

(案)

薬剤耐性菌評価書

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

【事務局より】

- 前回までに同意した修正を赤字見え消しとして記載しております。
- 第53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、修辭上の修正（表番号の更新等）は見え消しではなく反映をさせていただいております。
また、評価書案中、「ホスホマイシン」は「FOM」で表記を統一しておりますのでご承知おきください。

令和6年（2024年）6月

食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

1	目次	
2	<食品安全委員会委員名簿>	4
3		
4	要 約.....	5
5		
6	I. 評価の経緯及び範囲等	6
7	1. はじめに	6
8	2. 評価範囲	6
9		
10	II. ハザードの特定に関する知見.....	6
11	1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等.....	6
12	(1) 名称、化学構造等	6
13	(2) 開発の経緯等	7
14	(3) 有効成分である FOM の名称、構造式等.....	7
15	(4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統	8
16	(5) 使用方法、規制等	9
17	(6) 使用状況	10
18	2. FOM の海外における評価状況等	14
19	(1) 世界保健機関 (WHO)	14
20	(2) 米国	15
21	(3) 欧州	15
22	(4) 豪州	15
23	3. 対象家畜における FOM の薬物動態	16
24	4. 抗菌活性	20
25	(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	20
26	(2) 抗菌スペクトル	20
27	(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布.....	24
28	(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布.....	25
29	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	31
30	(1) 内在性の耐性機序 (自然耐性)	31
31	(2) FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序	32
32	(3) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	46
33	(4) 耐性遺伝子の伝達	48
34	6. 関連する人用抗菌性物質に関する情報.....	50
35	(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.....	50
36	(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.....	50
37	(3) FOM の臨床現場における有効性及び重要性	51
38	7. ハザードの特定に係る検討.....	54
39	(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	54
40	(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	55
41		
42		

1	(3) その他の細菌	56
2	(4) 耐性遺伝子の伝達の検討	57
3	(5) 交差耐性及び共耐性の検討	58
4	8. ハザードの特定	59
5	III. 発生評価に関する知見	60
6	1. 畜産現場における FOM 耐性の状況	60
7	(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況	60
8	(2) ハザードの出現	62
9	(3) 家畜分野における FOM 耐性に関するその他の知見	64
10	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	65
11	(1) 大腸菌における FOM 耐性機序及びその遺伝学的情報	65
12	(2) 突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響	67
13	(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	67
14	(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	
15	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	
16	68
17	(5) 使用量	69
18	IV. ばく露評価に関する知見	69
19	1. 牛由来食品の消費量	70
20	2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	70
21	(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	71
22	(2) 人の腸内細菌叢として定着する可能性	72
23	(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	75
24	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	76
25	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	77
26	(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	77
27	(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	78
28	<別紙 用語等略称>	83
29	<参照文献>	85
30		
31		
32		

1 <審議の経緯>

- 2005年 8月 5日 農林水産大臣から動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について要請（17消安第4663号）、関係書類の接受
- 2005年 8月 25日 第108回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 3月 14日 関係書類の接受
- 2023年 11月 8日 第51回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
- 2023年 12月 22日 第52回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
- 2024年 3月 1日 第53回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
- 2024年 6月 21日 第54回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

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

4

5 <食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

6（2023年10月1日から）

浅井 鉄夫（座長*）	佐々木 一昭
菅井 基行（座長代理*）	富田 治芳
山岸 拓也（座長代理*）	<u>中村 寛海**</u>
秋庭 正人	早川 佳代子
岡村 雅史	早山 陽子
小西 典子	蒔田 浩平

*：2023年11月8日から

**：2024年4月1日から

7

8 <第51、52、53、54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

9 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）

10

11

要 約

1
2
3
4

[調査会終了後記載]

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤(動物用ホスミシンS(静注用))
4 についての医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35
5 年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。)に基づく再審査に係る食品健康影
6 響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介
7 した影響」について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健
8 康影響に関する評価指針」(平成16年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」
9 という。)に基づき、評価を行った。(参照1)[食安委_2004_評価指針]

11 2. 評価範囲

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

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

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

29 II. ハザードの特定に関する知見

30 1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等

31 (1) 名称、化学構造等

32 ① 有効成分

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

37 ② 効能・効果

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

41 ③ 用法・用量等

42 用時、日本薬局方注射用水又はブドウ糖注射液で本製剤を溶解し、通常、1日1回、

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

4 (2) 開発の経緯等

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

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

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

17 (3) 有効成分である FOM の名称、構造式等

18 ① 一般名

19 和名：ホスホマイシンナトリウム

20 英名：Fosfomycin sodium

21 (参照 2) [農水報告書]

22 ② 化学名

23 CAS No. : 26016-99-9

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

25 (参照 2) [農水報告書]

26 ③ 分子式

27 $C_3H_5Na_2O_4P$

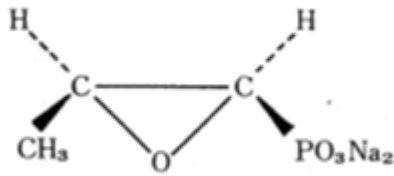
28 (参照 2) [農水報告書]

29 ④ 分子量

30 182.02

31 (参照 2) [農水報告書]

1 ⑤ 構造式



2
3 (参照 2) [農水報告書]

4
5 (4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

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

11
12 表 1 国内における FOM の人用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

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

13
14 ① 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

15 FOM はホスホマイシン系抗生物質¹であり、FOM 以外にホスミドマイシン
16 (fosmidmycin)、アラホスファリン (alafosfalin) がある。(参照 5)[Neuman_1984_J
17 Antimicrob Chemother]これらのうち、抗菌性物質として実用化されているものは FOM
18 のみである。

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

25
26 ② 関連する系統

27 現時点で FOM と交差耐性が認められる抗菌性物質はない。(参照 2、6、8) [食安委
28 _2010_動物用医薬品ホスホマイシン評価書][農水報告書][Silver_2017_Cold Spring
29 Harb Perspect Med]

30
31
1 原著では phosphonic acid antibiotics と記載

1 (5) 使用方法、規制等

2 ① 動物用医薬品の使用方法、規制等

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

7 FOM を有効成分とする動物用医薬品の使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物
8 並びに承認製剤の有効菌種は表 2 及び表 3 のとおりである。(参照 2、3) **[農水報告書]**
9 **[動薬検_動物用医薬品等データベース]**

10 表 2 FOM を有効成分とする牛の製剤の使用方法等

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⁾		○	○			

12 1) 経口には牛の飲水又は飼料(人工乳)添加用の散剤及び水産動物の飼料添加用の散剤がある。また牛の経口
13 投与剤の投与対象に搾乳牛は含まれない。

14 2) 牛の経口投与剤の投与対象に搾乳牛は含まれない。

17 【中村専門委員】

18 これは、2)ではなく1)の注釈ではないでしょうか。

20 【事務局】

21 修正いたしました。

24 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	
	<u>エドワジエラ</u>	<u>フォトバクテリウム</u>
<u>経口¹⁾</u>	<u>○</u>	<u>○</u>

25 1) 経口には水産動物の飼料添加用の散剤がある。

26 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
27 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
28

1 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
2 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
3 ず獣医師の関与が義務付けられている。(参照 2) [\[農水報告書\]](#)

4 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
5 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) [\[農水省報
6 告\]](#)

7 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。

- 8 • 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。
- 9 • 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- 10 • 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
11 わたる連続投与はおこなわないこと。
- 12 • 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

13 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
14 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
15 な考え方」を公表している。(参照 9) [\[農水省_2013_慎重使用\]](#)

16 (6) 使用状況

17 ① 動物用医薬品販売量

18 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) [\[動薬検_販
19 売高年報\]](#)

1
2

表 4 肉用牛及び乳用牛及び水産動物に動物用医薬品として使用される FOM の推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	成分	原末換算量 (kg)/年									
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
肉用牛	ホスホマイシンカルシウム水和物 ¹⁾	101.6	83.9	90.3	88.4	84.0	53.9	56.1	69.4	84.0	<u>88.8</u>
	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	<u>52.5</u>
	計	144.3	118.2	123.2	126.4	115.8	108.6	111.5	121.7	135.7	<u>141.3</u>
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	<u>59.2</u>
	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	<u>23.6</u>
	計	18.3	14.7	14.1	16.3	13.6	59.4	61.3	68.9	78.1	<u>82.8</u>
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	<u>148.1</u>
	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	<u>76.1</u>
	計	162.6	132.9	137.3	142.7	129.4	168	172.8	190.6	213.8 3.9	<u>224.1</u>
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	<u>777,759</u>

3
4
5
6
7
8

1) 2017 年以前はホスホマイシンカルシウム

2) 牛、馬、豚、鶏、蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

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

1
2

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

3
4
5
6
7

1) 2017年以前はホスホマイシンカルシウム

2) 牛、馬、豚、鶏、蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

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

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

【事務局】

年間推定販売量の表について、2022年までのデータに更新いたしました。

【浅井専門委員】

水産用のホスホマイシンの販売量が2020年に急激に増加（約2倍）したが、翌年は少ないということから、2020-2021年ではやや増加したことが分かりました。しかし、家畜では2020年に買い込んでいるような変化がみられていませんが、水産で2020年に買い込むような背景があったのでしょうか？

【事務局】

農林水産省に確認中です。

1 2011年のFOM販売量は牛の注射用のみであり、肉用牛が70%、乳用牛が30%であっ
2 た。20132012～20222021年のFOMの推定年間販売量では、注射用は牛のみであり合計
3 45.4～79.2kgの間で推移しており、この注射用の販売量に対してこのうち肉用牛の注射用
4 の占める割合は69.0～70.170.0%（平均69.070.0%）、乳用牛の注射用の占める割合は
5 29.930.0～31.030.1%（平均30.130.0%）となっている。経口用のFOM販売量のうち牛に
6 ついては合計83.9～148.1kgの間で推移しており、この経口用の販売量に対して2013年
7 以降の肉用牛の占める割合は59.9～100.0%（平均77.380.2%）、2018年以降の乳用牛の販
8 売量の占める割合は40.0～40.1%（平均40.019.8%）であり、いずれも肉用牛の注射用の
9 販売量の占める割合がよりも乳用牛の経口用の販売量の占める割合よりも高くなってい
10 る。2013～2022年の牛における推定年間販売量の推移については、注射用は肉用牛及び
11 乳用牛ともにやや増加傾向であったが2018年以降は横ばいであり、一方経口用は増加傾
12 向で、このうち肉用牛では横ばいであるが乳用牛では2018年の販売開始以降増加傾向で
13 ある。なお、水産動物は経口用のみ販売されており、157.9～796.7kgの間で推移してい
14 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。
15

16 **【事務局】**

17 表4及び表5におけるデータ更新に伴い、結論部分も含めて修正いたしました。上記の
18 修正でよいかご確認をお願いします。

19
20 **【浅井専門委員】**

21 年々増加傾向にあることを修正した理由を教えてください。少なくともベースラインは
22 上がっているように思います。

23 本評価と関係ありませんが、徐々に増加傾向がありますが、類結節症やエドワジエラ症
24 の増加がみられたのでしょうか？

25
26 **【中村専門委員】**

27 分母を明確化した書きぶりの方が分かりやすいです。

28
29 **【事務局】**

30 中村専門委員からの指摘を踏まえて、3～10行目を修正しました。また、浅井専門委員
31 からのご指摘を踏まえて、13、14行目を以下の修正案①または修正案②に修正したいと思
32 いますので、ご確認ください。なお変動の幅を記述することにとどめた理由は、2021年及
33 び2022年のデータを追記したところ、両年でも販売量が減少していたためでしたが、2015
34 ～2020年は上昇傾向（下図参照）であることを踏まえ、下記修正案を提案いたします。

35 （修正前）

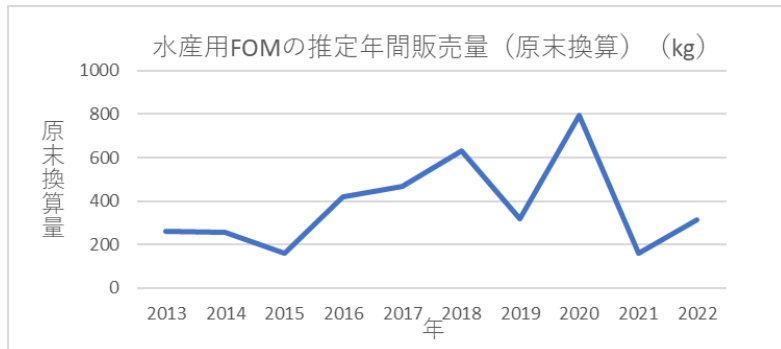
36 水産動物は経口用のみ販売されており、157.9～796.7kgの間で推移している。

37 （修正案①）

38 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
39 て増加傾向がみられる。

1 (修正案②)

2 水産動物は経口用のみ販売されており、2019年、2021年及び2022年は販売量が大きく
3 減少しているが、2015年以降は年々増加傾向にある。



4
5 また、水産動物の疾病発生状況については、添付した農水省の資料（[魚病被害の発生状況に関する情報：農林水産省 \(maff.go.jp\)の「主要魚種別魚病被害の推移」](#)）によると、ま
6 だいとひらめの推定被害額において、エドワジエラ症が例年上位に入っており、以下のと
7 おり推移しています。

8 (エドワジエラ症推定被害額の推移)

- 9
10 ・まだい：2016年：4.4億円、2017年：5.4億円、2018年：3.1億円、2019年：7.6億
11 円、2020年：5.2億円、2021年：8.2億円
12 ・ひらめ：2016年：3.1億円、2017年：1.6億円、2018年：1.8億円、2019年：3.1億
13 円、2020年：2.9億円、2021年：4.8億円

14 2. FOMの海外における評価状況等

15 (1) 世界保健機関 (WHO)

16
17 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
18 「**Highest priority Critically important antimicrobials**」としており、その概要は以
19 下のとおりである。(参照 11) [\[AGISAR_2023\]](#)

20
21 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
22 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
23 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
24 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**
25 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
26 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
27 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~~

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。

~~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いないが、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 18）[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

1 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)
2 [ASTAG_2018]

3. 対象家畜における FOM の薬物動態

5 牛 (ホルスタイン種、4~5 ヶ月齢、雄5頭) にホスホマイシンナトリウムを有効成分
6 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
7 中 FOM の消失半減期は 1.8 時間であった。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 れる。(参照 2) [農水報告書]

