

(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】

- 第 51 回以前に変更した部分を赤字見え消しで、記載しております。
- 第 51 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：青字の見え消し
- 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 5 年（2023 年）12 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	要 約	5
4	I. 評価の経緯及び範囲等	6
5	1. はじめに	6
6	2. 評価範囲	6
7	II. ハザードの特定に関する知見	6
8	1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等	6
9	(1) 名称、化学構造等	6
10	(2) 開発の経緯等	7
11	(3) 有効成分である FOM の名称、構造式等	7
12	(4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統	8
13	(5) 使用方法、規制等	9
14	(6) 使用状況	10
15	2. FOM の海外における評価状況等	13
16	(1) 世界保健機関 (WHO)	13
17	(2) 米国	13
18	(3) 欧州	13
19	(4) 豪州	14
20	3. 対象家畜における FOM の薬物動態	14
21	4. 抗菌活性	18
22	(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	18
23	(2) 抗菌スペクトル	19
24	(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	23
25	(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	24
26	5. FOM に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	28
27	(1) 内在性の耐性機序 (自然耐性)	28
28	(2) FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序	29
29	(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	43
30	(3) 耐性遺伝子の伝達	45
31	6. 関連する人用抗菌性物質に関する情報	47
32	(1) FOM と化学構造が類似するもの及び交差耐性を生じる可能性のあるもの	47
33	(2) FOM と共耐性を生じる可能性のある医療上重要な人用抗菌性物質	47
34	(3) FOM の臨床現場における有効性及び重要性	48
35	7. ハザードの特定に係る検討	51
36	(1) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌	56
37	56
38	(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	56
39	細菌	56
40	(3) その他の細菌	57

1	① 国内で畜産食品を介した食中毒の起因菌として報告されることが多い細菌	57
2	② 指標細菌	58
3	(4) 耐性遺伝子の伝達の検討	58
4	(6) 交差耐性及び共耐性の検討	61
5	8. ハザードの特定	61
6	<参照文献>	63
7		
8		

1 <審議の経緯>

- 2
- 2005年 8月 5日 農林水産大臣から動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価
について要請（17 消安第 4663 号）、関係書類の接受
- 2005年 8月 25日 第 108 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 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

3
4
5 <食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

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

6
7 <食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

8 （2023年10月1日から）

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

*：2023年11月8日から

9
10 <第 51、52 回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

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

12

要 約

1
2
3
4

[調査会終了後記載]

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤(動物用ホスミシンS(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 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、ホスホマ
 19 イシンカルシウムを有効成分とする経口投与剤(ホスミシン細粒40%)が牛の大腸菌性下
 20 痢、サルモネラ症を適応症として1986年に製造販売承認されている。[水産用医薬品とし
 21 て、同じくホスホマイシンカルシウムを有効成分とする経口投与剤\(水産用ホスミシン10%\)
 22 がすずき目魚類の類結節症やエドワジエラ症による斃死率の低下を効能として1994年に
 23 後発品として製造販売承認されている。](#)(参照2)[[農水報告書](#)]

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

29 【事務局】

30 第51回の審議を踏まえて、水産に関する記載を残しました。

32 II. ハザードの特定に関する知見

33 1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等

34 (1) 名称、化学構造等

35 ① 有効成分

36 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
 37 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
 38 g(力価)が含まれている。(参照2)[[農水報告書](#)]

40 ② 効能・効果

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

③ 用法・用量等

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

(2) 開発の経緯等

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

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

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

(3) 有効成分である FOM の名称、構造式等

① 一般名

和名：ホスホマイシンナトリウム

英名：Fosfomycin sodium

(参照 2) [農水報告書]

② 化学名

CAS No. : 26016-99-9

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

(参照 2) [農水報告書]

③ 分子式

$C_3H_5Na_2O_4P$

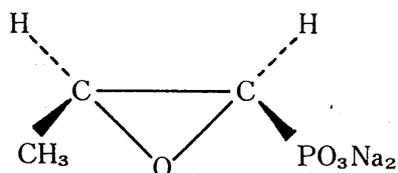
(参照 2) [農水報告書]

④ 分子量

182.02

(参照 2) [農水報告書]

⑤ 構造式



(参照 2) [農水報告書]

(4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

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

表 1 国内における FOM の人用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

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

【事務局】

第51回の審議を踏まえて、水産に関する記載を残しました。

① 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

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

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

② 関連する系統

現時点で 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

¹ 原著では phosphonic acid antibiotics と記載

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

(5) 使用方法、規制等

① 動物用医薬品の使用方法、規制等

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

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

表 2 FOM を有効成分とする牛の製剤の使用等方法等

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	パステレラ	マンヘミア	大腸菌	サルモネラ	プロテウス
経口 ¹⁾	○			○	○	○
注射 ²⁾		○	○			

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

2) 牛の経口投与剤の投与対象に搾乳牛は含まれない。

表 3 FOM を有効成分とする水産(海水)動物の製剤の使用等方法等

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

1) [経口には水産動物の飼料添加用の散剤がある。](#)

【事務局】 第 51 回の審議を踏まえて、水産に関する記載を残しました。

記載を残すにあたっては、畜産と水産を分けるべきとのことでしたので、表 2 及び表 3 のとおり記載しています。

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

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

- 5 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。
6 • 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。
7 • 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
8 • 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
9 わたる連続投与はおこなわないこと。
10 • 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

11 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
12 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
13 な考え方」を公表している。(参照 9) [\[農水省_2013_慎重使用\]](#)

14

15 (6) 使用状況

16 ① 動物用医薬品販売量

17 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) [\[動薬検_販](#)
18 [売高年報\]](#)

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

3 1) 2017 年以前はホスホマイシンカルシウム

4 2) 牛、馬、豚、鶏、蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

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

7

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									
		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
水産動物（海水）	ホスホマイシンカルシウム水和物 ¹⁾	0	208.0	259.0	257.0	159.0	419.0	468.0	629.3	319.1	796.7
	計	0	208.0	259.0	257.0	159.0	419.0	468.0	629.3	319.1	796.7
	動物 ²⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ³⁾ の総計	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547	843,893

3
4
5
6

1) 2017年以前はホスホマイシンカルシウム

2) 牛、馬、豚、鶏、蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

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

1 2011 年の FOM 販売量は牛の注射用のみであり、肉用牛が 70%、乳用牛が 30%であつ
2 た。2012～2021 年の FOM の販売量では、肉用牛の注射用は 69.9～70.0% (平均 70.0%)、
3 乳用牛の注射用は 30.0～30.1% (平均 30.0%) となっている。2013 年以降の肉用牛の経口
4 用の販売量の占める割合は 59.9～100.0% (平均 80.2%)、2018 年以降の乳用牛の経口用
5 の販売量の占める割合は 40.0～40.1% (平均 19.8%) であり、いずれも注射用の販売量の
6 占める割合よりも経口用の販売量の占める割合が高くなっている。

7 なお、水産動物は経口用のみ販売されており、2015 年と 2019 年は販売量が大きく減少
8 しているが、2012 年以降は年々増加傾向にある。

10 【事務局】

11 第51回の審議を踏まえて、水産に関する記載を残しました。

13 2. FOM の海外における評価状況等

14 (1) 世界保健機関 (WHO)

15 WHO の「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、FOM の重要性を「High
16 priority critically important antimicrobials」としており、その概要は以下のとおりで
17 ある。(参照 11) [\[AGISAR_2019\]](#)

18 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
19 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
20 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
21 よる感染症の治療薬としても使用される。国によっては、FOM の食料生産動物への
22 使用量は多く、人以外の感染源から耐性菌や耐性遺伝子が伝播することが懸念される。

24 (2) 米国

25 米国食品医薬品庁 (FDA) は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにお
26 いて、FOM をランク付けの対象としていなかった。(参照 12) [\[FDA_2003\]](#) しかしな
27 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
28 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
29 「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
30 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
31 認されていない。(参照 13) [\[FDA_2020\]](#)

33 (3) 欧州

34 2014 年に公表された Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group (AMEG) によ
35 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
36 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」
37 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
38 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
39 にランク付けされている。(参照 14) [\[EMA_2014\]](#)

1 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
2 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
3 した。

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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]

9 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
10 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
11 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
12 き指定されている。（参照186）[農水省HP]

14 (4) 豪州

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

18 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
19 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
20 の1番上である「High」としている。

21 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
22 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
23 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）
24 [ASTAG_2018]

26 3. 対象家畜におけるFOMの薬物動態

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

30 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
31 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
32 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
33 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
34 れる。（参照2）[農水報告書]

36 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

1
2 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
3 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
4 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、
5 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**
6 **水報告書]**

7
8 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
9 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

10
11 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
12 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
13 価)/kg 体重/日）し、FOM の乳汁及び血漿中濃度を経時的に測定した。（検出限界（LOD）：
14 0.05 μg (力価)/g）

15 結果を表 8 及び表 9 に示す。

16 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
17 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
18 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
19 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]**

20
21 表 8 動物用ホスミシン S 3 日間連続静脈内投与における乳汁中平均 FOM 濃度
22 (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⁾

23 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

24 ²⁾ LOD未満が2時点続いたため、分析を省略

25

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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) [\[農](#)
6 [水報告書\]](#)

7
8
9

表 9 [動物用ホスミシン 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

10

11 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
12 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
13 時的に血清及び主要組織中濃度を測定した。(定量限界 (LOQ) : 0.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$)
14 結果を表 10、表 11 及び表 12 に示した。

15 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が認めら
16 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、
17 比較的高い C_{max} (12.7 及び 14.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が投与 6 及び 2 時間後に見られ、投与 48 時間後
18 に LOQ 未満となった。

19 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
20 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
21 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ 10.2、16.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 及び 30.0、34.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ が認められ、そ
22 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) [\[食安委_2010_動物用](#)
23 [医薬品ホスホマイシン評価書\]](#)

24

25 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](#)
26 血清中 FOM 濃度推移

27

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

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

表 11 ホスホマイシンカルシウムの単回強制経口投与における
血清中の薬物動態パラメータ

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

表 12 ホスホマイシンカルシウムの単回強制経口投与における
組織中 FOM 濃度推移

($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)

投与量 (mg(力 価)/kg 体重)	投与後時 間 (h)	10		24		48		72	
		個体番号	5	7	3	9	1	11	—
60	筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	—	—
	脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
	肝臓	0.5	0.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
	肺	0.8	0.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
	腎臓	16.1	10.2	<LOQ	1.2	<LOQ	<LOQ		
	血清	3.3	0.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
	個体番号	6	8	4	10	2	12	13	14
120	筋肉	<LOQ							
	脂肪	<LOQ							
	肝臓	0.9	0.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	肺	1.4	1.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	腎臓	34.1	30	9.9	12.4	1.5	2.0	<LOQ	<LOQ
	血清	5.1	2.7	2.3	0.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

牛 (ホルスタイン種、雌雄 2 頭/群) にホスホマイシンカルシウムを単回経口投与 (FOM として 20 mg(力価)/kg 体重) し、経時的に第一胃から直腸までの臓器における内容物中濃度を測定した。(LOQ : 0.5 $\mu\text{g/g}$)

結果を表 13 に示した。

第一胃から小腸 (回腸中央部) までの上位消化管では、いずれも投与 4 時間後に 100 $\mu\text{g/g}$ 前後の濃度となり、以後緩やかに減少した。盲腸から直腸までの下位消化管では、投与 8 時間後に 200 $\mu\text{g/g}$ 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

1 数 $\mu\text{g/g}$ 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
2 ン評価書]

3
4 表 13 ホスホマイシンカルシウムの経口投与における
5 消化管内容物中 FOM 濃度推移

6 (μg/g)

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

7
8 【事務局】

9 第51回の審議を踏まえて、表6～表13の表題をより明確に修正しました。

10
11 4. 抗菌活性

12 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

13 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-](#)
14 [phosphatetransporter](#) (UhpT))又はグリセロール-3-リン酸トランスポーター([L-α-](#)
15 [glycerophosphate transporter](#) (GlpT))によって菌体内に取込まれる。~~前者は G-6-~~
16 [P \(glucose-6-phosphate\)](#) により誘導され、後者は恒常的に機能する。池専門参考人
17 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
18 を示す。菌体内で FOM は Uridinediphosphate(UDP)-*N*-acetylglucosamine
19 enolpyruvyl transferase (MurA) に非可逆的に結合し、酵素活性を不活化する。そ
20 の結果、UDP-*N*-acetylglucosamine と phosphoenolpyruvate (PEP) の結合による
21 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*-

