

(案)

薬剤耐性菌評価書

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

【事務局より】

- 前回までに同意した修正を赤字見え消しとして記載しております。
- 第 52 回以降に追加した修正及び未審議の部分に加わった修正を青字の見え消しとして記載しております。
- なお、読みやすさ向上のため、修辞上の修正（表番号の更新等）は見え消しではなく反映をさせていただいております。
また、評価書案中、「ホスホマイシン」は「FOM」で表記を統一しておりますのでご承知おきください。

令和 6 年（2024 年）3 月

食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

1	目次	
2	<食品安全委員会委員名簿>	4
3		
4	要 約.....	5
5		
6	I. 評価の経緯及び範囲等	6
7	1. はじめに	6
8	2. 評価範囲	6
9		
10	II. ハザードの特定に関する知見.....	6
11	1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等	6
12	(1) 名称、化学構造等	6
13	(2) 開発の経緯等	7
14	(3) 有効成分である FOM の名称、構造式等.....	7
15	(4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統	8
16	(5) 使用方法、規制等	9
17	(6) 使用状況	10
18	2. FOM の海外における評価状況等	13
19	(1) 世界保健機関（WHO）	13
20	(2) 米国	14
21	(3) 欧州	14
22	(4) 豪州	15
23	3. 対象家畜における FOM の薬物動態	15
24	4. 抗菌活性	19
25	(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	19
26	(2) 抗菌スペクトル	19
27	(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布.....	23
28	(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	24
29	5. FOM に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	28
30	(1) 内在性の耐性機序（自然耐性）	28
31	(2) FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序	28
32	(3) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	42
33	(4) 耐性遺伝子の伝達	44
34	6. 関連する人用抗菌性物質に関する情報.....	46
35	(1) FOM と化学構造が類似するもの及び交差耐性を生じる可能性のあるもの	46
36	(2) FOM と共耐性を生じる可能性のある医療上重要な人用抗菌性物質.....	46
37	(3) FOM の臨床現場における有効性及び重要性	47
38	7. ハザードの特定に係る検討	50
39	(1) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌	
40		50
41	(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	
42	細菌	51

1	(3) その他の細菌	52
2	(4) 耐性遺伝子の伝達の検討	53
3	(5) 交差耐性及び共耐性の検討	54
4	8. ハザードの特定	55
5		
6	<参考文献>	56
7		
8		

1 <審議の経緯>

2005 年 8 月 5 日 農林水産大臣から動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価
について要請（17 消安第 4663 号）、関係書類の接受

2005 年 8 月 25 日 第 108 回食品安全委員会（要請事項説明）

2023 年 3 月 14 日 関係書類の接受

2023 年 11 月 8 日 第 51 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

2023 年 12 月 22 日 第 52 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

2024 年 3 月 1 日 第 53 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

2
3 <食品安全委員会委員名簿>

（2021 年 7 月 1 日から）

山本 茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹（委員長代理 第二順位）

脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり

松永 和紀子

吉田 充

4
5 <食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

6 （2023 年 10 月 1 日から）

浅井 鉄夫（座長*）

佐々木 一昭

菅井 基行（座長代理*）

富田 治芳

山岸 拓也（座長代理*）

早川 佳代子

秋庭 正人

早山 陽子

岡村 雅史

蒔田 浩平

小西 典子

*：2023 年 11 月 8 日から

7
8 <第 51、52、53 回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

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

要 約

- 1
- 2
- 3 [調査会終了後記載]
- 4

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

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

2. 評価範囲

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

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

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

II. ハザードの特定に関する知見

1. 評価対象動物用医薬品の名称、化学構造等

(1) 名称、化学構造等

① 有効成分

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

② 効能・効果

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

③ 用法・用量等

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

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

(2) 開発の経緯等

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

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

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

(3) 有効成分である FOM の名称、構造式等

① 一般名

和名：ホスホマイシンナトリウム

英名：Fosfomycin sodium

(参照 2) [農水報告書]

② 化学名

CAS No. : 26016-99-9

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

(参照 2) [農水報告書]

③ 分子式

$C_3H_5Na_2O_4P$

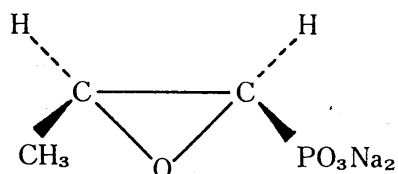
(参照 2) [農水報告書]

④ 分子量

182.02

(参照 2) [農水報告書]

⑤ 構造式



(参照 2) [農水報告書]

(4) 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

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

表 1 国内における FOM の人用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

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

① 評価対象動物用医薬品の有効成分の系統

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

FOM は、*Streptomyces fradiae*、*Streptomyces viridochromogenes* 及び *Streptomyces wedmorensis* の培養により産生又は合成により製造される抗菌性物質で、広い抗菌スペクトルと殺菌的作用を有し、他の抗菌性物質と交差耐性が認められていない。FOM は、エポキシプロピル基にリン酸が C-P 結合した構造を持つことが確認されているが、遊離の状態では不安定なため、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_2010_動物用医薬品ホスホマイシン評価書][農水報告書][Silver_2017_Cold Spring Harb Perspect Med]

¹ 原著では phosphonic acid antibiotics と記載

(5) 使用方法、規制等

① 動物用医薬品の使用方法、規制等

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

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

表 2 FOM を有効成分とする牛の製剤の使用手法等

投与 経路	有効菌種等					
	グラム陽性菌	グラム陰性菌				
	ブドウ球菌	パストレラ	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)動物の製剤の使用手法等

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

1) 経口には水産動物の飼料添加用の散剤がある。

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

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

本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。

- 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。

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

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

(6) 使用状況

① 動物用医薬品販売量

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

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

動物 種	成分	原末換算量 (kg)/年										
		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

1) 2017 年以前はホスホマイシンカルシウム

2) 牛、馬、豚、鶏、蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

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

1
2

表 5 水産動物に動物用医薬品として使用される FOM の推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	成分	原末換算量(kg)/年									
		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
水産動物（海水） ¹⁾	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
水）	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。

2011 年の FOM 販売量は牛の注射用のみであり、肉用牛が 70%、乳用牛が 30%であった。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%）、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。

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しているが、2012 年以降は年々増加傾向にある。

2. FOM の海外における評価状況等

【事務局】

以下のパラグラフは、前回の WG 後に修正した箇所がわからなくなりましたので、コメント照会後に追記した箇所のみ下線を引いてお示ししております。

（1）世界保健機関（WHO）

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

FOM は、医療現場において使用される頻度が高く、数少ない治療薬の一つとなっている。~~基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生大腸菌による~~尿路感染症の限られた治療薬であり、人以外の感染源から伝播した大腸菌を含む腸内細菌目細菌による感染症の治療薬としても使用される。また、経口投与剤及び静脈注射剤は AWaRe 分類²において、それぞれ「Watch」及び「Reserve」に分類されており、食用動物からホスホマイシン耐性遺伝子をプラスミド上に保有する大腸菌の出現が報告されている。~~国によっては、FOM の食料生産動物への使用量は多く、人以外の感染源から耐性菌や耐性遺伝子が伝播することが懸念される。~~**早山専門委員**

【事務局】

WHO の「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」が 2024 年 2 月に改版されました。このため、記載を修正しておりますので御確認ください。

【早山専門委員】

AWaRe 分類については、これまでの評価書であまり見かけなかったかと記憶していま

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

す。脚注に簡単な説明があるとわかりやすいと思いました。(AMR の分野で一般的に知られている指標あれば、追記する必要はないかもしれませんが。)

また、49 ページの記載内容と少し異なっていたので、一瞬迷いました。WHO の資料を確認する限りでは、

- ・AWaRe 分類では、経口投与剤が Watch、静脈注射剤は Reserve に分類されている。
- ・経口投与剤は Essential Medicines List には載っていない。

という理解でよろしいでしょうか。

そうしますと、WHO 第 7 版の 18 ページ、「Oral formulation is on the EML and is classified as Watch in the AWaRe classification」の「on the EML」という部分は間違いないでしょうか？

【事務局】

「AWaRe 分類」について、脚注 2 で説明を加えましたので御確認ください。

2 点目の御指摘について、WHO の人医療において重要な抗菌性物質のリスト (第 7 版) の記載を菅井専門委員に御確認いただいたところ、「Oral formulation is on the EML and is classified as Watch in the AWaRe classification」の下線部は誤りであると確認ができました。このため、早山専門委員の御認識のとおりです。

なお、49 ページの記載については、ここの記載と合わせて修正しましたので御確認ください。

(2) 米国

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] しかしながら、2020 年のコンセプトペーパーにおいて、FOM は人の重篤な細菌感染症の唯一もしくは限定的な薬剤であることから、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」としており、多剤耐性グラム陰性菌による重篤な感染症の限定的な治療薬の一つであるとしている。米国では、家畜に使用される FOM 製剤は承認されていない。(参照 13) [FDA_2020]

(3) 欧州

2014 年に公表された Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group (AMEG) による抗菌性物質のランク付けは、人医療における重要性に加えて、動物から人への耐性の拡散リスクを基準として、WHO の「人医療において重要な抗菌性物質のリスト」に掲載された抗菌性物質を 3 つのカテゴリー (カテゴリー 1、2 及び 3) に分類しており、FOM は、カテゴリー 3、すなわち獣医療での使用が認められない抗菌性物質にランク付けされている。(参照 14) [EMA_2014]

