

審議結果報告書

平成 24 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アメパロモカプセル250mg
[一 般 名] パロモマイシン硫酸塩
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成23年12月22日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
4	19	パロモマイシン（本薬）は、リボソームの 30S サブユニットと結合し、タンパク質合成を阻害することにより作用を発揮するアミノグリコシド系抗生物質である。	パロモマイシン（本薬）は、 <u>原虫細胞内の</u> リボソームの 30S サブユニットと結合し、タンパク質合成を阻害することにより作用を発揮するアミノグリコシド系抗生物質である。

（下線部削除）

審査報告書

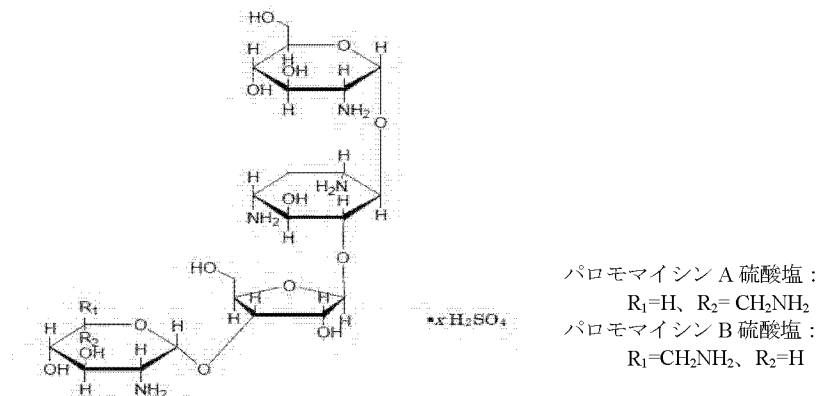
平成 24 年 11 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] アメパロモカプセル 250mg
[一 般 名] パロモマイシン硫酸塩
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 22 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にパロモマイシン硫酸塩 250mg（力価）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：C₂₃H₄₅N₅O₁₄・xH₂SO₄

分子量：615.63（遊離塩基として）

化学名：

（日本名）

パロモマイシン A 硫酸塩：

2-アミノ-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,6-ジアミノ-2,6-ジ
デオキシ- β -L-イドピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-リボフラノシル-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-デ
オキシ-D-ストレプトアミン 硫酸塩

パロモマイシン B 硫酸塩：

2-アミノ-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,6-ジアミノ-2,6-ジ
デオキシ- α -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-リボフラノシル-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-
デオキシ-D-ストレプトアミン 硫酸塩

(英 名)

パロモマイシン A 硫酸塩：

2-Amino-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy- β -L-idopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-ribofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-deoxy-D-streptamine
Sulfate

パロモマイシン B 硫酸塩：

2-Amino-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-ribofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 5)]-2-deoxy-D-streptamine
Sulfate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 11 月 19 日

[販 売 名] アメパロモカプセル 250mg
[一 般 名] パロモマイシン硫酸塩
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 22 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の腸管アメーバ症に対する有効性は期待できると判断し、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、日本人腸管アメーバ症患者における本剤投与時の有効性及び安全性（患者背景が及ぼす影響を含む）等については、製造販売後に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 腸管アメーバ症
[用法・用量] 通常、成人には、パロモマイシン硫酸塩 1500mg（力価）を 1 日 3 回に分けて 10 日間、食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 24 年 9 月 26 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アメパロモカプセル 250mg
〔一 般 名〕	パロモマイシン硫酸塩
〔申 請 者 名〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 12 月 22 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にパロモマイシン硫酸塩 250mg (力価) を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	腸管アメーバ症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には、パロモマイシン硫酸塩 1500mg (力価) を 1 日 3 回に分けて 10 日間経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

パロモマイシン（本薬）は、原虫細胞内のリボソームの 30S サブユニットと結合し、タンパク質合成を阻害することにより作用を発揮するアミノグリコシド系抗生物質である。本邦では、本薬を含有する製剤として、パークデービス三共株式会社が 1961 年 10 月に「細菌性赤痢」の効能・効果でカプセル剤の承認を取得し、その後、1967 年 6 月に「病原性大腸菌による大腸炎」及び「腸炎ビブリオによる腸炎」の効能・効果が追加されたが、1982 年 3 月に承認整理届が提出されている。また、協和発酵工業株式会社（現協和発酵キリン株式会社）が 1968 年 4 月に「大腸菌、赤痢菌、腸炎ビブリオによる細菌性赤痢」及び「腸炎」の効能・効果で錠剤の承認を取得し 1999 年 3 月に薬価基準より削除され、現在は承認整理されている¹⁾。

赤痢アメーバ症は、ヒトの腸管に寄生する *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*) による原虫感染症であり、原虫のシスト（嚢子）を経口的に摂取することで感染する。シストは下部小腸で脱嚢し栄養型原虫となり、大腸粘膜組織内に侵入し潰瘍性病変を形成し、粘血便、下痢及び腹痛等の症状を引き起こすが（腸管アメーバ症²⁾）、発見と診断が遅れた場合には、血行性に進展することにより、多くは肝臓等に膿瘍を形成し、高熱及び腹痛を呈する（腸管外アメーバ症）。赤痢アメーバ症の代表的な治療薬として、メトロニダゾール（MNZ）等のニトロイミダゾール系薬剤があるが、腸管から吸収され組織中に移行してしまうために腸管腔内濃度が低く、シストに対して

¹⁾ 本邦では、1998 年から赤痢アメーバ症患者に対し、現「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班（熱帯病治療薬研究班）が班研究として薬剤名 Humatin（パロモマイシン硫酸塩 250mg カプセル剤）を輸入し、東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科を中央薬剤保管機関として、医療機関の要請に応じて薬剤を送付、使用されている。

²⁾ 腸管アメーバ症の発症は緩徐であり、症状の増悪、緩解を繰り返すが、多くの場合に患者の全身状態は侵されず、社会活動を普通に営むことができるため、感染の早期に発見と診断がされにくいとされている（日本性感染症学会編、性感染症 診断・治療ガイドライン 2008, 日本性感染症学会誌, 19(Suppl 1):109-119,2008）。

効果がないとされている³⁾。一方で本薬は、経口投与により腸管から吸収されにくい特徴を有しており、腸管腔内の原虫（シストを含む）に高濃度で作用することから、腸管腔に存在するシストを死滅することが期待でき、腸管アメーバ症の治療薬として期待されている。海外成書等では、赤痢アメーバ症に対して、MNZ等の治療に引き続いて、本薬による治療を行うことが標準治療とされている⁴⁾。また、本邦では、赤痢アメーバ症は感染症予防法により五類感染症とされており、1999年では276例報告されていたが、2010年では843例報告されており、近年増加傾向にある⁵⁾。

以上の状況を踏まえ、社団法人日本感染症学会及び熱帯病治療薬研究班から本剤の開発要望が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、2010年12月に厚生労働省より申請者に対し開発要請がなされた（2010年12月13日付 医政研発1213第1号、薬食審査発1213第1号「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」）。今般、国内における使用経験の報告、国内外における成書及びガイドライン並びに公表論文等を科学的根拠として、「腸管アメーバ症」を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤は、海外でドイツにおいて Parke-Davis GmbH により 1961 年から市販されており、2012 年 8 月現在、オーストリア及びイタリア等 18 カ国において承認及び販売されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のパロモマイシン硫酸塩は、XXXXXXXXXXにより原薬等登録番号 XXXXXXXXXX として原薬等登録原簿（MF）に登録されている。原薬に関する提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 250mg（力価）を含有するカプセル剤である。製剤には、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は混合、カプセル充てん及び包装からなる工程により製造される。なお、重要工程及び重要中間体は設定されていない。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、

³⁾ Fauci AS et al editors, *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed, 2008

⁴⁾ Fauci AS et al editors, *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed, 2008、Strickland GT editors, *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* 8th ed, 2000、American Hospital Formulary Service, *AHFS Drug Information*, 2011、Kliegman RM et al editors, *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th ed, 2007、Mandell GL et al editors, *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease* 7th ed, 2009

⁵⁾ 国立感染症研究所 感染症情報センター. 一類～五類感染症, 新型インフルエンザ等感染症および指定感染症（全数）：<http://idsc.nih.go.jp/idwr/vdata/report-Ja.html>（<2012 年 9 月>）。