1 acetylmuramic acid の欠乏によって細菌菌体は溶解し死滅する。

2 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
3 2、18) [農水報告書] [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]

4 5 (2) 抗菌スペクトル

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

13 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
14 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
15 は MIC 64 µg/mL に達する株も認められる。また、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter*
16 *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
17 MIC を示す。*Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter baumannii* も同様に、16
18 ~64 µg/mL の範囲で MIC を示す。また、FOM は *Aeromonas hydrophila*、
19 *Campylobacter jejuni* や *Yersinia enterocolitica* にも効果を示す。

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

23 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
24 及び併用使用、両方で著効を示す。(参照 21) [Ruiz Ramos_2019_Rev Esp Quimioter]

25 *Mycobacterium tuberculosis*、*Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia spp.* 及び *Vibrio*
26 *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、
27 *Pseudomonas aeruginosa* 及び *Pseudomonas putida* はペプチドグリカン合成の代替
28 経路を有するため FOM 感受性が低い。(参照 22、23) [Falagas_2019_Int J Antimicrob
29 Agents] [Jiang_2011_Biochemistry]

30 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、
31 表 15 及び表 16 に示す。(参照 2、24) [農水報告書] [宮内_1975_Jpn J Antibiot] [食
32 安委_動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査]

33
34 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 spp</i>
	<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-8006
0.78	<i>Serratia marcescens</i>	1
1.56	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	ATCC 14963

1.56		R-16
1.56	<i>Peptostreptococcus micros</i>	Moore 5462
1.56	<i>Salmonella</i> Typhi	O-901-W
1.56		T-63
1.56	<i>Serratia marcescens</i>	2
1.56		33
1.56	<i>Shigella flexneri</i>	D-1
3.13	<i>Bacteroides furcosus</i>	ATCC 25662
3.13	<i>Bacteroides praeacutus</i>	ATCC 25539
3.13	<i>Clostridium tetani</i>	記載なし
3.13	<i>Haemophilus influenzae</i>	ITO*
3.13		9833*
3.13	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	ATCC 14953
3.13	<i>Peptococcus variabilis</i>	ATCC 14955
3.13	<i>Salmonella</i> Typhi	T-58
6.25	<i>Escherichia coli</i>	NIH JC-2
6.25	<i>Eubacterium alactolyticum</i>	ATCC 23263
6.25	<i>Eubacterium limosum</i>	ATCC 8486
6.25	<i>Fusobacterium varinum</i>	ATCC 8501
6.25	<i>Haemophilus influenzae</i>	9327*
6.25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	H2
6.25	<i>Veillonella alcalescens</i>	ATCC 17745
12.5	<i>Clostridium histolyticum</i>	記載なし
12.5	<i>Peptococcus prevotii</i>	ATCC 9321
12.5	<i>Peptostreptococcus parvulus</i>	Moore 5229
12.5	<i>Proteus mirabilis</i>	C74-12
12.5	<i>Shigella flexneri</i>	2a
12.5	<i>Staphylococcus aureus</i>	Smith S-424
12.5		Terajima
25	<i>Acidaminococcus fermentans</i>	ATCC 25085
25	<i>Eubacterium aerofaciens</i>	ATCC 25986
25	<i>Morganella morganii</i>	Kono
50	<i>Actinomyces maesulundii</i>	ATCC 12104
50	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
50	<i>Clostridium perfringens</i>	記載なし
50	<i>Escherichia coli</i>	K-12 IAM 1264

50	<i>Eubacterium lentum</i>	ATCC 25559
50	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	602
>100	<i>Bacteroides fragilis</i>	NCTC 9343
>100	<i>Bacteroides oralis</i>	ATCC 15930
>100	<i>Peptococcus constellatus</i>	ATCC27513
>100	<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 6919
>100		ATCC 11828

1
2

表 16 人糞便由来株に対する MIC

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

3

1 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

2 評価対象動物用医薬品は、牛呼吸器病原菌である *Mannheimia haemolytica* 及び
3 *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
4 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

5 表 17 に示した。(参照 2) [農水報告書]

7 表 17 国内における病牛由来分離株に対する FOM の MIC

菌種	分離年	株数	MIC (µg/mL)			耐性 株数	耐性率 (%)
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1993-1994	15	≤0.05~50	0.78	50	4	26.7
	1996-2001	1	— ¹⁾ 0.39	— ¹⁾ 0.39	— ¹⁾ 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

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

10 ¹⁾MIC は 0.39 µg/mL

12 【事務局】

13 第51回の審議を踏まえて、MIC範囲、MIC₅₀、MIC₉₀に関する記載は、削除し、脚注に1
14 株のMICを記載しました。

15 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。

16 1991~2010 年に国内で呼吸器病の牛から分離された *Mannheimia haemolytica* 358 株
17 の FOM に対する MIC の範囲は ≤0.125~32 µg/mL、MIC₅₀ は 0.25 µg/mL、MIC₉₀ は 4
18 µg/mL、耐性率は 8.1% と報告されている。(参照 25) [勝田_2010_日本家畜臨床研究会誌]
19 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*
20 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]

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

1 表 18 国内における病牛由来株の FOM に対する MIC

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

2 ^DBP の設定根拠の記載なし

4 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

5 ① 国内

6 指標細菌は大腸菌及び腸球菌とする。また、評価対象動物用医薬品の投与対象は牛
7 であり、牛に由来する主な食品媒介性病原菌としては、腸管出血性大腸菌 (EHEC)
8 2、カンピロバクター及びサルモネラがある。

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

12 表 19 国内における健康牛 (肉用) 分離株に対する FOM の MIC

調査年	菌種	菌株数	MIC (µg/mL)			耐性率 (%)	参照
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
2007-2008	<i>Escherichia coli</i> (STEC) O157	241	2-128	4	16	0	(参照 28) [Sasaki_2012_Jpn J Infect Dis]
	O26	11	2->128	64	128	9.1	

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

14 ² 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 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、
2 表 20 に示す。

3 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、
4 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。
5 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。
6 (参照 30) [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]

7 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
8 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%
9 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
10 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]

11 1998～2017 年に国内で分離された牛由来 *Sallmonella* Typhimurium 154 株のうち、
12 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
13 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
14 40) [Arai_2021_Front Microbiol]

15 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
16 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
17 41)[Hasegawa_2013_J Food Prot]

18
19

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	(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)	— ¹⁾	7.3 ²⁾	(参照 30) [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]
2010-2018	<i>Escherichia coli</i>	病牛(下痢症)	44	20.0	(参照 31) [宮根_2021_家畜感染症学会誌]
		病牛(下痢症以外)	26	0	
2001-2003	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛(糞便)	7	0	(参照 32) [八柳_2014_秋田県健康環境センター調査研究発表会要旨集]
1996-2009	毒素原性大腸菌	病牛(下痢症)	14	0	(参照 33) [又吉_2010_日獣会誌]
	STEC	病牛(下痢症)	4	0	
2004-2006	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛	92	0	(参照 34) [重茂_2009_獣医畜産新]

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

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

3
4 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
5 MIC について、表 21 及び表 22 に示す。

6
7 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</i> <i>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_食品 衛生学雑誌]
2015	<i>Salmonella</i> spp.(non- typhoidal)	食品由来	156	0 ²⁾	(参照 182) [ワンヘルス PF]
2016			110	0.9 ²⁾	
2017			86	1.2 ²⁾	
2018			108	0 ²⁾	
2019			126	0 ²⁾	
2020			129	0 ²⁾	

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

【事務局】

前回 WG において、脚注 5 は「センシ・ディスクにより実施した」とのコメントがありましたので、追記しました。

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 感受性であった。また、2009～2011 年に米国で大腸菌 O157 高排菌牛³から分離された大腸菌 O157:H7 53 株は全て FOM 感受性であった。(参照 42、43) [Srinivasan_2007_Microb 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)

【池専門参考人】

- ・耐性機序の文章を整理しました。
- ・元文をすべて用いています。
- ・一部加筆しています。
- ・耐性機序の中で、人、動物臨床で重要（主要）な耐性機序を文章でまとめています。

【事務局】

池専門参考人より、内在性の耐性機序については、薬剤耐性決定因子により伝播する可能性があるものも含まれるため、自然耐性のみ記載をまとめ、それ以外については獲得性の耐性機序にまとめるという観点から修正していただきました。

一部池専門参考人による追記がございますが、耐性機序ごとの記載を、内在性（自然耐性）と獲得性の記載に再度分類しなおし、順番を入れ替えただけになります。このため、池専門参考人が新たに追記したもののみ青字見え消しでお示ししております。

なお、前回 WG では「内在性の耐性機序」としてお示ししていた機序のうち、MurA の修飾及びペプチドグリカン合成経路の変更が、今回「内在性の耐性機序（自然耐性）」として記載されています。また、*abrp* 遺伝子による膜透過性の低下及び FOM 修飾酵素遺伝子の記載は、「獲得性の耐性機序」に移動しました。

(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)

³ 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 [Jiang_2011_Biochemistry][McCoy_2003_J Bacteriol] [De
2 Smet_1999_Microbiology]

4 ② ペプチドグリカン合成経路の変更

5 *Acinetobacter baumannii* 及び *Pseudomonas* spp. の MurA が関与しないペプチド
6 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
7 は *ampD* 及び *anmK*、*Pseudomonas* spp. では *amgK*、*anmK*、*murP* 及び *murU* の
8 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
9 の FOM 耐性機序に関与すると考えられている。(参照 51-55)

10 [Gil-Marques_2018_JAC] [Borisova_2014_Microb Drug Rsist]
11 [Borisova_2017_mBio] [Fumeaux_2017_mBio] [Gisin_2013_Nat Chem Biol]

13 (2) FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序

14 FOM に対する耐性は主に以下の機序によって生じる。

- 15 ① FOM の菌体内への透過性の低下
- 16 ② FOM 標的酵素の修飾
- 17 ③ FOM の修飾・不活化

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

24 ① FOM の菌体内への透過性の低下

25 a. トランスポーター遺伝子の変異

26 (a) トランスポーター構造遺伝子の変異

27 大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、輸送系の構造タンパク質（トランスポ
28 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
29 みが低下する。[glpT](#) の変異の時、*uhpT* は G-6-P の存在で誘導され FOM が取り
30 込まれる。感受性は *glpT* と *uhpT* 再変異により FOM 耐性となる。FOM 輸送系
31 の変異はブドウ球菌、大腸菌、エンテロバクターで $10^{-6} \sim 10^{-7}$ 、*Klebsiella* 属菌及
32 び *Serratia* 属菌ではそれ以上の頻度でおこる。変異により FOM の菌体内への取
33 り込みは感受性菌の 1/10 となる。池専門参考人 (参照 57、87-89、189)
34 [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Xu_2017_FM]
35 [Chen_2022_JAC] また、*Pseudomonas aeruginosa* においても *GlpT* の変異が
36 FOM 耐性に関与することが知られている。(参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J
37 Bacteriol]

38 (b) その他

- 39 ・ トランスポーター転写調節遺伝子の変異

1 大腸菌や *Staphylococcus aureus* では、トランスポーター遺伝子 *uhpT* の転写調
 2 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、
 3 FOM の取り込みが低下する。(参照 57、89、91-93) [Island_1993_I Bacteriol]
 4 [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] [Park_2015_IAI]
 5 [Chen_2022_JAC]

6 7 ・ *cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異

8 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
 9 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
 10 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)
 11 [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

12 13 ・ *abrp* 遺伝子の変異

14 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
 15 ており、遺伝子の変異によって *Acinetobacter baumannii* のテトラサイクリン、
 16 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)
 17 [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]

18 19 ② FOM 標的酵素の修飾

20 *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
 21 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)
 22 [Venkateswaran_1972_J Bacteriol] [Kim_1996_Biochemistry] [Takahata_2010_Int
 23 J Antimicrob Agents] [Couce_2012_AAC] [Horii_1999_AAC]

24 25 ③ FOM の修飾・不活化

26 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
 27 のリン酸化酵素 (FomA 及び FomB) がある。