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

した。

AMEG は改訂にあたって獣医療における代替薬利用の可能性を追加の基準として加えるとともに、4つのカテゴリー（カテゴリーA、B、C 及び D）を設けてランク付けを精緻化させた。FOM は、カテゴリーA、すなわち 2014 年に公表されたランク付けのカテゴリー 3 に相当し、EU において動物用には承認されていないが、人用には承認されている抗菌性物質にランク付けされている。（参照 15）[EMA_2019]

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

（４）豪州

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

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

豪州において、人では、多剤耐性グラム陰性菌感染症、特に尿路感染症に使用されるとしている。FOM の予防的投与は推奨されず、治療的な投与頻度も少ないとされている。豪州では、動物に使用される FOM 製剤は登録されていない。（参照 17）[ASTAG_2018]

3. 対象家畜における FOM の薬物動態

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

また、投与 24 時間後までの尿及び糞中の FOM の排泄量を測定し、累積排泄率を算出した。結果を表 6 に示した。投与されたホスホマイシンナトリウムは、ほとんどが尿中へ FOM として排泄され、糞中へ排泄された量はわずかであった。尿採取時の回収率等を考慮すると、投与 24 時間後までに、投与量の約 70%が尿中に排泄されたと推測される。（参照 2）[農水報告書]

表 6 動物用ホスミシン S 単回静脈内投与における糞尿中の FOM の累積排泄率（％）

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

また、牛（ホルスタイン種、3～4 ヶ月齢、雌 3 頭）にホスホマイシンナトリウムを有効

成分とする動物用ホスミシン S（静注用）を静脈内投与（20 mg(力価)/kg）し、1 時間後の各種組織における FOM の平均濃度を計測した。結果を表 7 に示す。FOM の濃度は、腎臓＞血漿＞肺＞心臓＞肝臓＞小腸＞筋肉＞胆汁＞脂肪の順に高値であった。（参照 2）[\[農水報告書\]](#)

表 7 [動物用ホスミシン S 単回静脈内ホスミシン S（静注用）](#) 投与 1 時間後の組織中平均 FOM 濃度（ $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ）

	FOM 濃度
筋肉	1.7
脂肪	1.2
肝臓	6.1
腎臓	66
小腸	4.6
血漿	19
胆汁	1.4
心臓	6.5
肺	8.1

牛（ホルスタイン種、5～7 歳齢、雌 3 頭/群）に、1 日 1 回朝の搾乳後、ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする動物用ホスミシン S を 3 日間頸静脈内投与（20、60 mg(力価)/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）：0.05 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ）

結果を表 8 及び表 9 に示す。

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

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

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

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

²⁾LOD未満が2時点続いたため、分析を省略

血漿中 FOM 濃度は、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、初回投与 5 分後に $C_{\max}$ （平均 86 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ）を示した後、急速に減衰、3 時間後以降は緩やかに減衰し、初回投与 24

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

表 9 動物用ホスミシン S 3 日間連続静脈内投与における後の血漿中平均 FOM 濃度 (μg (力価)/g)

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

牛 (ホルスタイン種、雄、6 頭/第 1 群、8 頭/第 2 群) にホスホマイシンカルシウムを単回強制経口投与 (第 1 群 : 60 mg(力価)/kg 体重、第 2 群 : 120 mg(力価)/kg 体重) し、経時的に血清及び主要組織中濃度を測定した。(定量限界 (LOQ) : 0.5 $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$) 結果を表 10、表 11 及び表 12 に示した。

60 mg(力価)/kg 体重投与群では、投与 4 時間後に $C_{\max}$ (8.0 及び 5.3 $\mu\text{g/mL}$) が認められ、投与 16 及び 22 時間後には LOQ 未満となった。120 mg(力価)/kg 体重投与群では、比較的高い $C_{\max}$ (12.7 及び 14.1 $\mu\text{g/mL}$) が投与 6 及び 2 時間後に見られ、投与 48 時間後に LOQ 未満となった。

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

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

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

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

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

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

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

($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)

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

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

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）[\[食安委_2010_動物用医薬品ホスホマイシン\]](#)

ン評価書]

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

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

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

FOM は、細胞質膜のヘキソース-6-リン酸トランスポーター(hexose-b-phosphatetransporter (UhpT))又はグリセロール-3-リン酸トランスポーター(L-α-glycerophosphate transporter (GlpT))によって菌体内に取込まれる。前者は G-6-P (glucose-6-phosphate) により誘導され、後者は恒常的に機能する。細胞質でのペプチドグリカン前駆体合成の初期段階を阻害することにより抗菌作用を示す。菌体内で FOM は Uridinediphosphate(UDP)-*N*-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) に非可逆的に結合し、酵素活性を不活化する。その結果、UDP-*N*-acetylglucosamine と phosphoenolpyruvate (PEP) の結合による UDP-*N*-acetylmuramic acid (ペプチドグリカン前駆体) の合成が妨げられ、UDP-*N*-acetylmuramic acid の欠乏によって細菌菌体は溶解し死滅する。

FOM は、グラム陽性菌及び陰性菌に対し、時間依存性の殺菌的作用を示す。(参照 2、18) [農水報告書] [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]

(2) 抗菌スペクトル

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

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

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

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

Mycobacterium tuberculosis、*Borrelia burgdorferi*、*Chlamydia* spp. 及び *Vibrio fischeri* は MurA の活性部位のアミノ酸残基の違いに基づく自然耐性を示し、*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Pseudomonas putida* はペプチドグリカン合成の代替経路を有するため FOM 感受性が低い。(参照 22、23) [Falagas_2019_Int J Antimicrob Agents] [Jiang_2011_Biochemistry]

グラム陽性菌及び陰性菌の参照菌株及び人由来株に対する FOM の MIC を表 14、表 15 及び表 16 に示す。(参照 2、24) [農水報告書] [宮内_1975_Jpn J Antibiot] [食安委_動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査]

表 14 FOM に対するグラム陰性菌の MIC

分類	菌種
感性 (MIC <16 µg/mL)	<i>Aeromonas hydrophila</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Citrobacter</i> spp
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Fusobacterium</i> spp.
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>

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

1

2

表 15 FOM に対する参照菌株の MIC

MIC (µg/mL)	菌種	菌株
<0.05	<i>Klebsiella</i> spp.	C73-9
0.10	<i>Bacillus subtilis</i>	PCI-219
0.39	<i>Proteus</i> spp.	MB-838
0.39	<i>Proteus vulgaris</i>	C73-7
0.39		OX-19
0.39	<i>Salmonella</i> Enteritidis	No. 11
0.39	<i>Salmonella</i> Paratyphi	B-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 Typhi</i>	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

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) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

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

表 17 国内における病牛由来分離株に対する FOM の MIC

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

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

$^{\text{1)}}\text{MIC は } 0.39 \mu\text{g/mL}$

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

1991～2010 年に国内で呼吸器病の牛から分離された *Mannheimia haemolytica* 358 株の FOM に対する MIC の範囲は $\leq 0.125 \sim 32$ $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀ は 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ は 4 $\mu\text{g/mL}$ 、耐性率は 8.1%と報告されている。(参照 25) [勝田_2010_日本家畜臨床研究会誌]
 また、2005～2018 年に山口県で呼吸器病の牛から分離された *Mannheimia haemolytica* 16 株は全て FOM 感受性であった。(参照 26) [佐野_2019_山口獣医学雑誌]
Mannheimia haemolytica 及び *Pasteurella multocida* と同じく牛呼吸器病の原因となるパスツレラ科細菌の一種である *Histophilus somni* の国内分離株 166 株 (1978～2017 年分離) では、FOM に対する MIC の範囲は 1～256 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₅₀ は 32 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ は 64 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 27) [Ueno_2022_Front Vet Sci]

表 18 国内における病牛由来株の FOM に対する MIC

菌種	分離年	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			耐性株数	耐性率 ¹⁾ (%)	参照
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀			
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1991-2010	358	$\leq 0.125-32$	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]

¹⁾BP の設定根拠の記載なし

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

① 国内

指標細菌は大腸菌及び腸球菌とする。また、評価対象動物用医薬品の投与対象は牛であり、牛に由来する主な食品媒介性病原菌としては、腸管出血性大腸菌 (EHEC)³、カンピロバクター及びサルモネラがある。

これらの細菌に対する FOM の MIC を表 19 に示したが、JVARM では、FOM を

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

調査対象としておらず、報告数は限られている。

表 19 国内における健康牛（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	

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

国内における健康牛及び病牛から分離された食品媒介性病原菌の FOM 耐性率について、表 20 に示す。

大腸菌について、2004～2006 年に静岡県内で市販食肉(牛、豚及び鶏由来)及び家畜(牛、豚及び鶏)の糞便から分離された大腸菌 179 株中 FOM 耐性株は 8 株 (4.5%) であった。牛由来株の耐性率は 7.3%であり、他の畜種と比べて高い値を示したと報告されている。(参照 30) [廣井_2006_静岡県環境衛生科学研究所報告]

2010～2018 年に北海道十勝地方で牛の下痢症から分離された大腸菌 44 株及び下痢症以外の疾病(流産・敗血症等)から分離された大腸菌 26 株の FOM 耐性率は 20%及び 0%であったこと、また下痢症由来株のうち、乳牛由来株の FOM 耐性率は 8%、肉用牛由来株では 25%と報告されている。(参照 31) [宮根_2021_家畜感染症学会誌]