乾燥減量（乾燥減量試験法）、製剤均一性（質量偏差試験）、崩壊性（崩壊試験法）及び定量法（微生物学的力価試験法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	■■■■■ポリ エチレン瓶	36 カ月
	実生産 3ロット	30℃	65%RH	PTP 包装 ^{a)}	36 カ月 ^{b)}
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH	■■■■■ポリ エチレン瓶	6 カ月

a) ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔

b) 18 カ月で不適となったため 24 カ月以降、25℃/60%RH で予備保存していた検体にて試験

以上より、製剤の有効期間は、■■■■■ポリエチレン瓶に入れ包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の安定性について

機構は、本邦における製剤の包装形態は 12 カプセル/15mL 瓶入りが予定されているが、提出された長期保存試験及び加速試験における包装形態は、8 カプセル/15mL 瓶入りであったことから、本邦における市販包装形態への当該試験成績を利用することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

8 カプセル/15mL 瓶入りを用いて実施した安定性試験は、1 カプセルあたりの容器内容積が 12 カプセル/15mL 瓶入りよりも大きく、容器の透湿性に関する影響も大きいと想定されることから、本安定性試験成績に基づき 12 カプセル/15mL 瓶入りにおける安定性について評価することは適切と考える。

機構は、海外での乾燥減量に関する■■■■■規格が「■■■■■%以下」と設定されているが、本邦での規格は「■■■■■%以下」と設定されていることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本邦における乾燥減量の規格（■■■■■）の設定について、瓶包装品及びPTP包装品の 36 カ月の長期保存試験成績において、乾燥減量がそれぞれ■■■■■%及び■■■■■%であったこと⁶⁾、PTP包装品が■■■■■%まで乾燥減量値の上昇を示しても製剤の品質に影響を及ぼさなかったこと、各包装の材質（瓶包装：■■■■■ポリエチレン、PTP包装：ポリ塩化ビニル）の水蒸気透過度を比較すると、瓶包装の方が耐水蒸気透過性に優れていることから、長期保存試験成績

⁶⁾ 試験開始時の乾燥減量は■■■■■%であった。

なお、海外市販品の包装形態として、瓶包装品（オーストリア、ドイツ、スイス及びスペイン）及びPTP包装品（イタリア）があり、

(2) 新添加剤について

＜規格及び試験方法並びに安定性について＞

＜安全性について＞

表 黒酸化鉄に関する安全域の推定値

試験の種類	投与方法	被験物質	無毒性量 (mg Fe/kg)	安全域
反復投与毒性試験				
ラット 21 日間反復投与毒性試験	経口	AMI-121 活性体 ^{a)}	250	
イヌ 21 日間反復投与毒性試験	経口	AMI-121 活性体	250	
ラット 29 日間反復投与毒性試験	静脈内	AMI-227 (dextran) ^{b)}	雄性: 3.6 雌性: 17.9	
イヌ 28 日間反復投与毒性試験	静脈内	AMI-227 (dextran)	3.6	
サル 28 日間反復投与毒性試験	静脈内	AMI-227 (dextran)	10	
生殖発生毒性試験				
ラット受胎能および初期胚発生	静脈内	AMI-227 (dextran)	雄性: 2 雌性: 6 胚・胎児: 17.9	
ラット胚・胎児発生	静脈内	AMI-227 (dextran)	母体: 5 胚・胎児: 15	
ウサギ胚・胎児発生	静脈内	AMI-227 (dextran)	母体: 5 胚・胎児: 5	

機構は提出された資料から、本製剤における本添加物の使用において、安全性上に特段の問題はないものと判断した。

⁷⁾ Xia Z et al, *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 24(1): 59-61, 2004, Gajdosíková A et al, *Neuro Endocrinol Lett*, 27(Suppl. 2): 96-99, 2006, Hahn PF et al, *Radiology*, 175(3): 695-700, 1990, Bourrinet P et al, *Invest Radiol*, 41(3): 313-324, 2006, Steinhoff D et al, *Exp Pathol*, 43(3-4): 189-194, 1991

断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな薬理試験は実施されておらず、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関する公表文献が参考資料として提出された。

なお、参考資料として提出された公表文献は、効力を裏付ける試験については、ドイツで2010年12月に追加提出された資料が提出され（参考 4.2.1.1.1～4.2.1.1.7、参考 4.2.1.2.1～4.2.1.2.20）、安全性薬理試験については、J-STAGE より「aminosidine」をキーワードとして2011年1月時点で検索され、安全性薬理試験成績が記載されている文献として1報が提出された（4.2.1.3.1）。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序（参考 4.2.1.1.2、参考 4.2.1.1.4～4.2.1.1.7）

本薬はアミノグリコシド系抗生物質であり、リボソームの30Sサブユニットと非可逆的に結合することにより、タンパク質合成開始を抑制する^{8) 9)}。また、リボソーム複合体形成も阻害するため、開始されたペプチド鎖伸長が中断されるとともに、翻訳の際に読み取りエラーが生じ、異常タンパク質又は機能を持たないタンパク質が形成される⁹⁾。

*Giardia lamblia*のアミノグリコシド系抗生物質の標的となっている小サブユニットRNAの3'末端配列及び二次構造が決定され、本薬の感受性と関連する特異的塩基対（C-1409 : G-1491）が特定されており¹⁰⁾、当該塩基対が*E. histolytica*にも存在することが報告されている¹¹⁾。全ての原核生物ではこの塩基対を有しているが、ほ乳類を含む多くの真核生物ではこの塩基対を有していないことから¹⁰⁾、本薬はヒトのリボソームRNAには作用しないと考えると申請者は説明している。

2) *in vitro* 抗アメーバ活性（参考 4.2.1.1.1～4.2.1.1.3）

培養液中に本薬を添加し、*E. histolytica*（接種量： $5 \times 10^3 \sim 7.5 \times 10^3$ 個/mL）を接種し、37℃で24時間又は48時間培養することで、本薬の抗アメーバ活性が検討された。本薬は3.9～10 µg/mLの濃度で殺アメーバ作用を示し、2.2～2.5 µg/mLで静アメーバ作用を示した¹²⁾。

マイクロタイタープレートを用いて、³H]-チミジンの取り込み及びアメーバの直接的な計測による本薬の50%有効用量(ED₅₀)値は、それぞれ 60.7 ± 52.8 及び 48.1 ± 16.5 µg/mLであった¹³⁾。

⁸⁾ American Hospital Formulary Service, *AHFS Drug Information, Paromomycin Sulfate*, 2011

⁹⁾ Brunton LL et al, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed, 2010

¹⁰⁾ Edlind TD, *Antimicrob Agents Chemother*, 33(4):484-488, 1989

¹¹⁾ Katiyar SK et al, *Gene*, 152(1): 27-33, 1995

¹²⁾ Thompson PE et al, *Antibiot Chemother*, 9: 618-626, 1959

¹³⁾ Cedeno JR, and Krogstad DJ, *J Infect Dis*, 148: 1090-1095, 1983

3) *in vivo* 抗アメーバ活性 (参考 4.2.1.1.1)

離乳ラットの盲腸に *E. histolytica* $1.25 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 個 (投与量は病原性に依存) を投与し、作製された腸管アメーバモデルに対し、感染 3 時間後より 7 日間混餌投与又は感染 3~6 日後に本薬を 1 日 2 回強制経口投与し、本薬による感染 7 日後の治療効果 (感染の程度及び無処置群に対する感染割合) が検討された。50%以上のラットで治癒が認められた本薬の用量は、混餌投与群及び強制経口群でそれぞれ 33~68 及び 22mg/kg/日であった¹²⁾。

イヌに *E. histolytica*¹⁴⁾ (摂取量不明) を直腸内投与し作製されたアメーバ赤痢モデルに対し、本薬のゼラチンカプセル剤を 1 日 2 回週 5 日間、2 週間投与し、結腸内吸引検体を顕微鏡観察することにより治療効果 (投与期間中又は投与期間後の結腸内吸引検体において 12 回かつ 5 回連続した測定で *E. histolytica* が確認できなくなった時点で評価) が検討された。5.5~22mg/kg/日の用量で治療効果が認められ、2.75mg/kg/日においても 2/3 例で治療効果が認められた¹²⁾。

(2) 副次的薬理試験 (参考 4.2.1.1.2、参考 4.2.1.1.6、参考 4.2.1.2.1~4.2.1.2.20)