28 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
 29 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
 30 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
 31 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
 32 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。

33 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
 34 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
 35 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
 36 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
 37 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、
 38 45、57) [Aghamali_2019_J Med Microbiol] [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics]
 39 [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

【事務局】

前回 WG の審議を踏まえ、FosX の記載を修正しました。

Enterobacter cloacae, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, *Kluyvera georgiana* や *Leclercia adecarboxylata* では *fosA* が染色体上に保有されており、広範な菌種に分布する伝達性 *fosA* の起源と考えられている。(参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] *Bacillus* spp. 及び *Staphylococcus aureus* では染色体性の *fosB* 保有が認められる。(参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] *Listeria monocytogenes* 及び *Listeria innocua* では染色体性の *fosX* が FOM 自然耐性の付与に関与しており、*fosX* は *Clostridium botulinum*, *Enterococcus faecium*, *Brucella melitensis* のゲノム上にも検出される。(参照 45、59-66) [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc][Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics][Fillgrove_2007_Biochemistry][Ramadan_2023_Front Microbiol][Scortti_2018_PLoS Genet][Wilson_2018_Genes][Xin_2022_Front Microbiol] [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Zhang_2022_Food Res Int]

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

【事務局】

前回 WG の審議を踏まえ、自然耐性に言及しない記載に修正しております。

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

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

④ その他

- 1 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
 2 *Staphylococcus aureus* では、染色体上にコードされた major facilitator
 3 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。
 4 *Acinetobacter baumannii* の FOM 耐性には薬剤排出トランスポーター AbaF が関与
 5 する。大腸菌では、銅輸送 (CusCFBA) 及び多剤輸送 (MdtABC-TolC) の resistance-
 6 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。
 7 (参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol] なお、上記の薬剤排出トランスポー
 8 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。
 9

<i>Staphylococcus aureus</i> 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]
<i>Acinetobacter baumannii</i> 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]

10
11

表 23 FOM 耐性に関する内在性遺伝子

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

FOM不活化	<i>fosA*</i>	Chr	<p><u>Enterobacterales</u>(参照 71)</p> <p>[Ito_2017_mBio]</p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Klebsiella variicola</i></p> <p><i>Kluyvera georgiana</i></p> <p><i>Leclereia adecarboxylata</i>(参照 48)</p> <p>[Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen]</p> <p><i>Pseudomonas</i> spp. (参照 71)</p> <p>[Ito_2017_mBio]</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Aeromonas hydrophila</i></p> <p><i>Aeromonas veronii</i></p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Cronobacter</i></p> <p><i>Enterobacter asburiae</i></p> <p><i>Enterobacter bugandensis</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i></p> <p><i>Enterobacter hoemacchei</i></p> <p><i>Enterobacter kobei</i></p> <p><i>Enterobacter ludwigii</i></p> <p><i>Enterobacter mori</i></p> <p><i>Enterobacter roggenkampii</i></p> <p><i>Enterobacter ichuanensis</i></p> <p><i>Enterobacter soli</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Kluyvera intermedia</i></p> <p><i>Kosakonia oryzendophytica</i></p> <p><i>Kosakonia oryziphila</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Pluralibacter gergoviae</i></p> <p><i>Providencia alcalifaciens</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Salmonella enterica</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p>

			<p><i>Stenotrophomonas maltophila</i></p> <p><i>Streptococcus suis</i></p> <p><i>Vibrio cholerae</i></p> <p><i>Vibrio parahaemolyticus</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosB*</i>	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	<p><i>Bacillus</i> spp.</p> <p><i>Craicillibacillus timonensis</i>(参照 76)</p> <p>[Khabthani_2021_AAC]</p> <p><i>Bacillus cereus</i></p>	

			<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) [Wangchinda_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

1 *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
 2 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
 3 伝子保有細菌名を記載した。(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/)

4
 5

表 24 FOM 耐性に関する獲得性遺伝子

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]
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]
	<i>glpT</i> <i>uhpT</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]
	<i>uhpA (hptA)</i> <i>uhpBC(hptRS)</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]
	<i>cyaA</i> <i>pstI</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]
FOM 不活化	<i>fosA</i> *	Chr/ P/Tn/ IS/IC	<i>Acinetobacter</i> spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio] <i>Enterobacteriales</i> (参照 7、47、48、71、98)

		E/GI	<p>[Ito_2017_mBio] [Falagas_2016_Clin Microbiol Rev] [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] [Jing_2022_Microbiol Spectr] <i>Proteus mirabilis</i>(参照 99、100) [Lei_2018_AAC][Lei_2020_JAC] Enterobacter cloacae Klebsiella pneumoniae Klebsiella variicola Kluyvera georgiana <i>Leclercia adecarboxylata</i>(参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] Pseudomonas spp.(参照 71) [Ito_2017_mBio] <i>Escherichia coli</i>(参照 72、101) [NCBI Pathogen Detection][Poirel_2018_Microbiol Spectr] <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> <i>Kluyvera intermedia</i> <i>Kosakonia oryzendophytica</i> <i>Kosakonia oryziphila</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Morganella morganii</i></p>
--	--	------	--

			<p><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>Bacillus anthracis</u>(参照 58) <u>[Song_2019_Front Microbiol]</u> <u>Bacillus cereus</u>(参照 58、73) <u>[Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front Microbiol]</u> <u>Bacillus subtilis</u>(参照 74) <u>[Cao_2001_J Bacteriol]</u> <u>Bacillus spp.</u> (参照 58) <u>[Song_2019_Front Microbiol]</u> <i>Enterococcus spp.</i> (参照 58、102、103) [Xu_2013_PLoS One] [Song_2019_Front Microbiol] [Wiltsie_2022_Protein Sci] <i>Staphylococcus spp.</i> (参照 58、75、104-106) [Schwarz_2018_Microbiol Spectr] [Thompson_2014_Biochemistry] [Song_2019_Front Microbiol] [Fu_2016_PLoS One] [Aiezza_2023_JAC] <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Salmonella enterica</i>(参照 107) [Jibril_2023_Poult Sci] <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Bacillus cereus</i> group <i>Clostridioides difficile</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i></p>

		<p><i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas putida</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosC</i>	—	<p><i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol]</p>
<i>fosC2</i>	P/Tn/ Int	<p><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]</p>
<i>fosD</i>	P	<p><i>Staphylococcus</i> spp. (参照 110-112) [Liu_2017_AAC] [He_2014_Int J Med Microbiol] [Nakaminami_2008_Plasmid] <i>Clostridium botulinum</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]</p>

<i>fosE</i>	Int	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113) [Zheng_2022_AAC] <i>Citrobacter freundii</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas putida</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosF</i>	Int	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113、114) [Yatsuyanagi_2005_AAC] [Zheng_2022_AAC] <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosG</i>	Int	<i>Acromobacter denitrificans</i> (参照 115) [Kieffer_2020_AAC] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosH</i>	Int	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113) [Zheng_2022_AAC]
<i>fosI</i>	P/Int	<i>Mycobacterium abscessus</i> (参照 115、116) [Pelegriano_2016_AAC] [Kieffer_2020_AAC] <i>Enterobacter roggenkampii</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Providencia alcalifaciens</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosK</i>	Int	<i>Acinetobacter solit</i> (参照 117) [Kitanaka_2014_AAC]
<i>fosL</i>	P	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 118) [Kieffer_2020_AAC] <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosM*</i>	<u>Chr/</u> P/Int	<u><i>Bacillus</i> spp.</u> <u><i>Gracillibacillus timonensis</i></u> (参照 76) <u>[Khabthani_2021_AAC]</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 119) [Liapis_2019_Front Microbiol]

			<p><i>Bacillus cereus</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>
<i>fosX*</i>	Chr —	<p>Brucella melitensis(参照 45、 59)</p> <p>[Castaneda-Garcia 2013 Antibiotics]</p> <p>[Bolotin 2021 Microbiol Resour Announc]</p> <p>Clostridium botulinum(参照 45)</p> <p>[Castaneda-Garcia 2013 Antibiotics]</p> <p>Enterococcus faecium(参照 64、 65)</p> <p>[Zhang 2020 J Glob Antimicrob Resist]</p> <p>[Xin 2022 Front Microbiol]</p> <p>Listeria monocytogenes(参照 60)</p> <p>[Fillgrove 2007 Biochemistry]</p> <p>Listeria innocua(参照 61)</p> <p>[Ramadan 2023 Front Microbiol]</p> <p><i>Acinetobacter baumani</i>(参照 85)</p> <p>[Leite_2021_Infect Genet Evol]</p> <p><i>Escherichia coli</i>(参照 86)</p> <p>[Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol]</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 84、 86)</p> <p>[Kashefieh_2021_J Trop Med]</p> <p>[Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol]</p> <p><i>Campylobacter jejunii</i></p> <p><i>Clostridioides difficile</i></p> <p><i>Clostridium botulinum</i></p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p> <p><i>Enterobacter kobei</i></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Listeria innocua</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Salmonella enterica</i> (参照 72)</p> <p>[NCBI Pathogen Detection]</p>	

	<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 pseudintermedius</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	<i>abaF</i>	Chr	Acinetobacter baumannii (参照 68) [Sharma_2017_JAC]
	<i>cusCFBA</i> <i>mdtABC-tolC</i>	Chr	Escherichia coli (参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]

	tet38	Chr	Staphylococcus aureus(参照 67、79) [Truong-Bolduc 2018 AAC] [Xu 2020 Front Microbiol]
--	-----------------------	---------------------	--

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/)~~

7 【事務局】

8 前回の審議を踏まえ、「Enterobacterales はブロック体にて記載すべきではないか」と
9 のご指摘がありましたので、修正しております。

10 また、「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」の修正に伴い、
11 表 23 の耐性遺伝子の記載を表 24 に移動しております。

13 (2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

14 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
15 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
16 れ、FOM は広い抗菌スペクトラムを示す。(参照 46) [\[Diez-Aguliar_2019_Rev Esp](#)
17 [Quimioter\]](#)

18 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
19 なくとも大腸菌、サルモネラ、*Shigella flexneri*、*Klebsiella* spp.、*Pseudomonas*
20 *aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Staphylococcus aureus*、*Bacillus subtilis*、
21 *Enterococcus faecalis* や *Rickettsia prowazekii* において確認されている。また、同
22 トランスポーター遺伝子 *uhpT* は *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp.を除く) 及び
23 *Staphylococcus aureus* に限って認められ (参照 8) [\[Silver_2017_Cold Spring Harb](#)
24 [Perspect Med\]](#)、大腸菌及び *Staphylococcus aureus* の *glpT* 及び *uhpT* 遺伝子変異、
25 *Pseudomonas aeruginosa* の *glpT* 遺伝子変異による FOM 耐性が確認されている。
26 (参 照 57 、 87-90 、 92) [\[Kadner_1973_J Bacteriol\]](#) [\[Cattoir_2018_Fut](#)
27 [Microbiol\]](#)[\[Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol\]](#) [\[Chen_2022_JAC\]](#)
28 [\[Xu_2017_Front Microbiol\]](#)

29 FOM 修飾酵素遺伝子 *fosA* はグラム陰性菌に認められ、*Enterobacter* spp.、
30 *Klebsiella* spp.、*Morganella morganii*、*Providencia* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、
31 *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
32 く、染色体上に保有されていると考えられる。*Acinetobacter pittii*、*Proteus mirabilis*、
33 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*、
34 *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
35 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
36 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*)