14 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

15
16 また、牛 (ホルスタイン種、3~4 ヶ月齢、雌3頭) にホスホマイシンナトリウムを有効
17 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
18 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、
19 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
20 水報告書]

22 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
23 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

24
25 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
26 ンナトリウムを有効成分とする動物用ホスミシン S を 3 日間頸静脈内投与 (20、60 mg(力

1 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
2 (LOD) : 0.05 µg(力価)/g)

3 結果を表 8 及び表 9 に示す。

4 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
5 0.16 µg(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
6 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
7 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]

8

9 表 8 動物用ホスミン S3 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⁾

11 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

12 ²⁾LOD未満が2時点続いたため、分析を省略

13

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 水報告書]

20

21 表 9 動物用ホスミン S3 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

23

24 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
25 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
26 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)
27 結果を表 10、表 11 及び表 12 に示した。

28 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
29 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、
30 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
31 に LOQ 未満となった。

1 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
 2 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
 3 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
 4 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](#)
 5 [医薬品ホスホマイシン評価書](#)]

6
 7 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](#)
 8 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

10
 11 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](#)
 12 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

13
 14
 15 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](#)
 16 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	
		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

- 1
2 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
3 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
4 濃度を測定した。(LOQ : 0.5 µg/g)
5 結果を表 13 に示した。
6 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
7 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
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
9 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
10 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

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

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

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

1 *aureus*, *Staphylococcus epidermidis* や *Streptococcus pneumoniae* は感受性を示す。
 2 *Listeria* 属では菌種間で感受性に違いがあり、*Listeria monocytogenes* 及び *Listeria*
 3 *innocua* は耐性、*Listeria ivanovii* は感受性を示す。また、*Staphylococcus capitis*、
 4 *Staphylococcus saprophyticus* 及び *Mycobacterium tuberculosis* は耐性を示す。(参
 5 照 19、20) [Aghamali_2019_J Med Microbiol] [Luque-Sastre_2018_Microbiol
 6 Spectr]

7 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
 8 内細菌に対して良好な有効性を示す。しかしながら、これらの細菌のうち一部の株で
 9 は MIC 64 µg/mL に達する株も認められる。また、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter*
 10 spp. や *Morganella morganii* といった腸内細菌は、16~64 µg/mL の範囲でやや高い
 11 MIC を示す。*Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter baumannii* も同様に、16
 12 ~64 µg/mL の範囲で MIC を示す。また、FOM は *Aeromonas hydrophila*s、
 13 *Campylobacter jejuni* や *Yersinia enterocolitica* にも効果を示す。

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

17 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
 18 及び併用使用、両方で著効を示す。(参照 21) [Ruiz Ramos_2019_Rev Esp Quimioter]

19 *Mycobacterium tuberculosis*、*Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia* spp. 及び *Vibrio*
 20 *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、
 21 *Pseudomonas aeruginosa* 及び *Pseudomonas putida* はペプチドグリカン合成の代替
 22 経路を有するため FOM 感受性が低い。(参照 22、23) [Falagas_2019_Int J Antimicrob
 23 Agents] [Jiang_2011_Biochemistry]

24 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、
 25 表 15 及び表 16 に示す。(参照 2、21、24、270) [農水報告書] [Ruiz Ramos_2019_Rev
 26 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
 27 影響調査]

28
 29 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)	<i>Aeromonas hydrophila</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Citrobacter</i> spp
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Fusobacterium</i> spp.
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Salmonella</i>

	<i>Shigella</i> spp.
	<i>Veionella</i> spp.
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
中程度の感性 (MIC 16-64 µg/mL)	<i>Bartonella</i> spp.
	<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Morganella morganii</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Providencia rettgeri</i>
	<i>Vibrio</i> spp.
非感性 (MIC > 64 µg/mL)	<i>Acinetobacter</i> spp.
	<i>Bacteroides</i> spp.
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Borrelia</i> spp.
	<i>Brucella melitensis</i>
	<i>Burkholderia cepacia</i>
	<i>Legionella</i> spp.
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Stenotrophomonas</i> spp.

1
2

表 15 FOM に対する参照菌株の MIC

MIC (µg/mL)	菌種	菌株
<0.05	<i>Klebsiella</i> spp.	C73-9
0.10	<i>Bacillus subtilis</i>	PCI-219
0.39	<i>Proteus</i> spp.	MB-838
0.39	<i>Proteus vulgaris</i>	C73-7
0.39		OX-19
0.39	<i>Salmonella</i> Enteritidis	No. 11
0.39	<i>Salmonella</i> Paratyphi B	B-8006
0.78	<i>Serratia marcescens</i>	1
1.56	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	ATCC 14963
1.56		R-16
1.56	<i>Peptostreptococcus micros</i>	Moore 5462
1.56	<i>Salmonella</i> Typhi	O-901-W
1.56		T-63
1.56	<i>Serratia marcescens</i>	2

1.56		33
1.56	<i>Shigella flexneri</i>	D-1
3.13	<i>Bacteroides furcosus</i>	ATCC 25662
3.13	<i>Bacteroides praeacutus</i>	ATCC 25539
3.13	<i>Clostridium tetani</i>	記載なし
3.13	<i>Haemophilus influenzae</i>	ITO*
3.13		9833*
3.13	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	ATCC 14953
3.13	<i>Peptococcus variabilis</i>	ATCC 14955
3.13	<i>Salmonella</i> Typhi	T-58
6.25	<i>Escherichia coli</i>	NIH JC-2
6.25	<i>Eubacterium alactolyticum</i>	ATCC 23263
6.25	<i>Eubacterium limosum</i>	ATCC 8486
6.25	<i>Fusobacterium varinum</i>	ATCC 8501
6.25	<i>Haemophilus influenzae</i>	9327*
6.25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	H2
6.25	<i>Veillonella alcalescens</i>	ATCC 17745
12.5	<i>Clostridium histolyticum</i>	記載なし
12.5	<i>Peptococcus prevotii</i>	ATCC 9321
12.5	<i>Peptostreptococcus parvulus</i>	Moore 5229
12.5	<i>Proteus mirabilis</i>	C74-12
12.5	<i>Shigella flexneri</i>	2a
12.5	<i>Staphylococcus aureus</i>	Smith S-424
12.5		Terajima
25	<i>Acidaminococcus fermentans</i>	ATCC 25085
25	<i>Eubacterium aerofaciens</i>	ATCC 25986
25	<i>Morganella morganii</i>	Kono
50	<i>Actinomyces maesulundii</i>	ATCC 12104
50	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
50	<i>Clostridium perfringens</i>	記載なし
50	<i>Escherichia coli</i>	K-12 IAM 1264
50	<i>Eubacterium lentum</i>	ATCC 25559
50	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	602
>100	<i>Bacteroides fragilis</i>	NCTC 9343
>100	<i>Bacteroides oralis</i>	ATCC 15930
>100	<i>Peptococcus constellatus</i>	ATCC27513

>100	<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 6919
>100		ATCC 11828

1
2

表 16 人糞便由来株に対する MIC

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

3
4
5
6
7
8
9

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

評価対象動物用医薬品は、牛呼吸器病原菌である *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]

10

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 ($\mu\text{g/mL}$)			耐性 株数	耐性率 (%)
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1993-1994	15	$\leq 0.05 \sim 50$	0.78	50	4	26.7
	1996-2001	1	0.39	0.39	0.39	0	0
<i>Pasteurella multocida</i>	1993-1994	72	0.39~25	12.5	25	9	12.5
	1996-2001	35	0.39~6.25	1.56	1.56	0	0

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

¹⁾MIC は 0.39 $\mu\text{g/mL}$

11
12
13
14
15
16

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

1 の FOM に対する MIC の範囲は $\leq 0.125\sim 32$ $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀は 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀は 4
 2 $\mu\text{g/mL}$ 、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]
 3 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*
 4 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]
 5 *Mannheimia haemolytica* 及び *Pasteurella multocida* と同じく牛呼吸器病の原因とな
 6 るパストレラ科細菌の一種である *Histophilus somni* の国内分離株 166 株 (1978～2017
 7 年分離) では、FOM に対する MIC の範囲は 1～256 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀は 32 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀
 8 は 64 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 27) [Ueno_2022_Front Vet Sci]

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

11 ¹⁾BP の設定根拠の記載なし

12 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

13 ① 国内

14 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
 15 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)
 16 ³、カンピロバクター及びサルモネラがある。

17 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~~
 18 ~~調査対象としておらず、報告数は限られている。~~

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

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

【小西専門委員】

腸管出血性大腸菌の略として EHEC と STEC が混在しているので、統一した方が読みやすいと思いました。P25 に腸管出血性大腸菌 (EHEC) となっているので EHEC に統一するということでしょうか。

【事務局】

同ページの脚注 3 で書き分けについて記載しており、硫酸コリスチン評価書 (2021 年 2 月) と同様の整理としておりました。対象動物が牛で、大腸菌がハザードとして特定された近年の評価書を確認したところ、「EHEC」や「STEC」等の記載状況は以下のとおりでした。文章の読みやすさの観点で EHEC に統一するか、ご審議をお願いします。

- ・アミノグリコシド (2024 年 3 月) : 腸管出血性大腸菌感染症の説明 (p. 47) で「EHEC」表記が 2 回。家畜からの耐性菌分離状況の説明部分 (p. 22~25) では「*Escherichia coli* 0157 and 026」の記載のみであり、志賀毒素産生性に係る記述や「STEC」や「VTEC」表記はなし。
- ・スルホンアミド (2021 年 6 月) : 「腸管出血性 (志賀毒素産生) 大腸菌 (EHEC、STEC) 感染症」の表記あり (p. 2-26)。「EHEC」表記は 3 回、「STEC」表記は 1 回。
- ・硫酸コリスチン (2021 年 2 月) : 家畜からの耐性菌分離状況 (p. 22~24) や家畜の疾病の説明 (p. 66) 部分では、参照文献に従って「志賀毒素産生性大腸菌 (STEC)」など「STEC」表記が 3 回、「Vero 毒素産生性大腸菌 (VTEC)」など「VTEC」表記が 3 回。腸管出血性大腸菌感染症の説明部分を含め、「EHEC」という略称は使われていない。

1 表 19 国内における健康牛及び病牛分離株に対する FOM の MIC

菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			耐性率 (%)	参照
				範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>Escherichia coli</i> (STEC) O157	2007-2008	健康牛 (肉用)	241	2-128	4	16	0	(参照 28) [Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis]
			11	2->128	64	128	9.1	
<i>Escherichia coli</i> ¹⁾	2017	健康牛 (肉用)	73	0.5-32	1	4	0	(参照 195) [農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 (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	
<i>Escherichia coli</i> ¹⁾	2021	病牛	37	0.5->512	1	4	2.7	
	2022		36	0.5->512	1	>512	11.1	
<i>Salmonella</i> spp. ¹⁾	2021	病牛	37	≥0.25-2	0.5	0.5	0	
	2022		37	≥0.25-512	0.5	1	2.7	

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

3 1) JVARM に由来する株

4

5 【事務局】

6 今年 3 月末に農水省から大腸菌及びサルモネラの JVARM に由来する株の感受性試験の
7 成績が提出されたので表 (分離年 2017 年以降の行) を追加しております。

8

9 【浅井専門委員】

10 病牛ですが、10%も耐性です。後ろのⅢ. 発生評価の記載に影響します。

11 【事務局】

12 発生評価の[Ⅲ. 1. (1). ①] (P. 61) の記載を修正しました。

13

14 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、
15 表 20 に示す。

16 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、
17 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。
18 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。
19 (参照 30) [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]

20 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
21 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%
22 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
23 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]

24 1998～2017 年に国内で分離された牛由来 *Salmonella* Typhimurium 154 株のうち、

1 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
 2 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
 3 40)[[Arai_2021_Front Microbiol](#)]

4 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
 5 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
 6 41)[[Hasegawa_2013_J Food Prot](#)]

7
 8

表 20 国内における健康牛及び病牛分離株のFOM耐性率

調査年	菌種	由来	菌株数	耐性率 (%)	参照
2003	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛 (第一胃内容物及び直腸便)	28	14.3 ¹⁾	(参照 29) [前原_2005_日獣会誌]
2004-2006	<i>Escherichia coli</i>	市販牛肉及び牛 (糞便)	— ²⁾	7.3 ³⁾	(参照 30) [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]
2010-2018	<i>Escherichia coli</i>	病牛 (下痢症)	44	20.0 ⁴⁾	(参照 31) [宮根_2021_家畜感染症学会誌]
		病牛 (下痢症以外)	26	0 ⁴⁾	
2001-2003	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛 (糞便)	7	0 ⁵⁾	(参照 32) [八柳_2014_秋田県健康環境センター調査研究発表会要旨集]
2012-2013			7	0⁵⁾	
2017-2018	Escherichia coli (EHEC)	牛 (直腸便)	39	2.6⁶⁾	(参照 267) [阿部_2019_福岡市保環研報]
1996-2009	毒素原性大腸菌 STEC	病牛(下痢症) 病牛 (下痢症)	14 4	0 ⁶⁾ 0 ⁶⁾	(参照 33) [又吉_2010_日獣会誌]
2004-2006	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛	92	0 ⁷⁾	(参照 34) [重茂_2009_獣医畜産新報]
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		22	0 ⁷⁾	
2014	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛 (直腸便及び体表)	10	0 ¹⁾	(参照 35) [中村_2016_日獣会誌]
2010-2011	<i>Escherichia coli</i> (ESBL 産生)	牛 (直腸便)	5	0 ⁴⁾	(参照 36) [麻生嶋_2012_日食微誌]
1976-2005	<i>Salmonella</i> Dublin	病牛	168	0 ⁸⁾	(参照 37) [Akiba_2007_JAC]

2001-2010	<i>Salmonella</i> Typhimurium	病牛	12	0 ⁹⁾	(参照 177) [Ido_2014_PLoS One]
2003-2008	<i>Salmonella</i> Typhimurium	病牛	10	0 ⁹⁾	(参照 38) [Ido_2011_JVMS]
1998-2017	<i>Sallmonella</i> Typhimurium	病牛	154	0.6 ¹⁾	(参照 40) [Arai_2021_Front Microbiol]
不明	<i>Listeria monocytogenes</i>	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 $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ 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) ドライブプレート (栄研化学) を用いて感受性試験を実施。判定に関する記載なし。
- 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 $> 128 \mu\text{g/mL}$ 。

