Int J Med Microbiol 2017; 307: 452-59

224 Martín-Gutiérrez G, Docobo-Pérez F, Rodriguez-Beltrán J, Rodríguez-Martínez J M, Aznar J, Pascual A et al.: Urinary Tract Conditions Affect Fosfomycin Activity against *Escherichia coli* Strains Harboring Chromosomal Mutations Involved in Fosfomycin Uptake. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62

225 農林水産省. 食糧需給表（2011～2020）

226 食品安全委員会. 家畜に使用するスルフォンアミド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2021

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

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誌 2000; 17: 87-111

229 Persad A K and LeJeune J T: Animal Reservoirs of Shiga Toxin-Producing

Escherichia coli. Microbiol Spectr 2014; 2: Ehec-0027-2014

230 Gareis M, Pichner R, Brey N, and Steinruck H: Shedding of verotoxigenic *E. coli* by healthy staff of a food producing company. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2000; 43: 781-87

231 Staples M, Graham R M, Doyle C J, Smith H V, and Jennison A V: Prolonged and mixed non-O157 *Escherichia coli* infection in an Australian household. Clin Microbiol Infect 2012; 18: E140-3

232 Pennington H: *Escherichia coli* O157. Lancet 2010; 376: 1428-35

233 Morita-Ishihara T, Iyoda S, Iguchi A, and Ohnishi M: Secondary Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Japan, 2010-2012. Emerg Infect Dis 2016; 22: 2181-84

234 Manges A R and Johnson J R: Reservoirs of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. Microbiol Spectr 2015; 3

235 Wasiński B: Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* - threat connected with food-borne infections. Ann Agric Environ Med 2019; 26: 532-37

236 Xia X, Meng J, Zhao S, Bodeis-Jones S, Gaines S A, Ayers S L et al.: Identification and antimicrobial resistance of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* from retail meats. J Food Prot 2011; 74: 38-44

237 Schmidt J W, Agga G E, Bosilevac J M, Brichta-Harhay D M, Shackelford S D, Wang R et al.: Occurrence of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* in the Beef Cattle Production and Processing Continuum. Appl Environ Microbiol 2015; 81: 713-25

238 Ramchandani M, Manges A R, DebRoy C, Smith S P, Johnson J R, and Riley L W: Possible animal origin of human-associated, multidrug-resistant, uropathogenic *Escherichia coli*. Clin Infect Dis 2005; 40: 251-7

239 Santo E, Rodolpho D, and Marin J M: Presence of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in butcheries in Taquaritinga, SP, Brazil. Braz J Microbiol 2007; 38

240 Guzman-Hernandez R, Contreras-Rodriguez A, Hernandez-Velez R, Perez-Martinez I, Lopez-Merino A, Zaidi M B et al.: Mexican unpasteurised fresh cheeses are contaminated with *Salmonella* spp., non-O157 Shiga toxin producing *Escherichia coli* and potential uropathogenic E. coli strains: A public health risk. Int J Food Microbiol 2016; 237: 10-16

241 Ombarak R A, Hinenoya A, Awasthi S P, Iguchi A, Shima A, Elbagory A M et al.: Prevalence and pathogenic potential of *Escherichia coli* isolates from raw milk and raw milk cheese in Egypt. Int J Food Microbiol 2016; 221: 69-76

242 Ribeiro L F, Barbosa M M, Pinto Fde R, Maluta R P, Oliveira M C, de Souza V et al.: Antimicrobial Resistance and Virulence Factors of *Escherichia coli* in Cheese Made from Unpasteurized Milk in Three Cities in Brazil. Foodborne Pathog Dis 2016; 13: 469-76

243 de Campos A, Puño-Sarmiento J J, Medeiros L P, Gazal L E S, Maluta R P,

Navarro A et al.: Virulence Genes and Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* from Cheese Made from Unpasteurized Milk in Brazil. Foodborne Pathog Dis 2018; 15: 94-100

244 Haley B J, Kim S W, Salaheen S, Hovingh E, and Van Kessel J A S: Virulome and genome analyses identify associations between antimicrobial resistance genes and virulence factors in highly drug-resistant *Escherichia coli* isolated from veal calves. PLoS One 2022; 17: e0265445

245 Salaheen S, Kim S W, Springer H R, Hovingh E P, Van Kessel J A S, and Haley B J: Characterization of Antimicrobial Resistance Genes and Virulence Factors in the Genomes of *Escherichia coli* ST69 Isolates from Preweaned Dairy Calves and Their Phylogenetic Relationship with Poultry and Human Clinical Strains. Microb Drug Resist 2023; 29: 249-55

246 Yamamoto N, Asada R, Kawahara R, Hagiya H, Akeda Y, Shanmugakani R K et al.: Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan. J Hosp Infect 2017; 97: 212-17