1 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
2 上に、*fosA2* 及び *fosA7* 遺伝子は染色体上に局在する。(参照 48、71)
3 [\[Ito_2017_mBiol\]](#)[\[Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen\]](#) *fosA3* 遺伝子が最も高頻度に検
4 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。
5 (参照 44、65、99、101、122-143) [\[Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis\]](#) [\[Ho_2013_VM\]](#)
6 [\[Ho_2013_J Appl Microbiol\]](#) [\[Hou_2013_JAC\]](#) [\[Yang_2014_Front Microbiol\]](#)
7 [\[Tseng_2015_PLoS One\]](#) [\[Yang_2016_AAC\]](#) [\[He_2017_Int J Antimicrob Agents\]](#)
8 [\[Jiang_2017_Foodborne Pathog Dis\]](#) [\[Lin_2017_AAC\]](#) [\[Wang_2017_AAC\]](#)
9 [\[Poirel_2018_Microbiol Spectr\]](#) [\[Wang_2018_mSphere\]](#) [\[He_2021_Zool Res\]](#)
10 [\[Pan_2021_Antibiotics\]](#) [\[Zhao_2021_mSystems\]](#) [\[Zou_2021_Animals\]](#)
11 [\[Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist\]](#) [\[Cunha_2017_AAC\]](#) [\[Menck-](#)
12 [Costa_2022_Front Microbiol\]](#) [\[Fang_2020_AAC\]](#) [\[Zhang_2020_Front Microbiol\]](#)
13 [\[Tang_2022_Microbiol Spectr\]](#) [\[Wang_2022_JAC\]](#) [\[Tan_2023_J Appl Microbiol\]](#)
14 [\[Lei_2018_AAC\]](#) 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、
15 142) [\[Zou_2021_Animals\]](#) [\[Tang_2022_Microbiol Spectr\]](#)、健康鶏糞便及び豚直腸ス
16 ワブ由来大腸菌から *fosA4* (参照 138、144) [\[Soliman_2021_AAC\]](#) [\[Sadek_2022_J](#)
17 [Glob Antimicrob Resist\]](#)、泌乳牛の乳汁由来 *Klebsiella pneumoniae* から *fosA5* (参
18 照 145) [\[Tartor_2021_Front Microbiol\]](#)、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6* (参照 138)
19 [\[Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist\]](#)、鶏肉由来大腸菌から *fosA10* (参照 146)
20 [\[Huang_2020_Infect Drug Resist\]](#) が検出されたことが報告されている。

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

28 [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](#)
29 [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](#)
30 [がそれぞれ 1 株及び 4 株検出された。\(参照 189\) \[\\[臼井_2022_食安委\\]\]\(#\)](#)

31 [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](#)
32 [スポリン又はコリスチン耐性大腸菌 15 株のうち、1 株から *fosA3* が検出されたこと](#)
33 [が報告されている。\(参照 190\) \[\\[大阪基盤_2022_食安委\\]\]\(#\)](#)

34 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
35 検出されたことが報告されている。(参照 107) [\[Jibril_2023_Poult Sci\]](#)

36 *fosX* は *Listeria monocytogenes* 及び *Listeria innocua* の染色体上に認められ、
37 FOM に対する自然耐性の付与に参与することが報告されており(参照 60、61)
38 [\[Fillgrove_2007_Biochemistry\]](#) [\[Ramadan_2023_Front Microbiol\]](#)、*Brucella melitensis*、
39 *Clostridium botulinum*、*Enterococcus faecium* にも認められる。(参照 45、59、64、

65)[Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics][Bolotin_2021_Microbiol Resour
Announc][Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist][Xin_2022_Front Microbiol]
薬剤トランスポーターである Tet38、AbaF、CusCFBA 及び MdtABC-TolC (参照
18、67、68) [Truong-Bolduc_2018_AAC] [Sharma_2017_JAC] [Wangchinda_2022_J
Med Microbiol]及び膜透過性に関与するペプチダーゼ Abrp(参照 56) [Li_2016_Eur J
Clin Microbiol]は、FOM 及び FOM 以外の薬剤等に対する感受性に関与する。

【事務局】

国内の家畜から分離された細菌における、FOM 耐性遺伝子の保有状況について、専門
委員に情報提供をお願いしたところ、早山専門委員から以下の文献の提出がありました。
(机上配布資料 5 及び 6 参照)

Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus aureus* and Coagulase-
Negative *Staphylococcus/Mammaliococcus* from Retail Ground

Meat: Identification of Broad Genetic Diversity in Fosfomycin Resistance Gene *fosB*

<https://www.mdpi.com/2076-0817/11/4/469>

ひき肉（鶏ひき、豚ひき、牛と豚のあいびき）を調べて、*fosB* を検出しています。

Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens in Ready-to-Eat
Foods Retailed in Osaka Prefecture, Japan

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362028X22086859>

肉製品は含まれていませんが、ready-to-eat 食品から *fosA* を検出しています。

これらの知見は、畜産物等のから分離された細菌に関する知見なので、ばく露評価に関する
知見のためそちらで活用します。

また、事務局で過去の調査事業結果を精査したところ、令和 3 年度実施事業で分離報告
があったため追記していますのでご確認ください。

(3) 耐性遺伝子の伝達

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

① グラム陽性菌

ブドウ球菌では、*fosB* はプラスミドやトランスポゾン上で検出される。人臨床由来
メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) の *fosB* 保有プラスミド (サイズ 2.3
~ 2.9 kb) は同種菌に接合伝達されることが報告されている。(参照 106)
[Fu_2016_PLoS One] また、健康牛鼻腔スワブ由来 *Staphylococcus epidermidis* 及び

1 *Staphylococcus lentus* (参照 149) [Argudin_2015_Res Vet Sci]、馬臨床例由来
 2 MRSA(参照 150) [Walther 2009_JCM]、アヒル及びガチョウ農場由来
 3 *Staphylococcus aureus*(参照 151) [Hu_2023_JAC]からも検出されている。*fosD*は健
 4 康鶏・アヒル総排泄腔スワブ及び人臨床由来 *Staphylococcus spp.*のプラスミド上に検
 5 出され、プラスミド上のトランスポゾン様構造内に局在する場合がある。(参照 110-
 6 112) [Nakaminami_2008_Plasmid] [He_2014_Int J Med Microbiol]
 7 [Liu_2017_AAC] *fosY*は人臨床由来 MRSA のゲノムアイランド上に局在することが
 8 報告されている。(参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect]

9 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
 10 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
 11 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
 12 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
 13 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
 14 Antimicrob Agents] [Sun_2017_Front Microbiol]

15 *Mycobacterium abscessus* (由来不明) では、*fosI*はプラスミド上のクラス 1 イン
 16 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
 17 *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
 18 じ配列を持つことが報告されている。(参照 116) [Pelegriano_2016_AAC]

20 ② グラム陰性菌

21 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
 22 ポゾン、Integrative Conjugative Element (ICE) 等に関連して検出される。これら
 23 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
 24 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、
 25 48、155)[Zurfluh_2020_Microbiologyopen][Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect]
 26 [Chan_2014_AAC] *fosA* の亜型のうち、*fosA1*、*fosA3*、*fosA6*、*fosA8*、*fosA10*がプラス
 27 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
 28 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
 29 44、99、101、123、125-130、132-134、136、138-141、144、156-165) [He_2021_Zool
 30 Res][He_2017_Int J Antimicrob Agents][Ho_2013_Vet Microbiol][Ho_2013_J Appl
 31 Microbiol][Yang_2014_Front Microbiol][Yang_2016_AAC][Tseng_2015_PLoS
 32 One][Wong_2016_Front Microbiol][Xie_2016_AAC][Jiang_2023_Microbiol
 33 Spectr][Jiang_2017_Foodborne Pathog
 34 Dis][Cunha_2017_AAC][Lei_2018_AAC][Lin_2015_AAC][Fang_2020_AAC][Lin_2
 35 017_AAC][Hayashi_2018_Int J Food Microbiol][Lupo_2018_JAC]
 36 [Wang_2018_mSphere][Wang_2022_JAC][Poirel_2018_MicrobiolSpectr][Liu_2021
 37 _Microbiol Spectr][Ramadan_2021_Front Cell Infect
 38 Microbiol][Soliman_2021_AAC][Zhao_2021_mSystems][Menck-Costa_2022_Front
 39 Microbiol][Zhao_2022_Int J Food Microbiol][Sadek_2022_J Glob Antimicrob

Resist][Zhang_2020_Front Microbiol]また、腸管感染症の牛、豚直腸スワブ及び健康鶏糞便に由来する大腸菌から *fosA4* (参照 144、161、163、166) [Lupo_2018_JAC][Soliman_2021_AAC][Ramadan_2021_Front Cell Infect Microbiol][Sadek_2021_Microorganisms]、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6* (参照 138) [Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist]、鶏肉由来大腸菌から *fosA10* (参照 146) [Huang_2020_Infect Drug Resist]が検出されたことが報告されている。

カンピロバクターでは、豚糞便由来 *Campylobacter coli* の多剤耐性ゲノムアイランド (MDRGI) 上には、*erm(B)* とともに *fosX^{CC}* が認められ、自然形質転換によって *Campylobacter jejuni* に伝達される。(参照 120)[Wang_2015_J Antimicrob Chemother]

Acinetobacter spp. では、*fosK* が人臨床由来株のインテグロン上にアミノグリコシド耐性遺伝子 *aacA4* とともに検出されている。(参照 117)[Kitanaka_2014_AAC]

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

6. 関連する人用抗菌性物質に関する情報

(1) FOM と化学構造が類似するもの及び交差耐性を生じる可能性のあるもの

FOM は、化学構造上の類似性が認められる他の抗菌性物質はなく、作用点も特異的であることから他の抗菌性物質との交差耐性は生じないとされている。(参照 8) [Silver_2017_Cold SpringHarb Perspect Med]ただし、*Staphylococcus aureus* の薬剤トランスポーターTet38 はテトラサイクリン及びFOMを基質とすること(参照 67) [Truong-Bolduc_2018_AAC]、*Acinetobacter baumannii* の薬剤トランスポーターAbaF はクロラムフェニコール、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ナリジクス酸、カナマイシン、クリンダマイシン(参照 68)[Sharma_2017_J Antimicrob Chemother]、大腸菌やサルモネラの薬剤トランスポーターMdtABC-TolC はノボビオシン及びオキサシリン等のペニシリン系薬剤(参照 69、167)[Nagakubo_2002_J Bacteriol] [Nishino_2007_J Bacteriol] とともに FOM を基質とする(参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]ことが報告されている。

(2) FOM と共耐性を生じる可能性のある医療上重要な人用抗菌性物質

FOM を含む複数の異なる系統の抗菌性物質に耐性を示した、あるいは複数の異なる系統の抗菌性物質の耐性遺伝子を保有していることが報告された例を以下に示す。

腸内細菌目細菌では、FOM 修飾酵素遺伝子を保有する接合伝達性プラスミド上に他の薬剤耐性遺伝子もコードされていることが多い。海外での調査によると、家畜由来大腸菌においても *fosA3* 保有プラスミド上に *bla_{CTX-M-55}*、*rmtB* 及び *mcr-1* (参照 161) [Lupo_2018_JAC]、*bla_{CTX-M-14/55/65}*、*floR*、*cfp*、*oqxAB*、*rmtB*、*strAB*、*aadA2*、*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、他の薬剤の選択圧によって FOM 耐性の共選択のリスクが増大しうることが指摘されている。(参照 101)[Poirel_2018_Microbiol Spectr] 最近、鶏糞便由来大腸菌において、

1 *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
 2 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
 3 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
 4 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
 5 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
 6 照 122) [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis]また、市販の国産鶏肉由来大腸菌 (1 株)
 7 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)
 8 [Hayashi_2018_Int J Food Microbiol]なお、IS26 トランスポゾン様構造内に *bla*_{CTX-}
 9 _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)
 10 [Sato_2013_Microb Drug Resist]

11 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-}
 12 _{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
 13 Appl Microbiol]また、国内の健康牛由来 *Salmonella* Typhimurium 単相変異株 (1 株)
 14 についてアンピシリン及びホスホマシン共耐性が確認されている。(参照 40)
 15 [Arai_2021_Front Microbiol]

16 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
 17 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
 18 ることが報告されている。(参照 120) [Wang_2015_J Antimicrob Chemother]

19 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
 20 *Staphylococcus rotri* の多剤耐性プラスミド上に *fosD* が *ermB*、*aac(6')-aph(2'')*、*cfr*、
 21 *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
 22 Microbiol]

23 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
 24 *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
 25 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
 26 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)
 27 [Wang_2021_Genes]人臨床由来バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* では、接
 28 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
 29 形成することが報告されている。(参照 153、154) [Qu_2014_Int J Antimicrob Agents]
 30 [Sun_2017_Front Microbiol]

31
 32 以降未審議

33 34 (3) FOM の臨床現場における有効性及び重要性

35 「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
 36 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
 37 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
 38 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
 39 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

1 照 169) [食安委_2006_重要度ランク付け]