【浅井専門委員】

ディスク法で行っているものもあります。試験法をわかるようにして、表 2 1 のように阻止円径の基準を記載したらいいと思います。

【早山専門委員】

知見として、ヒトとウシから分離された EHEC の薬剤耐性状況の比較の文献(参照 267) [阿部_2019_福岡市保環研報]を提供。

【事務局】

浅井専門委員からいただいたご指摘、早山専門委員からいただいた知見を踏まえて追記しました。

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

1 MIC について、表 21 及び表 22 に示す。

2

3

表 21 国内における牛由来畜産物から分離された株の FOM 耐性率

調査年	菌種	由来	菌株数	耐性率 (%)	参照
2014- 2015	<i>Campylobacter coli</i>	市販牛肉 (ホルモン及び調味済みホルモン)	2	0 ¹⁾	(参照 178) [佐藤_2018_日食 微誌]
2015- 2017	<i>Escherichia coli</i>	市販牛肉	83	0 ²⁾	(参照 179) [西野_2019_食衛 誌]
2004- 2006	<i>Salmonella</i> spp.	市販牛肉	1	0 ³⁾	(参照 180) [Hiroi_2012_J Food Prot]
2009- 2017	<i>Salmonella</i> spp.	市販牛肉	6	0 ⁴⁾	(参照 181) [下島_2020_食衛 誌]
2015	<i>Salmonella</i> spp.(non-typhoidal)	食品由来	156	0 ²⁾	(参照 182) [ワンヘルス PF]
2016			110	0.9 ²⁾	
2017			86	1.2 ²⁾	
2018			108	0 ²⁾	
2019			126	0 ²⁾	
2020			129	0 ²⁾	

4 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-
5 A2, 2010) により判定。

6 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
7 の判定基準により実施。

8 3) $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ (詳細不明)

9 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-
10 S25, 2015) により判定。

11

12

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

調査年	菌種	由来	菌株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			参照
				範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
2006	<i>Enterococcus</i> spp.	市販牛肉	27	32~256	64	128	(参照 183) [食安委]
2007	<i>Enterococcus</i> spp.	市販牛肉	100	16~128	32	32	(参照 184) [食安委]
2007	<i>Enterococcus</i> spp. (VCM 耐性)	市販牛肉	6	16~32	16	32	(参照 184) [食安委]

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

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

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

1 (2) FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序

2 FOM に対する耐性は主に以下の機序によって生じる。

3 ①FOM の菌体内への透過性の低下

4 ②FOM 標的酵素の修飾

5 ③FOM の修飾・不活化

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

11
12 ① FOM の菌体内への透過性の低下

13 a. トランスポーター遺伝子の変異

14 (a) トランスポーター構造遺伝子の変異

15 大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、輸送系の構造タンパク質（トランスポ
16 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
17 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
18 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
19 *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
20 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*
21 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
22 受性菌の 1/10 となる。（参照 57、87-89、1879） [Kadner_1973_J Bacteriol]
23 [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Xu_2017_FM] [Chen_2022_JAC]
24 [Bergogone_2005_ASM] また、*Pseudomonas aeruginosa* においても *GlpT* の変
25 異が FOM 耐性に関与することが知られている。（参照 90） [Castaneda-
26 Garcia_2009_J Bacteriol]

27
28 【浅井委員】

29 FOM は、細胞質膜のヘキソース-6-リン酸トランスポーター(hexose-b-
30 phosphatetransporter (UhpT)) 又はグリセロール-3-リン酸トランスポーター(L- α -
31 glycerophosphate transporter (GlpT)) によって菌体内に取込まれる。前者は G-6-P
32 (glucose-6-phosphate) により誘導され、後者は恒常的に機能する。

33 前にある記述と一致していないように思います。

34 前の記述では *glpT* 変異にかかわらず、*uhpT* は G-6-P の存在で誘導されるように読め
35 ます。

36
37 【事務局】

38 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。
39

1 (修正前) *glpT*の変異の時、*uhpT*はG-6-Pの存在で誘導されFOMが取り込まれる。感
2 受性は*glpT*と*uhpT*両変異によりFOM耐性となる。

3 (修正後) *glpT*に変異が生じた場合でも、*uhpT*がG-6-Pの存在下で誘導されFOMが取
4 り込まれるためFOM感性となるが、*glpT*と*uhpT*両変異の場合はFOM耐性となる。

5
6 あわせて、P21も下線部分を追記修正しておりますのでご確認ください。

7
8 (修正前) 前者はG-6-P (glucose-6-phosphate)により誘導され、後者は恒常的に機能す
9 る。

10 (修正後) 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
11 導を必要とせず、恒常的に機能する。

12 13 14 (b) その他

15 ・トランスポーター転写調節遺伝子の変異

16 大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、トランスポーター遺伝子 *uhpT*の転写調
17 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、
18 FOM の取り込みが低下する。(参照 57、89、91-93) [Island_1993_I Bacteriol]
19 [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] [Park_2015_IAI]
20 [Chen_2022_JAC]

21 22 ・*cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異

23 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
24 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
25 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)
26 [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

27 ・*abrp* 遺伝子の変異

28 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
29 ており、遺伝子の変異によって *Acinetobacter baumannii* のテトラサイクリン、
30 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)
31 [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]

32 33 ② FOM 標的酵素の修飾

34 *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
35 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)

36 [Venkateswaran_1972_J Bacteriol] [Kim_1996_Biochemistry] [Takahata_2010_Int
37 J Antimicrob Agents] [Couce_2012_AAC] [Horii_1999_AAC]

38 39 ③ FOM の修飾・不活化

1 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
2 のリン酸化酵素 (FomA 及び FomB) がある。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 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、
13 45、57) [Aghamali_2019_J Med Microbiol] [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics]
14 [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

15 *Enterobacter cloacae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella variicola*、*Kluyvera*
16 *georgiana* や *Leclercia adecarboxylata* では *fosA* が染色体上に保有されておりし
17 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)

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

23 [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc][Castaneda-
24 Garcia_2013_Antibiotics][Fillgrove_2007_Biochemistry][Ramadan_2023_Front
25 Microbiol][Scortti_2018_PLoS Genet][Wilson_2018_Genes][Xin_2022_Front
26 Microbiol] [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Zhang_2022_Food Res Int]

27 表 24 に示したとおり、FOM 修飾酵素遺伝子である *fosA*、*fosB*、*fosC2*、*fosD*、
28 *fosE*、*fosF*、*fosG*、*fosH*、*fosI*、*fosK*、*fosL*、*fosX^{CC}* 及び *fosY* はプラスミドやトラン
29 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
30 *fosX* を、染色体上に保有する株もある。

31 なお、*fosC* の *Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae* からの検出頻度は数%
32 程度(参照 84、85) [Kashefieh_2021_J Trop Med] [Leite_2021_Infect Genet Evol]、
33 *fosX* の検出頻度は *Acinetobacter baumannii* では 10 数%程度、*Escherichia coli* 及び
34 *Klebsiella pneumoniae* では数%程度と低い(参照 84、86) [Kashefieh_2021_J Trop
35 Med] [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] ことから一部の株がこれら
36 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。

37 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
38 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
39 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
40 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、デオシキコレート、コレート、タウロコレート、ドデシル硫酸ナトリウム (参照 69) [Nagakubo_2002_J Bacteriol]
- 大腸菌 CusCFBA : 銅、銀 (参照 70) [Delmar_2014_Annu Rev Biophys]

表 23 FOM 耐性に関与する内在性遺伝子

耐性機序	遺伝子	局在性	細菌
MurA の修飾	<i>murA</i>	Chr	<i>Borrelia burgdorferi</i> (参照 23) [Jiang_2011_Biochemistry] <i>Chlamydia</i> spp.(参照 49) [McCoy_2003_J Bacteriol] <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (参照 50) [De Smet_1999_Microbiology]
ペプチドグリカン合成経路の変更	<i>amgK</i> <i>ampD anmK</i> <i>mupP</i> <i>murU</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 51) [Gil-Marquea_2018_JAC] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 52-54) [Borisova_2014_Microb Drug Rsist] [Borisova_2017_mBio] [Fumeaux_2017_mBio]

			<i>Pseudomonas putida</i> (参照 55) [Gisin_2013_Nat Chem Biol]
膜透過性の低下	<i>abrp</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 56) [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]
FOM不活化	<i>fosA*</i>	Chr	<u>Enterobacterales</u> (参照 71) [Ito_2017_mBio] <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella variicola</i> <i>Kluyvera georgiana</i> <i>Leclercia adecarboxylata</i> (参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] <i>Pseudomonas</i> spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio]- <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Aeromonas veronii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Cronobacter</i> <i>Enterobacter asburiae</i> <i>Enterobacter bugandensis</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter hoemacchei</i> <i>Enterobacter kobei</i> <i>Enterobacter ludwigii</i> <i>Enterobacter mori</i> <i>Enterobacter roggenkampii</i> <i>Enterobacter ichuanensis</i> <i>Enterobacter soli</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoea</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Kluyvera intermedia</i> <i>Kosakonia oryzendophytica</i> <i>Kosakonia oryziphila</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pluralibacter gergoviae</i> <i>Providencia alcalifaciens</i>

			<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Salmonella enterica</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophila</i></p> <p><i>Streptococcus suis</i></p> <p><i>Vibrio cholerae</i></p> <p><i>Vibrio parahaemolyticus</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
	<i>fosB*</i>	Chr	<p><i>Bacillus anthracis</i>(参照 58)</p> <p>[Song_2019_Front Microbiol]</p> <p><i>Bacillus cereus</i>(参照 58、73)</p> <p>[Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front-Microbiol]</p> <p><i>Bacillus subtilis</i>(参照 74)</p> <p>[Cao_2001_J Bacteriol]</p> <p><i>Bacillus</i> spp.(参照 58)</p> <p>[Song_2019_Front Microbiol]</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.(参照 58、75)</p> <p>[Song_2019_Front Microbiol]</p> <p>[Aiezza_2023_JAC]</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Bacillus cereus</i> group</p> <p><i>Clostridioides difficile</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Pseudomonas putida</i></p> <p><i>Salmonella enterica</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Staphylococcus pseudointermedius</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>

	<i>fosM*</i>	Chr	<i>Bacillus</i> spp. <i>Gracilibacillus timonensis</i> (参照 76) [Khabthani_2021_AAC] <i>Bacillus cereus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosX*</i>	Chr	<i>Brucella melitensis</i> (参照 45、59) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc] <i>Clostridium botulinum</i> (参照 45) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] <i>Enterococcus faecium</i> (参照 64、65) [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Xin_2022_Front Microbiol] <i>Listeria monocytogenes</i> (参照 60) [Fillgrove_2007_Biochemistry] <i>Listeria innocua</i> (参照 61) [Ramadan_2023_Front Microbiol] <i>Campylobacter jejunii</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Enterobacter kobei</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria innocua</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fomA</i> <i>fomB</i> <i>fosC</i>	Chr	<i>Streptomyces</i> spp.(参照 77) [Kobayashi_2000_AAC] <i>Pseudomonas syringae</i> (参照 78) [Garcia_1995_AAC]
FOM排出 充進	<i>abaF</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 68) [Sharma_2017_JAC]
	<i>eusCFBA</i> <i>mdtABC-tolC</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 18) [Wanghinda_2022_J Med Microbiol]

<i>tet38</i>	Chr	<i>Staphylococcus aureus</i> (参照 67、79) [Truong-Boldue_2018_AAC] [Xu_2020_Front Microbiol]
--------------	-----	--

1 Chr : 染色体

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

5
6

表 24 FOM 耐性に関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	<i>murA</i>	Chr	<i>Enterococcus faecium</i> (参照 96、97) [Guo_2017_Emerg Infect Dis] [Xin_2022_J Glob Antimicrob Resist] <i>Escherichia coli</i> (参照 80-82) [Venkateswaran_1972_J Bacteriol] [Kim_1996_Biochemistry] [Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 79) [Xu_2020_Front Microbiol]
	<i>abrP</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 56) [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]
膜透過性の低下	<i>glpT</i> <i>uhpT</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]
	<i>uhpA</i> (<i>hptA</i>) <i>uhpBC</i> (<i>hptRS</i>)	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]
	<i>cyaA</i> <i>pstI</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC]

			[Cattoir_2018_Fut Microbiol]
FOM 不活化	<i>fosA</i> *	Chr/ P/Tn/ IS/IC E/GI	<p><i>Acinetobacter</i> spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio]</p> <p><u><i>Enterobacterales</i></u> (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]</p> <p><i>Proteus mirabilis</i> (参照 99、100) [Lei_2018_AAC][Lei_2020_JAC]</p> <p><u><i>Enterobacter cloacae</i></u> <u><i>Klebsiella pneumoniae</i></u> <u><i>Klebsiella variicola</i></u> <u><i>Kluyvera georgiana</i></u> <u><i>Leclercia adecarboxylata</i></u> (参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen]</p> <p><u><i>Pseudomonas</i> spp.</u> (参照 71) [Ito_2017_mBio]</p> <p><i>Escherichia coli</i> (参照 72、101) [NCBI Pathogen Detection][Poirel_2018_Microbiol Spectr]</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Aeromonas veronii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Cronobacter</i> <i>Enterobacter asburiae</i> <i>Enterobacter bugandensis</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter hoemaechei</i> <i>Enterobacter kobei</i> <i>Enterobacter ludwigii</i> <i>Enterobacter mori</i> <i>Enterobacter roggenkampii</i> <i>Enterobacter ichuanensis</i> <i>Enterobacter soli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i></p>

			<p><i>Kluyvera intermedia</i> <i>Kosakonia oryzendophytica</i> <i>Kosakonia oryziphila</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pluralibacter gergoviae</i> <i>Providencia alcalfaciens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophila</i> <i>Streptococcus suis</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]</p>
	<i>fosB*</i>	<p><u>Chr/</u> P/Tn/ IS</p>	<p><u><i>Bacillus anthracis</i></u>(参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <u><i>Bacillus cereus</i></u>(参照 58、 73) [Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front Microbiol] <u><i>Bacillus subtilis</i></u>(参照 74) [Cao_2001_J Bacteriol] <u><i>Bacillus</i> spp. (参照 58)</u> [Song_2019_Front Microbiol] <i>Enterococcus</i> spp. (参照 58、 102、 103) [Xu_2013_PLoS One] [Song_2019_Front Microbiol] [Wiltsie_2022_Protein Sci] <i>Staphylococcus</i> spp. (参照 58、 <u>75</u>、 104-106) [Schwarz_2018_Microbiol Spectr] [Thompson_2014_Biochemistry] [Song_2019_Front Microbiol] [Fu_2016_PLoS One] [Aiezza_2023_JAC] <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Salmonella enterica</i>(参照 107) [Jibril_2023_Poult Sci] <i>Acinetobacter baumannii</i></p>