247 Li Y, Ma L, Ding X, and Zhang R: Fecal carriage and genetic characteristics of carbapenem-resistant enterobacterales among adults from four provinces of China. Front Epidemiol 2023; 3: 1304324

248 Zhang Q, Lv L, Huang X, Huang Y, Zhuang Z, Lu J et al.: Rapid Increase in Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Retail Meat Driven by the Spread of the *bla*$_{\mathrm{NDM-5}}$-Carrying IncX3 Plasmid in China from 2016 to 2018. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63

249 Sugawara Y, Hagiya H, Akeda Y, Aye M M, Myo Win H P, Sakamoto N et al.: Dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* harbouring *bla*$_{\mathrm{NDM}}$ or *bla*$_{\mathrm{IMI}}$ in local market foods of Yangon, Myanmar. Sci Rep 2019; 9: 14455

250 Ten Doesschate T, Abbott I J, Willems R J L, Top J, Rogers M R C, Bonten M M et al.: In vivo acquisition of fosfomycin resistance in *Escherichia coli* by *fosA* transmission from commensal flora. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 3630-32

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等）

252 河村成彦, 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.

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 12 日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）.

254 厚生労働省. 食品衛生法の改正について.

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.

256 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について. 2012.

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 年厚生省令第 52 号）.

https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=326M50000100052

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）．

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. 日本獣医師会雑誌 1994; 47: 288-92

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生性大腸菌分離. 日本獣医師会雑誌 1997; 50: 663-66

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剤耐性菌に関する食品健康影響評価（第 3 版） 2022.

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

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

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

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: 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，*Campylobacter jejuni*, *Escherichia* coli, *Salmonella* および L*isteria monocytogenes* 検出状況. 日本食品微生物学会雑誌 2015; 32: 209-14

266　Xedzro C, Kimura T, Shimamoto T, Ahmed A M, and Shimamoto T: Comparative molecular profiling of antimicrobial resistance and phylogenetic characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from meat sources in 2009 and 2021 in Japan. Int J Food Microbiol 2023; 391-393: 110146

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（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

268　Sami Fujihara, Kentaro Arikawa, Tstsu Aota, Hiroshi Tanaka, Hiromi Nakamura, Takayuki Wada et al.: Prevalence and Properties of Diarrheagenic *Escherichia coli* among Healthy Individuals in Osaka City, Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 2009; 62,318-323

269　Lili Wang, Shaobo Zhang, Dongming Zheng, Sami Fujihara, Akiyo Wakabayashi, Kazuyuki Okahata et al.: Prevalence of Diarrheagenic Escherichia coli in Foods and Fecal Specimens Obtained from Cattle, Pigs, Chickens, Asymptomatic Carriers, and Patients in Osaka and Hyogo, Japan. Jpn. J. Infect. Dis.2017; 70:464-469

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

271　小川 博美: 腸管出血性大腸菌の生態とその制御ー動物における分布と食品・各種環境下での消長ー.広島県保健環境センター研究報告 2003; 11: 1-20

272　Braun S D, Ahmed M F, El-Adawy H, Hotzel H, Engelmann I, Weiß D et al.: Surveillance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Dairy Cattle Farms in the Nile Delta, Egypt. Front Microbiol 2016; 7: 1020

273 Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated with hemorrhagic colitis. Appl Environ Microbiol. 1984;48(4):855–6.

274 Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JTM, Beumer RR, de Boer E. Occurrence and Survival of Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 in Meats Obtained from Retail Outlets in The Netherlands. Journal of Food Protection.1999;62(10):1115-22.

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℃に冷凍保存した際の腸管出血性大腸菌 O157：H7 の挙動. 日本食品保蔵科学会誌. 2000;26(3):131–7.

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. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. 食品衛生研究. 2002;52(7):73–80.

277 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山眞人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌 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.

278 George DB, Manges AR. A systematic review of outbreak and non-outbreak studies of extraintestinal pathogenic Escherichia coli causing community-acquired infections. Epidemiol Infect. 2010 Dec;138(12):1679-90.

279 Phillips I, et al. Epidemic multiresistant *Escherichia coli* infection in West Lambeth Health District. Lancet. 1988. 1:1038-1041.

280 Amee R. Manges, et al. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. New England Journal of Medicine. 2001. 345:1007-1013.

281 Ramchandani M, Manges AR, et al. Possible animal origin of human-associated, multidrug-resistant, uropathogenic *Escherichia coli*. Clin Infect Dis. 2005 Jan 15;40(2):251-7.

282 Xia X, et al. Identification and antimicrobial resistance of extraintestinal pathogenic Escherichia coli from retail meats. J Food Prot. 2011 Jan;74(1):38-44.