2 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
3 属、大腸菌、セラチア属、プロテウス属、*Morganella morganii*、*Providencia rettgeri*
4 及び緑膿菌であり、適応症は敗血症、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸
5 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
6 付属器炎及び子宮旁結合織炎である。(参照 2) [農水報告書]

7 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
8 痢菌、サルモネラ属、セラチア属、プロテウス属、*Morganella morganii*、*Providencia*
9 *rettgeri*、緑膿菌及びカンピロバクター属であり、適応症は深在性皮膚感染症、膀胱炎、
10 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。(参
11 照 2) [農水報告書]

12 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
13 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
14 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
15 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
16 2019]

17 第二次選択薬として使用される感染症は、成人では腸管出血性大腸菌感染症、細菌
18 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
19 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
20 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
21 いる。(参照 170)[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

22 池専門参考人からの追記案

25 FOM は小分子の極性抗菌薬で組織への移行性 (diffusion) と水溶解性の良好な薬
26 剤とされている。ホスホマイシンナトリウムは「酸」に不安定で胃酸で不活化される
27 ため「注射剤」として使用される。ホスホマイシンカルシウムは内服薬として開発さ
28 れた薬で赤痢菌、サルモネラ属菌、カンピロバクター等の腸管感染症にも適応がある。
29 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に、
30 「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。FOM は投与
31 後、人の各種組織や生物学的体液及び組織内液に速やかに良好に拡散する。経口薬の
32 血清濃度は注射薬の 1/10 とされている。(参照 187) [Bergogne 2005 ASM Press]

33 生体の深部感染症における注射薬の血漿及び組織濃度の報告では、髄膜炎の脳脊髄
34 液の濃度は 7~30 µg/ml で血清中濃度の 13~38%の濃度である。肺組織の濃度は概
35 ね 8~50 µg/ml ほどで、100 µg/ml に達することもある。胸水濃度は 42.6±16 µg/ml
36 である。これらは血清濃度の 13~28%とされている。骨組織への FOM の透過率は
37 (血清濃度の) 20~27%で良好な透過率である。産褥期感染 (産褥熱) における悪露
38 中濃度は 26~27 µg/ml である。前立腺濃度は血清濃度の 13~80%である。一方、母
39 乳濃度は 3.6 µg/ml で FOM の血清中濃度の 3%である。(参照 187)

1 [\[Bergogne 2005 ASM Press\]](#)

2 [FOM は各種細菌に中程度抗菌活性\(moderate activity\)をもつ薬剤で、人臨床で](#)
 3 [日常的に用いられる第一次選択薬ではない。ホスホマイシン\(ナトリウム\)の主な適](#)
 4 [応は黄色ブドウ球菌 \(MRSA を含む\)、表皮ブドウ球菌、緑膿菌、腸内細菌等の多剤](#)
 5 [耐性菌による重症院内感染で、治療困難な深部感染症である。これらの治療には、常](#)
 6 [にβ-ラクタム、アミノグリコシド、フルオロキノロン又はグリコペプチド等の薬剤と](#)
 7 [併用で用いられる。](#)

8 [重症院内感染と原因菌は、化膿性髄膜炎\(黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌\)、肺炎](#)
 9 [\(緑膿菌、黄色ブドウ球菌\)、尿路感染症\(グラム陰性腸内細菌\)、心内膜炎及び敗血](#)
 10 [症\(表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌\)、骨髄炎\(緑膿菌、黄色ブドウ球菌\)等である。](#)

11 [\(参照 7、47、187\) \[Falagas 2016 Clin Microbiol Rev\]\[Yang 2019 J Microbiol Imm](#)
 12 [Infect\]\[Bergogne 2005 ASM Press\]](#)

13 [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](#)
 14 [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](#)
 15 [択の抑制効果もある。](#)

16 [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](#)
 17 [あるとされている。詳細は以下のとおり。\(参照 7、47、187\) \[Falagas 2016 Clin](#)
 18 [Microbiol Rev\]\[Yang 2019 J Microbiol Imm Infect\]\[Bergogne 2005 ASM Press\]](#)

19 [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](#)
 20 [チン又はミノサイクリン](#)

21 [P. aeruginosa \(カルバペネム耐性菌又は多剤耐性菌\) : FOM とカルバペネム \(ドリ](#)
 22 [ペネム\)、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](#)

23 [K. pneumonia \(KPC\) : FOM とカルバペネム](#)

24 [E. coli \(ESBL\) : FOM とカルバペネム等](#)

26 **前回のコメント**

27 **【早川専門委員】**

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

33 **今回のコメント**

34 **【池専門参考人】**

35 机上配布資料 2 参照。

37 **【事務局】**

38 池専門参考人から、案 1 及び案 2 をご提示いただきましたのでどちらの案がよいかご審
 39 議をお願いいたします。

【浅井専門委員】

疾患と原因菌の関係が明記されていますので、案2の方が良いと思います。

【小西専門委員】

具体的な例がある方が素人には理解しやすいため、案2が良いと思います。

P46 L32 サルモネラ「属」菌ではないでしょうか。

P46 L37 「血漿」は「血清」ではないでしょうか？

P47 L6 日常的に用いられる一次選択薬ではないとありますが、O157では小児に使用する場合がありますので記載の仕方に注意が必要です。

P47 L7~の文章が少しわかりにくいです。以下のように修正してはいかがでしょうか。

ホスホマイシンの主な適応は………による重症院内感染で、治療困難な深部感染症である。これらの治療には常に……。

【事務局】

案2を支持する御意見を複数頂戴しました。このため、案2を追記しましたので、これでよいかご審議をお願いいたします。

追記するに当たっては、小西専門委員のコメントや評価書中の体裁や表記を統一する観点から、一部事務局で修正しています。なお、原著を確認したところ、「血清」ではなく「血漿」と記載されておりましたので、そのままにしております。

黄色マーカー部分にご注意ください。(3)の冒頭4つのパラグラフは、リスク管理機関より提出のあった資料及びJAID/JSC感染症治療ガイド2019に基づく記載です。黄色マーカー部分は池専門参考人より提示されたものですが、冒頭4つのパラグラフと一部齟齬が見られます。特に、小西先生からの指摘もまたあり「第1次選択薬ではない」、「常に(他の薬剤と)併用」と記載すると、小児の腸管出血性大腸菌症やサルモネラ腸炎に対して推奨薬として使用されることが不明瞭になります。また、適用は「重症院内感染で、治療困難な深部感染症」と記載すると、同じく小児の腸管出血性大腸菌やサルモネラ腸炎や尿路感染症がこれに該当するのか不明瞭となります。特に臨床医の先生方、よく引用元の論文をご確認いただき、参照文献として採用するのが適切かご判断をお願いいたします。

7. ハザードの特定に係る検討

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

前回までのコメント

【事務局】

1. 対象菌のリストアップ

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

【秋庭専門委員】

腸炎ビブリオは含めなくてよろしいですか？

【小西専門委員】

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

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

【事務局】

ご意見を踏まえ資料 3-1 及び資料 3-3 修正をいたしました。

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

なお、*Bacillus cereus* は、資料 3-3 においてばく露の観点から選出されています。牛由来ではないため、「関連が薄い（対象としない）」に移動させ、リストアップの対象から除外します。資料 3-1、3-3 及び資料 4 を修正いたしました。

2. 3 段表の格付け

資料 4 に格付けをしてあります。これでよいかご確認願います。特に以下の点、ご確認よろしくお願いたします。

① 大腸菌と腸管出血性大腸菌を分けてリストアップしています。腸管出血性大腸菌は小児においてホスホマイシン投与が推奨されています。一方、大腸菌による感染症のうち ESBL 産生菌による膀胱炎にホスホマイシンが治療薬として推奨されますが、膀胱炎は、大腸菌が食品を介して腸管に到達し、一旦体外に出て泌尿器に上行感染することで、感染が成立します。大腸菌による膀胱炎は、腸管出血性大腸菌感染症と比べ、感染成立までの経路が長いことから、事務局案では分けています。大腸菌と腸管出血性大腸菌を分けるか、

1 あるいは大腸菌でまとめるか、どちらが適当か、ご意見があればお願いします。

2
3 **【秋庭専門委員】**

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

8 「膀胱炎の上に推奨」の意味が分かりにくいので修正が必要です。

9
10 **【小西専門委員】**

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

14
15 **【池専門参考人】**

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

17
18 **【事務局】**

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

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

23
24 ② 発生が C~A となっている菌（カンピロバクター、クロストリジウム、腸球菌、レ
25 プトスピラ、ブドウ球菌/MRSA、エルシニア）は、牛からの検出報告はあるのですが、事
26 務局で調べた限り耐性菌の検出報告がございません。評価指針に従うと「C」となります
27 が、Cとしてよろしいでしょうか。

28
29 **【秋庭専門委員】**

30 異論ありません。実際、耐性菌の報告がないので C でよいと思います。

31
32 **【小西専門委員】**

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

35
36 **【池専門参考人】**

37 C でよいと思います。

38
39 **【事務局】**

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

3
4
5 ③ サルモネラの発生ですが「B/A」としてあります。耐性菌の報告が1件だけしかあ
6 りません。もともと健康牛からサルモネラはほぼ検出されないことも知られており、
7 JVARMの対象とはなっていないため、耐性率をモニターすることはできないことも申し
8 添えます。よって、評価指針に従うと「B」となると考えます。「B」としてよろしいでし
9 ょうか。

10
11 **【秋庭専門委員】**

12 異論ありません。

13
14 **【小西専門委員】**

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

17
18 **【池専門参考人】**

19 Bでよいと思います。

20
21 **【事務局】**

22 Bとすることにご同意をいただきましたので、Bとする案にしております。

23
24
25 ④ 赤痢菌の影響ですが「C～A」としております。乳児の治療にホスホマイシンを第1
26 選択薬として用いるのですが、乳児が赤痢菌の付着した畜産食品を食するとは考えにくく、
27 「C」が適切かと考えているところです。「C」としてよろしいでしょうか。
28 (誤ってCではなくBと記載しておりました。申し訳ございません。)

29
30 **【秋庭専門委員】**

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

32
33 **【早川専門委員】**

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

38
39 **【池専門参考人】**

1 B でよいと思います。

2
3 **【事務局】**

4 B とすることにご同意いただきご意見が多いため、B とする案にしております。

5
6 (その他のご意見)

7 **【秋庭専門委員】**

8 3 段表の格付けについて、感染した肉の摂取で人が炭疽に感染する頻度は無視できない
9 ほど高いのでしょうか。

10
11 **【事務局】**

12 炭疽については、感染した獣肉の摂食による感染することが知られているため、A とし
13 ていました。追加で事務局が調べたところ、日本における炭疽の発生例は、人では 1994 年
14 の皮膚炭疽の報告、動物では 2000 年の牛の炭疽の報告を最後に発生していません。しか
15 し、第二次大戦以前には牛で年間 100 頭以上、馬で年間数十頭の炭疽が国内で報告されて
16 いた。炭疽菌の芽胞は土壌中で長期間安定であることから発生リスクが無いとはいえない
17 ことから、「B」に修正をした案を提示します。

18
19 **【池専門参考人】**

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

24
25 **今回のコメント**

26
27 **【事務局】**

28 「(4) 耐性遺伝子の伝達の検討」において浅井先生より、サルモネラもドナーに含めるよ
29 うコメントが提出されております。サルモネラの発生を「B」とすることについてご審議
30 いただき場合にご留意ください。

31
32
33 **【事務局】**

34 調査審議次第で、対象耐性菌が増減または分類が移動する可能性がございます。ですが、
35 調査審議の土台とすべく、とりいそぎ資料 4 の三段票の案 (※) を元に案文を作成してあ
36 ります。

37 (※ 2 つ以上の格付け候補が存在する場合は、先に記載のあるもの (現行の評価指針
38 に基づき事務局がより可能性が高いと考えた案) を元に記載をしております。)

39 結論に応じて事務局で後ほど案を作成いたしますので、

①ハザードとして特定すべき菌と評価書に検討履歴を残すべき菌

②①の理由

をお聞かせください。

【秋庭専門委員】

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

【池専門参考人】

①については、事務局案でよいと思います。

【事務局】

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

(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

腸管出血性大腸菌

腸管出血性大腸菌は牛腸管内に存在する。FOM は牛に静脈注射又は経口投与されるが、いずれも薬物動態をみると腸管内に到達することから、牛の腸管内で FOM 耐性大腸菌の選択圧となると考えられる。実際に、国内における牛由来腸管出血性大腸菌の FOM 感受性に関する成績は限られているが、少なくとも 3 件検出報告がある。