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

			<p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Staphylococcus pseudintermedius</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosE</i>	Int		<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 113)</p> <p>[Zheng_2022_AAC]</p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Pseudomonas putida</i> (参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosF</i>	Int		<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 113、114)</p> <p>[Yatsuyanagi_2005_AAC] [Zheng_2022_AAC]</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosG</i>	Int		<p><i>Acromobacter denitrificans</i>(参照 115)</p> <p>[Kieffer_2020_AAC]</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosH</i>	Int		<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>(参照 113)</p> <p>[Zheng_2022_AAC]</p>
<i>fosI</i>	P/Int		<p><i>Mycobacterium abscessus</i>(参照 115、116)</p> <p>[Pelegriano_2016_AAC]</p> <p>[Kieffer_2020_AAC]</p> <p><i>Enterobacter roggenkampii</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Providencia alcalifaciens</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosK</i>	Int		<p><i>Acinetobacter solit</i>(参照 117)</p> <p>[Kitanaka_2014_AAC]</p>
<i>fosL</i>	P		<p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Salmonella enterica</i>(参照 118)</p> <p>[Kieffer_2020_AAC]</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Salmonella enterica</i> (参照 72)</p>

			[NCBI Pathogen Detection]
<i>fosM</i> *	<u>Chr/</u> P/Int	<u><i>Bacillus</i> spp.</u> <u><i>Gracilibacillus timonensis</i></u> (参照 76) [Khabthani_2021_AAC] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 119) [Liapis_2019_Front Microbiol] <i>Bacillus cereus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]	
<i>fosX</i> *	<u>Chr</u> =	<u><i>Brucella melitensis</i></u> (参照 45、 59) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc] <u><i>Clostridium botulinum</i></u> (参照 45) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] <u><i>Enterococcus faecium</i></u> (参照 64、 65) [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Xin_2022_Front Microbiol] <u><i>Listeria monocytogenes</i></u> (参照 60) [Fillgrove_2007_Biochemistry] <u><i>Listeria innocua</i></u> (参照 61) [Ramadan_2023_Front Microbiol] <i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 85) [Leite_2021_Infect Genet Evol] <i>Escherichia coli</i> (参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 84、 86) [Kashefieh_2021_J Trop Med] [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Campylobacter jejunii</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Enterobacter kobei</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i>	

			<i>Listeria innocua</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosX^{CC}</i>	GI (M DRG I)	<i>Campylobacter coli</i> (参照 120) [Wang_2015_JAC] <i>Enterococcus faecium</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosY</i>	GI	<i>Staphylococcus aureus</i> (参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect] <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fomA</i> <i>fomB</i> <i>fosC</i>	Chr	Streptomyces spp. (参照 77) [Kobayashi_2000_AAC] Pseudomonas syringae(参照 78) [Garcia_1995_AAC]
膜透過性の低下	<i>glpT</i> <i>uhpT</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]
	<i>uhpA (hptA)</i> <i>uhpBC(hptRS)</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]
	<i>cyaA</i> <i>pstI</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

FOM 排出亢 進	<u>abaF</u>	Chr	<u>Acinetobacter baumannii</u> (参照 68) [Sharma_2017_JAC]
	<u>cusCFBA</u> <u>mdtABC-tolC</u>	Chr	<u>Escherichia coli</u> (参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]
	<u>tet38</u>	Chr	<u>Staphylococcus aureus</u> (参照 67、79) [Truong-Bolduc_2018_AAC] [Xu_2020_Front Microbiol]

1 P : プラスミド Tn : トランスポゾン Int : インテグロン IS : 挿入配列 ICE : Integrative Conjugative
2 Element GI : Genomic Island Chr : 染色体

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

6

7 (3) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

8 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
9 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
10 れ、FOM は広い抗菌スペクトラムを示す。(参照 46) [Diez-Aguliar_2019_Rev Esp
11 Quimioter]

12 糖リン酸輸送系のトランスポーター遺伝子 *glpT* は広範な菌種に分布しており、少
13 なくとも大腸菌、サルモネラ、*Shigella flexneri*、*Klebsiella* spp.、*Pseudomonas*
14 *aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Staphylococcus aureus*、*Bacillus subtilis*、
15 *Enterococcus faecalis* や *Rickettsia prowazekii* において確認されている。また、同
16 トランスポーター遺伝子 *uhpT* は *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp.を除く) 及び
17 *Staphylococcus aureus*に限って認められ (参照 8) [Silver_2017_Cold Spring Harb
18 Perspect Med]、大腸菌及び *Staphylococcus aureus* の *glpT* 及び *uhpT* 遺伝子変異、
19 *Pseudomonas aeruginosa* の *glpT* 遺伝子変異による FOM 耐性が確認されている。
20 (参 照 57 、 87-90 、 92) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut
21 Microbiol][Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] [Chen_2022_JAC]
22 [Xu_2017_Front Microbiol]

23 FOM 修飾酵素遺伝子 *fosA* はグラム陰性菌に認められ、*Enterobacter* spp.、
24 *Klebsiella* spp.、*Morganella morganii*、*Providencia* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、
25 *Serratia marcescens* では、ゲノム配列中の *fosA* 遺伝子の検出頻度は 80%以上と高
26 く、染色体上に保有されていると考えられる。*Acinetobacter pittii*、*Proteus mirabilis*、
27 サルモネラでの検出頻度は 7.8~16.7%とやや低く、大腸菌、*Acinetobacter baumannii*、
28 *Citrobacter freundii* での検出頻度は 5%以下とさらに低いことから、他のグラム陰性
29 菌の染色体性の *fosA* 遺伝子を起源とする外来性の耐性遺伝子を獲得した可能性があ

1 ると考えられる。*fosA* 遺伝子の多型性に基づいて、*fosA1* から *fosA10* (又は *fosA11*)
2 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
3 上に、*fosA2* 及び *fosA7* 遺伝子は染色体上に局在する。(参照 48、71)
4 [\[Ito_2017_mBio\]](#)[\[Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen\]](#) *fosA3* 遺伝子が最も高頻度に検
5 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。
6 (参照 44、65、99、101、122-143) [\[Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis\]](#) [\[Ho_2013_VM\]](#)
7 [\[Ho_2013_J Appl Microbiol\]](#) [\[Hou_2013_JAC\]](#) [\[Yang_2014_Front Microbiol\]](#)
8 [\[Tseng_2015_PLos One\]](#) [\[Yang_2016_AAC\]](#) [\[He_2017_Int J Antimicrob Agents\]](#)
9 [\[Jiang_2017_Foodborne Pathog Dis\]](#) [\[Lin_2017_AAC\]](#) [\[Wang_2017_AAC\]](#)
10 [\[Poirel_2018_Microbiol Spectr\]](#) [\[Wang_2018_mSphere\]](#) [\[He_2021_Zool Res\]](#)
11 [\[Pan_2021_Antibiotics\]](#) [\[Zhao_2021_mSystems\]](#) [\[Zou_2021_Animals\]](#)
12 [\[Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist\]](#) [\[Cunha_2017_AAC\]](#) [\[Menck-](#)
13 [Costa_2022_Front Microbiol\]](#) [\[Fang_2020_AAC\]](#) [\[Zhang_2020_Front Microbiol\]](#)
14 [\[Tang_2022_Microbiol Spectr\]](#) [\[Wang_2022_JAC\]](#) [\[Tan_2023_J Appl Microbiol\]](#)
15 [\[Lei_2018_AAC\]](#) 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、
16 142) [\[Zou_2021_Animals\]](#) [\[Tang_2022_Microbiol Spectr\]](#)、健康鶏糞便及び豚直腸ス
17 ワブ由来大腸菌から *fosA4* (参照 138、144) [\[Soliman_2021_AAC\]](#) [\[Sadek_2022_J](#)
18 [Glob Antimicrob Resist\]](#)、泌乳牛の乳汁由来 *Klebsiella pneumoniae* から *fosA5* (参
19 照 145) [\[Tartor_2021_Front Microbiol\]](#)、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6* (参照 138)
20 [\[Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist\]](#)、鶏肉由来大腸菌から *fosA10* (参照 146)
21 [\[Huang_2020_Infect Drug Resist\]](#) が検出されたことが報告されている。

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

29 国内では、2015年～2019年に健康牛から分離された *blaTEM* 保有大腸菌 57 株及び
30 2018年に病牛から分離された *blaTEM* 保有大腸菌 32 株から、*fosA7* を保有する大腸菌
31 が 1 株検出された。(参照 189) [臼井_2022_食安委]

32 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
33 スポリン又はコロスチン耐性大腸菌 1015 株のうち、1 株から *fosA3* が検出されたこ
34 とが報告されている。(参照 190) [大阪基盤_2022_食安委]

36 【事務局】

37 大阪基盤の研究について確認したところ、第3世代セファロスポリン耐性大腸菌(10株)
38 から1株検出されたことが分かりましたので、修正しております。

1 【浅井専門委員】

2 JVARM 由来の FOM 耐性株の保有する耐性遺伝子の情報はあるのでしょうか？

3
4 【事務局】

5 農林水産省に確認中です。

6
7 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
8 検出されたことが報告されている。(参照 107) [Jibril_2023_Poult Sci]

9 *fosX* は *Listeria monocytogenes* 及び *Listeria innocua* の染色体上に認められ、
10 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)
11 [Fillgrove_2007_Biochemistry][Ramadan_2023_Front Microbiol]、*Brucella melitensis*、
12 *Clostridium botulinum*、*Enterococcus faecium* にも認められる。(参照 45、59、64、
13 65)[Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics][Bolotin_2021_Microbiol Resour
14 Announc][Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist][Xin_2022_Front Microbiol]

15 薬剤トランスポーターである Tet38、AbaF、CusCFBA 及び MdtABC-TolC (参照
16 18、67、68) [Truong-Bolduc_2018_AAC] [Sharma_2017_JAC] [Wangchinda_2022_J
17 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
18 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。

19 20 (4) 耐性遺伝子の伝達

21 FOM 耐性に関与する遺伝子のうち、*fosA*、*fosB*、*fosC2*、*fosD*、*fosF*、*fosI*、*fosK*、
22 *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
23 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。

24 25 ① グラム陽性菌

26 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
27 メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) の *fosB* 保有プラスミド (サイズ 2.3
28 ~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)
29 [Fu_2016_PLoS One] また、健康牛鼻腔スワブ由来 *Staphylococcus epidermidis* 及び
30 *Staphylococcus lentus* (参照 149) [Argudin_2015_Res Vet Sci]、馬臨床例由来
31 MRSA (参照 150) [Walther_2009_JCM]、アヒル及びガチョウ農場由来 *Staphylococcus*
32 *aureus* (参照 151) [Hu_2023_JAC] から検出されている。*fosD* は健康鶏・アヒル総
33 排泄腔スワブ及び人臨床由来 *Staphylococcus* spp. のプラスミド上に検出され、プラス
34 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)
35 [Nakaminami_2008_Plasmid] [He_2014_Int J Med Microbiol] [Liu_2017_AAC]
36 *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。
37 (参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect]

38 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
39 多剤耐性プラスミド (サイズ 54.7 kb) 上に *erm(B)*、*aac(6')-aph(2'')* とともに局在す

ることが報告されている。(参照 152) [Wang_2021_Genes] また、人臨床由来バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* の接合伝達性プラスミド上に *vanA* と *fosB* が局在し、*fosB* は ISL3 様トランスポゾンを構成する。(参照 153、154) [Qu_2014_Int J Antimicrob Agents] [Sun_2017_Front Microbiol]

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

1 ド耐性遺伝子 *aacA4* とともに検出されている。(参照 117)[[Kitanaka_2014_AAC](#)]
2 *Pseudomonas aeruginosa* では、*fosF* が人臨床由来株のインテグロン上に *bla_{VIM}-*
3 *2*、*aacA4* とともに検出されている。(参照 114) [[Yatsuyanagi_2005_AAC](#)]
4

5 6. 関連する人用抗菌性物質に関する情報

6 (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

7 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
8 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)
9 [[Silver_2017_Cold SpringHarb Perspect Med](#)]ただし、*Staphylococcus aureus* の薬
10 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)
11 [[Truong-Bolduc_2018_AAC](#)]、*Acinetobacter baumannii* の薬剤トランスポーター
12 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、
13 カナマイシン、クリンダマイシン(参照 68)[[Sharma_2017_J Antimicrob](#)
14 [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
15 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](#)
16 [Bacteriol](#)] [[Nishino_2007_J Bacteriol](#)] とともに FOM を基質とする(参照 18)
17 [[Wangchinda_2022_J Med Microbiol](#)]ことが報告されている。
18

19 (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

20 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
21 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。

22 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
23 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
24 来大腸菌においても *fosA3* 保有プラスミド上に *bla_{CTX-M-55}*、*rmtB* 及び *mcr-1* (参照
25 161) [[Lupo_2018_JAC](#)]、*bla_{CTX-M-14/55/65}*、*floR*、*cfr*、*oqxAB*、*rmtB*、*strAB*、*aadA2*、
26 *tet(A)*、*bla_{TEM-1}* 等(参照 131) [[Wang_2017_AAC](#)] が共存することが報告されており、
27 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
28 ている。(参照 101)[[Poirel_2018_Microbiol Spectr](#)] 最近、鶏糞便由来大腸菌において、
29 *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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 照 122) [[Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis](#)]また、市販の国産鶏肉由来大腸菌 (1 株)
35 の IS26 トランスポゾン様構造内に *bla_{CTX-M-14}* と *fosA3* が検出されている。(参照 160)
36 [[Hayashi_2018_Int J Food Microbiol](#)]なお、IS26 トランスポゾン様構造内に *bla_{CTX-}*
37 *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)
38 [[Sato_2013_Microb Drug Resist](#)]