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

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

表 20 国内における健康牛及び病牛分離株の FOM 耐性率

調査年	菌種	由来	菌株数	耐性率 (%)	参照
2003	<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]
	<i>Escherichia coli</i>	病牛 (下痢症)	44	20.0	

2010- 2018		病牛（下痢症以外）	26	0	(参照 31) [宮根 _2021_家畜感染症 学会誌]
2001- 2003	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛（糞便）	7	0	(参照 32) [八柳 _2014_秋田県健康 環境センター調査 研究発表会要旨集]
1996- 2009	毒素原性大腸菌	病牛(下痢症)	14	0	(参照 33) [又吉 _2010_日獣会誌]
	STEC	病牛（下痢症）	4	0	
2004- 2006	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛	92	0	(参照 34) [重茂 _2009_獣医畜産新 報]
	<i>Escherichia coli</i> (O26)		22	0	
2014	<i>Escherichia coli</i> (O157)	牛（直腸便及び体表）	10	0	(参照 35) [中村 _2016_日獣会誌]
2010- 2011	<i>Escherichia coli</i> (ESBL 産生)	牛（直腸便）	5	0	(参照 36) [麻生嶋 _2012_日食微誌]
1976- 2005	<i>Salmonella</i> Dublin	病牛	168	0	(参照 37) [Akiba_2007_JAC]
2001- 2010	<i>Salmonella</i> Typhimurium	病牛	12	0	(参照 177) [Ido_2014_PLoS One]
2003- 2008	<i>Salmonella</i> Typhimurium	病牛	10	0	(参照 38) [Ido_2011_JVMS]
1998- 2017	<i>Sallmonella</i> Typhimurium	病牛	154	0.6	(参照 40) [Arai_2021_Front Microbiol]
不明	<i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i>	牛（搾乳牛初乳）	48	100	(参照 41) [Hasegawa_2013_J Food Prot]

1 1) 牛由来株の菌株数不明

2 2) BP $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ 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。

1 表 21 国内における牛由来畜産物から分離された株の FOM 耐性率

調査年	菌種	由来	菌株数	耐性率 (%)	参照
2014- 2015	<i>Campylobacter coli</i>	市販牛肉（ホルモン及び調味済みホルモン）	2	0 ¹⁾	(参照 178) [佐藤_2018_日食 微誌]
2015- 2017	<i>Escherichia coli</i>	市販牛肉	83	0 ²⁾	(参照 179) [西野_2019_食衛 誌]
2004- 2006	<i>Salmonella</i> spp.	市販牛肉	1	0 ³⁾	(参照 180) [Hiroi_2012_J Food Prot]
2009- 2017	<i>Salmonella</i> spp.	市販牛肉	6	0 ⁴⁾	(参照 181) [下島_2020_食品 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⁾	

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

9 表 22 国内における牛由来畜産物から分離された株の FOM に対する MIC
10

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>Escherichia coli</i>	市販牛肉	6	64~256	64	256	(参照 183) [食安委]

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

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

米国で牛等から分離された STEC O157:H7 及び大腸菌 O157:H7-の多くは FOM 感性であった。また、2009~2011 年に米国で大腸菌 O157 高排菌牛⁴から分離された大腸菌 O157:H7 53 株は全て FOM 感性であった。(参照 42、43)
[Srinivasan_2007_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)

(1) 内在性の耐性機序 (自然耐性)

① MurA の修飾

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

[Jiang_2011_Biochemistry][McCoy_2003_J Bacteriol] [De Smet_1999_Microbiology]

② ペプチドグリカン合成経路の変更

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

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

(2) FOM に対する獲得耐性の主要な基本的機序

FOM に対する耐性は主に以下の機序によって生じる。

① FOM の菌体内への透過性の低下

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

②FOM 標的酵素の修飾

③FOM の修飾・不活化

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

① FOM の菌体内への透過性の低下

a. トランスポーター遺伝子の変異

(a) トランスポーター構造遺伝子の変異

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

【事務局】

前回の WG において、池専門参考人より「再変異」ではなく「両変異」であるとのコメントをいただいておりますので、反映しています。

(b) その他

・トランスポーター転写調節遺伝子の変異

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

・*cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異

FOM の菌体内取り込みに関与するトランスポーター GlpT 及び UhpT の発現は細胞内の cAMP レベルによって調整されており、*cyaA* 及び *ptsI* 遺伝子の変異によって cAMP レベルが低下すると、FOM の取り込みが低下する。(参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

・ *abrp* 遺伝子の変異

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

② FOM 標的酵素の修飾

murA 遺伝子の点変異によって MurA の FOM 親和性が低下する。また、*murA* 遺伝子の過発現によって FOM 耐性の上昇が認められる。(参照 80-83)

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

③ FOM の修飾・不活化

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

FosA 及び FosB はチオールトランスフェラーゼであり、FosX は加水分解酵素であり、FOM の 1 位の炭素を求核置換してエポキシドを開環させることにより、FOM を不活性化する。FosA はグルタチオン-S-トランスフェラーゼで Mn^{2+} 及び K^+ 存在下でグルタチオンを FOM のエポキシドに転移させる。FosB はバシリチオール-S-トランスフェラーゼで Mg^{2+} 存在下でバシリチオールを FOM のエポキシドに転移させる。

FosX は加水分解酵素であり、FosX は Mn^{2+} の存在下で、FOM の 1 位の炭素を求核置換してエポキシドを開環させることにより、FOM を不活性化する。ホスホマイシンに水を付加し、エポキシドを加水分解する。FomA 及び FomB は FOM をリン酸化して、MurA との親和性を低下させることにより、FOM を不活性化する。FosC もリン酸化酵素である。リン酸化酵素は、主に、FOM 生産菌が保有している。(参照 19、45、57) [Aghamali_2019_J Med Microbiol] [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]

Enterobacter cloacae、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella variicola*、*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。

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)

④ その他

a. 薬剤排出トランスポーターポンプによる FOM の菌体外への排出

Staphylococcus aureus では、染色体上にコードされた major facilitator superfamily 排出トランスポーター Tet38 の基質の一つとして FOM が含まれる。*Acinetobacter baumannii* の FOM 耐性には薬剤排出トランスポーター AbaF が関与する。大腸菌では、銅輸送 (CusCFBA) 及び多剤輸送 (MdtABC-TolC) の resistance-nodulation-cell division (RND) 排出系が FOM 耐性を付与することが知られている。(参照 18) [Wangchinda_2022_J Med Microbiol] なお、上記の薬剤排出トランスポーターは FOM の他に以下の薬剤等を基質とすることが報告されている。

<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]

1
2

表 23 FOM 耐性に関与する内在性遺伝子

耐性機序	遺伝子	局在性	細菌
MurA の修飾	<i>murA</i>	Chr	<i>Borrelia burgdorferi</i> (参照 23) [Jiang_2011_Biochemistry] <i>Chlamydia</i> spp. (参照 49) [McCoy_2003_J Bacteriol] <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (参照 50) [De Smet_1999_Microbiology]
ペプチド グリカン 合成経路 の変更	<i>amgK</i> <i>ampD anmK</i> <i>mupP</i> <i>murU</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 51) [Gil-Marquea_2018_JAC] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 52-54) [Borisova_2014_Microb Drug Rsist] [Borisova_2017_mBio] [Fumeaux_2017_mBio] <i>Pseudomonas putida</i> (参照 55) [Gisin_2013_Nat Chem Biol]
膜透過性 の低下	<i>abrp</i>	Chr	<i>Acinetobacter baumannii</i> (参照 56) [Li_2016_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]
FOM 不活 化	<i>fosA*</i>	Chr	<i>Enterobacteriales</i> (参照 71) [Ito_2017_mBio] <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella variicola</i> <i>Kluyvera georgiana</i> <i>Leclercia adecarboxylata</i> (参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] <i>Pseudomonas</i> spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio] <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Aeromonas veronii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Cronobacter</i> <i>Enterobacter asburiae</i> <i>Enterobacter bugandensis</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter hoemacchei</i> <i>Enterobacter kobei</i> <i>Enterobacter ludwigii</i>

			<i>Enterobacter mori</i> <i>Enterobacter roggenkampii</i> <i>Enterobacter ichuanensis</i> <i>Enterobacter soli</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Kluyvera intermedia</i> <i>Kosakonia oryzodophytica</i> <i>Kosakonia oryziphila</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pluralibacter gergoviae</i> <i>Providencia alcalifaciens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Streptococcus suis</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosB*</i>	Chr	<i>Bacillus anthracis</i> (参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <i>Bacillus cereus</i> (参照 58、73) [Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front Microbiol] <i>Bacillus subtilis</i> (参照 74) [Cao_2001_J Bacteriol] <i>Bacillus</i> spp. (参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <i>Staphylococcus</i> spp. (参照 58、75) [Song_2019_Front Microbiol] [Aiczza_2023_JAC] <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Bacillus cereus</i> group <i>Clostridioides difficile</i> <i>Enterobacter cloacae</i>

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

			<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]