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

腸管出血性大腸菌感染症については抗菌薬治療の必要の有無について意見が分かるところであり、推奨は統一されていないが、小児では、使用する場合は 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としてキノロン、第二次選択として FOM が挙げられている。(参照 170) **[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]**

(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

① 大腸菌

FOM は、7. (1) にあるとおり、牛腸管内で FOM 耐性大腸菌の選択圧となると考えられる。また、大腸菌は FOM を有効成分とする牛の動物用医薬品の適用菌種である。実際に、国内における牛に由来する FOM 耐性大腸菌の検出報告が複数ある。

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

ExPEC 感染症としては、肺炎、腎盂腎炎及び新生児期の上部尿路感染症が挙げら

1 れる。これらの感染症の治療薬には、主にセファロスポリン系、フルオロキノロン系、
2 カルバペネム系、アミノグリコシド系抗菌性物質が使用される。ただし、ESBL 産生
3 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る。(参照 170)
4 **[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]**

5 6 ② サルモネラ

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

11 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
12 べては汚染食品の摂取を原因とする。食肉を汚染するサルモネラは本来家畜の腸内容
13 に含まれており、と畜処理工程において汚染が生じる。国内の牛ひき肉や内臓肉の汚
14 染率は数%程度とみなされる。

15 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
16 の重症例等に対しては、フルオロキノロン（レボフロキサシン及びシフロプロキサシ
17 ン）が第一次選択薬となり、第二次選択薬としては第 3 世代セファロスポリン系（セ
18 フトリアキソン）があり、またマクロライド系（アジスロマイシン）も使われること
19 がある。小児では、重症例等の場合、アンピシリン、FOM 又はノルフロキサシンが
20 使用され、菌血症が疑われる場合にはセフトリアキソンが使用される。(参照 170)
21 **[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]**

22 23 (3) その他の細菌

24 ① 国内で畜産食品を介した食中毒の起因菌として報告されることが多い細菌

25 カンピロバクター

26 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
27 い。しかし、牛の腸管内に *Campylobacter jejuni*、*Campylobacter coli* 及び
28 *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
29 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
30 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
31 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
32 たとの報告はない。

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

38 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
39 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）

1 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
2 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
3 れる。(参照 170) [\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019\]](#)

4 5 ② 指標細菌 6 腸球菌

7 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、
8 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。

9 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
10 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
11 腸球菌の検出報告はない。

12 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
13 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
14 る腸球菌の陽性率は高い。

15 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
16 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) [\[JAID/JSC 感染症
17 治療ガイド 2019\]](#)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、
18 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、
19 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
20 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) [\[JAID/JSC 感
21 染症治療ガイド 2019\]](#)ただし、2023 年現在、キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤は
22 日本で販売されていない。

23 24 (4) 耐性遺伝子の伝達の検討

25 [II. 5. (1)]の

26 表 24 に示したように FOM 耐性に関与する獲得耐性遺伝子が複数知られており、
27 特に FOM の不活化に関連する遺伝子は、プラスミドやトランスポゾン等の可動性遺
28 伝因子上に存在することが報告されている。[\[II. 5. \(2\)\]](#) のとおり報告数が限
29 られているが、[国内の牛から分離された大腸菌から FOM 耐性遺伝子が検出されてい
30 る。ただし、牛由来食品から分離された大腸菌が FOM 耐性遺伝子を保有していたと
31 の報告は入手した知見の限りではなかった。しかし、入手した知見の限りでは、国内
32 の牛由来株から伝達性の FOM 耐性遺伝子を検出したとの報告は無い。](#)

33 FOM を動物用医薬品として使用した場合に選択され、食品を介して FOM 耐性遺
34 伝子を保有した状態で人の腸管内に到達し、人の腸管内に一定期間定着すること
35 で、他の腸管内に存在する菌へプラスミド等を介して耐性遺伝子を伝達する可能性
36 がある耐性菌は、FOM 耐性大腸菌 (腸管出血性大腸菌を含む) [\[及びサルモネラ\]](#)
37 が考えられた。

38 FOM を治療に使用する可能性のある人の感染症のうち、原因菌が人の腸管内常在
39 菌もしくは一過性に腸管内に定着しうる細菌であって、FOM 耐性大腸菌 [\[及びサル](#)

1 モネラ から耐性遺伝子が直接又は間接的に伝達されうるのは、大腸菌及びサルモ
2 ネラであると考えた。

3 大腸菌及びサルモネラから腸内細菌目細菌への同種及び異種菌間でのプラスミド
4 の接合伝達は効率よく生じ、保有する伝達性の FOM 耐性遺伝子には共通性が認めら
5 れる。(参照 188) [Yao_2016_Vet Microbiol]

6 案①

7
8 しかしながら、薬剤耐性決定因子に関する情報が限定的であることに留意する必
9 要はあるが、上記のとおり国内の牛由来細菌から伝達性の FOM 耐性遺伝子を検出し
10 たとの報告は入手可能な知見の範囲では限られている無いことから、伝達性のホス
11 ホマイシン耐性遺伝子保有細菌がハザードとなる可能性は低いと考えられた。

12 案②

13
14 以上より、数例ではあるが FOM 耐性遺伝子保有大腸菌の報告があり、FOM 耐性
15 遺伝子が、当該大腸菌 [及びサルモネラ] から人の腸管内の大腸菌及びサルモネラ
16 に伝達されることにより、FOM による治療効果が減弱あるいは消失する可能性があ
17 ると考えられた。

18 前回までのコメント

19 【事務局】

20 ① ターゲット遺伝子

21
22 可動性遺伝子に乗っていて、各種関係しそうな細菌において保有報告があるものは、ホ
23 スホマイシンの不活化に関連する遺伝子だと考えました(表 24 参照)。しかし、遺伝子
24 が日本国内で牛から検出されたとの報告は入手した知見の限りではございません。遺伝子
25 保有耐性菌として特定すべきハザードはなし、としました。この考え方でよいかご確認く
26 ださい。

27 【秋庭専門委員】

28 この枠内は全体としてご質問の意味がよく理解できません。

29 【浅井専門委員】

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

32 【事務局】

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

② ドナー

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

サルモネラ(発生 B)、カンピロバクター(発生 C)及び腸球菌(発生 C)

【浅井専門委員】

治療対象としてサルモネラ症があるため、対象にした方がよい。

【事務局】

サルモネラも対象とする記載に修正しました。

③ レシピエント

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

赤痢菌(影響 C)及びカンピロバクター(影響 B)

今回のコメント

【事務局】

① ターゲット遺伝子

国内の牛から分離され大腸菌から、FOM 耐性遺伝子が検出された報告が見つかったため、記載を修正しました。

② ドナー

ドナーとしてサルモネラを追加するコメントを頂戴しています。ですが、菌の特定の際に、FOM 耐性サルモネラが検出された報告がわずか1件しかないこと、健康牛からそもそもサルモネラが検出されにくいことを理由に、発生を「B」とする意見に同意するコメントを多く頂戴しております。また、FOM 耐性遺伝子は、牛から分離されたサルモネラからは検出報告がありません。上記を踏まえ、サルモネラをドナーとするか否か再度ご検討をお願いいたします。

③ 結論

①及び②を踏まえて、結論を事務局で2案用意しましたので、どちらがよいかご審議をお願いいたします。

案①は現状維持です。確かに大腸菌で数例検出されていますが、数例であり、また、食肉由来の大腸菌からの検出報告はございません。よって、引き続き「伝達性の FOM 耐性遺伝子保有細菌がハザードとなる可能性は低いと考えられた。」としております。

1
2 案②は FOM 耐性遺伝子が牛由来の大腸菌 [及びサルモネラ] から人の腸管内の大腸菌
3 及びサルモネラに伝播する可能性があるため、FOM による治療を減弱する可能性がある
4 としています。

5
6 **【浅井専門委員】**

7 ③結論について、案②を支持します。

8
9 **【小西専門委員】**

10 現時点では、案①と考えて問題ないのではないかと。

11 ただし、今後のモニタリング結果によっては状況が変わってくる場合もあることを念頭
12 においておくべきです。

13
14
15 **(6) 交差耐性及び共耐性の検討**

16 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、
17 作用点の特異的であることから交差耐性を示す抗菌性物質はないと考えられている。
18 (参照 8) [\[Silver_2017_Cold SpringHarb Perspect Med\]](#)

19 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
20 において以下の例が確認されている。

- 21 • 大腸菌において、ESBL 遺伝子又はマクロライド耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子が
22 接合伝達性プラスミド上に共存
- 23 • 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
24 上に共存
- 25 • 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
26 MDRGI に共存
- 27 • 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
28 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
29 性遺伝子と FOM 耐性遺伝子がプラスミド上に共存
- 30 • 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
31 遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存

32 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
33 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
34 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
35 いない。

36
37 **8. ハザードの特定**

38 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
39 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

1 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
2 可能性がある感染症の原因菌である。

3 7. の検討の結果、腸管出血性大腸菌 [、大腸菌] [及びサルモネラ] をハザードとし
4 て特定した。

7 前回までのコメント

9 【事務局】

10 7. (4) に記載のとおり、国内の牛から分離され大腸菌から、ホスホマイシン耐性遺
11 伝子が検出されたと報告されています。

12 腸管出血性大腸菌は、発生、ばく露、影響の格付けにおいて、すべて「A」となってい
13 るため、ハザードとして特定されます。

14 大腸菌については、ホスホマイシン耐性遺伝子を保有する場合、大腸菌やサルモネラ等
15 の細菌に耐性遺伝子を伝達することが知られており、耐性遺伝子が伝達した場合、ホスホ
16 マイシン耐性遺伝子を受け取った大腸菌やサルモネラ等に起因する感染症の治療が困難に
17 なること可能性があります。

18 この場合、腸管出血性大腸菌及びホスホマイシン耐性遺伝子保有大腸菌をまとめて、
19 「大腸菌」をハザードとして特定することを提案いたします。

21 今回のコメント

22 【事務局】

23 耐性遺伝子が伝播について修正を行いました。審議の結果次第ですが、ざっくりと以下
24 のとおり特定される可能性があります。

- 25 ・大腸菌及びサルモネラ
- 26 ・大腸菌

27 遺伝子の伝播を考慮しない場合は、腸管出血性大腸菌のみ特定となる可能性もありま
28 す。

30 【浅井専門委員】

31 腸管出血性大腸菌及びホスホマイシン耐性遺伝子保有大腸菌をまとめて、「大腸菌」と
32 することではなく、サルモネラを含めた3者にする方が良いと感じます。

1 <参照文献>

- 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 AGISAR. Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision
21 2018. 2019.
- 22 12 FDA. Guidance for Industry #152 Evaluating the Safety of Antimicrobial
23 New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of
24 Human Health Concern. 2003.
- 25 13 FDA. Concept Paper: Potential Approach for Ranking of Antimicrobial Drugs
26 According to Their Importance in Human Medicine: A Risk Management Tool for
27 Antimicrobial New Animal Drugs. 2020.
- 28 14 EMA. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public
29 health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2014.
- 30 15 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union 2019.
- 31 16 ASTAG. Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in
32 Australia- Version 1.1. 2015.
- 33 17 ASTAG. Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human
34 and Animal Health in Australia. 2018.
- 35 18 Wangchinda W and Rattanaumpawan P. JMM Profile: Fosfomycin: a potential
36 antibiotic for multi- and extensively resistant bacteria. J Med Microbiol 2022. 71.
- 37 19 Aghamali M, Sedighi M, Zahedi Bialvaei A, Mohammadzadeh N, Abbasian
38 S, Ghafouri Z et al. Fosfomycin: mechanisms and the increasing prevalence of