本薬の抗原虫活性及び抗菌活性は、下表のとおりである。

表 本薬の抗原虫活性及び抗菌活性

種類	MIC (特記なき場合は µg/mL)	文献 No.
根足虫類		
<i>Dientamoeba fragilis</i>	16	1
<i>Acanthamoeba polyphaga</i>	15mg/mL	2
<i>Actanthamoeba castellanii</i>	15mg/mL	2
鞭毛虫		
<i>Leishmania major</i>	0.9~3.9 µmol/L (EC ₅₀)	3
<i>Leishmania tropica</i>	0.9~4.9 µmol/L (EC ₅₀)	3
<i>Leishmania brasiliensis</i>	12.6~38.0 µmol/L (EC ₅₀)	3
<i>Leishmania panamensis</i>	4.4 µmol/L (EC ₅₀)	3
<i>Leishmania mexicana</i>	39.4 µmol/L (EC ₅₀)	3
<i>Leishmania amazonensis</i>	100 µmol/L (15% inhibition)	3
<i>Leishmania donovani</i>	6.1~165.7 µmol/L (EC ₅₀)	3
<i>Leishmania donovani</i>	6.6 µmol/L (EC ₅₀)	4
<i>Leishmania donovani</i>	150~200 µmol/L (LC ₅₀)	5
<i>Giardia intestinalis</i>	164 µmol/L (50% inhibition of ³ H-thymidine uptake)	6
<i>Giardia lamblia</i>	120 (EC ₉₀)	7
孢子虫		
<i>Cryptosporidium parvum</i>	>20	8
<i>Cryptosporidium parvum</i>	400	9
<i>Cryptosporidium parvum</i>	50 (EC ₅₀)	10
他の寄生生物		
<i>Blastocystis hominis</i>	1000 (moderately inhibition)	11
<i>Neospora caninum</i>	100 (49% inhibition)	12
<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	1000 (1 ± 9% inhibition)	13

¹⁴⁾ 直腸内に投与された *E. histolytica* の量については不明である。

種類	MIC (特記なき場合は $\mu\text{g/mL}$)	文献 No.
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i>	3.1~6.3	14
<i>Escherichia coli</i>	2~>256/32~>256 ^{a)}	15
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0.8~6.3	14
<i>Brucella suis</i>	3.1	14
<i>Neisseria catarrhalis</i>	0.8	14
<i>Paracolonobacterium arizonae</i>	6.3~12.5	14
<i>Paracolonobacterium intermedium</i>	3.1	14
<i>Paracolonobacterium aerogenoides</i>	3.1	14
<i>Pasteurella multocida</i>	6.3	14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.6~6.3	14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1~2/8 ^{a)}	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>16	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1~2/32 ^{a)}	15
<i>Klebsiella panticola</i>	2/8 ^{a)}	15
<i>Klebsiella ozaenae</i>	2/64 ^{a)}	15
<i>Enterobacter cloacae</i>	1~2/8~256 ^{a)}	15
<i>Enterobacter aerogedes</i>	2/- ^{a)}	15
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1/16 ^{a)}	15
<i>Enterobacter amnigenus</i>	0.5/- ^{a)}	15
<i>Enterobacter sakazakii</i>	2/- ^{a)}	15
<i>Proteus mirabilis</i>	6.3~50.0	14
<i>Proteus mirabilis</i>	0.5~256/>256 ^{a)}	15
<i>Proteus morganii</i>	3.1	14
<i>Proteus rettgeri</i>	6.3	14
<i>Proteus vulgaris</i>	0.2~50.0	14
<i>Proteus vulgaris</i>	0.5~128/- ^{a)}	15
<i>Proteus penneri</i>	32/256 ^{a)}	15
<i>Salmonella enteridis</i>	0.5~1/16 ^{a)}	15
<i>Salmonella typhimurium</i>	12.5~25	14
<i>Salmonella typhimurium</i>	2/16~32 ^{a)}	15
<i>Salmonella paratyphi</i>	1.6	14
<i>Salmonella schottmuelleri</i>	12.5	14
<i>Salmonella typhosa</i>	6.3	14
<i>Shigella dysenteriae</i>	12.5	14
<i>Shigella flexneri</i>	12.5~25	14
<i>Shigella sonnei</i>	12.5~25	14
<i>Shigella sonnei</i>	1/32 ^{a)}	15
<i>Shigella dysenteriae 1</i>	2/- ^{a)}	15
<i>Shigella dysenteriae 2</i>	4/64 ^{a)}	15
<i>Shigella flexneri 3</i>	4/16 ^{a)}	15
<i>Shigella flexneri 6</i>	4/16 ^{a)}	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25~>100	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64~>256/64~>256 ^{a)}	15
<i>Vibrio comma</i>	25	14
<i>Campylobacter fetus subsp. jejuni</i>	2 ^{b)}	16
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5~>256/2~>256 ^{a)}	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.8~3.1	14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<0.125~256/0.5~>256 ^{a)}	15
<i>Staphylococcus capitis</i>	<0.125/4 ^{a)}	15
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	128/>256 ^{a)}	15
<i>Staphylococcus hominis</i>	0.25/4 ^{a)}	15
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.25/2 ^{a)}	15
<i>Staphylococcus warneri</i>	0.25/1 ^{a)}	15
<i>Streptococcus faecalis</i>	3.1~6.3	14
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25~50	14
<i>Streptococcus salivarius</i>	50	14
<i>Enterococcus faecalis</i>	128~>256/128~>256 ^{a)}	15
<i>Enterococcus faecium</i>	64~>256/128~>256 ^{a)}	15
<i>Enterococcus durans</i>	64~256/64~>256 ^{a)}	15
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.4	14
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	100.0	14

種類	MIC（特記なき場合は $\mu\text{g/mL}$ ）	文献 No.
マイコバクテリア		
<i>Mycobacterium avium</i>	0.63～20	14
<i>Mycobacterium avium</i>	2～16	17
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	20	14
<i>Mycobacterium microti</i>	20	14
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	0.3	14
<i>Mycobacterium bovis</i>	0.1	14
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.1～0.3	14
嫌気性菌		
<i>Bacteroides vulgatus</i>	>1024	15
<i>Bacteroides vulgatus</i>	>16	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	>1024	15
<i>Bacteroides fragilis</i>	>1024	15
<i>Bacteroides distasonis</i>	>1024	15
<i>Bacteroides ovatus</i>	>1024	15
<i>Bacteroides uniformis</i>	>1024	15
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	>1024	15
<i>Fusobacterium varium</i>	1024	15
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	512	15
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1024	15
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	100～800	18
<i>Bifidobacterium longum</i>	100～>800	18
<i>Bifidobacterium infantis</i>	50～800	18
<i>Clostridium perfringens</i>	>100	14

MIC：最小発育阻止濃度、 LC_{50} ：50%致死濃度、 EC_{50} ：50%有効濃度、 EC_{90} ：90%有効濃度

a) 好気的条件下における MIC/嫌気的条件下における MIC、b) 全菌株の発育を阻止した MIC

<引用文献>

1：Chan FT et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 38(5): 1157-1160, 1994、2：Matoba AY et al, *Arch Ophthalmol*, 107(3): 439-440, 1989、3：Neal RA et al, *J Antimicrob Chemother*, 35(5): 577-584, 1995、4：Neal RA and Croft SL, *J Antimicrob Chemother*, 14(5): 463-475, 1984、5：Maarouf M et al, *Exp Cell Res*, 232(2): 339-348, 1997、6：Boreham PF, *J Antimicrob Chemother*, 16(5): 589-595, 1985、7：Edlind TD, *Antimicrob Agents Chemother*, 33(4): 484-488, 1989、8：Cirioni O et al, *J Infect Dis*, 172(4): 1169-1170, 1995、9：Verdon R et al, *J Infect Dis*, 175(5): 1268-1272, 1997、10：Woods KM et al, *Ann Trop Med Parasitol*, 90(6): 603-615, 1996、11：Zierdt CH et al, *J Protozool*, 30(2): 332-334, 1983、12：Lindsay DS, *Am J Vet Res*, 55(7): 976-981, 1994、13：Beauvais B et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 38(10): 2440-2448, 1994、14：Fisher MW et al, *Antibiot Annu*, 7: 293-303, 1959/1960、15：Werner et al, *ISC, International Congress of Chemotherapy*, 1991、16：Freydiere AM et al, *Eur J Clin Microbiol*, 3(4): 322-323, 1984、17：Piersimoni C et al, *J Antimicrob Chemother*, 34(3): 421-424, 1994、18：Lim KS et al, *J Dairy Sci*, 76(8): 2168-2174, 1993

本薬が好気性内因性腸内細菌叢に及ぼす作用に関するマウスの検討結果が報告されており¹⁵⁾、本薬を4又は5週間飲水投与したとき、用量依存的に内因性腸内細菌の増殖を抑制し、約106mg/kg（3.2mg/マウス）の用量で内因性腸内細菌の増殖が完全に抑制された。