Chr : 染色体

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

表 24 FOM 耐性に関する獲得性遺伝子

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 E/GI	<i>Acinetobacter</i> spp. (参照 71) [Ito_2017_mBio] <u><i>Enterobacterales</i></u> (参照 7、47、48、71、98) [Ito_2017_mBio] [Falagas_2016_Clin Microbiol Rev] [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] [Jing_2022_Microbiol Spectr] <i>Proteus mirabilis</i> (参照 99、100) [Lei_2018_AAC] [Lei_2020_JAC] <u><i>Enterobacter cloacae</i></u> <u><i>Klebsiella pneumoniae</i></u> <u><i>Klebsiella variicola</i></u> <u><i>Kluyvera georgiana</i></u> <u><i>Leclercia adecarboxylata</i></u> (参照 48) [Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] <u><i>Pseudomonas</i> spp. (参照 71)</u> [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> <i>Pluralibacter gergoviae</i> <i>Providencia alcalfaciens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophila</i> <i>Streptococcus suis</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosB</i> *	Chr/ P/Tn/ IS	<u><i>Bacillus anthracis</i></u> (参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <u><i>Bacillus cereus</i></u> (参照 58、 73) [Thompson_2013_Biochemistry][Song_2019_Front Microbiol] <u><i>Bacillus subtilis</i></u> (参照 74) [Cao_2001_J Bacteriol] <u><i>Bacillus</i> spp.</u> (参照 58) [Song_2019_Front Microbiol] <i>Enterococcus</i> spp. (参照 58、 102、 103)

			[Xu_2013_PLoS One] [Song_2019_Front Microbiol] [Wiltse_2022_Protein Sci] <i>Staphylococcus</i> spp. (参照 58、75、104-106) [Schwarz_2018_Microbiol Spectr] [Thompson_2014_Biochemistry] [Song_2019_Front Microbiol] [Fu_2016_PLoS One] [Aiezza_2023_JAC] <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Salmonella enterica</i>(参照 107) [Jibril_2023_Poult Sci] <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Bacillus cereus</i> group <i>Clostridioides difficile</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas putida</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i>(参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosC</i>	—	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 86) [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol]
	<i>fosC2</i>	P/Tn/ Int	<i>Aeromonas hydrophila</i>(参照 108) [Ortiz de la Rosa_2022_AAC] <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i>(参照 47) [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] <i>Klebsiella pneumoniae</i>(参照 84) [Kashefieh_2021_J Trop Med]

			<i>Providencia</i> spp. (参照 109) [Guan_2022_Infect Drug Resist] <i>Providencia huaxinensis</i> (参照 108) [Ortiz de la Rosa_2022_AAC] <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosD</i>	P		<i>Staphylococcus</i> spp. (参照 110-112) [Liu_2017_AAC] [He_2014_Int J Med Microbiol] [Nakaminami_2008_Plasmid] <i>Clostridium botulinum</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytgeges</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosE</i>	Int		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113) [Zheng_2022_AAC] <i>Citrobacter freundii</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas putida</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosF</i>	Int		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113、114) [Yatsuyanagi_2005_AAC] [Zheng_2022_AAC] <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosG</i>	Int		<i>Acromobacter denitrificans</i> (参照 115) [Kieffer_2020_AAC] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosH</i>	Int		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 113) [Zheng_2022_AAC]

<i>fosI</i>	P/Int	<i>Mycobacterium abscessus</i> (参照 115、 116) [Pelegirino_2016_AAC] [Kieffer_2020_AAC] <i>Enterobacter roggenkampii</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Providencia alcalifaciens</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosK</i>	Int	<i>Acinetobacter sol</i> (参照 117) [Kitanaka_2014_AAC]
<i>fosL</i>	P	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 118) [Kieffer_2020_AAC] <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosM</i> *	<u>Chr/</u> P/Int	<u><i>Bacillus spp.</i></u> <u><i>Gracillibacillus timonensis</i></u> (参照 76) [Khabthani_2021_AAC] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 119) [Liapis_2019_Front Microbiol] <i>Bacillus cereus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
<i>fosX</i> *	<u>Chr</u> =	<u><i>Brucella melitensis</i></u> (参照 45、 59) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] [Bolotin_2021_Microbiol Resour Announc] <u><i>Clostridium botulinum</i></u> (参照 45) [Castaneda-Garcia_2013_Antibiotics] <u><i>Enterococcus faecium</i></u> (参照 64、 65) [Zhang_2020_J Glob Antimicrob Resist] [Xin_2022_Front Microbiol] <u><i>Listeria monocytogenes</i></u> (参照 60) [Fillgrove_2007_Biochemistry] <u><i>Listeria innocua</i></u> (参照 61) [Ramadan_2023_Front Microbiol] <i>Acinetobacter baumani</i> (参照 85) [Leite_2021_Infect Genet Evol] <i>Escherichia coli</i> (参照 86)

			[Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Klebsiella pneumoniae</i> (参照 84、86) [Kashefieh_2021_J Trop Med] [Lalezadeh_2023_Can J Infect Dis Med Microbiol] <i>Campylobacter jejunii</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Enterobacter kobei</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria innocua</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enterica</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosX^{CC}</i>	GI (M DRG I)	<i>Campylobacter coli</i> (参照 120) [Wang_2015_JAC] <i>Enterococcus faecium</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fosY</i>	GI	<i>Staphylococcus aureus</i> (参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect] <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pseudointermedius</i> (参照 72) [NCBI Pathogen Detection]
	<i>fomA</i> <i>fomB</i> <i>fosC</i>	Chr	[Streptomyces spp. (参照 77)] [Kobayashi_2000_AAC] [Pseudomonas syringae(参照 78)] [Garcia_1995_AAC]
膜透過性の低下	<i>glpT</i> <i>uhpT</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、87) [Kadner_1973_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (参照 90) [Castaneda-Garcia_2009_J Bacteriol] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 88、89) [Chen_2022_JAC] [Xu_2017_FM]

	<i>uhpA</i> (<i>hptA</i>) <i>uhpBC</i> (<i>hptRS</i>)	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、91、92) [Island_1993_J Bacteriol] [Cattoir_2018_Fut Microbiol] [Cattoir_2020_FM] <i>Staphylococcus aureus</i> (参照 89、93) [Park_2015_IAI] [Chen_2022_JAC]
	<i>cyaA</i> <i>pstI</i>	Chr	<i>Escherichia coli</i> (参照 57、94、95) [Tsuruoka_1978_J Antibiot] [Nilsson_2003_AAC] [Cattoir_2018_Fut Microbiol]
<u>FOM 排出亢進</u>	<u><i>abaF</i></u>	<u>Chr</u>	<u><i>Acinetobacter baumannii</i>(参照 68)</u> [Sharma_2017_JAC]
	<u><i>cusCFBA</i></u> <u><i>mdtABC-tolC</i></u>	<u>Chr</u>	<u><i>Escherichia coli</i>(参照 18)</u> [Wangchinda_2022_J Med Microbiol]
	<u><i>tet38</i></u>	<u>Chr</u>	<u><i>Staphylococcus aureus</i>(参照 67、79)</u> [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 (3) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

8 FOM の標的酵素遺伝子 *murA* は、グラム陽性及び陰性菌のペプチドグリカン合成
9 に必要な N-アセチルムラミン酸の生成に関与することから、多くの細菌種に認めら
10 れ、FOM は広い抗菌スペクトラムを示す。(参照 46) [Diez-Aguliar_2019_Rev Esp
11 Quimioter]

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

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

FOM 修飾酵素遺伝子 *fosA* はグラム陰性菌に認められ、*Enterobacter* spp.、
Klebsiella spp.、*Morganella morganii*、*Providencia* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、
Serratia marcescens では、ゲノム配列中の *fosA* 遺伝子の検出頻度は 80%以上と高
く、染色体上に保有されていると考えられる。*Acinetobacter pittii*、*Proteus mirabilis*、
サルモネラでの検出頻度は 7.8~16.7%とやや低く、大腸菌、*Acinetobacter baumannii*、
Citrobacter freundii での検出頻度は 5%以下とさらに低いことから、他のグラム陰性
菌の染色体性の *fosA* 遺伝子を起源とする外来性の耐性遺伝子を獲得した可能性があ
ると考えられる。*fosA* 遺伝子の多型性に基づいて、*fosA1* から *fosA10* (又は *fosA11*)
の亜型に分かれる。*fosA1*、*fosA3-6*、*fosA8-10* 遺伝子はプラスミドや可動性遺伝因子
上に、*fosA2* 及び *fosA7* 遺伝子は染色体上に局在する。(参照 48、71)
[Ito_2017_mBio][Zurfluh_2020_MicrobiologyOpen] *fosA3* 遺伝子が最も高頻度に検
出され、家畜由来大腸菌、サルモネラ、*Proteus mirabilis* 等からも検出されている。
(参照 44、65、99、101、122-143) [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis] [Ho_2013_VM]
[Ho_2013_J Appl Microbiol] [Hou_2013_JAC] [Yang_2014_Front Microbiol]
[Tseng_2015_PLoS One] [Yang_2016_AAC] [He_2017_Int J Antimicrob Agents]
[Jiang_2017_Foodborne Pathog Dis] [Lin_2017_AAC] [Wang_2017_AAC]
[Poirel_2018_Microbiol Spectr] [Wang_2018_mSphere] [He_2021_Zool Res]
[Pan_2021_Antibiotics] [Zhao_2021_mSystems] [Zou_2021_Animals]
[Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist] [Cunha_2017_AAC] [Menck-
Costa_2022_Front Microbiol] [Fang_2020_AAC] [Zhang_2020_Front Microbiol]
[Tang_2022_Microbiol Spectr] [Wang_2022_JAC] [Tan_2023_J Appl Microbiol]
[Lei_2018_AAC] また、健康鶏糞便由来大腸菌及びサルモネラから *fosA1* (参照 137、
142) [Zou_2021_Animals] [Tang_2022_Microbiol Spectr]、健康鶏糞便及び豚直腸ス
ワブ由来大腸菌から *fosA4* (参照 138、144) [Soliman_2021_AAC] [Sadek_2022_J
Glob Antimicrob Resist]、泌乳牛の乳汁由来 *Klebsiella pneumoniae* から *fosA5* (参
照 145) [Tartor_2021_Front Microbiol]、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6* (参照 138)
[Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist]、鶏肉由来大腸菌から *fosA10* (参照 146)
[Huang_2020_Infect Drug Resist] が検出されたことが報告されている。