283 Manges AR, Smith SP, Lau BJ, Nuval CJ, Eisenberg JN, Dietrich PS, Riley LW. Retail meat consumption and the acquisition of antimicrobial resistant Escherichia coli causing urinary tract infections: a case-control study. Foodborne Pathog Dis. 2007 Winter;4(4):419-31.

284 Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. The Lancet Infectious Disease. 2001 Sep;1(2):101-14.

285 Andremont A. 2005. Antibiotic treatment and the intestinal ecosystem. Antimicrobial Agents. ed. Andre Bryskier. ASM press.

286 Wasiński B. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* threat connected with food-borne infections. Ann Agric Environ Med. 2019;26(4):532-537

287 厚生労働省. 腸管出血性大腸菌 Q&A. 2021.

288 寺島 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

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)感染症治療の手引き（改訂版）. 1997. https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/0908/h0821-1.html

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_iryou/shokuhin/syokuchu/

04.html#j4-2

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

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

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.

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.

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: 1753-4.

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

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

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

299 Johnson J R. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. Clin Microbiol Rev 1991. 4: 80-128

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

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

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).

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%

BC%89/%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-uti-%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81.

304 Nicolas-Chanoine M H, Bertrand X, and Madec J Y: *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 543-74

305 Galindo-Méndez M, Navarrete-Salazar H, Baltazar-Jiménez F, Muñoz-de la Paz E, Sánchez-Mawcinitt M F, Gómez-Pardo A et al.: Emergence of Fosfomycin Resistance by Plasmid-Mediated fos Genes in Uropathogenic ESBL-Producing *E. coli* Isolates in Mexico. Antibiotics (Basel) 2022; 11

306 Pitout, J. D., DeVinney, R. Escherichia coli ST131: a multidrug-resistant clone primed for global domination. F1000Res 2017; 6: 195

307 Matsumura Y, Pitout J D, Gomi R, Matsuda T, Noguchi T, Yamamoto M et al. Global Escherichia coli Sequence Type 131 Clade with bla(CTX-M-27) Gene. Emerg Infect Dis 2016. 22: 1900-07

308 Matsumura Y, Noguchi T, Tanaka M, Kanahashi T, Yamamoto M, Nagao M et al.: Population structure of Japanese extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* and its relationship with antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1040-49

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る薬剤耐性菌. 2024

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出状況 2021 年. https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/12397-cre-231213.html (2024-4-22 accessed)

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 Enterobacterales）病原体サーベイランス 2022 年. 病原微生物検出情報 2024;45(7):23 - 24

312 国立感染症研究所. 発生動向調査年別一覧（五類）.

313 Abe R, Akeda Y, Sugawara Y, Takeuchi D, Matsumoto Y, Motooka D et al.: Characterization of the Plasmidome Encoding Carbapenemase and Mechanisms for Dissemination of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. mSystems 2020; 5

314 Tamma P D, Goodman K E, Harris A D, Tekle T, Roberts A, Taiwo A et al.: Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. Clin Infect Dis 2017; 64: 257-64

315 Oka K, Matsumoto A, Tetsuka N, Morioka H, Iguchi M, Ishiguro N et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan. J Glob Antimicrob Resist 2022; 29: 247-52

316 Hayakawa K, Nakano R, Hase R, Shimatani M, Kato H, Hasumi J et al.: Comparison between IMP carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multicentre prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J

Antimicrob Chemother 2020; 75: 697-708

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るホスホマイシンの抗菌力. Jpn J Antibiotics 2000; 53: 522-31

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 2002; 76: 285-90

319 Oie S, Ishitobi J, Sawa A, Tomita M, and Kamiya A: In vitro bactericidal activity of antimicrobial agents against enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 897-903

320 Hiroi M, Takahashi N, Harada T, Kawamori F, Iida N, Kanda T et al.: Serotype, Shiga toxin (Stx) type, and antimicrobial resistance of Stx-producing *Escherichia coli* isolated from humans in Shizuoka Prefecture, Japan (2003-2007). Jpn J Infect Dis 2012; 65: 198-202

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: 154-58

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. 宮崎県衛生環境研究所年報 2017: 59-64

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

324 Wachino J, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, and Arakawa Y: Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3061-4

325 Fukuda A, Nakamura H, Umeda K, Yamamoto K, Hirai Y, Usui M et al.: Seven-year surveillance of the prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates, with a focus on ST131 clones, among healthy people in Osaka, Japan. Int J Antimicrob Agents 2021; 57: 106298