39 サルモネラでは、海外の調査において豚由来株の接合伝達性プラスミド上に *bla_{CTX-}*
40 *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](#)

1 [Appl Microbiol](#)]また、国内の健康牛由来 *Salmonella* Typhimurium 単相変異株(1株)
2 についてアンピシリン及びホスホマシリン共耐性が確認されている。(参照 40)
3 [\[Arai_2021_Front Microbiol\]](#)

4 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^{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) [\[Wang_2015_J Antimicrob Chemother\]](#)

7 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'')*, *cfb*, *ble*, *ant(4')-Ia* 及び *fexA* とともに認められている。(参照 111) [\[He_2014_Int J Med Microbiol\]](#)

11 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 ISL3 様トランスポゾン形成することが報告されている。(参照 153、154) [\[Qu_2014_Int J Antimicrob Agents\]](#) [\[Sun_2017_Front Microbiol\]](#)

20 (3) FOM の臨床現場における有効性及び重要性

21 「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) [\[食安委_2006_重要度ランク付け\]](#)

27 [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* 及び科腸菌であり、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。\(参照 2\) \[農水報告書\]](#)

32 [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*、科腸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、涙囊炎、麦粒腫、輪状腺炎、中耳炎及び副鼻腔炎である。\(参照 2\) \[農水報告書\]](#)

37 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) [\[JAID/JSC 感染症治療ガイド\]](#)

1 2019]

2 第三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
3 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
4 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
5 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
6 いる。（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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。
15 （参照 2）[農水報告書]（参照 187）[Bergogne_2005_ASM Press]

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 濃度の 7%である。（参照 187）[Bergogne_2005_ASM Press]

24
25 【浅井専門委員】

26 4行目の「比較的表在性の感染症」が、少しわかりにくいかもしれません。
27 「ホスホマイシンカルシウムは内服薬として開発された薬で赤痢菌、サルモネラ属菌、カ
28 ンピロバクター等の腸管感染症にも」としています。消した部分（事務局注：前頁の緑ハ
29 イライトの箇所）では「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
30 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*、
31 *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、
32 膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎及び副鼻腔炎である。」
33 となっていて、表在性という意味が理解できそうです。

34
35 【事務局】

36 前頁の緑ハイライト箇所の削除の経緯としては、第 52 回の審議の際に池専門参考人か
37 らいただいた案（黄色ハイライト）を記載することについて合意いただき、これに合わせ
38 て、重複すると考えられる箇所については削除する旨を第 53 回の審議で合意いただい
39 ておりました。ですが「表在性」という表記と整合をとる観点から、青字のとおり一部の適

1 応症を緑ハイライトの箇所から抜粋し追記しましたので、ご確認ください。あわせて、次
2 の文を、ホスホマイシンナトリウム→ホスホマイシンカルシウムの順になるように並べ替
3 えております。

4 (修正前)「前述の適応疾患のように、ホスホマイシンカルシウムは比較的表在性の感染症
5 に、ホスホマイシンナトリウムは比較的深部感染症に適応疾患がある。」

6
7 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
8 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
9 (MRSA を含む)、表皮ブドウ球菌、緑膿菌、腸内細菌等の多剤耐性菌による重症院
10 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、アミ
11 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。

12 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)、
13 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
14 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、
15 黄色ブドウ球菌) 等である。(参照 7、47、170、187) [Falagas_2016_Clin Microbiol
16 Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect] [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]
17 [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
18 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
19 イド 2019]、日常的に用いられる抗菌薬ではないと考えた。

20
21 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
22 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
23 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
24 て重要な抗菌性物質のリスト」の第 7 版において、「Critically important
25 antimicrobials」から「Highest priority critically important antimicrobials」に引き
26 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
27 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
28 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
29 ていることに留意する必要がある。(参照 11、191) [WHO_ The WHO Medically
30 Important Antimicrobial List, 7th Revision_2023][WHO_ WHO Model List of
31 Essential Medicines_2023]

32 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
33 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
34 択の抑制効果もある。(参照 7、47、187) [Falagas_2016 Clin Microbiol
35 Rev][Yang_2019 J Microbiol Imm Infect][Bergogne_2005 ASM Press]

36 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
37 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
38 Microbiol Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect][Bergogne_2005_ASM Press]

⁵経口投与剤はリストに掲載されていない。

1 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
2 チン又はミノサイクリン

3 *Pseudomonas aeruginosa* (カルバペネム耐性菌又は多剤耐性菌) : FOM とカルバ
4 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

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

6 *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

9 「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
10 特定を検討した。

(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

15 大腸菌は FOM を有効成分とする牛の承認された動物用医薬品の有効菌種である。
16 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
17 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
18 告が複数ある。

19 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
20 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
21 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
22 による感染事例が数多く報告されている多い。

23 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
24 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、
25 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。
26 ただし、ESBL 産生大腸菌による膀胱炎の治療には、FOM やファロペネムが使用され
27 る。(参照 170) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

28 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
29 分かるところであり、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
30 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
31 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、
32 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
33 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
34 イド 2019]

35 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
36 170)[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]、現時点で国内では日常的に用いられる抗菌
37 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
38 れることが多いと考えた。しかし海外では、CRE による感染症や尿路感染症の限られ
39 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
40 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。

1
2 **今回のコメント**

3 **【事務局】**

4 前回の審議において、すべての大腸菌が病原性を有するわけではないことから、19行目の
5 青字のとおり修正すると結論となっておりましたので、反映しています。

6
7 **前回のコメント**

8 **【事務局】**

9 前回の審議において、腸管出血性大腸菌を含む大腸菌をハザードとして特定しました。
10 このため、腸管出血性大腸菌の記載に大腸菌の記載を追記しております。

11 また、国内のヒト医療における使用状況や重要性に関する記載については、[Ⅱ.6.(3).]
12 の記載を踏まえて、大腸菌がハザードとして特定される理由が明確になるよう修正しまし
13 たので御確認ください。

14
15 **【事務局】**

16 浅井専門委員に修文していただきましたので反映しています。

17 また、EHEC の治療薬については参考文献を確認し記載のとおり修正しましたので御確
18 認ください。

19
20 **(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
21 菌**

22 **サルモネラ**

23 サルモネラは FOM を有効成分とする牛の承認された動物用医薬品の有効菌種であ
24 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
25 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
26 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
27 限定的である。

28 **【浅井専門委員】**

29 JVARM で見つかっています

30
31 **【事務局】**

32 浅井専門委員に修文していただきましたので反映しています。

33
34 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
35 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
36 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
37 数%程度とみなされる。

38 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
39 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）

1 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
2 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。
3 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、
4 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
5 症治療ガイド 2019]

6 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
7 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]、現時点で国内では日常的に用いられる薬では
8 ないと考えた。

11 (3) その他の細菌

12 ① 国内で畜産食品を介した食中毒の起因为として報告されることが多い細菌 13 カンピロバクター

14 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
15 い。しかし、牛の腸管内に *Campylobacter jejuni*、*Campylobacter coli* 及び
16 *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
17 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
18 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
19 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
20 たとの報告はない。

21 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
22 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・
23 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
24 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
25 滅するために、牛肉における陽性率は低い。

26 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
27 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）
28 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
29 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
30 れる。（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

31 32 ② 指標細菌 33 腸球菌

34 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、
35 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。

36 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
37 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
38 腸球菌の検出報告はない。

39 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
40 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

1 る腸球菌の陽性率は高い。

2 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
3 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
4 治療ガイド 2019]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、
5 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、
6 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
7 ゴリド、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
8 症治療ガイド 2019]ただし、2023 年現在、キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤は日
9 本で販売されていない。

10 11 (4) 耐性遺伝子の伝達の検討

12 ~~人の腸管内常在菌~~→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
13 いても検討した。

14 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
15 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
16 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、
17 乳幼児、高齢者等では、院内感染等により腸内細菌に感染すると予後の悪化を招くこ
18 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
19 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
20 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、
21 FOM は使用されない。(参照 170、192-194) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019][下
22 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]
23

24 【浅井専門委員】

25 「疾病治療のため医療機関に入院している」がかかっているので「(重度基礎疾患) 患者」
26 ではないでしょうか

27 28 【事務局】

29 浅井専門委員からのご指摘を踏まえて修正しております。

30
31 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
32 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
33 在することが報告されている。

34 35 【中村専門委員】

36 評価指針で、「プラスミドは可動性遺伝因子には含めない」と記載されています。

37 38 【事務局】

39 現在審議いただいている評価指針改訂案に合わせて修正しておりますのでご確認ください

1 い。

2
3 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
4 腸菌等が考えられた。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
5 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
6 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)
7 [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
8 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
9 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
10 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~~
11 ~~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
12 た。]

13
14 【事務局】

15 これまでの審議において、薬剤耐性決定因子の伝達に関する記載については、薬剤耐性
16 決定因子の伝達の可能性に言及する程度にとどめ、ブラケット内の記載に当たっては青字
17 のとおり修正することとなっておりますので反映しております。この項目の冒頭では、
18 人の腸管内の細菌に伝達する可能性について言及していたので、そことの整合性も踏まえ
19 て、「ひいては人の腸管内常在菌への伝達の可能性も低い」旨を追記しています。こちら
20 の記載でよいかご確認ください。

21
22 【浅井専門委員】

23 ないほうがよいように思います。海外で様々な菌種に分布していることが示されている
24 が、国内では十分な調査が行われていないため。

25
26 【事務局】

27 「ひいては人の腸管内常在菌への伝達の可能性も低い」の記述を削除しましたのでご確
28 認ください。

29
30
31 (5) 交差耐性及び共耐性の検討

32 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
33 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]

34 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。

- 35
36
37 • 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
38 が接合伝達性プラスミド上に共存

- 1 • 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
2 上に共存
3 • 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
4 MDRGI に共存
5 • メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌において、アミノグリコシド（ゲン
6 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
7 性遺伝子と FOM 耐性遺伝子がプラスミド上に共存
8 • 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
9 遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存
10 FOM 耐性ととも耐性が付与された場合に細菌性腸炎の治療又は治療薬の選択に
11 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
12 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
13 いない。

14

15 8. ハザードの特定

16 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
17 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
18 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
19 可能性がある感染症の原因菌である。

20 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
21 た。

22

以降未審議です

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 年には 11.1%であった。(参照 195) [農水省_2024_FOM 感受性試験成績]

【事務局】

黄色マーカーのとおり結論を記載しております。この記載でよいかご確認願います。

【小西専門委員】

事実の記載ですので、これでよいと思います。

【池専門参考人】

よいと思います。

【事務局】

P.27 で、浅井専門委員より、病牛ですが耐性が 10%である旨ご指摘があったことを受けて、事務局にて青字のとおり修正しました。こちらの記載でよいかご確認をお願いします。(なお、2021 年と 2022 年で有意差は無いとの前提で修正しております。)

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

1 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
2 び牛由来株の FOM 耐性率は 7.3%~~だった~~であった。(参照 30) [\[廣井_2006_静岡県環境衛
3 生科学研究所報告\]](#) [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
4 EHEC の FOM 耐性率は 2.6%及び 1.6%であった。\(参照 267\) \[阿部_2019_福岡市環
5 報\]](#) 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
6 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
7 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
8 されている。(参照 31) [\[宮根_2021_家畜感染症学会誌\]](#)

9 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
10 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
11 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）[\[又吉
12 _2010_日獣会誌\]](#)、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
13 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
14 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
15 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）[\[中村_2016_日獣
16 会誌\]](#)の株はいずれも FOM 感性であったと報告されている。

17
18 **【小西専門委員】**

19 ・参照 28 は表 19 ですか？

20 ・少し分かり難いです。データの再掲が多いですが、項目が「国内の牛由来細菌の抗菌
21 性物質感受性調査に関するその他の知見」ですので、その他の知見を重点的に記載し
22 たほうがいいのではないのでしょうか。例えば海外の状況などのデータはありますか？

23
24 **【事務局】**

25 ・表 19 を追記いたしました。

26 ・早山専門委員から提供いただいた参照 267 の情報を追記しております。

27 ・直近のアミノグリコシド評価書（2024 年 3 月）を確認したところ、こちらの項目
28 （「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」）は、国内の畜産
29 現場における FOM 耐性状況のうち、JVARM 以外の調査結果を記載する項目と整理さ
30 れているようです（なお、海外のデータは[Ⅲ. 1.（3）]に記載しております）。他方で、
31 分かりにくいとのご指摘を踏まえて、文章を明確化する観点で[Ⅲ. 1.（1）]のタイトルの
32 冒頭に「国内の」と追記しましたのでご確認ください。また、[Ⅲ. 1.（1）②]の内容
33 を簡潔にまとめる観点で、事務局にて以下修正案を作成しました。現在の案と修正案の
34 どちらがよいか、ご審議をお願いします。

35
36 （修正案）

37 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

38 [Ⅱ. 4.（4）①]の表 19 及び表 20 に、1996～2018 年の間に国内の健康牛及び病牛か
39 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。菌株数

1 が少ない報告が多いことに留意する必要があるが、国内の健康牛から分離された大腸菌
2 の耐性率は 0% (FOM 感性) ~14.3%であった。一方、病牛から分離された大腸菌の株
3 の FOM 耐性率は、0% (FOM 感性) ~20%であった。
4

5
6 (注：以下カルバペネム耐性大腸菌について記載)

7 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
8 (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
9 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
10 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
11 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
12 菌の MEPM 耐性株は検出されていない。(参照 196) [JVARM 調査結果]
13

14 【事務局】

15 [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
16 こに記載することでよいか、あるいはこの後 (p.65) の項目「(3) 家畜分野における FOM
17 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、ご意見いただければと思
18 います。

19
20 【小西専門委員】

21 まとめて別項目で記載したほうが分かり易いと思います。
22

23 【池専門参考人】

24 国内の牛由来細菌の薬剤耐性に関する記載項目でのカルバペネム耐性の記載ですので
25 適切かと思えます。
26

27 【事務局】

28 カルバペネム耐性の記載の仕方についてはご意見が分かれているため、今後、影響評
29 価以降の案もできてから改めてご審議いただくこととしたいと思います。
30

31 (2) ハザードの出現

32 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
33 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
34 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
35 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_
36 静岡県環境衛生科学研究所報告]

37 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
38 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
39 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

1 ない。(参照 31) [宮根_2021_家畜感染症学会誌]また、[II. 1. (6)]に記載した国内の動
2 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、
3 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
4 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
5 あった。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
6 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
7 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。
8