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

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 2018 年に病牛から分離された *blaTEM* 保有大腸菌 32 株から、*fosA7* を保有する大腸菌が 1 株検出された。(参照 189) [臼井_2022_食安委]

また、国内のと畜場において牛から採取した糞便から分離された第 3 世代セファロスポリン又はコリスチン耐性大腸菌 15 株のうち、1 株から *fosA3* が検出されたことが報告されている。(参照 190) [大阪基盤_2022_食安委]

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

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

薬剤トランスポーターである Tet38、AbaF、CusCFBA 及び MdtABC-TolC (参照 18、67、68) [Truong-Bolduc_2018_AAC] [Sharma_2017_JAC] [Wangchinda_2022_J Med Microbiol] 及び膜透過性に参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参与する。

(4) 耐性遺伝子の伝達

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

① グラム陽性菌

ブドウ球菌では、*fosB* はプラスミドやトランスポゾン上で検出される。人臨床由来メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) の *fosB* 保有プラスミド (サイズ 2.3 ～ 2.9 kb) は同種菌に接合伝達されることが報告されている。(参照 106) [Fu_2016_PLoS One] また、健康牛鼻腔スワブ由来 *Staphylococcus epidermidis* 及び *Staphylococcus lentus* (参照 149) [Argudin_2015_Res Vet Sci]、馬臨床例由来 MRSA (参照 150) [Walther_2009_JCM]、アヒル及びガチョウ農場由来 *Staphylococcus aureus* (参照 151) [Hu_2023_JAC] から検出されている。*fosD* は健康鶏・アヒル総排泄腔スワブ及び人臨床由来 *Staphylococcus* spp. のプラスミド上に検出され、プラスミド上のトランスポゾン様構造内に局在する場合がある。(参照 110-112) [Nakaminami_2008_Plasmid] [He_2014_Int J Med Microbiol] [Liu_2017_AAC] *fosY* は人臨床由来 MRSA のゲノムアイランド上に局在することが報告されている。(参照 121) [Chen_2022_Emerg Microbes Infect]

腸球菌では、*fosB* は健康豚の直腸スワブ由来 *Enterococcus faecalis* の接合伝達性多剤耐性プラスミド (サイズ 54.7 kb) 上に *erm(B)*、*aac(6')-aph(2'')* とともに局在す

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

Mycobacterium abscessus (由来不明) では、*fosI* はプラスミド上のクラス 1 インテグロン遺伝子カセット内に *aac(6')-Ib* とともに検出され、同プラスミドは *Mycobacterium abscessus* 由来の大腸菌への接合伝達が可能なプラスミドとほぼ同じ配列を持つことが報告されている。(参照 116) [Pelegirino_2016_AAC]

② グラム陰性菌

腸内細菌目細菌では、*fosA*、*fosC2*、*fosL* がプラスミド、インテグロン、トランスポゾン、Integrative Conjugative Element (ICE) 等に関連して検出される。これらの耐性遺伝子の近傍には遺伝子の可動性をもたらす Insertion Sequence (IS) が存在していることが多く、耐性遺伝子の広範な拡散に寄与すると考えられている。(参照 47、48、155) [Zurfluh_2020_Microbiologyopen] [Yang_2019_J Microbiol Immunol Infect] [Chan_2014_AAC] *fosA* の亜型のうち、*fosA1*、*fosA3* *fosA6*、*fosA8* *fosA10* がプラスミドや可動性遺伝子上に検出されるが、このうち *fosA3* は家畜及び家禽並びに食肉に由来する大腸菌やサルモネラ等から検出されることが数多く報告されている。(参照 44、99、101、123、125-130、132-134、136、138-141、144、156-165) [He_2021_Zool Res] [He_2017_Int J Antimicrob Agents] [Ho_2013_Vet Microbiol] [Ho_2013_J Appl Microbiol] [Yang_2014_Front Microbiol] [Yang_2016_AAC] [Tseng_2015_PLoS One] [Wong_2016_Front Microbiol] [Xie_2016_AAC] [Jiang_2023_Microbiol Spectr] [Jiang_2017_Foodborne Pathog Dis] [Cunha_2017_AAC] [Lei_2018_AAC] [Lin_2015_AAC] [Fang_2020_AAC] [Lin_2017_AAC] [Hayashi_2018_Int J Food Microbiol] [Lupo_2018_JAC] [Wang_2018_mSphere] [Wang_2022_JAC] [Poirel_2018_Microbiol Spectr] [Liu_2021_Microbiol Spectr] [Ramadan_2021_Front Cell Infect Microbiol] [Soliman_2021_AAC] [Zhao_2021_mSystems] [Menck-Costa_2022_Front Microbiol] [Zhao_2022_Int J Food Microbiol] [Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist] [Zhang_2020_Front Microbiol] また、腸管感染症の牛、豚直腸スワブ及び健康鶏糞便に由来する大腸菌から *fosA4* (参照 144、161、163、166) [Lupo_2018_JAC] [Soliman_2021_AAC] [Ramadan_2021_Front Cell Infect Microbiol] [Sadek_2021_Microorganisms]、豚直腸スワブ由来大腸菌から *fosA6* (参照 138) [Sadek_2022_J Glob Antimicrob Resist]、鶏肉由来大腸菌から *fosA10* (参照 146) [Huang_2020_Infect Drug Resist] が検出されたことが報告されている。

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

Acinetobacter spp.では、*fosK*が人臨床由来株のインテグロン上にアミノグリコシド耐性遺伝子 *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 Spring Harb 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*、*cfr*、*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、*tet(X7)*及び *mcr-1* 保有多剤耐性プラスミドと *fosA4* 及び *mphA* 保有プラスミドが共存し、チゲサイクリン、コリスチン及び FOM 耐性が接合伝達されたことが報告されている。(参照 144) [[Soliman_2021_AAC](#)] 国内の調査において、健康豚由来 ESBL 産生大腸菌の FOM 耐性株は認められなかったが、クロラムフェニコール及び FOM に共耐性を示す大腸菌 (6 株) で *floR* 及び *fosA3* 遺伝子の保有が確認されている。(参照 122) [[Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis](#)] また、市販の国産鶏肉由来大腸菌 (1 株) の 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) [[Hayashi_2018_Int J Food Microbiol](#)] なお、IS26 トランスポゾン様構造内に *bla_{CTX-M}* と *fosA3* を有する大腸菌が国内の健康な人から分離されている。(参照 168) [[Sato_2013_Microb Drug Resist](#)]

サルモネラでは、海外の調査において豚由来株の接合伝達性プラスミド上に *bla*_{CTX-M-14}、*mcr-1* 及び *fosA3* が共存することが報告されている。(参照 143) [Tan_2023_J Appl Microbiol] また、国内の健康牛由来 *Salmonella* Typhimurium 単相変異株(1株)についてアンピシリン及びホスホマシリン共耐性が確認されている。(参照 40) [Arai_2021_Front Microbiol]

カンピロバクターでは、海外での調査において豚糞便由来 *C. coli* の MDRGI 上には、*erm(B)* とともに *fosX^{CC}* が認められ、自然形質転換によって *C. jejuni* に伝達されることが報告されている。(参照 120) [Wang_2015_J Antimicrob Chemother]

ブドウ球菌では、海外の調査においてアヒルのクロアカスワブ由来 *Staphylococcus rotri* の多剤耐性プラスミド上に *fosD* が *ermB*、*aac(6')-aph(2'')*、*cfi*、*ble*、*ant(4')-Ia* 及び *fexA* とともに認められている。(参照 111) [He_2014_Int J Med Microbiol]

腸球菌では、海外の調査において健康豚の直腸スワブ由来 *Enterococcus faecalis* の *fosB-erm(B)-aac(6')-aph(2'')* 保有多剤耐性プラスミド (サイズ 54.7 kb) が同種菌に接合伝達されることが報告されている。なお、当該株は従来にはない ST964 の株であり、リネゾリド耐性を示したが、*optrA* 遺伝子は染色体上に認められた。(参照 152) [Wang_2021_Genes] 人臨床由来バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* では、接合伝達性プラスミド上に *vanA* と *fosB* が局在し、*fosB* は ISL3 様トランスポゾン形成することが報告されている。(参照 153、154) [Qu_2014_Int J Antimicrob Agents] [Sun_2017_Front Microbiol]

(3) FOM の臨床現場における有効性及び重要性

「食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、FOM は当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数が「Ⅲ：重要」にランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ないことから、「Ⅱ：高度に重要」となっている。(参照 169) [食安委_2006_重要度ランク付け]

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

~~ホスホマイシンカルシウムの適応菌種は FOM に感性のブドウ球菌属、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、セラチア属、プロテウス属、*Morganella morganii*、*Providencia rettgeri*、緑膿菌及びカンピロバクター属であり、適応症は深在性皮膚感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎及び副鼻腔炎である。(参照 2) [農水報告書]~~