以上を踏まえ申請者は、本薬は他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に消化管内の多くの常在細菌及び病原菌に対して作用することから、腸管アメーバ症の治療に本薬が用いられた場合、腸内細菌叢に影響を与える可能性があると考えしている。

(3) 安全性薬理試験（参考 4.2.1.3.1）

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用について検討されており、本薬の非経口投与による一般薬理試験の結果は下表のとおりである¹⁶⁾。中樞神経系への影響としては自発運動性の亢進又は低下、振戦及び間代性痙攣が、心血管系では心臓摘出標本における自動運動の振幅及び拍動数の減少、一過性の血圧低下及び上昇が、呼吸器系では呼吸促進等の所見が得られている。なお申請者は、本薬は経口投与ではほとんど吸収されないことから（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞」の項参照）、本薬の投与により、安全性上の問題はないと考察している。

¹⁵⁾ van der Waaij D et al, *Infection*, 10(1): 35-40, 1982

¹⁶⁾ 荒谷春恵他, *Chemotherapy*, 16(2): 114-120, 1968

表 安全性薬理試験の概要

実験項目	動物種	投与経路	用量/濃度範囲	結果
一般症状変化（運動性、体位、呼吸及び血管等）	マウス	皮下	0.25～1.5g/kg	0.25g/kg：自発運動性の亢進、不穏状態 0.5g/kg：自発運動性の低下、立ち上り運動、振戦、間代性痙攣、横転～腹ばい状態
		腹腔内	0.25～1.5g/kg	0.25g/kg：自発運動性の低下 0.5g/kg：立ち上り運動、跳躍運動、振戦 0.75g/kg：自発運動性亢進、横転、腹ばい状態、間代性痙攣
		脳内	0.05～37.5mg/kg	0.05mg/kg：自発運動性亢進又は低下、腹ばい状態 0.5mg/kg：間代性痙攣、横転
	ラット	皮下	0.05～2g/kg	0.05g/kg：自発運動性亢進及び低下、立ち上り運動、洗顔行動、あくび様の開口 0.1g/kg：眼瞼下垂 0.5g/kg：頭部の振戦、腹位 0.75g/kg：横転又は腹ばい状態、四肢麻痺 1g/kg：間代性痙攣
心臓に対する作用 摘出心臓自動運動	ガマ	<i>in vitro</i>	10^{-6} ～ 10^{-3} g/mL	5×10^{-5} g/mL：振幅減少 5×10^{-4} g/mL：拍動数減少
摘出心房自動運動	モルモット	<i>in vitro</i>	10^{-7} ～ 10^{-2} g/mL	10^{-3} g/mL：振幅及び拍動数減少
血圧、呼吸（血圧、呼吸、運動性及びその他一般症状）	ウサギ	静脈内	0.1～50mg/kg	20mg/kg：軽度の血圧下降、一過性の呼吸の消長
		大槽内	0.1～10mg/kg	0.1mg/kg：一過性の呼吸促進 10mg/kg：一過性の血圧低下の後上昇、全身振戦、垂直方向の眼球振とう
摘出耳殻血管灌流量	ウサギ	<i>in vitro</i>	10^{-6} ～ 10^{-2} g/mL	10^{-2} g/mL：軽度の灌流量の増加
心電図	ウサギ	静脈内	0.1～40mg/kg	10mg/kg：R-R 間隔短縮、S-T 間隔延長
摘出腸管自動運動	ウサギ	<i>in vitro</i>	10^{-7} ～ 5×10^{-3} g/mL	10^{-4} g/mL：振幅減少、筋緊張の下降

<審査の概略>

機構は、提出された資料より本薬は *E. histolytica* に対する抗アメーバ活性が期待できるものと考えているが、日本人腸管アメーバ症患者における有効性については「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概要> (2) 有効性について」の項で議論したい。また、審査に際し、機構は以下の点について確認した。

(1) *E. histolytica* の本薬に対する耐性について

機構は、*E. histolytica* の本薬に対する耐性について、海外における耐性株の発現状況及び本薬に対する耐性化の機序も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

アミノグリコシド系抗生物質に対する耐性機序は、不活化酵素による修飾、リボソームの構造変化及び膜透過性の変化が知られており¹⁷⁾、本薬については、*E. histolytica*での報告はないものの、リボソームS12 タンパクのG192 点変異を有する *Streptomyces coelicolor* では、野生株と比較して本薬のMIC値が 20 倍となったこと¹⁸⁾、*Leishmania donovani* では細胞内への取り込み及び蓄積を抑制することで耐性を獲得していること¹⁹⁾、リボソームRNAのtRNA結合部位の 1 つであるA部位にU1406C:U1495A変異を導入することで、本薬のリボソームRNAに対する結合が低下すること²⁰⁾ が報告されていることから、本薬もいずれかの機序により *E. histolytica* におい

¹⁷⁾ 坂本光男他、日本内科学雑誌、92(11):2136-2140, 2003

¹⁸⁾ Wang G et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 53(3): 1019-1026, 2009

¹⁹⁾ Jingran A et al, *Mol Biochem Parasitol*, 164(2): 111-117, 2009

²⁰⁾ Romanowska J et al, *PLoS Comput Biol*, 7(7): e1002099, 2011

て耐性が獲得される可能性が考えられる。しかしながら、現在までに、本薬耐性の*E. histolytica* は報告されていない。

機構は、*E. histolytica* における本薬に対する耐性の情報は得られていないものの、*E. histolytica* 以外の寄生虫及び細菌では、本薬は他のアミノグリコシド系抗生物質と同様の機序により耐性が得られる可能性が示されていることから、*E. histolytica* においてもアミノグリコシド系抗生物質と同様の機序により耐性を示す可能性があると考ええる。なお、*E. histolytica* の本薬に対する最近の感受性データは得られていないことを踏まえると、今後も引き続き、*E. histolytica* の本薬に対する感受性及び本薬耐性の *E. histolytica* の出現状況について情報収集する必要があると考ええる。

(2) 本薬による他のアミノグリコシド系抗生物質に対する交差耐性について

機構は、本薬の使用により、他のアミノグリコシド系抗生物質に対して交差耐性が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

これまでに、*Escherichia coli*を本薬存在下で培養し、作製された耐性変異株において、ストレプトマイシンに対して耐性を示すこと²¹⁾、カナマイシン、ネオマイシン及びストレプトマイシン存在下で継代培養することで作製された耐性株では、本薬に対しても耐性を示すこと²²⁾が報告されている。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本薬に対して耐性が獲得された場合には、他のアミノグリコシド系抗生物質の感受性に影響を与えることが懸念されること、他のアミノグリコシド系抗生物質に耐性を有する場合には本薬に対しても耐性を示すと考えられることから、今後も引き続き、本薬に対する感受性及び他のアミノグリコシド系抗生物質との交差耐性についても情報収集する必要があると考ええる。

(3) 本薬の腸内細菌叢への影響について

機構は、本薬は種々の細菌に対して抗菌作用を示すことから、本薬をヒトに投与したときの腸内細菌叢に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の腸内細菌叢への影響について、日本人健康成人に本薬 4000mg を空腹時に単回投与したとき、*Lactobacillus*属、無芽胞嫌気性グラム陽性桿菌、嫌気性グラム陽性球菌 (*Peptostreptococcus* 属) 及び *Bacteroides* 属が一過性に減少したが、投与 3 日後には投与前と同様の状態であり、病原菌の異常増殖は認めなかったと報告されている²³⁾。

また、腸内細菌叢の構成への影響により発現する可能性が否定できない有害事象として胃腸

²¹⁾ Sánchez-Anzaldo FJ et al, *Rev Latinoam Microbiol*, 21(3):123-128, 1979

²²⁾ Kunin CM et al, *Proc Soc Exp Biol Med*, 99(2):312-316, 1958

²³⁾ 岩城進他, *Jpn J Antibiot*, 34(7):1078-1081, 1981

障害が挙げられるが、本邦における本剤の使用経験について纏めた最新の報告²⁴⁾において血便（偽膜性腸炎）が 0.7%（1/145 例）報告されているものの、他の抗菌薬により生じた可能性があると考えられていること、本剤の市販後安全性データベース（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日）において胃腸障害は下痢 15 件、腹痛（上部痛を含む）13 件及び悪心 11 件等と報告件数は少ないことから（「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）安全性について」の項参照）、本剤投与により腸内細菌叢に及ぼす影響に伴う安全性上の問題はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

in vitro において、本薬が種々の細菌に対して抗菌作用を有することが示されており、本剤投与により腸内細菌叢に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、現時点までに得られている海外での製造販売後の安全性情報から、本剤反復投与時の腸内細菌叢に及ぼす影響に伴う可能性のある有害事象の発現件数は多くなく、菌交代現象及び偽膜性大腸炎は報告されていないこと、日本人では 145 例中 1 例で偽膜性大腸炎が認められているが、他の抗菌薬による可能性が考えられていることから、現時点では、菌交代現象及び偽膜性大腸炎について注意喚起する必要はないと考える。なお、日本人における本剤投与時の安全性の検討は非常に限られていることから、本剤の腸内細菌叢に対する影響については今後も引き続き情報を収集し、適切に臨床現場にフィードバックする必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、新たな薬物動態試験は実施されておらず、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する公表文献が参考資料として提出された。