9 **【事務局】**

10 黄色マーカーのとおり結論を記載しております。この記載でよいかご確認願います。

11
12 **【浅井専門委員】**

13 注射に比べるとということなのか、用法が長いということなのかどちらですか

14
15 **【小西専門委員】**

16 内容的にはこの結論かと思えます。「経口用 FOM の使用期間が長く・・・」の使用
17 期間の部分ですが、投与期間と誤解されそうですので、誤解されないような書き方でお
18 願います。

19
20 **【池専門参考人】**

21 「・・・可能性が推測されているが実態は不明である。」ではどうでしょうか。

22
23 **【事務局】**

24 浅井専門委員、小西専門委員、及び池専門参考人からいただいたご指摘を踏まえて青
25 字のとおり修正いたしました。

26
27 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
28 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]
29 中国での調査によると、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
30 いる。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
31 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
32 ありが、また、接合伝達性の *fosA3* 保有プラスミド上には、 β -ラクタムやフロルフェニコ
33 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
34 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)
35 [Wang_2017_AAC] (参照 198) [Zhang_2022_Microbiol Spectr]

36
37 **【池専門参考人】**

38 「中国では家畜等への FOM の使用が認められていない」が 2006～2010 年の病鶏由
39 来大腸菌の 29.5%が FOM 耐性であることの説明として β -lactam 等の使用により共耐

1 性としての FOM 耐性率が上昇したとの論文が引用されています。

2 当該薬剤耐性が交叉耐性又は共耐性の薬剤により選択される可能性はあると思いき
3 が、ある薬剤耐性が高率に分離される時は、薬剤耐性に対応する薬剤の使用量の増加に
4 よることが一般的だと思います。

5 例えば ESBL は III、IV 世代オキシミノセファロスポリン耐性ですがカルバペネム
6 やオキサセファマイシン等の一部の薬剤を除いて、ほぼすべての β -lactam 薬に耐性であ
7 るためいわゆる III、IV 世代のオキシミノセファロスポリン以外の β -lactam 薬使用量
8 に比例して ESBL が増加してよいはずです。

9 しかしながら ESBL が急激に世界中で増加した原因はオキシミノセファロスポリン
10 の使用量の増加によるとされており特に IV 世代のセフトリアキソンの使用量の増加に
11 比例しているとされています。

12 同様の事は、カルバペネム耐性はカルバペネムの使用量に比例して増えると考えられ
13 ています。

14 中国では FOM の使用が認められていないとされていますが守られていない可能性も
15 あります。

16 【事務局】

17 池専門参考人からのご意見を踏まえ、黄色ハイライトの記載を考察として追記の上、
18 修正しましたのでご確認お願いいたします。

19 (3) 家畜分野における FOM 耐性に関するその他の知見

20 [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
21 腸菌 O157:H7 の多くは FOM 感性 (参照 42) [Srinivasan_2007_Microb Drug Resist]、
22 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
23 (参照 43) [Mir_2020_Int J Microbiol] と報告されている。また、1999 年及び 2000 年
24 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
25 る。(参照 199) [Srinivasan_2007_Vet Microbiol]

26 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
27 FOM 耐性大腸菌が分離されている。(参照 44) [Ho_2013_J Appl Microbiol]

28 (注：以下カルバペネム耐性大腸菌について記載)

29 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
30 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
31 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
32 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
33 (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、
34 *bla*_{KPC}、*bla*_{GES}、*bla*_{IMP}、*bla*_{NDM-1}、*bla*_{NDM-5}、*bla*_{OXA-23}、*bla*_{OXA48}、*bla*_{OXA181}、及び *bla*_{VIM} が
35 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
36 牛糞便由来株 3 株では *bla*_{NDM-5} がコードされたプラスミドと *mcr-1* 及び *fosA3* 等がコー
37
38
39

1 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)
2 [Ghatak_2013_Transbound Emerg Dis] (参照 201) [Braun_2016_Front Microbiol] (参
3 照 202) [Purkait_2016_Indian J Microbiol] (参照 203) [Yaici_2016_JAC] (参照 204)
4 [He_2017_Vet Microbiol] (参照 205) [Murugan_2019_Epidemiol Infect] (参照 206)
5 [Tshitshi_2020_Antibiotics] (参照 207) [Carfora_2022_Front Microbiol] (参照 208)
6 [Eldesoukey_2022_Antibiotics] (参照 209) [Tello_2022_JAC] (参照 210) [Ben Haj
7 Yahia_2023_Microb Drug Resist]

8
9 **【事務局】**

10 [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
11 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、
12 こちらにまとめて記載するのがよいか、現在の分けて記載する案でよいか、ご意見いた
13 だければと思います。

14
15 **【浅井専門委員】**

16 まとめて記載するのがよい

17
18 **【蒔田専門委員】**

19 現行の通り場所を分けた方が分かりやすいと思います。

20
21 **【池専門参考人】**

22 (現案で) 良いと思います。

23 その後の記載について、(カルバペネム耐性の分離は限られている)しかし、カルバペ
24 ネム耐性分離について多くの論文が引用されています。これらの論文は、

25 「引用 No.200~210 の国名について、インド、エジプト、インド、アルジェリア、中国、
26 インド、南アフリカ、イタリア、エジプト、スペイン」です。これらの国は薬剤耐性菌の
27 分離頻度が比較的高いと言われています。又 EU の中では南ヨーロッパの国では薬剤耐
28 性菌の分離頻度が比較的高いようです。

29 「・・・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、
30 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。健康牛・・・」で
31 いかがでしょうか。

32
33 **【事務局】**

34 カルバペネム耐性の海外の知見については、池専門参考人に修文いただいたとおり反
35 映しておりますのでご確認ください。

36
37 **2. ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報**

38 **(1) 大腸菌における FOM 耐性機序及びその遺伝学的情報**

39 [Ⅱ. 5. (1)]に記載したとおり、大腸菌における主な FOM 耐性機序は、FOM の菌

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 (参照 127) [Tseng_2015_PLoS One]、APEC の FOM 耐性株で *murA* 遺伝子の点突然変
7 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
8 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
9 されている。

10 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
11 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
12 伝子が報告されている。(参照 7) [Falagas_2016_Clin Microbiol Rev] (参照 47)
13 [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] (参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen]
14 (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
15 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)
16 [Ho_2013_J Appl Microbiol] (参照 131) [Wang_2017_AAC] (参照 134) [He_2021_Zool
17 Res] 参照 135) [Pan_2021_Antibiotics] (参照 155) [Chan_2014_AAC] (参照 161)
18 [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
19 161) [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
20 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)
21 [Pan_2021_Antibiotics] (参照 213) [Salaheen_2023_J Glob Antimicrob Resist]

22 国内の牛由来大腸菌については、2015~2019 年に健康牛から分離された *bla*_{TEM} 保有大
23 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
24 *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
25 採取した糞便由来の第 3 世代セファロsporin耐性大腸菌 10 株のうち 1 株から *fosA3* が
26 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
27 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
28 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
29 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
30 Microbiol

31

32 【事務局】

33 国内の牛及び牛以外の家畜由来大腸菌のホスホマイシン耐性遺伝子 (特に薬剤の透過
34 性の低下や標的酵素の修飾に関するもの) の保有状況に関する知見をお持ちの場合は追
35 記をお願いいたします。また、記載をサポートする文献もあれば一緒にご提示をお願い
36 いたします。

37 【浅井専門委員】

38 (「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
39

1 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。」という記載について
2 FOM に対する感受性でさえ調べてないからだと思います。

3 4 【事務局】

5 浅井専門委員のご指摘のとおり国内では感受性試験の成績自体も乏しい状況なので、
6 この文章そのものを削除しましたのでご確認ください。

7 8 (2) 突然変異による薬剤耐性の獲得とその影響

9 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
10 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
11 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
12 95) [Nilsson_2003_AAC] (参照 214) [Karageorgopoulos_2012_JAC] (参照 215)
13 [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
14 由来 FOM 耐性株では、主に FOM の菌体内への透過性に関する *glpT*、*uhpT*、*uhpA*、
15 *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)
16 [Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents] (参照 127) [Tseng_2015_PLoS One] (参照
17 216) [Oteo_2009_J Antimicrob Chemother] (参照 217) [Ohkoshi_2017_BioMed Res Int]
18 (参照 218) [Li_2015_PLoS One] (参照 219) [Sorlozano-Puerto_2020_Antibiotics] また、
19 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)
20 [Takahata_2010_Int J Antimicrob Agents] (参照 127) [Tseng_2015_PLoS One] (参照
21 211) [Jin_2012_J Integ Agricult]、人臨床由来 STEC O26 では *murA* 遺伝子の高発現に
22 よる FOM 耐性が認められている。(参照 220) [Horii_1999_Antimicrob Agents
23 Chemother]

24 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
25 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
26 られ、(参照 95) [Nilsson_2003_AAC] (参照 221) [Marchese_2003_Int J Antimicrob
27 Agents] (参照 222) [笠井_1999_Jpn J Antibiot] (参照 223) [Pourbaix_2017_Int J Med
28 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
29 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、
30 *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
31 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
32 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
33 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。

34 35 (3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

36 [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、
37 *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
38 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
39 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)

1 [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] (参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen]
2 (参照 155) [Chan_2014_AAC]

3
4 (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
5 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

6 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
7 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
8 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
9 報告されている遺伝子は以下のとおりである。

10 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
11 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
12 においても *fosA3* 保有プラスミド上に *bla_{CTX-M-14/55/65}*、*floR*、*cfi*、*oqxAB*、*rmtB*、*strAB*、
13 *aadA2*、*tet(A)*、*bla_{TEM-1}* 等 (参照 131) [Wang_2017_AAC]、*bla_{CTX-M-55}*、*rmtB* 及び *mcr-*
14 *1* (参照 161) [Lupo_2018_JAC]、*bla_{CTX-M-55}*、*bla_{TEM-76}*、*floR*、*aph(3)-Ia* (参照 198)
15 [Zhang_2022_Microbiol Spectr] が共存すること、また *fosA3*、*bla_{NDM-1/5}*、*bla_{CTX-M}*、*mcr-*
16 *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
17 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
18 ている。(参照 101) [Poirel_2018_Microbiol Spectr] 最近、鶏糞便由来大腸菌において、
19 *tet(X7)* 及び *mcr-1* 保有薬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
20 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)
21 [Soliman_2021_AAC] 国内の調査においては、牛由来 *bla_{TEM}* 保有大腸菌 8987 株のうち 1
22 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
23 の第 3 世代セファロsporin 耐性大腸菌 10 株のうち 1 株から *fosA3* が検出されたことが
24 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
25 ェニコール・FOM 耐性 ESBL 産生大腸菌 (2 株) で *bla_{CTX-M-3}*、*floR* 及び *fosA3* 遺伝子の
26 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
27 鶏肉由来大腸菌 (6 株) の IS26 トランスポゾン様構造内に *bla_{CTX-M-14}* と *fosA3* が検出さ
28 れている。(参照 160) [Hayashi_2018_Int J Food Microbiol] なお、IS26 トランスポゾン
29 様構造内に *bla_{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
30 る。(参照 168) [Sato_2013_Microb Drug Resist] 国内の状況から、FOM の牛での使用が
31 **ESBL 産生大腸菌又はを含む第 3 世代セファロsporin 耐性大腸菌の選択圧になる可能性**
32 **があるとなると考えた。**

33
34 【事務局】

35 黄色マーカーのとおり結論を記載しております。この記載でよいかご確認願います。

36
37 【蒔田専門委員】

38 よいと思います。
39

1 【浅井専門委員】

2 以下修正案をご提案。国内の状況から、FOM の牛での使用が ESBL 産生大腸菌を含む第3世代セファロスポリン耐性大腸菌の選択圧となると考えた。

4
5 【池専門参考人】

6 「・・・可能性があると考えた。」で良いと思います。

7
8 【事務局】

9 蒔田専門委員及び池専門参考人からは記載について問題ない旨コメントいただき、さら
10 らに浅井専門委員からは上記のとおり修文いただきましたので反映しております。「可能
11 性がある」の記載が落ちておりますが、こちらでよいかご確認ください。

12
13 (5) 使用量

14 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
15 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
16 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
17 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】**

18 [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
19 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
20 296.3kg～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
21 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%)、
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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】**

29
30
31 **IV. ばく露評価に関する知見**

32 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
33 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
34 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
35 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
36 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。

37
38 【小西専門委員】

39 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

1 の・・・

2 赤字の追加（以前に審議した書きぶりに統一してはいかがでしょうか。より具体的な
3 表現の方がイメージしやすいので）

4
5 **【事務局】**

6 小西専門委員からは上記のとおり修文いただきましたので反映しております。ご確認
7 ください。

8
9
10 **1. 牛由来食品の消費量**

11 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
12 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
13 [増](#)の傾向で推移している。

14
15 表 25 牛由来食品の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）（kg）

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

16 注：自給率は重量ベース

17
18 **【小西専門委員】**

19 「消費量は、ほぼ横ばいもしくは微増の傾向で推移・・・」とありますが、ではどっちな
20 の？と書いてしまいます。下の表を良く見れば分かるのですが、理解に時間がかかります。
21 もう少し具体的に記載したほうが分かり易いかと思いました。

22
23 **【事務局】**

24 小西専門委員からのご指摘を踏まえて、文章を修正いたしました。

25
26 **2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性**

27 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
28 [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](#)
29 [等を示す知見](#)を整理した。

30
31 **【小西専門委員】**

32 FOM 耐性大腸菌は、一般的な大腸菌と生物学的特性が大きく異なるとは思えませんの

1 で、単に「生物学的特性を整理した」にしたら如何でしょう。
2 →ハザードとして特定した FOM 耐性大腸菌について、大腸菌の一般的な特性と FOM 耐
3 性を獲得した際に生じる生物学的特性を整理した。

4
5 **【事務局】**

6 小西専門委員からいただいたご指摘及び修文案を踏まえて修正いたしました。

7
8 **(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**

9 大腸菌は通常本来、動物の腸管内に生存しているが、このうち EHEC は自然環境下
10 においても比較的長く生存できることが知られておりも、低温、低栄養、紫外線等の過酷
11 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-
12 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]