感染症の治療に FOM 投与が推奨されているのは小児の非チフス性サルモネラ腸炎

及び乳児の細菌性赤痢である。また、小児の腸管出血性大腸菌感染症について、FOM を早期に使用した場合、溶血性尿毒症症候群（HUS）発症率が低いとの報告がされたこともあり、使用に肯定的な意見が多い。（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

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

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

生体の深部感染症における注射薬の血清中血漿及び組織中濃度の報告では、髄膜炎の脳脊髄液中の濃度は 7～30 µg/ml で血清中濃度の 13～38%の濃度である。肺組織中の濃度は概ね 8～50 µg/ml ほどで、100 µg/ml に達することもある。胸水中濃度は 42.6±16 µg/ml である。肺組織中及び胸水中濃度は、血清中濃度の 13～80%とされている。骨組織への FOM の透過率は（血清中濃度の）20～27%で良好な透過率である。産褥期感染（産褥熱）における悪露中濃度は 26～27 µg/ml である。前立腺中濃度は血清中濃度の 13～80%である。一方、母乳中濃度は 3.6 µg/ml で FOM の血清中濃度の 7%である。（参照 187）[Bergogne_2005_ASM Press]浅井専門委員

【事務局】

上記のパラグラフについては、浅井専門委員より、文意が正確になるよう「〇〇中濃度」と記載すべきではないかとのコメントがございましたので、修正しております。

FOM は各種細菌に中程度抗菌活性をもつ薬剤で、人臨床で日常的に用いられる第一選択薬ではない。ホスホマイシンナトリウムの主な適応症は、黄色ブドウ球菌（MRSA を含む）、表皮ブドウ球菌、緑膿菌、腸内細菌等の多剤耐性菌による重症院内感染で、治療困難な深部感染症である。これらの治療には、常にβ-ラクタム、アミノグリコシド、フルオロキノロン又はグリコペプチド等の薬剤と併用で用いられる。

重症院内感染とその原因菌は、化膿性髄膜炎（黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌）、肺炎（緑膿菌、黄色ブドウ球菌）、尿路感染症（ESBL 産生又は非産生グラム陰性腸内細菌）、心内膜炎及び敗血症（表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌）、骨髄炎（緑膿菌、黄色ブドウ球菌）等である。（参照 7、47、170、187）[Falagas_2016_Clin Microbiol

Rev][Yang_2019_J Microbiol Imm Infect] [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]
[Bergogne_2005_ASM Press]なお、国内では FOM を大腸菌やサルモネラ等の腸管感
染症の治療に用いるとするガイドラインもあるが(参照 170)[JAID/JSC 感染症治療ガ
イド 2019]、日常的に用いられる抗菌薬ではないと考えた。

【事務局】

以下のパラグラフは、前回の WG 後に修正した箇所がわからなくなりましたので、コメ
ント照会後に追記した箇所のみ下線と取り消し線を引いてお示ししております。

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

FOM の主な耐性機構は FOM 取込機構の突然変異と獲得耐性の FOM 修飾機構で
ある。前者の突然変異率は $10^{-6} \sim 10^{-7}$ と高頻度でおこる。FOM と他剤併用は変異株選
択の抑制効果もある。

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

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

Pseudomonas aeruginosa (カルバペネム耐性菌又は多剤耐性菌) : FOM とカルバ
ペネム (ドリペネム)、IV 世代セフェム又はアミノグリコシド、フルオロキノロン

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

Escherichia coli (ESBL) : FOM とカルバペネム等

今回のコメント

【事務局】

前回の審議において、池専門参考人より提示いただいた案を記載することに合意しまし
た。頂戴した案は既存の記載と重複していたため、既存案は削除をしています。

⁵経口投与剤はリストに掲載されていない。

また、国内では FOM は医療現場での使用頻度が低く、腸管感染症の推奨薬ではないとの御指摘がありました。他方、海外ではホスホマイシンが CRE 感染症の治療薬として見直されており、現在検討中の WHO の人医療上重要な抗菌剤リストにおいても、ランクが上がる見込みであるとの情報提供もいただいております。

こうした国内の使用状況や国際的な動向を踏まえて記載を修正しましたので御確認をお願いいたします。

【早川専門委員】

FOM の臨床現場における有効性及び重要性に係る記載の修正を中心に確認させて頂きました。特に追加のコメントはありません。

【事務局】

13 ページの早山先生の御指摘を踏まえて、記載を合わせる観点から修正しましたので御確認ください。

前々回のコメント

【早川専門委員】

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りませんでした(成人ではホスミシンカルシウムしか国内の臨床では使えないこともあり、記載の通り E S B L 菌などへの U T I の代替薬的な位置づけで使用されることが多いと思います)

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。

【事務局】

未審議の部分となります。

前回の WG の審議内容を踏まえ、全面的に書き直した箇所については、読みやすさ重視のため、全て青字(下線なし)にさせていただきます。

また、コメント照会後に追記した箇所のみ下線を引いてお示ししております。

(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

大腸菌

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

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

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

腸管出血性大腸菌 EHEC 感染症については抗菌薬治療の必要の有無について意見が分かれるところであり、推奨は統一されていないが、小児では、抗菌薬を使用する場合は FOM を発症 3 日以内に投与することとされている。また、成人では第一次選択薬としてフルオロキノロン、第二次選択薬として FOM が挙げられている。一方、欧米では、抗菌薬投与群では HUS 発症率が高かったとの報告があることから、抗菌薬投与に否定的な考えが優勢である。（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

FOM を大腸菌等による腸管感染症の治療薬とするガイドラインもあるが（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]、現時点で国内では日常的に用いられる抗菌薬ではなく、ESBL 産生グラム陰性桿菌による尿路感染症治療の代替薬として使用されることが多いと考えた。しかし海外では、CRE による感染症や尿路感染症の限られた治療薬として認知されており、日本国内においても、将来的に人医療におけるホスホマイシンの重要性が高まる可能性を考慮したとあると考えた。浅井専門委員

【事務局】

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

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

【事務局】

浅井専門委員に修文していただきましたので反映しています。

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

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

サルモネラは FOM を有効成分とする牛の承認された動物用医薬品の有効菌種である。FOM は牛に静脈注射又は経口投与され、腸管内又は体内で FOM 耐性サルモネラを選択する可能性は否定できない。しかし、サルモネラは、健康な牛から検出される例

が少なく、国内の牛由来サルモネラでホスホマイシン耐性株の存在を示す成績は極めて限定的である。浅井専門委員

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

サルモネラによる胃腸炎では、軽症の場合は抗菌性物質の投与は行われない。成人の重症例等に対しては、フルオロキノロン（レボフロキサシン及びシフロプロキサシン）が第一次選択薬となり、第二次選択薬としては第3世代セファロスポリン系（セフトリアキソン）があり、またマクロライド系（アジスロマイシン）も使われることがある。小児では、重症例等の場合、アンピシリン、FOM 又はノルフロキサシンが使用され、菌血症が疑われる場合にはセフトリアキソンが使用される。（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

FOM をサルモネラ等による腸管感染症の治療薬とするガイドラインもあるが（参照 170）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]、現時点で国内では日常的に用いられる薬ではないと考えた。

【事務局】

JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 において、非チフス性サルモネラ感染症には、無症状キャリアや軽症患者に抗菌薬は投与しないこととされています。ただし、年少児（特に生後3か月以下）、免疫抑制状態にある場合、炎症性腸疾患、重症の場合、合併症のある場合は、AMPC、FOM、NFLX、CTRX を投与することとされています。

サルモネラの影響の格付を「A」とするのであれば、大腸菌同様 FOM の国際的な重要性に触れる必要がありますが、CRE や ESBL 産生グラム陰性菌による尿路感染症とサルモネラは関連が薄いと考え記載をしておりません。

また、サルモネラの治療における国内外の FOM の重要性（国内ですと小児のサルモネラ腸炎の治療にいかほど使用するのか等）について、追記すべき情報があればご提供願います。

（３）その他の細菌

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

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

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

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

② 指標細菌

腸球菌

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

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

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

腸球菌を原因とする感染症には、尿路感染症や腹腔内感染症があり、重症の場合は感染性心内膜炎となる。また、新生児の肺炎が挙げられる。（参照 170）**[JAID/JSC 感染症治療ガイド 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、β-ラクタム剤、セファロスポリン、カルバペネム、アミノグリコシド、バンコマイシン、フルオロキノロン等が使用される。バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症ではリネゾリド、キヌプリスチン・ダルホプリスチンが使用される。（参照 170）**[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]**ただし、2023 年現在、キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤は日本で販売されていない。

（４）耐性遺伝子の伝達の検討

人の腸管内常在菌へ FOM 耐性遺伝子が人の腸管内常在菌へ伝達される可能性についても検討した。 **浅井専門委員**

一般的に、人の常在菌の病原性は弱く健常者に感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。しかし、疾病治療のため医療機関に入院している重度基礎疾患や、手術等を受ける患者で感染症に対する抵抗力が低下した重度易感染患者、また、乳幼児、高齢者等では、院内感染等により腸内細菌に感染すると予後の悪化を招くことがあるため、医療現場では警戒されている。特に、常在性の細菌が多剤耐性を獲得した CRE や VRE 等による感染症が問題となっている。CRE 感染症の治療には FOM や