なお、参考資料として提出された公表文献は、ドイツで 20 年 月に追加提出された資料に加え（4.2.2.1.1）、吸収、分布、代謝及び排泄について、主に薬理試験及び毒性試験成績の参考資料として提出された資料を用いて説明がされている（4.2.1.1.2、4.2.1.2.1、4.2.3.1.2 及び 4.2.3.1.5）。

（1）吸収

1) サルにおける単回経口投与試験（参考 4.2.3.1.2）

サル 2 匹に本薬 160mg/kg を単回経口投与した際の投与 2、4、6 及び 24 時間後における血清中本薬濃度は、1 匹のサルではいずれの時点でも定量下限未満²⁵⁾であったが、他の 1 匹では投与 2 及び 4 時間後にそれぞれ 1.9 及び 1.3µg/mL であった。また、2 匹のサルにおける 24 時間蓄尿中の本薬濃度²⁵⁾ はそれぞれ 80 及び 640µg/mL であり、未変化体の尿中排泄率はそれぞれ投与量の 1.0 及び 3.4% であった²⁶⁾。

²⁴⁾ 木村幹男, 国内未承認薬の有効性と安全性, 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」, 平成 23 年度 総括・分担研究報告書

²⁵⁾ 分析法及び定量下限値については不明である。

²⁶⁾ Coffey, G. L. et al, *Antibiot Chemother*, 9: 730-738, 1959.

2) ウシにおける単回経口投与試験 (参考 4.2.3.1.5)

ウシ 26 頭に本薬 50mg/kg を単回経口投与した結果、日齢が高いほど吸収率が低く、生後 1 時間のウシでは 24% であるのに対し、30 日齢のウシでは 1% であった。一方、日齢に関わらず投与 2～6 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max})²⁵⁾ に到達した²⁷⁾。

3) ブタにおける混餌又は飲水単回投与試験 (参考 4.2.3.1.5)

ブタ 26 頭に本薬 1000 又は 2000mg/kg を餌又は飲水に混入して単回経口投与したときの血清中濃度は、1000mg/kg 混餌投与群では定量下限 ($0.2\mu\text{g/mL}$) 未満²⁸⁾ であったが、1000mg/kg 飲水投与群及び 2000mg/kg 混餌投与群ではわずかに定量下限値 ($0.2\mu\text{g/mL}$) を上回っていた²⁷⁾。

(2) 分布

1) ウサギにおける 7 日間経口投与試験 (参考 4.2.3.1.5)

ウサギ 9 匹に本薬 80mg/日を 7 日間経口投与し、最終投与 2 時間、48 時間及び 7 日後の筋肉、肝臓及び腎臓における本薬濃度を測定した結果、筋肉及び肝臓における本薬濃度は最終投与 2 時間後に定量下限値 (0.16mg/kg) 未満²⁹⁾ となり、腎臓における本薬濃度は最終投与 48 時間後以内に定量下限値未満となった²⁷⁾。

2) 血漿タンパク結合率 (参考 4.2.2.1.1)

イヌ 5 匹に本薬 15mg/kg を投与 (静脈内注射、筋肉内注射又は皮下注射) した際の本薬の血漿タンパク結合率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は $41.16 \pm 2.37\%$ であり、 $5\sim 100\mu\text{g/mL}$ の範囲でほぼ一定であった³⁰⁾。

(3) 代謝 (参考 4.2.1.1.2)

本薬を経口投与した場合、腸管からほとんど吸収されないことから⁸⁾、申請者は、本薬経口投与後の薬物動態において、吸収された薬物の代謝の寄与は無視できると説明している。

(4) 排泄 (参考 4.2.1.1.2 及び参考 4.2.3.1.5)

ウサギ 9 匹に本薬 80mg/日を 7 日間経口投与した際、投与量の 80% 以上が糞中に排泄された²⁷⁾。また、本薬を経口投与した場合、腸管からほとんど吸収されず未変化体のまま糞便中に排泄されることから⁸⁾、申請者は、本薬経口投与後の薬物動態において、吸収された薬物の排泄の寄与は無視できると説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床試験の薬物動態に関する資料より、各種動物における本薬の薬物動態に大きな問題はないことを確認した。

²⁷⁾ 動物用医薬品評価書 パロモマイシンの食品健康影響評価について、食品安全委員会, 2007 年 5 月

²⁸⁾ バイオアッセイを用いて分析が行われた。

²⁹⁾ 微生物学的方法を用いて分析が行われた。

³⁰⁾ Belloli, C. et al, *Vet Res Commun*, 20(6): 533-541, 1996.

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、*in vitro* 遺伝毒性試験として追加実施されたマウスリンフォーマチミジンキナーゼ (TK) 試験 (4.2.3.3.1.1) の成績が評価資料として提出され、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験に関する公表文献が参考資料として提出された。

なお、参考資料として提出された公表文献は、ドイツで2010年12月に追加提出された資料に加え (参考 4.2.3.1.1~4.2.3.1.3)、単回及び反復投与毒性試験として2011年1月時点でJ-STAGEより「aminosidine」をキーワードに検索され、反復経口投与毒性試験成績が記載されている公表文献 (参考 4.2.3.1.4) 及び厚生労働省ホームページにて「パロモマイシン」をキーワードに検索され、食品安全委員会で動物用医薬品として評価されている報告 (参考 4.2.3.1.5) が提出された。また、生殖発生毒性試験として、2011年1月時点でPubMedより「Paromomycin AND pregnancy」をキーワードとして、並びにTOXNETより「Paromomycin」をキーワードとして検索され、公表文献1報が提出された (参考 4.2.3.5.1.1)。

(1) 単回投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.1、参考 4.2.3.1.2、参考 4.2.3.1.4 及び参考 4.2.3.1.5)

単回投与毒性について、マウス及びラットの公表文献^{26), 27), 31), 32)}に基づき検討が行われ、本薬単回経口投与における概略の致死量が、マウスで10000mg/kg以上、ラットで10000mg/kg (最小致死量) と判断されている。

(2) 反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.1、参考 4.2.3.1.2、参考 4.2.3.1.4 及び参考 4.2.3.1.5)

反復投与毒性について、ラット及びイヌの公表文献^{26), 27), 31), 32)}に基づき検討が行われ、ラット3及び6カ月間経口投与における無毒性量 (200mg/kg/日) 及びイヌ1年間経口投与における無毒性量 (130mg/kg/日) は、予定臨床投与量 (体重を50kgとした場合、30mg/kg/日) と比較した場合、それぞれ6.7及び4.3倍の安全域が得られている考えられている。

1) ラット3及び6カ月間経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.4)

雌雄Wistarラット (各群11例) に本薬0 (対照)、200、600、1800又は5400mg/kg/日が経口投与された。このうち雌雄各3例を3カ月投与終了後に剖検し、残りの8例は6カ月間投与終了後に剖検した³²⁾。

① 3カ月間投与試験

体重はいずれの投与量においても対照群と同様であった。尿検査では対照群でpH5.5に対し、本薬600mg/kg/日以上投与群でpH6.0を示す個体が認められ、本薬1800mg/kg/日以上投与群で尿糖が弱陽性を示す個体が認められた。血液学的検査では異常は認められなかったが、血液生化学的検査では5400mg/kg/日投与群の雌でA/G比の高値とALPの低値が認められた。器官重量では600mg/kg/日以上投与群で心臓、脾臓、肺、肝臓、胸腺及び副腎の重量低値が認められた。病理組織学的検査では、肝臓では600mg/kg/日以上投与群で用量依存性に星細胞 (肥大及び貪食像を示すクッパー細胞) の増生及び間質への小円形細胞浸潤が認め