13
14 **【中村専門委員】**

15 大腸菌は通常、動物の腸管内に生存していて、環境中に長く生存していることはあまり
16 ないと思います。

17
18 **【事務局】**

19 中村専門委員からいただいたご指摘を踏まえて、元の参考文献(以下)に基づき修正い
20 たしましたのでご確認ください。

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

23 <https://ndlsearch.ndl.go.jp/books/R000000004-I6952726>

24
25 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
26 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、O157
27 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
28 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 5.3 分、
29 0.5 分である。牛乳中の O157 は実験的に 64.5℃ 16.2 秒の処理で死滅する。

30 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
31 が、pH2.0 の条件で 24 時間保存すると大腸菌は陰性となる。O157 の酸耐性については、
32 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
33 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
34 ~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~
35 4.0)では 8℃保存で 10~31 日間、25℃保存で 2~3 日間生残する。

36 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)
37 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

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

1 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
2 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
3 数となった。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。

4 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 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。

6 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%、
7 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
8 ～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。O157
9 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
10 照 226）[\[食安委_2021_スルホンアミド系合成抗菌剤評価書\]](#)（参照 227）[\[食安委_2010_](#)
11 [腸管出血性大腸菌リスクプロファイル\]](#)（参照 228）[\[伊藤_2000_日食微誌\]](#)

12 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
13 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
14 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）
15 [\[Nilsson_2003_AAC\]](#)（参照 221）[\[Marchese_2003_Int J Antimicrob Agents\]](#)（参照 222）
16 [\[笠井_1999_Jpn J Antibiot\]](#)（参照 223）[\[Pourbaix_2017_Int J Med Microbiol\]](#)

17
18
19 **【小西専門委員】**

20 可能な限り出典をいれてください。

21
22 **【事務局】**

23 この項目に記載されている内容のように、過去複数の評価書で同じ記載を用いている箇
24 所については、整合性や審議の効率化の観点から、過去の評価書を参照元とするケースも
25 見られましたが、今後は分かりやすさの観点から、評価書案が確定するまでに可能な範囲
26 で原典を記載するようにいたします。

27
28
29 **（2）人の腸内細菌叢として定着する可能性**

30 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
31 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
32 [の存在が知られている](#)（参照 268）[\[Fujihara_2009_JJID\]](#)（参照 269）[\[Wang_2016_JJID\]](#)
33 [が、は通常、健康人の常在細菌叢中には存在せず、](#)感染成立に必要な菌量を感じ性宿主が
34 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
35 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
36 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
37 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
38 されている。（参照 226）[\[食安委_2021_スルホンアミド系合成抗菌剤評価書\]](#)

39 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）

1 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
2 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
3 与すると考えられている。保菌期間は数カ月にもわたる場合があり、10 カ月近くの前菌が認
4 められたことも報告されている。(参照 229) [Persad_2014_Microbiol Spectr] (参照 230)
5 [Gareis_2000_BGG] (参照 231) [Staples_2012_Clin Microbiol Infect] (参照 232)
6 [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
7 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
8 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
9 Infect Dis]

11 【中村専門委員】

12 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えます。(事
13 務局注：参照 268, 269 を提供いただいております。)

14 【小西専門委員】

15 (2 行目～の文章について)・・・であるが、人でも無症状病原体保有者（健康保菌者）
16 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に関与すると考え
17 られている。

18 【事務局】

19 中村専門委員及び小西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
20 ますのでご確認ください。

21
22
23
24 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
25 ており、糞便由来定着菌の泌尿器への上行感染によって ExPEC による尿路感染症が成立
26 すると考えられているが、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
27 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
28 ExPEC の由来に関しては、鶏大腸菌症の原因菌である APEC と人の ExPEC の遺伝学的
29 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
30 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
31 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。一方で、人での
32 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
33 定することは難しいことが指摘されている。これに対して、牛及び牛肉由来大腸菌は人の
34 ExPEC との関連性は低いと考えられている (参照 234) [Manges_2015_Microbiol Spectr]
35 (参照 235) [Wasinski_2019_Ann Agricul Environ Med] が、以下のように両者の関連性
36 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%)
37 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
38 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
39 当する株が認められたこと (参照 237) [Schmidt_2015_Appl Environ Microbiol]、人尿路

1 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
2 由来大腸菌株が認められたこと（参照 238）[\[Ramchandani_2005_Clin Infect Dis\]](#)、牛ひ
3 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）
4 [\[Santo_2007_Braz J Microbiol\]](#)が報告されている。また、牛の乳房炎の原因となる大腸菌
5 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）
6 [\[Wasinski_2019_Ann Agricul Environ Med\]](#)海外において生乳又は生乳製チーズから
7 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）[\[Guzman-](#)
8 [Hernandez_2016_Int J Food Microbiol\]](#)（参照 241）[\[Ombarak_2016_Int J Food](#)
9 [Microbiol\]](#)（参照 242）[\[Ribeiro_2016_Foodborne Pathog Dis\]](#)（参照 243）[\[de](#)
10 [Campos_2018_Foodborne Pathog Dis\]](#)最近の海外での調査において、肉用子牛の糞便か
11 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、
12 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
13 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
14 告されている。（参照 244）[\[Haley_2022_PLoS One\]](#)（参照 245）[\[Salaheen_2023_Microb](#)
15 [Drug Resist\]](#)

16
17

18 【事務局】

19 牛由来の ExPEC について、黄色マーカー以降に知見を整理しております。この記載で
20 よいかご確認願います。

21

22 【浅井専門委員】

23 前からの結論ではないようです。「一方」とかを文頭に加えたほうが良いのですが、この
24 後の部分は関連性があることを示しています。

25

26 【小西専門委員】

27 黄色文字の結論は妥当だと考えます。しかし、黄色文字以下の説明で牛由来株の関与が
28 低いという理由を説明することは難しいと思います。

29 「牛からも人由来 ExPEC と似ている株が検出されることがあるが、病原因子の保有状況
30 が異なっていることや調査対象数（菌株数）が少ないことなどから、関与を強く疑うこと
31 はできない」というような記載でしょうか。

32

33 【池専門参考人】

34 正解と思います。人の ExPEC は、人の最も代表的な尿路感染症原因菌ですが、尿道炎、
35 膀胱炎及び腎盂腎炎等それぞれの尿道の解剖学的部位への定着、発症のための病原性因子
36 について歴史的に多くの研究があり細菌学的に相当解明されています。

37 元来家畜（鶏）定着細菌が人腸管に定着し、さらに人組織細胞（尿路）に定着、感染症
38 を発症するのか？詳細な分子遺伝学的研究が必要と考えます。

39

1 【事務局】

2 池専門参考人には記載案について意見なしの旨コメントいただきましたが、浅井専門委員、小西専門委員からいただいたご指摘を踏まえて、「牛及び牛肉由来大腸菌は人の
3 ExPEC との関連性は低いと考えられているが、両者の関連性を示唆する報告もある」と
4 という趣旨が明確になるよう、修正及び文を並び替えましたのでご確認ください。
5

6
7 (注：以下カルバペネム耐性大腸菌について記載)

8 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
9 っており、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
10 （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
11 菌 134 株（60%）、*Klebsiella pneumoniae* 91 株（40%）であったことが報告されている。
12 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
13 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
14 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
15 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
16 Epidemiol]

17 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
18 エリアで生乳由来カルバペネム耐性大腸菌から *bla*_{NDM-5} が検出（参照 203）
19 [Yaici_2016_JAC]、2016年に中国で牛肉由来大腸菌から *bla*_{NDM-5} が検出（参照 248）
20 [Zhang_2019_Antimicrob Agents Chemother]、2017年にミャンマーで牛肉由来大腸菌か
21 ら *bla*_{NDM-5} が検出されている。（参照 249）[Sugawara_2019_Sci Rep]

22
23 【事務局】

24 [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
25 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
26 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、
27 ご意見いただければと思います。

28
29 【小西専門委員】

30 現在、牛に FOM を使用することでカルバペネム耐性大腸菌が選択され、食品を介して
31 人に定着し、尿路感染症等人に疾患を引き起こすという可能性は非常に少ないと思います。
32 しかし、可能性が無いわけではなく、今後、重要になる可能性も否定できない、というこ
33 とであれば、別項目にして特記することを提案します。

34
35 (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

36 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
37 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。また、
38 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
39 水平伝播が起きていることが示されている。

1 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
2 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
3 遺伝子保有プラスミドの大腸菌間の接合伝達を確認されている。また、胃、小腸及び大腸
4 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
5 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
6 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 226)
7 [\[食安委_2021_スルフォンアミド系合成抗菌剤評価書\]](#)

8 [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
9 に *fosA9* が伝播したことが示唆されている。\(参照 250\) \[\\[Ten Doesschate_2019_JAC\\]\]\(#\)](#)

11 **【事務局】**

12 ハザードの特定の際に、牛における薬剤耐性決定因子の伝達に関する記載については、
13 薬剤耐性決定因子の人の腸管内常在菌への伝達の可能性は低いと審議済みです。ここでは、
14 ハザードとして特定された大腸菌に関して、遺伝子を伝達する可能性を整理する観点で記
15 載いたしました。

16
17 また、*fosA* が人に伝達した場合に、その後人の腸管内での *fosA* の伝達に関する例とし
18 て、以下の知見も準備しております。記載の必要性についてご意見あればお願いいたしま
19 す。

20 (以下知見)

21 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
22 に *fosA9* が伝播したことが示唆されている。(参照 250) [\[Ten Doesschate_2019_JAC\]](#)

23
24 **【蒔田専門委員】**

25 異なる菌種で伝播する有用なエビデンスなので、記載した方が良いと思います。

26
27 **【事務局】**

28 追記いたしました。

29
30 **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**

31 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
32 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
33 Analysis and Critical Control Point (HACCP) の考え方が取り入れられた「家畜の生産
34 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
35 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
36 策が講じられている。(参照 251) [\[農水省_農場 HACCP 等\]](#)

37 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
38 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
39 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)

1 [\[河村_2001_公衆衛生研究\]](#)

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 れた。（参照 254）[\[厚労省_食品衛生法等の一部改正\]](#)

8 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
9 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
10 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
11 規格基準が策定された。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
12 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
13 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
14 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）

15 [\[厚労省_牛肉\]](#)（参照 256）[\[厚労省_牛肝臓\]](#)

16 牛乳については、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和 26 年厚生省令第 52 号）
17 [\(以下「乳等省令」という。\)](#)に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で 30 分間加熱殺菌するか、
18 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
19 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
20 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）[\[厚労省_乳及び乳製
21 品の成分規格に関する命令（昭和 26 年厚生省令第 52 号）\]](#)

22

23 **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**

24 **(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**

25 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
26 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
27 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。
28 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
29 によりハザードは排除されるものと考えられる。

30 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
31 汚染が考えられるが、[乳等省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
32 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
33 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
34 主流）により排除されるものと考えられる。

35 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、
36 大腸菌は排除されるものと考えられる。

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

1
2 **【早山専門委員】**

3 乳等省令でよいのでは？

4
5 **【事務局】**

6 早山専門委員のご指摘を踏まえて、略称である「乳等省令」に修正しました。

7
8 **(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**

9 市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査（厚生労働省実施）における牛ひき肉
10 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） [\[厚労省_2006-2018_食](#)
11 [品中の食中毒菌汚染実態調査\]](#)

12
13 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 検体数	127	146	137	114	115	102	99	55	41	32	62	42	35
ひ 大腸菌													
き 陽性検	74	94	88	70	70	67	58	7	0	0	-	-	-
肉 体数								(10)*	(4)*	(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 検体数	212	207	209	225	233	3	-	-	-	-	-	-	-
大腸菌													
陽性検	137	144	136	159	172	2	-	-	-	-	-	-	-
体数						(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	-	-	-	-	-	-	-

14 * : 供試検体数

15 ** : 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

1 加
2 -: 調査されていないことを示す。

3
4 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
5 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
6 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
7 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。

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

2005 ～ 2006	牛枝肉	338	<u>4 (1.2%)</u>		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	<u>11 (4.5%)</u>		
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 2.0%	261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
1997	牛肉	42	0.0%	O157 以外陽性率 2.4%	261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
1998 ～ 2005	牛肉	134	<u>1 (0.7%)</u>	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	<u>15 (7.5%)</u>	*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	<u>2 (4.9%)</u>	O157 以外陽性率	261 [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]

				(4.9%)	第3版
2010 2013	牛内臓肉	104	<u>17 (16.3%)</u>	O157 以外 陽性率 8 (7.7%)	265 [下島_2015_日食 微誌]

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

3 **【蒔田専門委員】**

4 検体数が少ないと 1 株でも陽性率が高く計算されてしまうので、陽性検体数があると良
5 いと思います。

7 **【事務局】**

8 蒔田専門委員の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。
9 (一部、陽性検体数の数字を確認中のため未修正です。確認後、修正いたします。)

11 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
12 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
13 詰めされた牛肉から大腸菌を分離し、薬剤感受性試験を行った結果は表 28 及び 29 のとお
14 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
15 いないが、CLSI によるブレイクポイント $\geq 256 \mu\text{g/mL}$ に基づいて耐性率を算出した。

16 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
17 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
18 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
19 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
20 184) [食安委_2008_調査報告書] (参照 185) [食安委_2009_調査報告書]

22 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%)

23
24 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
25 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
26 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
27 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
28 184) [食安委_2008_調査報告書] (参照 185) [食安委_2009_調査報告書]

1
2
3 **【蒔田専門委員】**

4 表 29 の結果だと思うので、パラグラフを分けないか、この文中に（表 29）と記載し
5 てであると分かりやすいです。

6
7 **【事務局】**

8 蒔田専門委員の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。

9
10 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
11 受性

年	検体	試験 菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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

12 ブレイクポイントは $\geq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$ (CLSI による)

13 ~~→ 鶏肉由来株の株ごとの MIC データを利用できず~~

14
15 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
16 FOM 耐性であった。(参照 266) [Xedzro_2023_Int J Food Microbiol]

17 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検出状
18 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。

19 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
20 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
21 性は検出されなかった。

22 (注：カルバペネム耐性について記載)

23 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_
24 食衛誌]

25
26 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
--	-------	----	-----------	----	---

1
2 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
3 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。

4
5 (注：以下カルバペネム耐性大腸菌について記載)

6 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
7 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）
8 [Ghatak_2013_Transbound Emerg Dis]（参照 202）[Purkait_2016_Indian J Microbiol]、
9 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
10 *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
11 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
12 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
13 Agents Chemother]