コリスチン等が使用される。VRE 感染症の治療には、リゾネリド等が使用され、FOM は使用されない。（参照 170、192-194）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019][下野_2016_日化会誌][感染研_2019_IASR][日本化学療法学会_2020_日本化学療法学会]

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

FOM 耐性遺伝子を保有し、食品を介して腸内に到達し、常在しうるものとして大腸菌等が考えられた。大腸菌等から人の腸内細菌目細菌への同種及び異種菌間でのプラスミドの接合伝達は効率よく生じ、家畜、食肉及び人由来大腸菌が保有する伝達性の FOM 耐性遺伝子には共通性が認められることが報告されている。（参照 188）[Wang_2018_mSphere]ただし、FOM 耐性遺伝子が国内の牛から分離された細菌から検出された例はほとんど報告されていない[ことから、耐性遺伝子が伝達する可能性は低いと考えられた]。

【事務局】

前回の審議において、薬剤耐性決定因子の伝達に関する記載については、薬剤耐性決定因子の伝達の可能性に言及する程度にとどめ、修正案を事務局が作成することになっておりました。

修正案を作成するにあたっては、過去の評価書の記載を参考としました。これでよいか、また、最後のブラケット内の結論まで言及すべきか、ご意見をお願いします。

（５）交差耐性及び共耐性の検討

FOM は、[6.（１）]に記載をしたとおり、化学構造の類似した抗菌性物質がなく、作用点が特異的であることから交差耐性を示す抗菌性物質はないと考えられている。（参照 8）[Silver_2017_Cold SpringHarb Perspect Med]

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

- 大腸菌において、ESBL 遺伝子又はマクロライド耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存
- サルモネラにおいて、ESBL 遺伝子と FOM 耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存
- カンピロバクターにおいて、マクロライド耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子が MDRGI に共存
- メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌において、アミノグリコシド（ゲンタマイシン及びアルベカシン）耐性遺伝子、オキサゾリジノン（リネゾリド）耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子がプラスミド上に共存
- 腸球菌において、アミノグリコシド（ゲンタマイシン）耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存

FOM 耐性ととともに耐性が付与された場合に細菌性腸炎の治療又は治療薬の選択に

影響を及ぼすのは、腸管出血性大腸菌ではフルオロキノロン耐性である。フルオロキノロン耐性遺伝子と FOM 耐性遺伝子が可動性遺伝子に共存している例は報告されていない。

8. ハザードの特定

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

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

【事務局】

前回の審議を踏まえて、大腸菌をハザードとして特定する案としておりますので御確認ください。

<参考文献>

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

- 1 20 Luque-Sastre L, Arroyo C, Fox E M, McMahon B J, Bai L, Li F et al.
2 Antimicrobial Resistance in *Listeria* Species. *Microbiol Spectr* 2018. 6.
- 3 21 Ruiz Ramos J and Salavert Lletí M. Fosfomycin in infections caused by
4 multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Rev Esp Quimioter* 2019. 32 Suppl 1:
5 45-54.
- 6 22 Falagas M E, Athanasiaki F, Voulgaris G L, Triarides N A, and Vardakas K
7 Z. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int*
8 *J Antimicrob Agents* 2019. 53: 22-28.
- 9 23 Jiang S, Gilpin M E, Attia M, Ting Y L, and Berti P J. Lyme disease
10 enolpyruvyl-UDP-GlcNAc synthase: fosfomycin-resistant *MurA* from *Borrelia*
11 *burgdorferi*, a fosfomycin-sensitive mutant, and the catalytic role of the active site Asp.
12 *Biochemistry* 2011. 50: 2205-12.
- 13 24 宮内 慶, 吉田 隆, 笠井 隆, 斉藤 喬, 平野 英, 陶山 佳 et al. Fosfomycin に関
14 する細菌学的研究 第 1 報. *Jpn J Antibiot* 1975. 28: 320-30.
- 15 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.
16 日本家畜臨床感染症研究会誌 2010. 5: 33-39.
- 17 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
18 清型について. *山口獣医学雑誌* 2019: 35-38.
- 19 27 Ueno Y, Suzuki K, Takamura Y, Hoshino K, Takamatsu D, and Katsuda
20 K. Antimicrobial resistance and associated genetic background of *Histophilus somni*
21 isolated from clinically affected and healthy cattle. *Front Vet Sci* 2022. 9: 1040266.
- 22 28 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T et al.
23 Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26
24 isolates from beef cattle. *Jpn J Infect Dis* 2012. 65: 117-21.
- 25 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
26 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.
- 27 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
28 性に関する調査. *静岡県環境衛生科学研究所報告* 2006: 7-12.
- 29 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
30 性調査. *家畜感染症学会誌* 2021. 10: 119-25.
- 31 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
32 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～
33 2003 年と 2012～2013 年の調査成績. 2014.
- 34 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
35 の薬剤耐性と耐性遺伝子. *日本獣医師会雑誌* 2010. 63: 620-24.
- 36 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
37 株の薬剤感受性. *獣医畜産新報* 2009: 807-11.
- 38 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
39 搬入牛における腸管出血性大腸菌保有状況と分離株の分子疫学解析. *日本獣医師会雑誌*

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

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

- protein, FosX, from *Listeria monocytogenes*. *Biochemistry* 2007. 46: 8110-20.
- 61 Ramadan H, Al-Ashmawy M, Soliman AM, Elbediwi M, Sabeq I, Yousef M
62 et al. Whole-genome sequencing of *Listeria innocua* recovered from retail milk and
63 dairy products in Egypt. *Front Microbiol* 2023. 14: 1160244.
- 64 Scortti M, Han L, Alvarez S, Leclercq A, Moura A, Lecuit M et al. Epistatic
65 control of intrinsic resistance by virulence genes in *Listeria*. *PLoS Genet* 2018. 14:
66 e1007525.
- 67 Wilson A, Gray J, Chandry P S, and Fox E M. Phenotypic and Genotypic
68 Analysis of Antimicrobial Resistance among *Listeria monocytogenes* Isolated from
69 Australian Food Production Chains. *Genes (Basel)* 2018. 9.
- 70 Xin L, Xu X, Shi Q, Han R, Wang J, Guo Y et al. High Prevalence and
71 Overexpression of Fosfomycin-Resistant Gene *fosX* in *Enterococcus faecium* From
72 China. *Front Microbiol* 2022. 13: 900185.
- 73 Zhang X, Bi W, Chen L, Zhang Y, Fang R, Cao J et al. Molecular mechanisms
74 and epidemiology of fosfomycin resistance in enterococci isolated from patients at a
75 teaching hospital in China, 2013-2016. *J Glob Antimicrob Resist* 2020. 20: 191-96.
- 76 Zhang Y, Zhang J, Chang X, Qin S, Song Y, Tian J et al. Analysis of 90 *Listeria*
77 *monocytogenes* contaminated in poultry and livestock meat through whole-genome
78 sequencing. *Food Res Int* 2022. 159: 111641.
- 79 Truong-Bolduc Q C, Wang Y, and Hooper D C. Tet38 Efflux Pump Contributes
80 to Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*
81 2018. 62.
- 82 Sharma A, Sharma R, Bhattacharyya T, Bhando T, and Pathania R.
83 Fosfomycin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by efflux through a
84 major facilitator superfamily (MFS) transporter-AbaF. *J Antimicrob Chemother* 2017.
85 72: 68-74.
- 86 Nagakubo S, Nishino K, Hirata T, and Yamaguchi A. The putative response
87 regulator BaeR stimulates multidrug resistance of *Escherichia coli* via a novel
88 multidrug exporter system, MdtABC. *J Bacteriol* 2002. 184: 4161-7.
- 89 Delmar J A, Su C C, and Yu E W. Bacterial multidrug efflux transporters.
90 *Annu Rev Biophys* 2014. 43: 93-117.
- 91 Ito R, Mustapha M M, Tomich A D, Callaghan J D, McElheny C L, Mettus
92 R T et al. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable
93 to the Chromosomal *fosA* Gene. *mBio* 2017. 8.
- 94 Health N I o. NCBI Pathogen Detection.
95 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/>.
- 96 Thompson M K, Keithly M E, Harp J, Cook P D, Jagessar K L, Sulikowski
97 G A et al. Structural and chemical aspects of resistance to the antibiotic fosfomycin
98 conferred by FosB from *Bacillus cereus*. *Biochemistry* 2013. 52: 7350-62.