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

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

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

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

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

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

- 1 Their Chromosomal Accessory Genetic Elements Harboring Antimicrobial Resistance
2 Genes. *Microbiol Spectr* 2022. 10: e0265021.
- 3 99 Lei C W, Chen Y P, Kang Z Z, Kong L H, and Wang H N. Characterization
4 of a Novel SXT/R391 Integrative and Conjugative Element Carrying *cf*, *bla*(CTX-M-
5 65), *fosA3*, and *aac*(6')-Ib-cr in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018.
6 62.
- 7 100 Lei C W, Yao T G, Yan J, Li B Y, Wang X C, Zhang Y et al. Identification of
8 *Proteus* genomic island 2 variants in two clonal *Proteus mirabilis* isolates with
9 coexistence of a novel genomic resistance island PmGRI1. *J Antimicrob Chemother*
10 2020. 75: 2503-07.
- 11 101 Poirel L, Madec J Y, Lupo A, Schink A K, Kieffer N, Nordmann P et al.
12 Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 13 102 Xu X, Chen C, Lin D, Guo Q, Hu F, Zhu D et al. The fosfomycin resistance
14 gene *fosB3* is located on a transferable, extrachromosomal circular intermediate in
15 clinical *Enterococcus faecium* isolates. *PLoS One* 2013. 8: e78106.
- 16 103 Wiltsie V, Travis S, Shay M R, Simmons Z, Frantom P, and Thompson M
17 K. Structural and functional characterization of fosfomycin resistance conferred by
18 FosB from *Enterococcus faecium*. *Protein Sci* 2022. 31: 580-90.
- 19 104 Schwarz S, Fessler AT, Loncaric I, Wu C, Kadlec K, Wang Y et al. Antimicrobial
20 Resistance among Staphylococci of Animal Origin. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 21 105 Thompson M K, Keithly M E, Goodman M C, Hammer N D, Cook P D,
22 Jagessar K L et al. Structure and function of the genomically encoded fosfomycin
23 resistance enzyme, FosB, from *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry* 2014. 53: 755-65.
- 24 106 Fu Z, Liu Y, Chen C, Guo Y, Ma Y, Yang Y et al. Characterization of Fosfomycin
25 Resistance Gene, *fosB*, in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *PLoS*
26 *One* 2016. 11: e0154829.
- 27 107 Jibril A H, Okeke I N, Dalsgaard A, and Olsen J E. Prevalence and whole
28 genome phylogenetic analysis reveal genetic relatedness between antibiotic
29 resistance *Salmonella* in hatchlings and older chickens from farms in Nigeria. *Poult*
30 *Sci* 2023. 102: 102427.
- 31 108 Ortiz de la Rosa J M, Nordmann P, Zong Z, and Poirel L. *Aliidiomarina*
32 *shirensis* as Possible Source of the Integron- and Plasmid-Mediated Fosfomycin
33 Resistance Gene *fosC2*. *Antimicrob Agents Chemother* 2022. 66: e0222721.
- 34 109 Guan J, Bao C, Wang P, Jing Y, Wang L, Li X et al. Genetic Characterization
35 of Four Groups of Chromosome-Borne Accessory Genetic Elements Carrying Drug
36 Resistance Genes in *Providencia*. *Infect Drug Resist* 2022. 15: 2253-70.
- 37 110 Liu B T, Song F J, Zou M, Hao Z H, and Shan H. Emergence of Colistin
38 Resistance Gene *mcr-1* in *Cronobacter sakazakii* Producing NDM-9 and in
39 *Escherichia coli* from the Same Animal. *Antimicrob Agents Chemother* 2017. 61.

- 1 111 He T, Wang Y, Schwarz S, Zhao Q, Shen J, and Wu C. Genetic environment
2 of the multi-resistance gene *cfr* in methicillin-resistant coagulase-negative
3 staphylococci from chickens, ducks, and pigs in China. *Int J Med Microbiol* 2014. 304:
4 257-61.
- 5 112 Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Kurokawa I, and Sasatsu M.
6 Characterization of the pTZ2162 encoding multidrug efflux gene *qacB* from
7 *Staphylococcus aureus*. *Plasmid* 2008. 60: 108-17.
- 8 113 Zheng D, Bergen P J, Landersdorfer C B, and Hirsch E B. Differences in
9 Fosfomycin Resistance Mechanisms between *Pseudomonas aeruginosa* and
10 Enterobacterales. *Antimicrob Agents Chemother* 2022. 66: e0144621.
- 11 114 Yatsuyanagi J, Saito S, Konno T, Harata S, Suzuki N, and Amano K. The
12 ORF1 gene located on the class-1-integron-associated gene cassette actually
13 represents a novel fosfomycin resistance determinant. *Antimicrob Agents Chemother*
14 2005. 49: 2573.
- 15 115 Kieffer N, Poirel L, Descombes M C, and Nordmann P. Characterization of
16 FosL1, a Plasmid-Encoded Fosfomycin Resistance Protein Identified in *Escherichia*
17 *coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. 64.
- 18 116 Pelegriño K d O, Campos J C, Sampaio S C, Lezirovitz K, Seco B M, Pereira
19 M d O et al. *fosI* Is a New Integron-Associated Gene Cassette Encoding Reduced
20 Susceptibility to Fosfomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016. 60: 686-8.
- 21 117 Kitanaka H, Wachino J, Jin W, Yokoyama S, Sasano M A, Hori M et al. Novel
22 integron-mediated fosfomycin resistance gene *fosK*. *Antimicrob Agents Chemother*
23 2014. 58: 4978-9.
- 24 118 Kieffer N, Poirel L, Mueller L, Mancini S, and Nordmann P. ISEcp1-Mediated
25 Transposition Leads to Fosfomycin and Broad-Spectrum Cephalosporin Resistance in
26 *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. 64.
- 27 119 Liapis E, Bour M, Triponney P, Jové T, Zahar J R, Valot B et al. Identification
28 of Diverse Integron and Plasmid Structures Carrying a Novel Carbapenemase
29 Among *Pseudomonas* Species. *Front Microbiol* 2019. 10: 404.
- 30 120 Wang Y, Yao H, Deng F, Liu D, Zhang Y, and Shen Z. Identification of a
31 novel *fosXCC* gene conferring fosfomycin resistance in *Campylobacter*. *J Antimicrob*
32 *Chemother* 2015. 70: 1261-3.
- 33 121 Chen Y, Ji S, Sun L, Wang H, Zhu F, Chen M et al. The novel fosfomycin
34 resistance gene *fosY* is present on a genomic island in CC1 methicillin-resistant
35 *Staphylococcus aureus*. *Emerg Microbes Infect* 2022. 11: 1166-73.
- 36 122 Norizuki C, Kawamura K, Wachino J I, Suzuki M, Nagano N, Kondo T et
37 al. Detection of *Escherichia coli* Producing CTX-M-1-Group Extended-Spectrum β -
38 Lactamases from Pigs in Aichi Prefecture, Japan, between 2015 and 2016. *Jpn J*
39 *Infect Dis* 2018. 71: 33-38.

- 1 123 Ho P L, Chan J, Lo W U, Law P Y, and Chow K H. Plasmid-mediated
2 fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolated from pig. *Vet Microbiol* 2013. 162:
3 964-67.
- 4 124 Hou J, Yang X, Zeng Z, Lv L, Yang T, Lin D et al. Detection of the plasmid-
5 encoded fosfomycin resistance gene *fosA3* in *Escherichia coli* of food-animal origin. *J*
6 *Antimicrob Chemother* 2013. 68: 766-70.
- 7 125 Yang X, Liu W, Liu Y, Wang J, Lv L, Chen X et al. F33:A-B-, IncHI2/ST3,
8 and IncI1/ST71 plasmids drive the dissemination of *fosA3* and *bla* CTX-M-55/-14/-65
9 in *Escherichia coli* from chickens in China. *Front Microbiol* 2014. 5: 688.
- 10 126 Yang Q E, Walsh T R, Liu B T, Zou M T, Deng H, Fang L X et al. Complete
11 Sequence of the FII Plasmid p42-2, Carrying *bla*CTX-M-55, *oqxAB*, *fosA3*, and *floR*
12 from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016. 60: 4336-8.
- 13 127 Tseng S P, Wang S F, Kuo C Y, Huang J W, Hung W C, Ke G M et al.
14 Characterization of Fosfomycin Resistant Extended-Spectrum β -Lactamase-
15 Producing *Escherichia coli* Isolates from Human and Pig in Taiwan. *PLoS One* 2015.
16 10: e0135864.
- 17 128 He D, Liu L, Guo B, Wu S, Chen X, Wang J et al. Chromosomal location of
18 the *fosA3* and *bla*(CTX-M) genes in *Proteus mirabilis* and clonal spread of *Escherichia*
19 *coli* ST117 carrying *fosA3*-positive IncHI2/ST3 or F2:A-B- plasmids in a chicken farm.
20 *Int J Antimicrob Agents* 2017. 49: 443-48.
- 21 129 Jiang W, Men S, Kong L, Ma S, Yang Y, Wang Y et al. Prevalence of Plasmid-
22 Mediated Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* Among CTX-M-Producing *Escherichia*
23 *coli* Isolates from Chickens in China. *Foodborne Pathog Dis* 2017. 14: 210-18.
- 24 130 Lin D, Xie M, Li R, Chen K, Chan E W, and Chen S. IncFII Conjugative
25 Plasmid-Mediated Transmission of *bla*NDM-1 Elements among Animal-Borne
26 *Escherichia coli* Strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2017. 61.
- 27 131 Wang X M, Dong Z, Schwarz S, Zhu Y, Hua X, Zhang Y et al. Plasmids of
28 Diverse Inc Groups Disseminate the Fosfomycin Resistance Gene *fosA3* among
29 *Escherichia coli* Isolates from Pigs, Chickens, and Dairy Cows in Northeast China.
30 *Antimicrob Agents Chemother* 2017. 61.
- 31 132 Wang J, Zeng Z L, Huang X Y, Ma Z B, Guo Z W, Lv L C et al. Evolution
32 and Comparative Genomics of F33:A-B- Plasmids Carrying *bla*(CTX-M-55) or
33 *bla*(CTX-M-65) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Animals,
34 Food Products, and Humans in China. *mSphere* 2018. 3.
- 35 133 Wang D, Fang L X, Jiang Y W, Wu D S, Jiang Q, Sun R Y et al. Comparison
36 of the prevalence and molecular characteristics of *fosA3* and *fosA7* among *Salmonella*
37 isolates from food animals in China. *J Antimicrob Chemother* 2022. 77: 1286-95.
- 38 134 He W Y, Zhang X X, Gao G L, Gao M Y, Zhong F G, Lv L C et al. Clonal
39 spread of *Escherichia coli* O101:H9-ST10 and O101:H9-ST167 strains carrying *fosA3*

- 1 and bla (CTX-M-14) among diarrheal calves in a Chinese farm, with Australian
2 *Chroicocephalus* as the possible origin of *E. coli* O101: H9-ST10. *Zool Res* 2021. 42:
3 461-68.
- 4 135 Pan Y, Hu B, Bai X, Yang X, Cao L, Liu Q et al. Antimicrobial Resistance of
5 Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Isolated from Humans and
6 Domestic Animals. *Antibiotics (Basel)* 2021. 10.
- 7 136 Zhao Q Y, Zhu J H, Cai R M, Zheng X R, Zhang L J, Chang M X et al. IS26
8 Is Responsible for the Evolution and Transmission of bla(NDM)-Harboring Plasmids
9 in *Escherichia coli* of Poultry Origin in China. *mSystems* 2021. 6: e0064621.
- 10 137 Zou M, Ma P P, Liu W S, Liang X, Li X Y, Li Y Z et al. Prevalence and Antibiotic
11 Resistance Characteristics of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* among
12 Healthy Chickens from Farms and Live Poultry Markets in China. *Animals (Basel)*
13 2021. 11.
- 14 138 Sadek M, Ortiz de la Rosa J M, Ramadan M, Nordmann P, and Poirel L.
15 Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase producers,
16 carbapenemase producers, polymyxin-resistant, and fosfomycin-resistant
17 Enterobacterales among pigs from Egypt. *J Glob Antimicrob Resist* 2022. 30: 81-87.
- 18 139 Cunha M P, Lincopan N, Cerdeira L, Esposito F, Dropa M, Franco L S et al.
19 Coexistence of CTX-M-2, CTX-M-55, CMY-2, FosA3, and QnrB19 in Extraintestinal
20 Pathogenic *Escherichia coli* from Poultry in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*
21 2017. 61.
- 22 140 Menck-Costa M F, Baptista A A S, Gazal L E S, Justino L, Sanches M S, de
23 Souza M et al. High-Frequency Detection of fosA3 and bla (CTX-M-55) Genes in
24 *Escherichia coli* From Longitudinal Monitoring in Broiler Chicken Farms. *Front*
25 *Microbiol* 2022. 13: 846116.
- 26 141 Fang L X, Jiang Q, Deng G H, He B, Sun R Y, Zhang J F et al. Diverse and
27 Flexible Transmission of fosA3 Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance
28 Regions in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Indiana Isolates.
29 *Antimicrob Agents Chemother* 2020. 64.
- 30 142 Tang B, Elbediwi M, Nambiar R B, Yang H, Lin J, and Yue M. Genomic
31 Characterization of Antimicrobial-Resistant *Salmonella enterica* in Duck, Chicken,
32 and Pig Farms and Retail Markets in Eastern China. *Microbiol Spectr* 2022. 10:
33 e0125722.
- 34 143 Tan W, Lu Y, Zhu Z, Xu Z, Zhang Y, Huang Q et al. Cotransfer of resistance
35 to cephalosporins, colistin, and fosfomycin mediated by an IncHI2/pSH16G4928-like
36 plasmid in ESBL-producing monophasic *Salmonella* Typhimurium strains of pig
37 origin. *J Appl Microbiol* 2023. 134.
- 38 144 Soliman A M, Ramadan H, Zarad H, Sugawara Y, Yu L, Sugai M et al.
39 Coproduction of Tet(X7) Conferring High-Level Tigecycline Resistance, Fosfomycin