14
15 【事務局】

16 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
17 ております。この記載でよいかご確認願います。

18 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
19 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
20 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
21 よいか、ご意見いただければと思います。

22
23 【蒔田専門委員】

24 私は、腸管内と牛由来の記載については現行の通り場所を分けた方が分かりやすいと思
25 います。

26
27
28 <別紙 用語等略称>

略称	名称
AMEG	Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group
APEC	トリ病原性大腸菌 (<i>Avian Pathogenic Escherichia coli</i>)
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CP	カルバペネマーゼ産生 (Carbapenemase Producing)
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (Carbapenem Resistant Enterobacterales)
CREC	カルバペネム耐性大腸菌 (Carbapenem Resistant <i>Escherichia coli</i>)
EHEC	腸管出血性大腸菌 (<i>Enterohemorrhagic Escherichia coli</i>)

ExPEC	腸管外病原性大腸菌 (<i>Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli</i>)
EMA	欧州医薬品庁 (European Meicine Agency)
ESBL	基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (Extended Spectrum β-Lactamase)
EU	欧州連合 (European Union)
FOM	ホスホマイシン (Fosfomyicin)
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 Nosocomial 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 <i>Staphylococcus aureus</i>)
MurA	Uridine diphosphate- <i>N</i> -acetylglucosamine enolpyruvyl transferase
ST	Sequence Type
STEC	志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i>)
UhpT	ヘキソース-6-リン酸トランスポーター
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin Resistant Enterococci)
VTEC	ベロ毒素産生大腸菌 (Verotoxin-producing <i>Escherichia coli</i>)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

1 <参考文献>

- 2 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健
3 康影響に関する評価指針. 2004.
- 4 2 農林水産省. 動物用ホスミシン S (静注用) 耐性菌に関する評価資料抄録 (未公表) 2022.
5 3 農林水産省 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース.
6 <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 7 4 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索.
8 <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>.
- 9 5 Neuman M. Recent developments in the field of phosphonic acid antibiotics. J
10 Antimicrob Chemother 1984. 14: 309-11.
- 11 6 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ホスホマイシン 2010.
- 12 7 Falagas M E, Vouloumanou E K, Samonis G, and Vardakas K Z. Fosfomycin. Clin
13 Microbiol Rev 2016. 29: 321-47.
- 14 8 Silver L L. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med
15 2017. 7.
- 16 9 農林水産省消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関
17 する基本的な考え方について. 2013.
- 18 10 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合
19 成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量 (2011~2021 年度), (accessed 2023.
20 11 [WHO. WHO Medically Important Antimicrobials List 7th revision 2023. 2023.](#)
- 21 12 FDA. Guidance for Industry #152 Evaluating the Safety of Antimicrobial New
22 Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human
23 Health Concern. 2003.
- 24 13 FDA. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs
25 According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for
26 Antimicrobial New Animal Drugs. 2020.
- 27 14 EMA. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public
28 health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2014.
- 29 15 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union 2019.
- 30 16 ASTAG. Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in
31 Australia- Version 1.1. 2015.
- 32 17 ASTAG. Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human
33 and Animal Health in Australia. 2018.
- 34 18 Wangchinda W and Rattanaumpawan P. JMM Profile: Fosfomycin: a potential
35 antibiotic for multi- and extensively resistant bacteria. J Med Microbiol 2022. 71.
- 36 19 Aghamali M, Sedighi M, Zahedi Bialvaei A, Mohammadzadeh N, Abbasian
37 S, Ghafouri Z et al. Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of
38 resistance. J Med Microbiol 2019. 68: 11-25.
- 39 20 Luque-Sastre L, Arroyo C, Fox E M, McMahon B J, Bai L, Li F et al.
40 Antimicrobial Resistance in Listeria Species. Microbiol Spectr 2018. 6.

- 1 21 Ruiz Ramos J and Salavert Lletí M. Fosfomycin in infections caused by
2 multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Rev Esp Quimioter 2019. 32 Suppl 1:
3 45-54.
- 4 22 Falagas M E, Athanasaki F, Voulgaris G L, Triarides N A, and Vardakas K
5 Z. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. Int
6 J Antimicrob Agents 2019. 53: 22-28.
- 7 23 Jiang S, Gilpin M E, Attia M, Ting Y L, and Berti P J. Lyme disease
8 enolpyruvyl-UDP-GlcNAc synthase: fosfomycin-resistant MurA from *Borrelia*
9 *burgdorferi*, a fosfomycin-sensitive mutant, and the catalytic role of the active site Asp.
10 Biochemistry 2011. 50: 2205-12.
- 11 24 宮内 慶之輔, 吉田 隆, 笠井 隆夫, 斉藤 喬子, 平野 英子, 陶山 佳代子, 他.
12 Fosfomycin に関する細菌学的研究 第1報. Jpn J Antibiot 1975. 28: 320-30.
- 13 25 勝田 賢. 牛呼吸器主要原因菌 *mannheimia haemolytica* の薬剤感受性について.
14 日本家畜臨床感染症研究会誌 2010. 5: 33-39.
- 15 26 佐野 裕規. 山口県内の牛由来 *Mannheimia haemolytica* における薬剤感受性と血
16 清型について. 山口獣医学雑誌 2019: 35-38.
- 17 27 Ueno Y, Suzuki K, Takamura Y, Hoshinoo K, Takamatsu D, and Katsuda
18 K. Antimicrobial resistance and associated genetic background of *Histophilus somni*
19 isolated from clinically affected and healthy cattle. Front Vet Sci 2022. 9: 1040266.
- 20 28 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al.
21 Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26
22 isolates from beef cattle. Jpn J Infect Dis 2012. 65: 117-21.
- 23 29 前原 智史, 木太 俊雅, 藤野 靖子, 辻本 光広. 夏季における牛の腸管出血性大
24 腸菌 O157 保菌状況と分離株の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 2005. 58: 205-08.
- 25 30 廣井 みどり, 原田 哲也, 川森 文彦. 食肉由来細菌および家畜由来細菌の薬剤感
26 受性に関する調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告 2006: 7-12.
- 27 31 宮根 和弘. 2010～2018年に北海道十勝管内で分離された牛由来病原細菌の薬剤
28 耐性調査. 家畜感染症学会誌 2021. 10: 119-25.
- 29 32 八柳 潤, 今野 貴之, 檜尾 拓子, 高橋 志保, 熊谷 優子, 和田 恵理子, 他.
30 秋田県における食用牛の腸管出血性大腸菌保菌状況と分離株の細菌 学的性状に関する
31 研究—2001～2003年と2012～2013年の調査成績. 秋田県健康環境センター年報 2014.
32 9:45-50.
- 33 33 又吉 正直. 沖縄県における子牛下痢由来腸管毒素原性大腸菌と志賀毒素産生大腸
34 菌の薬剤耐性と耐性遺伝子. 日本獣医師会雑誌 2010. 63: 620-24.
- 35 34 重茂 克彦, 品川 邦汎. 日本国内における牛の腸管出血大腸菌保菌状況と分離菌
36 株の薬剤感受性. 獣医畜産新報 2009: 807-11.
- 37 35 中村 祥人, 川瀬 遵, 菅 美穂, 藤田 葉子, 村上 佳子, 川上 優太, 他. 島根県
38 内のと畜場搬入牛における腸管出血性大腸菌保有状況と分離株の分子疫学解析. 日本獣
39 医師会雑誌 2016. 69: 101-06.
- 40 36 麻生嶋 七美, 松田 正法, 本田 己喜子, 篠原 智子, 樋脇 弘. ウシ・ブタ,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

29 110 Liu B T, Song F J, Zou M, Hao Z H, and Shan H. Emergence of Colistin
30 Resistance Gene *mcr-1* in *Cronobacter sakazakii* Producing NDM-9 and in
31 *Escherichia coli* from the Same Animal. *Antimicrob Agents Chemother* 2017. 61.

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

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

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

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

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

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

1 Microbiol Lett 1991. 68: 119-22.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1 160 Hayashi W, Ohsaki Y, Taniguchi Y, Koide S, Kawamura K, Suzuki M et al.
2 High prevalence of bla(CTX-M-14) among genetically diverse Escherichia coli
3 recovered from retail raw chicken meat portions in Japan. *Int J Food Microbiol* 2018.
4 284: 98-104.
- 5 161 Lupo A, Saras E, Madec J Y, and Haenni M. Emergence of blaCTX-M-55
6 associated with fosA, rmtB and mcr gene variants in Escherichia coli from various
7 animal species in France. *J Antimicrob Chemother* 2018. 73: 867-72.
- 8 162 Liu X, Li R, Dong N, Ye L, Chan E W, and Chen S. Complete Genetic Analysis
9 of Plasmids Carried by Two Nonclonal bla(NDM-5)- and mcr-1-Bearing Escherichia
10 coli Strains: Insight into Plasmid Transmission among Foodborne Bacteria. *Microbiol*
11 *Spectr* 2021. 9: e0021721.
- 12 163 Ramadan H, Soliman AM, Hiott LM, Elbediwi M, Woodley T A, Chattaway
13 M A et al. Emergence of Multidrug-Resistant Escherichia coli Producing CTX-M,
14 MCR-1, and FosA in Retail Food From Egypt. *Front Cell Infect Microbiol* 2021. 11:
15 681588.
- 16 164 Zhao W, Li W, Du X D, and Yao H. Hybrid IncFIA/FIB/FIC(FII) plasmid co-
17 carrying bla(NDM-5) and fosA3 from an Escherichia coli ST117 strain of retail
18 chicken. *Int J Food Microbiol* 2022. 382: 109914.
- 19 165 Zhang LJ, Gu XX, Zhang J, Yang L, Lu YW, Fang LX et al. Characterization
20 of a fosA3 Carrying IncC-IncN Plasmid From a Multidrug-Resistant ST17 Salmonella
21 Indiana Isolate. *Front Microbiol* 2020. 11: 1582.
- 22 166 Sadek M, Ortiz de la Rosa JM, Abdelfattah Maky M, Korashe Dandrawy M,
23 Nordmann P, and Poirel L. Genomic Features of MCR-1 and Extended-Spectrum β -
24 Lactamase-Producing Enterobacterales from Retail Raw Chicken in Egypt.
25 *Microorganisms* 2021. 9.
- 26 167 Nishino K, Nikaido E, and Yamaguchi A. Regulation of multidrug efflux
27 systems involved in multidrug and metal resistance of Salmonella enterica serovar
28 Typhimurium. *J Bacteriol* 2007. 189: 9066-75.
- 29 168 Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino J, and Arakawa Y. First detection
30 of fosfomycin resistance gene fosA3 in CTX-M-producing Escherichia coli isolates
31 from healthy individuals in Japan. *Microb Drug Resist* 2013. 19: 477-82.
- 32 169 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性
33 物質の重要度のランク付けについて. 2006.
- 34 170 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガ
35 イド 2019 2019.
- 36 171 Gullberg E, Albrecht L M, Karlsson C, Sandegren L, and Andersson D I.
37 Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and
38 heavy metals. *mBio* 2014. 5: e01918-14.
- 39 172 Liu Y, Cheng Y, Yang H, Hu L, Cheng J, Ye Y et al. Characterization of
40 Extended-Spectrum β -Lactamase Genes of Shigella flexneri Isolates With

- 1 Fosfomycin Resistance From Patients in China. *Ann Lab Med* 2017. 37: 415-19.
- 2 173 Yao H, Wu D, Lei L, Shen Z, Wang Y, and Liao K. The detection of fosfomycin
3 resistance genes in Enterobacteriaceae from pets and their owners. *Vet Microbiol*
4 2016. 193: 67-71.
- 5 174 Riesen A and Perreten V. *Staphylococcus rostri* sp. nov., a haemolytic bacterium
6 isolated from the noses of healthy pigs. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010. 60: 2042-47.
- 7 175 Wuytack A, De Visscher A, Piepers S, Boyen F, Haesebrouck F, and De
8 Vlieghe S. Non-aureus staphylococci in fecal samples of dairy cows: First report and
9 phenotypic and genotypic characterization. *J Dairy Sci* 2019. 102: 9345-59.
- 10 176 Lee G Y, Kim G B, and Yang S J. Co-occurrence of cfr-mediated linezolid-
11 resistance in ST398 LA-MRSA and non-aureus staphylococci isolated from a pig farm.
12 *Vet Microbiol* 2022. 266: 109336.
- 13 177 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al.
14 Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- as a monophasic variant of
15 serovar Typhimurium. *PLoS One* 2014. 9: e104380.
- 16 178 佐藤拓弥, 藤岡美幸. 青森県内における市販食肉の *Campylobacter* 汚染状況およ
17 び分離菌株の薬剤感受性. *日本食品微生物学会雑誌* 2018. 35: 36-40.
- 18 179 西野由香里, 下島優香子, 森田加奈, 井田美樹, 福井理恵, 黒田寿美代, 他. 東京都で流
19 通する食肉から分離された大腸菌の薬剤耐性. *食品衛生学雑誌* 2019. 60: 45-51.
- 20 180 Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K et al. Antibiotic
21 resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals
22 in Japan. *J Food Prot* 2012. 75: 1774-82.
- 23 181 下島優香子, 西野由香里, 福井理恵, 黒田寿美代, 鈴木淳, 貞升健志. 東京都内に流通す
24 る食肉から分離されたサルモネラの血清型および薬剤耐性. *食品衛生学雑誌* 2020. 61:
25 211-17.
- 26 182 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書
27 2022. 2023.
- 28 183 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成 18
29 年度食品安全確保総合調査) 2007.
- 30 184 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成 19
31 年度食品安全確保総合調査) 2008.
- 32 185 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成 20
33 年度食品安全確保総合調査) 2009.
- 34 186 農林水産省. EU の新たな動物用医薬品規則への対応. 2023.
35 https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu_amr.html
- 36 187 Bergogne-Berezin, E. Fosfomycin and Derivatives. P.972-982. *Antimicrobial*
37 *Agents*. Ed. Andre Briskier. 2005. ASM Press.
- 38 188 Wang J, Zeng ZL, Huang XY, Ma ZB, Guo ZW, Lv LC, Xia YB, Zeng L, Song QH,
39 Liu JH. Evolution and Comparative Genomics of F33:A:B- Plasmids Carrying
40 blaCTX-M-55 or blaCTX-M-65 in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolated

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

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

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

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

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

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