³¹⁾ Viggiani A, *Boll Soc Med-Chir Pavia*, 74: 599-611, 1960

³²⁾ 伊藤隆太他, *Chemotherapy*, 16(2):124-133, 1968

られた。腎臓では 1800mg/kg/日以上 の投与群で糸球体及び尿細管の腫脹が、5400mg/kg/日投与群で一部虚脱及び腎盂炎が認められた。消化管では 1800mg/kg/日以上 の投与群で胃腸粘膜の菲薄が認められた。副腎では 600mg/kg/日以上 の投与群でリポイドの増加、大脂肪滴及び束状帯の萎縮が認められ、1800mg/kg/日投与群で皮質肥厚及びリポイドの減少を示す個体が認められた。脾臓では 5400mg/kg/日投与群で腺細胞に空胞が認められた。以上より、無毒性量は 200mg/kg/日と判断されている。

② 6 カ月間投与試験

5400mg/kg/日投与群で 3 例の死亡が認められた。体重はいずれの投与量においても対照群と有意差が認められなかった。尿検査では潜血陽性例が認められた。血液学的検査では赤血球数の低値が認められた。器官重量には変化は認められなかった。病理組織学的検査では、肝臓で 1800mg/kg/日以上 の投与群で星細胞の増生及び間質への小円形細胞の浸潤が認められた。腎臓では 1800mg/kg/日以上 の投与群で糸球体及び尿細管の腫脹が、5400mg/kg/日投与群では一部虚脱及び腎盂炎も認められた。副腎では 600mg/kg/日以上 の投与群で大脂肪滴が認められ、1800mg/kg/日投与群においては皮質肥厚、束状帯萎縮及びリポイドの減少も認められた。以上より、無毒性量は 200mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 26 週間混餌投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.2)

ラットに本薬約 359mg/kg/日が 26 週間混餌投与されたが、試験期間を通じて毒性反応は認められなかったことから、無毒性量は約 359mg/kg/日と判断されている²⁶⁾。

3) イヌ 1 年間経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.2)

イヌに本薬 32.5、65 又は 130mg/kg/日が週 5 日間投与で 1 年間経口投与されたが、病理組織学的検査で腎臓に異常は認められず、他の毒性変化も認められなかったことから、無毒性量は 130mg/kg/日と判断されている²⁶⁾。

4) イヌ 2 年間混餌投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.5)

イヌ (ビーグル) に本薬 0 (対照)、約 3.4、68 又は 1700mg/kg/日が 2 年間混餌投与された。約 68mg/kg/日以上 の投与群で投与量依存的に白内障及び尿細管病変の増加が認められたことから、無毒性量は約 3.4mg/kg/日と判断されている²⁷⁾。

(3) 遺伝毒性試験 (参考 4.2.3.1.5 及び 4.2.3.3.1.1)

公表文献における細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類細胞 (CHO 細胞) を用いる染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験の遺伝毒性評価はいずれも陰性であった²⁷⁾。追加実施されたマウスリンフォーマ TK 試験においても、最高濃度を 5000µg/mL として 4 又は 24 時間処理し変異原性を検討したところ、ラット肝 S9mix による代謝活性化系の有無に関わらず、TK 遺伝子上に生じる変異頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。以上より、本薬に遺伝毒性はないものと判断されている。

(4) がん原性試験 (参考 4.2.3.1.5)

SD ラットに本薬 0 (対照)、約 3.9、78.5 及び 1950mg/kg/日が 2 年間混餌投与された。1950mg/kg/日投与群で体重増加量及び飼料効率の低下が認められ、尿 pH の低値も認められた。腫瘍性及び非腫瘍性病変の発現頻度に用量依存的な増加は認められず、本薬にがん原性はないものと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

1) マウス及びラット器官形成期投与試験 (参考 4.2.3.5.1.1)

妊娠マウス及びラットに本薬 200、1500、3000 又は 6000mg/kg/日が経口投与又は本薬 100、200、300 又は 400mg/kg/日が筋肉内投与された。投与期間は胎児の器官形成期を通じて 7 日間とされた。その結果、母動物、胎児及び新生児のいずれにも薬物投与に関連すると考えられる影響は認められず、無毒性量は経口投与で 6000mg/kg/日、筋肉内投与で 400mg/kg/日と判断されている。

2) マウス催奇形性試験 (参考 4.2.3.1.5)

ICR マウス (20 例/群) に本薬 0 (対照)、100、200 又は 400mg/kg/日が、妊娠 7～13 日まで筋肉内投与された。母動物の一部は妊娠 18 日で帝王切開を行い、残りの動物は分娩させた。その結果、最高用量まで毒性変化は認められず、無毒性量は 400mg/kg/日と判断されている。

3) ラット出生前及び出生後の発生に関する試験 (参考 4.2.3.1.5)

SD ラット (15 例/群) に本薬 100 又は 200mg/kg/日を妊娠 0～19 日まで皮下投与する試験に加え、別の雌 10 例に 200mg/kg/日を皮下投与した後に分娩させ、F₁ 児について生後 3 カ月まで飼育し、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査が行われた。F₁ 動物の生殖器官を含め異常は認められず、無毒性量は 200mg/kg/日と判断されている。

4) ウサギ出生前及び出生後の発生に関する試験 (参考 4.2.3.1.5)

NZW ウサギ (25 又は 30 例/群) に本薬 0 (対照)、12.5 又は 25mg/kg/日が妊娠 0～28 日まで皮下投与された。母動物の死亡、流産の頻度、妊娠率、黄体数及び着床数に本薬投与の影響は認められず、正常胎児率、胎児体重及び胎児体長にも影響は認められなかった。以上より、無毒性量は 25mg/kg/日と判断されている。

<審査の概略>

(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生について

機構は、本薬の授・受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は提出されていないことから、本薬の授・受胎能及び初期胚発生に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

ラット 3 及び 6 カ月経口投与毒性試験において、本薬 5400mg/kg/日をラットの精子形成に要する期間を上回る 3 及び 6 カ月間反復投与しても、雌雄の生殖器系組織への影響は認められて

おらず（「＜提出された資料の概略＞（2）反復経口投与毒性試験、1）ラット 3 及び 6 カ月間経口投与毒性試験、① 3 カ月間投与試験」の項参照）、当該投与量は臨床予定用量（1500mg/日、体重 50kg のヒトに投与された場合 30mg/kg/日）の 180 倍に相当すること、本薬は消化管からほとんど吸収されず（尿中排泄率は投与量の 0.53%）、経口投与後にほとんどが未変化体で糞便中に排泄されること（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）日本人健康成人における薬物動態」の項参照）も踏まえると、本薬がヒトの授・受胎能及び初期胚発生に影響を与える可能性は低いと考える。なお、本薬において授・受胎能及び初期胚発生に与える影響を評価した報告等がないことも踏まえ、妊娠可能な女性に本剤を使用する際には、適切に避妊を行うよう添付文書で注意喚起する予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

（2）光毒性について

機構は、本薬が光毒性を示す可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本薬の化学構造式は共役二重結合等、発色団となる共有結合的不飽和基を有しておらず、紫外・可視吸収領域において光吸収を示さないことが想定され、紫外吸収スペクトル測定においても明確な吸収極大は認められていない。また、本薬を経口投与した場合、腸管からの吸収はほとんど認められないことから、本薬が光毒性を有する可能性は極めて低いと考える。なお、本剤の安全性データベース（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日）において、皮膚及び皮下組織障害の重篤な有害事象として、紅斑及び発疹各 1 件が認められているが、光線過敏反応等の有害事象は報告されていないことから、本薬は光毒性を有する可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、新たな臨床薬理試験は実施されておらず、日本人健康成人及び外国人 HIV 感染症患者を対象に本薬を経口投与した際の吸収及び排泄に関する公表文献が参考資料として提出された。なお、参考資料として提出された公表文献は、2010 年 11 月時点で PubMed より「paromomycin AND absorption」をキーワードとして検索され、ヒトに本薬を経口投与したときの薬物動態成績が記載されている公表文献が提出された（参考 5.4.63 及び参考 5.4.64）。

（1）日本人健康成人における薬物動態（参考 5.4.63）

日本人健康成人 10 例を対象に、本薬 4g を空腹時単回経口投与した際の血清中及び尿中本薬

濃度が測定された³³⁾。その結果、投与 2 時間後に平均最高血清中濃度 1.48 μ g/mLに達し、12 時間後に定量下限値付近まで減少した。また、本薬の血清中濃度の消失半減期は 1.84 時間であった。本薬の尿中排泄は投与後 4 時間にわたり 50 μ g/mL以上を示し、投与 12 時間後までの平均累積尿中排泄率は 0.53%であった³⁴⁾。