- 1 FosA4, and Colistin Mcr-1.1 in *Escherichia coli* Strains from Chickens in Egypt.
2 Antimicrob Agents Chemother 2021. 65.
- 3 145 Tartor Y H, Abd El-Aziz N K, Gharieb R M A, El Damaty H M, Enany S,
4 Soliman E A et al. Whole-Genome Sequencing of Gram-Negative Bacteria Isolated
5 From Bovine Mastitis and Raw Milk: The First Emergence of Colistin mcr-10 and
6 Fosfomycin fosA5 Resistance Genes in *Klebsiella pneumoniae* in Middle East. Front
7 Microbiol 2021. 12: 770813.
- 8 146 Huang Y, Lin Q, Zhou Q, Lv L, Wan M, Gao X et al. Identification of fosA10,
9 a Novel Plasmid-Mediated Fosfomycin Resistance Gene of *Klebsiella pneumoniae*
10 Origin, in *Escherichia coli*. Infect Drug Resist 2020. 13: 1273-79.
- 11 147 Etienne J, Gerbaud G, Fleurette J, and Courvalin P. Characterization of
12 staphylococcal plasmids hybridizing with the fosfomycin resistance gene fosB. FEMS
13 Microbiol Lett 1991. 68: 119-22.
- 14 148 van Duijkeren E, Schink A K, Roberts M C, Wang Y, and Schwarz S.
15 Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. Microbiol Spectr 2018.
16 6.
- 17 149 Argudín M A, Vanderhaeghen W, and Butaye P. Diversity of antimicrobial
18 resistance and virulence genes in methicillin-resistant non-*Staphylococcus aureus*
19 staphylococci from veal calves. Res Vet Sci 2015. 99: 10-6.
- 20 150 Walther B, Monecke S, Ruscher C, Friedrich A W, Ehricht R, Slickers P et
21 al. Comparative molecular analysis substantiates zoonotic potential of equine
22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2009. 47: 704-10.
- 23 151 Hu J, Chen L, Li G, Pan Y, Lu Y, Chen J et al. Prevalence and genetic
24 characteristics of fosB-positive *Staphylococcus aureus* in duck farms in Guangdong,
25 China in 2020. J Antimicrob Chemother 2023. 78: 802-09.
- 26 152 Wang X, Gao Y, Liu X, Sun N, Huang J, and Wang L. First Report of the
27 Plasmid-mediated fosB Gene in *Enterococcus faecalis* from Pigs. Genes (Basel) 2021.
28 12.
- 29 153 Qu T T, Shi K R, Ji J S, Yang Q, Du X X, Wei Z Q et al. Fosfomycin resistance
30 among vancomycin-resistant enterococci owing to transfer of a plasmid harbouring
31 the fosB gene. Int J Antimicrob Agents 2014. 43: 361-5.
- 32 154 Sun L, Zhang P, Qu T, Chen Y, Hua X, Shi K et al. Identification of Novel
33 Conjugative Plasmids with Multiple Copies of fosB that Confer High-Level
34 Fosfomycin Resistance to Vancomycin-Resistant Enterococci. Front Microbiol 2017. 8:
35 1541.
- 36 155 Chan J, Lo W U, Chow K H, Lai E L, Law P Y, and Ho P L. Clonal diversity
37 of *Escherichia coli* isolates carrying plasmid-mediated fosfomycin resistance gene
38 fosA3 from livestock and other animals. Antimicrob Agents Chemother 2014. 58:
39 5638-9.

- 1 156 Wong M H, Xie M, Xie L, Lin D, Li R, Zhou Y et al. Complete Sequence of
2 a F33:A·B· Conjugative Plasmid Carrying the oqxAB, fosA3, and bla(CTX-M-55)
3 Elements from a Foodborne Escherichia coli Strain. *Front Microbiol* 2016. 7: 1729.
- 4 157 Xie M, Lin D, Chen K, Chan E W, Yao W, and Chen S. Molecular
5 Characterization of Escherichia coli Strains Isolated from Retail Meat That Harbor
6 blaCTX-M and fosA3 Genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2016. 60: 2450-5.
- 7 158 Jiang Y, Wang Z Y, Li Q C, Lu M J, Wu H, Mei C Y et al. Characterization
8 of Extensively Drug-Resistant Salmonella enterica Serovar Kentucky Sequence Type
9 198 Isolates from Chicken Meat Products in Xuancheng, China. *Microbiol Spectr*
10 2023: e0321922.
- 11 159 Lin D and Chen S. First detection of conjugative plasmid-borne fosfomycin
12 resistance gene fosA3 in Salmonella isolates of food origin. *Antimicrob Agents*
13 *Chemother* 2015. 59: 1381-3.
- 14 160 Hayashi W, Ohsaki Y, Taniguchi Y, Koide S, Kawamura K, Suzuki M et al.
15 High prevalence of bla(CTX-M-14) among genetically diverse Escherichia coli
16 recovered from retail raw chicken meat portions in Japan. *Int J Food Microbiol* 2018.
17 284: 98-104.
- 18 161 Lupo A, Saras E, Madec J Y, and Haenni M. Emergence of blaCTX-M-55
19 associated with fosA, rmtB and mcr gene variants in Escherichia coli from various
20 animal species in France. *J Antimicrob Chemother* 2018. 73: 867-72.
- 21 162 Liu X, Li R, Dong N, Ye L, Chan E W, and Chen S. Complete Genetic Analysis
22 of Plasmids Carried by Two Nonclonal bla(NDM-5)- and mcr-1-Bearing Escherichia
23 coli Strains: Insight into Plasmid Transmission among Foodborne Bacteria. *Microbiol*
24 *Spectr* 2021. 9: e0021721.
- 25 163 Ramadan H, Soliman A M, Hiott L M, Elbediwi M, Woodley T A, Chattaway
26 M A et al. Emergence of Multidrug-Resistant Escherichia coli Producing CTX-M,
27 MCR-1, and FosA in Retail Food From Egypt. *Front Cell Infect Microbiol* 2021. 11:
28 681588.
- 29 164 Zhao W, Li W, Du X D, and Yao H. Hybrid IncFIA/FIB/FIC(FII) plasmid co-
30 carrying bla(NDM-5) and fosA3 from an Escherichia coli ST117 strain of retail
31 chicken. *Int J Food Microbiol* 2022. 382: 109914.
- 32 165 Zhang L J, Gu X X, Zhang J, Yang L, Lu Y W, Fang L X et al. Characterization
33 of a fosA3 Carrying IncC-IncN Plasmid From a Multidrug-Resistant ST17 Salmonella
34 Indiana Isolate. *Front Microbiol* 2020. 11: 1582.
- 35 166 Sadek M, Ortiz de la Rosa J M, Abdelfattah Maky M, Korashe Dandrawy M,
36 Nordmann P, and Poirel L. Genomic Features of MCR-1 and Extended-Spectrum β -
37 Lactamase-Producing Enterobacterales from Retail Raw Chicken in Egypt.
38 *Microorganisms* 2021. 9.
- 39 167 Nishino K, Nikaido E, and Yamaguchi A. Regulation of multidrug efflux

- 1 systems involved in multidrug and metal resistance of *Salmonella enterica* serovar
2 Typhimurium. *J Bacteriol* 2007. 189: 9066-75.
- 3 168 Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino J, and Arakawa Y. First detection
4 of fosfomycin resistance gene *fosA3* in CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates
5 from healthy individuals in Japan. *Microb Drug Resist* 2013. 19: 477-82.
- 6 169 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
7 物質の重要度のランク付けについて. 2006.
- 8 170 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
9 イド 2019 2019.
- 10 171 Gullberg E, Albrecht L M, Karlsson C, Sandegren L, and Andersson D I.
11 Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and
12 heavy metals. *mBio* 2014. 5: e01918-14.
- 13 172 Liu Y, Cheng Y, Yang H, Hu L, Cheng J, Ye Y et al. Characterization of
14 Extended-Spectrum β -Lactamase Genes of *Shigella flexneri* Isolates With
15 Fosfomycin Resistance From Patients in China. *Ann Lab Med* 2017. 37: 415-19.
- 16 173 Yao H, Wu D, Lei L, Shen Z, Wang Y, and Liao K. The detection of fosfomycin
17 resistance genes in Enterobacteriaceae from pets and their owners. *Vet Microbiol*
18 2016. 193: 67-71.
- 19 174 Riesen A and Perreten V. *Staphylococcus rostri* sp. nov., a haemolytic bacterium
20 isolated from the noses of healthy pigs. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010. 60: 2042-47.
- 21 175 Wuytack A, De Visscher A, Piepers S, Boyen F, Haesebrouck F, and De
22 Vlieghe S. Non-aureus staphylococci in fecal samples of dairy cows: First report and
23 phenotypic and genotypic characterization. *J Dairy Sci* 2019. 102: 9345-59.
- 24 176 Lee G Y, Kim G B, and Yang S J. Co-occurrence of *cfr*-mediated linezolid-
25 resistance in ST398 LA-MRSA and non-aureus staphylococci isolated from a pig farm.
26 *Vet Microbiol* 2022. 266: 109336.
- 27 177 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al.
28 Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- as a monophasic variant of
29 serovar Typhimurium. *PLoS One* 2014. 9: e104380.
- 30 178 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
31 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.
- 32 179 西野由香里, 下島優香子, 森田加奈, 井田美樹, 福井理恵, 黒田寿美代ら. 東京都
33 で流通する食肉から分離された大腸菌の薬剤耐性. *食品衛生学雑誌* 2019. 60: 45-51.
- 34 180 Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K et al. Antibiotic
35 resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals
36 in Japan. *J Food Prot* 2012. 75: 1774-82.
- 37 181 下島優香子, 西野由香里, 福井理恵, 黒田寿美, 鈴木淳, 貞升健志. 東京都内に流
38 通する食肉から分離されたサルモネラの血清型および薬剤耐性. *食品衛生学雑誌* 2020.
39 61: 211-17.

- 1 182 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
2 2022. 2023.
- 3 183 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
4 年度食品安全確保総合調査）2007.
- 5 184 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
6 年度食品安全確保総合調査）2008.
- 7 185 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
8 年度食品安全確保総合調査）2009.
- 9 186 農林水産省. EU の新たな動物用医薬品規則への対応. 2023.
10 https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu_amr.html
- 11 [187 Bergogne-Berezin, E. Fosfomycin and Derivatives. P.972-982. Antimicrobial](#)
12 [Agents. Ed. Andre Briskier. 2005.ASM Press.](#)
- 13 [188 Yao H, Wu D, Lei L, Shen Z, Wang Y, Liao K. The detection of fosfomycin](#)
14 [resistance genes in Enterobacteriaceae from pets and their owners. Vet Microbiol.](#)
15 [2016 Sep 25;193:67-71. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.07.019. Epub 2016 Jul 25. PMID:](#)
16 [27599932.](#)