326 Nakane K, Kawamura K, Goto K, and Arakawa Y: Long-Term Colonization by *bla*$_{\text{CTX-M}}$-Harboring *Escherichia coli* in Healthy Japanese People Engaged in Food Handling. Appl Environ Microbiol 2016; 82: 1818-27

327 Kawamura K, Hayashi K, Matsuo N, Kitaoka K, Kimura K, Wachino J I et al.: Prevalence of CTX-M-Type Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* B2-O25-ST131 H30R Among Residents in Nonacute Care Facilities in Japan. Microb Drug Resist 2018; 24: 1513-20

328 Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayami H et al.: Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. J Infect Chemother 2015; 21: 623-33

329 Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Uehara S et al.: Nationwide surveillance of bacterial pathogens from patients with acute uncomplicated cystitis conducted by the Japanese surveillance committee during 2009 and 2010: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus saprophyticus*. J Infect Chemother 2013; 19: 393-403

330 Hayami H, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Yamamoto S, Wada K et al.: Second nationwide surveillance of bacterial pathogens in patients with acute uncomplicated cystitis conducted by Japanese Surveillance Committee from 2015 to 2016: antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus saprophyticus*. J Infect Chemother 2019; 25: 413-22

331 Kobayashi K, Yamamoto S, Takahashi S, Ishikawa K, Yasuda M, Wada K et al.: The third national Japanese antimicrobial susceptibility pattern surveillance program: Bacterial isolates from complicated urinary tract infection patients. J Infect Chemother 2020; 26: 418-28

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-onehealth-platform.ncgm.go.jp/resistantBacteria/11 (2024-4-22 accessed)

333 Nukui Y, Ayibieke A, Taniguchi M, Aiso Y, Shibuya Y, Sonobe K et al.: Whole-genome analysis of EC129, an NDM-5-, CTX-M-14-, OXA-10- and MCR-1-co-producing *Escherichia coli* ST167 strain isolated from Japan. J Glob Antimicrob Resist 2019; 18: 148-50

334 Sekizuka T, Inamine Y, Segawa T, and Kuroda M: Characterization of NDM-5- and CTX-M-55-coproducing *Escherichia coli* GSH8M-2 isolated from the effluent of a wastewater treatment plant in Tokyo Bay. Infect Drug Resist 2019; 12: 2243-49

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ー感受性測定法の比較ー. The Japanese Journal of Antibiotics 2002; 55: 844-54

336 Ríos E, Del Carmen López Diaz M, Culebras E, Rodríguez-Avial I, and Rodríguez-Avial C: Resistance to fosfomycin is increasing and is significantly associated with extended-spectrum β-lactamase-production in urinary isolates of *Escherichia coli*. Med Microbiol Immunol 2022; 211: 269-72

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剤 耐性菌に関する食品健康影響評価（第２版） 2015.

338 Salyers A A, Gupta A, and Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. Trends Microbiol 2004. 12: 412-6.

339 Crémet L, Bourigault C, Lepelletier D, Guillouzouic A, Juvin M E, Reynaud A et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* highlighting the interspecies transferability of the blaOXA-48 gene in the gut flora. J Antimicrob Chemother 2012. 67: 1041-3.

340 Goren M G, Carmeli Y, Schwaber M J, Chmelnitsky I, Schechner V, and Navon- Venezia S. Transfer of carbapenem-resistant plasmid from *Klebsiella pneumoniae* ST258 to *Escherichia coli* in patient. Emerg Infect Dis 2010. 16: 1014-7.

341 Karami N, Martner A, Enne V I, Swerkersson S, Adlerberth I, and Wold A E. Transfer of an ampicillin resistance gene between two *Escherichia coli* strains in the bowel microbiota of an infant treated with antibiotics. J Antimicrob Chemother 2007. 60: 1142-5.

342 Trobos M, Lester C H, Olsen J E, Frimodt-Moller N, and Hammerum A M. Natural transfer of sulphonamide and ampicillin resistance between *Escherichia coli* residing in the human intestine. J Antimicrob Chemother 2009. 63: 80-6.

343 Lambrecht E, Van Coillie E, Van Meervenne E, Boon N, Heyndrickx M, and Van de Wiele T. Commensal *E. coli* rapidly transfer antibiotic resistance genes to human intestinal microbiota in the Mucosal Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (M-SHIME). Int J Food Microbiol 2019. 311: 108357.

344 Manges A R and Johnson J R. Food-borne origins of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. Clin Infect Dis 2012. 55: 712-9.

345 Manges A R. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat. Clin Microbiol Infect 2016. 22: 122-29.

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ニタリング結果（令和６年９月）（非公表）

347 Escherichia coli in the Environment: Implications for Water Quality and Human Health. Ishii S, Sadowsky MJ. Microbes Environ. 2008;23(2):101-8. doi: 10.1264/jsme2.23.101.