(2) 外国人感染症患者における薬物動態 (参考 5.4.64)

クリプトスポリジウム症の外国人男性 HIV (human immunodeficiency virus) 感染患者 12 例を対象に、本薬 1 日平均 1.4g (範囲: 1~2g) を平均 17 週間 (範囲: 2~36 週間) 経口投与した際の、投与後平均 87 分 (範囲: 40~120 分) の血清中本薬濃度が測定された³⁵⁾。その結果、2 例で血清中本薬濃度 (0.6 μ g/mL及び 0.7 μ g/mL) が検出されたが、残る 10 例では定量下限値未満又は定量下限値付近であった³⁶⁾。

以上の公表文献より、申請者は、ヒトに本剤を経口投与した際の薬物動態について、ヒトに本剤 500mg (申請 1 回用量) を経口投与した際の血清中濃度は最高で 0.2 μ g/mL 程度と予想され、消化管からはほとんど吸収されないものと考察している。

<審査の概略>

(1) 腸管アメーバ症の患者における本薬の薬物動態について

機構は、本薬の薬物動態は日本人健康成人及び外国人 HIV 感染患者の公表文献に基づき説明されているが、腸管に潰瘍性病変等を有する腸管アメーバ症患者では、本薬の血中濃度が上昇する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

クリプトスポリジウム症の外国人 HIV 感染患者に対し、本薬を長期間投与したとき (「<提出された資料の概略> (2) 外国人感染症患者における薬物動態」の項参照)、10/12 例で定量下限値未満又は定量下限値付近であり、クリプトスポリジウム症等で認められる比較的軽度な腸管の損傷では、本薬の吸収率が高まる可能性は低いと考える。なお、腸病変を有する患者における本薬の血清中濃度は不明であるものの、本薬と同様に経口投与時の吸収率が低い³⁷⁾とされるネオマイシンを健康被験者 7 例及び潰瘍性大腸炎患者を含む消化性潰瘍患者 8 例に経口投与したとき、消化性潰瘍の有無によってネオマイシンの吸収率に差は認められなかったとの報告がある³⁸⁾。

機構は、本剤の腸管内滞留時間は下痢等により短縮される可能性もあることから、腸管アメーバ症患者に対し本剤を申請用法・用量 (1500mg を 1 日 3 回に分けて投与) で投与したとき、標的組織である腸管内で、本薬の有効性が十分期待できる腸管内本薬濃度が得られるのか、申

³³⁾ *Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌としたバイオアッセイにより測定された (定量下限値に関する記載はない)。

³⁴⁾ 岩城 進 他, *Jpn J Antibiot*, 34(7): 1078-1081, 1981.

³⁵⁾ *Enterobacter cloacae* P99 (CIP 79.28) を検定菌としたバイオアッセイにより測定された (定量下限値: 0.5 μ g/mL)。

³⁶⁾ Bissuel, F. et al, *J Infect Dis*, 170(3): 749-750, 1994.

³⁷⁾ 健康被験者において 3~6%とされている。

³⁸⁾ Breen, KJ et al, *Ann Intern Med*, 76(2): 211-218, 1972

請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

結腸手術前に本薬 1g を 1 日 4 回、2 日間（計 8g）経口投与し、結腸内本薬濃度を測定した³⁹⁾ とき、結腸内本薬濃度は 100µg/mL を超えていたとの報告があり⁴⁰⁾、殺アメーバ作用を有する本薬濃度 10µg/mL（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、（2）*in vitro* 抗アメーバ活性」の項参照）の 10 倍以上の本薬濃度が得られていることから、投与量及び投与間隔が異なるものの申請用法・用量である本剤 1500mg を 1 日 3 回分割投与することにより、有効性が期待できる腸管内本薬濃度が得られると考える。また、腸管アメーバ症の患者では、下痢等の症状が認められ、本剤の腸管内滞留時間が短縮する可能性が考えられる。本薬の腸管内滞留時間が有効性及び安全性へ及ぼす影響についての情報は得られていないものの、腸管アメーバ症患者に対する国内外の症例報告又は使用成績では、本剤 1500mg を 1 日 3 回投与により、良好な有効性が示されていることから（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）有効性について」の項参照）、下痢症状を呈する場合でも本薬の腸管内濃度は有効性が期待できる濃度を維持していると考えられる。

機構は、以下のとおり考える。

腸病変を有する患者において、類薬のネオマイシンでは消化管潰瘍の有無により吸収に大きな差異は認められておらず、クリプトスポリジウム症の外国人 HIV 感染患者でも多くは定量下限値未満又は定量下限値付近であったことから、これらの症例にて本薬の血清中濃度が上昇する可能性は低いとする申請者の見解は理解できるものと考えられる。また、腸管アメーバ症患者に本剤を申請用法・用量（1500mg を 1 日 3 回分割投与）で投与した場合の腸管内本薬濃度に関する情報は得られていないが、本剤を申請用法・用量（1500mg を 1 日 3 回に分けて投与）で投与した際の腸管内濃度が殺アメーバ作用を有する本薬濃度を上回ると考えられること、下痢等の症状により本剤の腸管内滞留時間が短縮される可能性は否定できないものの、腸管アメーバ症の患者に本薬 1500mg を 1 日 3 回分割投与したときの臨床的有效性が示されていること（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）有効性について」）も踏まえると、腸管アメーバ症患者において本剤が有効性を発揮するために必要な本薬濃度が標的組織である腸管内で一定時間維持されている可能性はあると考え、申請者の説明を了承した。

（2）食事の影響について

機構は、本剤の服用時期として、海外添付文書では食後投与が規定されているが、食事による本剤の腸管内滞留時間及び有効性及び安全性に及ぼす影響を説明した上で、本邦においても食後投与と規定する必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本薬の腸管内滞留時間に対する食事の影響について検討された報告はなく、本薬の腸管内滞留時間に対する食事の影響は明確になっていない。また、海外添付文書では、本剤の投与時期として「食後」が規定されているものの、本剤の承認時期が古く、食後投与が設定された経緯

³⁹⁾ 術中に便検体を用いて測定された。

⁴⁰⁾ Breyer, HG et al, *Aktuel Chir*, 13: 393-400, 1978

は不明であった。一方で、本邦における使用経験として提出されている熱帯病治療薬研究班における報告では投与時期について記載されていないものの、本剤の投与方法について熱帯病治療薬研究班に改めて確認したところ、海外添付文書における用法に基づき、本剤を1日3回食後に服用するよう患者に指導していることが確認できたことから、本邦における使用経験の報告症例では食後に投与されているものと考えられた。

以上より、本薬の腸管内滞留時間に対する食事の影響は明確にはなっていないものの、海外添付文書において食後投与が規定されており、本邦における使用経験の報告症例においても、食後に投与するよう指導されており、当該症例での有効性及び安全性は食後投与により得られた情報であると考えられたことから、本剤の用法として、食後投与と規定することに変更する。

機構は、以下のとおり考える。

本薬の腸管内滞留時間に対する食事の影響に関する報告は認められず、本剤経口投与時の薬物動態に対する食事の影響は明確になっていないと考えられるものの、海外添付文書では食後投与が規定されており、本邦における使用経験の報告症例においても海外添付文書を参考に食後に投与することが指示されており、本剤の有効性及び安全性に関する情報は食後投与により得られたものと考えられることを踏まえると、本剤の投与方法として「食後投与」とすることについては特段問題ないとする。

(3) 併用薬剤の影響について

機構は、本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある薬剤を併用投与したときに、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤は消化管でほとんど吸収されず、腸管内に滞留し作用する薬剤であることから、腸管運動に影響を及ぼす可能性のある薬剤が併用された場合には、本剤の薬物動態に影響を及ぼすと考えられ、併用薬剤として下痢症状で使用する止瀉薬及び腸管運動を促進する薬剤が考えられる。

本剤と止瀉薬の併用については、止瀉薬を投与することにより下痢が治まり、本剤の腸管内滞留時間が延長すると考えられることから、本剤と止瀉薬の併用による有効性及び安全性への影響は小さいと考えられる。また、本剤とメトクロプラミド等の腸管運動を促進する作用を有する薬剤を併用投与した場合、本薬の腸管内滞留時間が短縮される可能性は否定できないものの、下痢症状発現時と同様（「＜審査の概略＞（1）腸管アメーバ症の患者における本剤の薬物動態について」の項参照）、1日3回分割投与することによって、腸管内の本薬濃度は有効性が期待できる濃度以上に維持することは可能と考える。