- 74 Cao M, Bernat B A, Wang Z, Armstrong R N, and Helmann J D. FosB, a
cysteine-dependent fosfomycin resistance protein under the control of sigma(W), an
extracytoplasmic-function sigma factor in *Bacillus subtilis*. *J Bacteriol* 2001. 183:
2380-3.
- 75 Aiezza N, Antonelli A, Coppi M, Di Pilato V, Giani T, and Rossolini G M.
Up-regulation of resident chromosomal fosB gene expression: a novel mechanism of
acquired fosfomycin resistance in MRSA. *J Antimicrob Chemother* 2023.
- 76 Khabthani S, Hamel M, Baron S A, Diene S M, Rolain J M, and Merhej V.
fosM, a New Family of Fosfomycin Resistance Genes Identified in Bacterial Species
Isolated from Human Microbiota. *Antimicrob Agents Chemother* 2021. 65.
- 77 Kobayashi S, Kuzuyama T, and Seto H. Characterization of the fomA and
fomB gene products from *Streptomyces wedmorensis*, which confer fosfomycin
resistance on *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000. 44: 647-50.
- 78 García P, Arca P, and Evaristo Suárez J. Product of fosC, a gene from
Pseudomonas syringae, mediates fosfomycin resistance by using ATP as cosubstrate.
Antimicrob Agents Chemother 1995. 39: 1569-73.
- 79 Xu W, Chen T, Wang H, Zeng W, Wu Q, Yu K et al. Molecular Mechanisms
and Epidemiology of Fosfomycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated From
Patients at a Teaching Hospital in China. *Front Microbiol* 2020. 11: 1290.
- 80 Venkateswaran P S and Wu H C. Isolation and characterization of a
phosphonomycin-resistant mutant of *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol* 1972. 110:
935-44.
- 81 Kim D H, Lees W J, Kempell K E, Lane W S, Duncan K, and Walsh C T.
Characterization of a Cys115 to Asp substitution in the *Escherichia coli* cell wall
biosynthetic enzyme UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase (MurA) that confers
resistance to inactivation by the antibiotic fosfomycin. *Biochemistry* 1996. 35: 4923-8.
- 82 Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S et al.
Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*.
Int J Antimicrob Agents 2010. 35: 333-7.
- 83 Couce A, Briaies A, Rodríguez-Rojas A, Costas C, Pascual A, and Blázquez
J. Genomewide overexpression screen for fosfomycin resistance in *Escherichia coli*:
MurA confers clinical resistance at low fitness cost. *Antimicrob Agents Chemother*
2012. 56: 2767-9.
- 84 Kashefieh M, Hosainzadegan H, Baghbanijavid S, and Ghotaslou R. The
Molecular Epidemiology of Resistance to Antibiotics among *Klebsiella pneumoniae*
Isolates in Azerbaijan, Iran. *J Trop Med* 2021. 2021: 9195184.
- 85 Leite G C, Perdigão-Neto L V, Ruedas Martins R C, Rizek C, Levin A S, and
Costa S F. Genetic factors involved in fosfomycin resistance of multidrug-resistant
Acinetobacter baumannii. *Infect Genet Evol* 2021. 93: 104943.

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

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

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

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

- Chroicocephalus as the possible origin of *E. coli* O101: H9-ST10. *Zool Res* 2021. 42: 461-68.
- 135 Pan Y, Hu B, Bai X, Yang X, Cao L, Liu Q et al. Antimicrobial Resistance of Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Isolated from Humans and Domestic Animals. *Antibiotics (Basel)* 2021. 10.
- 136 Zhao Q Y, Zhu J H, Cai R M, Zheng X R, Zhang L J, Chang M X et al. IS26 Is Responsible for the Evolution and Transmission of bla(NDM)-Harboring Plasmids in *Escherichia coli* of Poultry Origin in China. *mSystems* 2021. 6: e0064621.
- 137 Zou M, Ma P P, Liu W S, Liang X, Li X Y, Li Y Z et al. Prevalence and Antibiotic Resistance Characteristics of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* among Healthy Chickens from Farms and Live Poultry Markets in China. *Animals (Basel)* 2021. 11.
- 138 Sadek M, Ortiz de la Rosa J M, Ramadan M, Nordmann P, and Poirel L. Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase producers, carbapenemase producers, polymyxin-resistant, and fosfomycin-resistant Enterobacterales among pigs from Egypt. *J Glob Antimicrob Resist* 2022. 30: 81-87.
- 139 Cunha M P, Lincopan N, Cerdeira L, Esposito F, Dropa M, Franco L S et al. Coexistence of CTX-M-2, CTX-M-55, CMY-2, FosA3, and QnrB19 in Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* from Poultry in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2017. 61.
- 140 Menck-Costa M F, Baptista A A S, Gazal L E S, Justino L, Sanches M S, de Souza M et al. High-Frequency Detection of fosA3 and bla (CTX-M-55) Genes in *Escherichia coli* From Longitudinal Monitoring in Broiler Chicken Farms. *Front Microbiol* 2022. 13: 846116.
- 141 Fang L X, Jiang Q, Deng G H, He B, Sun R Y, Zhang J F et al. Diverse and Flexible Transmission of fosA3 Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance Regions in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Indiana Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. 64.
- 142 Tang B, Elbediwi M, Nambiar R B, Yang H, Lin J, and Yue M. Genomic Characterization of Antimicrobial-Resistant *Salmonella enterica* in Duck, Chicken, and Pig Farms and Retail Markets in Eastern China. *Microbiol Spectr* 2022. 10: e0125722.
- 143 Tan W, Lu Y, Zhu Z, Xu Z, Zhang Y, Huang Q et al. Cotransfer of resistance to cephalosporins, colistin, and fosfomycin mediated by an IncHI2/pSH16G4928-like plasmid in ESBL-producing monophasic *Salmonella* Typhimurium strains of pig origin. *J Appl Microbiol* 2023. 134.
- 144 Soliman A M, Ramadan H, Zarad H, Sugawara Y, Yu L, Sugai M et al. Coproduction of Tet(X7) Conferring High-Level Tigecycline Resistance, Fosfomycin FosA4, and Colistin Mcr-1.1 in *Escherichia coli* Strains from Chickens in Egypt.

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

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

- 1 Typhimurium. J Bacteriol 2007. 189: 9066-75.
- 2 168 Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino J, and Arakawa Y. First detection
3 of fosfomycin resistance gene fosA3 in CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates
4 from healthy individuals in Japan. Microb Drug Resist 2013. 19: 477-82.
- 5 169 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
6 物質の重要度のランク付けについて. 2006.
- 7 170 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
8 イド 2019 2019.
- 9 171 Gullberg E, Albrecht L M, Karlsson C, Sandegren L, and Andersson D I.
10 Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and
11 heavy metals. mBio 2014. 5: e01918-14.
- 12 172 Liu Y, Cheng Y, Yang H, Hu L, Cheng J, Ye Y et al. Characterization of
13 Extended-Spectrum β -Lactamase Genes of *Shigella flexneri* Isolates With
14 Fosfomycin Resistance From Patients in China. Ann Lab Med 2017. 37: 415-19.
- 15 173 Yao H, Wu D, Lei L, Shen Z, Wang Y, and Liao K. The detection of fosfomycin
16 resistance genes in Enterobacteriaceae from pets and their owners. Vet Microbiol
17 2016. 193: 67-71.
- 18 174 Riesen A and Perreten V. *Staphylococcus rostri* sp. nov., a haemolytic bacterium
19 isolated from the noses of healthy pigs. Int J Syst Evol Microbiol 2010. 60: 2042-47.
- 20 175 Wuytack A, De Visscher A, Piepers S, Boyen F, Haesebrouck F, and De
21 Vlieghe S. Non-aureus staphylococci in fecal samples of dairy cows: First report and
22 phenotypic and genotypic characterization. J Dairy Sci 2019. 102: 9345-59.
- 23 176 Lee G Y, Kim G B, and Yang S J. Co-occurrence of cfr-mediated linezolid-
24 resistance in ST398 LA-MRSA and non-aureus staphylococci isolated from a pig farm.
25 Vet Microbiol 2022. 266: 109336.
- 26 177 Ido N, Lee K, Iwabuchi K, Izumiya H, Uchida I, Kusumoto M et al.
27 Characteristics of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- as a monophasic variant of
28 serovar Typhimurium. PLoS One 2014. 9: e104380.
- 29 178 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
30 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.
- 31 179 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
32 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.
- 33 180 Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K et al. Antibiotic
34 resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals
35 in Japan. J Food Prot 2012. 75: 1774-82.
- 36 181 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
37 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.
38 61: 211-17.
- 39 182 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書

2022. 2023.
- 183 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書（平成 18 年度食品安全確保総合調査）2007.
- 184 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書（平成 19 年度食品安全確保総合調査）2008.
- 185 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書（平成 20 年度食品安全確保総合調査）2009.
- 186 農林水産省. EU の新たな動物用医薬品規則への対応. 2023.
https://www.maff.go.jp/j/shokusan/export/eu_amr.html
- 187 [Bergogne-Berezin, E. Fosfomycin and Derivatives. P.972-982. Antimicrobial Agents. Ed. Andre Briskier. 2005.ASM Press.](#)
- 188 [Wang J, Zeng ZL, Huang XY, Ma ZB, Guo ZW, Lv LC, Xia YB, Zeng L, Song QH, Liu JH. Evolution and Comparative Genomics of F33:A:B- Plasmids Carrying blaCTX-M-55 or blaCTX-M-65 in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolated from Animals, Food Products, and Humans in China. mSphere. 2018 Jul 18;3\(4\):e00137-18. doi: 10.1128/mSphere.00137-18. PMID: 30021873; PMCID: PMC6052338.](#)
- 189 [食品安全委員会. 家畜由来薬剤耐性菌の水圏・土壌環境を介した野菜汚染の定量評価及びヒトへの伝播に関する研究. 2022.](#)
- 190 [食品安全委員会. 食肉由来耐性菌の全ゲノムシーケンスを用いた薬剤耐性特性解析に関する研究 2022.](#)
- 191 [WHO. WHO Model List of Essential Medicines 23rd list 2023.](#)
- 192 [下野信行, 西田留梨子. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症の治療. 日化療会誌. 2016;64\(5\):742-9.](#)
- 193 [国立感染症研究所. 病原微生物検出情報. 2019;40\(2\):17-32.
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/iasr/40/468.pdf>](#)
- 194 [日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト第 3 版. 日本化学療法学会, 2020.](#)