以上より、本剤と腸管運動に影響を及ぼすと考えられる止瀉薬及び腸管運動を促進する薬剤の併用により、有効性及び安全性への影響は小さいと考える。

機構は、腸内細菌等により代謝されることにより活性を示す薬剤と本剤を併用投与することにより、併用薬剤の有効性が減弱する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

腸内細菌により代謝され活性を示す薬剤として、サラゾスルファピリジン及び経口避妊薬等が考えられ、サラゾスルファピリジンは、腸内細菌によりスルファピリジンと 5-アミノサリチル酸に代謝されるが、アンピシリン又はリファンピシンの前投与により、スルファピリジンの血漿中濃度－時間曲線下面積はサラゾスルファピリジン単独投与時と比較して低下すると報告されている^{41), 42)}。この機序として、抗生物質による腸内細菌活性の減弱又はスルファピリジンの代謝亢進が考えられるが、明確な機序は不明であり、アンピシリン、リファンピシン及びサラゾスルファピリジンのいずれの添付文書においてもこれらの薬剤の相互作用について注意喚起されていない。

また、経口避妊薬（エチニルエストラジオールとノルエチステロンの併用投与）は、テトラサイクリン系又はペニシリン系抗菌薬との併用投与により、エチニルエストラジオールの腸肝循環による再吸収が抑制され、血中濃度が低下することが報告されており⁴³⁾、妊娠した事例も報告されている⁴⁴⁾ことから、これらの薬剤では併用投与について注意喚起されているものの、本剤を含むアミノグリコシド系抗菌薬との併用による妊娠は報告されておらず、本薬の製販後安全性情報（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日）においても、避妊の失敗に関する報告は認められていない。

以上より、本剤と腸内細菌等により代謝されることで活性を示す薬剤を併用投与した場合においても、薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、現時点では特段の注意喚起は必要ないとする。

機構は、以下のとおり考える。

本剤と腸管運動に影響を及ぼす可能性のある薬剤との併用により、本剤の有効性に及ぼす影響が認められていないこと、本剤と腸内細菌により活性を示す薬剤との併用により、現時点では特に問題が生じていないことを踏まえると、現時点でこれらの薬剤との併用について注意喚起を行う必要性は低いと考えるが、本剤と他の薬剤との併用投与による有効性及び安全性に及ぼす影響については今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、国内外の各種成書、ガイドライン及び公表文献が参考資料として提出された。

（1）国内外の教科書等及びガイドラインにおける記載

国内外における教科書等の成書 8 種類及びガイドライン 4 編が参考資料として提出された。

⁴¹⁾ Houston, JB et al, *Br J Clin Pharmacol*, 14(3): 395-398, 1982.

⁴²⁾ Shaffer, JL et al, *Br J Clin Pharmacol*, 19(4): 526-528, 1985.

⁴³⁾ オーズ®M-21 錠（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール）添付文書

⁴⁴⁾ Back, DJ et al, *Br J Clin Pharmacol*, 25(5): 527-532, 1988.

表 国内及び海外の成書及びガイドライン

No.	出典	表題	巻	ページ	年
1	Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (Kliegman RM et al editors, Elsevier)	Chapter 278 Amebiasis	-	-	2007
2	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infection diseases 7th edition (Mandell GL et al editors, Churchill Livingstone)	Chapter 273 <i>Entamoeba</i> Species,	-	-	2009
3	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (Fauci AS et al editors, McGraw)	Chapter 202 Amebiasis and Infection with Free-Living Amebas	-	-	2008
4	Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases 8th edition (Strickland GT editor, WB Saunders Company)	Section A Intestinal and genital Infections,86 Amebiasis	-	-	2000
5	AHFS Drug Information (American Hospital Formulary Service)	・ Paromomycin Sulfate ・ Aminoglycosides General Statement	-	-	2011
6	Weekly Epidemiological Record (World Health Organization)	Amoebiasis	72	97-100	1997
7	Drugs used in parasitic diseases 2nd edition (World Health Organization)	WHO model prescribing information	-	-	1995
8	今日の治療指針 2010 年版 (山口徹ら総編集, 医学書院)	アメーバ症 amoebiasis	-	208	2010
9	新臨床内科学 第9版 (高久文磨ら監修, 医学書院)	第10章 感染症・寄生虫疾患、原虫性疾患 1. 赤痢アメーバ症	-	-	2009
10	治療薬マニュアル 2010 年版 (高久文磨ら監修, 医学書院)	重要処方、感染症、アメーバ赤痢	-	-	2010
11	寄生虫薬物治療の手引き-2010- 改訂第7.0版 (ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業、熱帯病治療薬研究班)	アメーバ症 amoebiasis	-	7-10	2010
12	性感染症 診断・治療ガイドライン 2008 (日本感染症学会誌)	赤痢アメーバ症	Suppl 1	109-119	2008

① Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (2007 年)

侵襲性赤痢アメーバ症に対して、ニトロイミダゾール系薬剤 [MNZ、チニダゾール等] による治療の後に、腸管内の感染に対して本薬による治療が推奨されている。*E. histolytica* の無症候性腸管感染症では本薬を投与すると記載されている。本薬の用法・用量として「成人・小児ともに、本剤 25～35mg/kg を 3 回に分割し、7 日間の経口投与」と記載されている。

② Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infection diseases 7th edition (2009 年)

侵襲性赤痢アメーバ症の治療は非侵襲性と異なり、非侵襲性赤痢アメーバ症に対しては本薬により治療できると記載されている。また、侵襲性赤痢アメーバ症に対してニトロイミダゾール系薬剤 (具体的には MNZ) で治療した後、腸管腔のシストが残存するため、本薬又は *diloxanide* を後治療として投与すると記載されている。本薬の用法・用量として「本薬 30mg/kg/日を 3 回に分割し、5～10 日間の経口投与」と記載されている。

③ Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (2008 年)

赤痢アメーバ症について、MNZ はアメーバシストを根絶することができないため、全ての赤痢アメーバの患者は、腸管内腔のシストに対する治療には *indoquinol* 又は本薬を経口投与すると記載されている。本薬の用法・用量として「本薬 500mg を 1 日 3 回、5～10 日間の経口投与」と記載されている。

④ **Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases 8th edition (2000 年)**

本薬は赤痢アメーバ症での無症候性シスト排泄者、軽度の症候性腸管アメーバ症又は侵襲性腸管アメーバ症に対する MNZ、チニダゾール等のいわゆる“tissue amebicide”による急性期治療後の根治治療等に使用すると記載されている。本薬の用法・用量として「成人：500～650mg を 1 日 3 回、10 日間投与、小児：30mg/kg/日を 3 回に分割し、10 日間投与」とされている。

⑤ **AHFS Drug Information (2011 年)**

本薬は赤痢アメーバ症での無症候性シスト排泄者及び非侵襲性腸管アメーバ症の治療に使用し、侵襲性赤痢アメーバ症に対して MNZ の治療後に本薬を経口投与すると記載されている。本薬の用法・用量として「成人・小児ともに 25～35mg/kg/日を 3 回に分割し、5～10 日間（通常 7 日間）投与」とされている。

⑥ **WHO による Weekly Epidemiological Record (1997 年)**

2 種類の抗赤痢アメーバ剤が推奨されており、組織病変用の抗アメーバ剤（例：5-ニトロイミダゾール等）、腸管アメーバ症用の抗アメーバ剤（例：diloxanide 及び本薬）に大別されると記載されている。侵襲性赤痢アメーバ症に対して、ニトロイミダゾール系薬剤による治療の後に、腸管腔内の殺管腔アメーバ剤（本薬及び diloxanide 等）による治療を受けるべきと記載されている。本薬の用法・用量については記載されていない。

⑦ **WHO による Drugs used in parasitic diseases 2nd edition (1995 年)**

侵襲性赤痢アメーバ症に対する治療として、全身的な抗アメーバ剤による治療に続いて、腸管内のアメーバを駆除する抗アメーバ剤による治療を受けるべきであると記載されている。本薬の用法・用量については記載されていない。

⑧ **今日の治療指針 2010 年版**

赤痢アメーバ症の治療薬は、組織へ侵入した虫体に有効な薬剤（MNZ 等）と、腸管腔内の虫体に有効で嚢子の排泄を止め、再感染の予防に効果のある薬剤（本薬等）とに大別され、目的に応じて使い分けると記載されている。無症候性嚢子キャリアでは、検出虫体が *E. histolytica* である場合は、本薬での治療対象となり、再感染を繰り返す場合には、MNZ 投与後に追加又は併用されると記載されている。本薬の用法・用量としては「本薬 6 錠、分 3、10 日間投与」とされている。

⑨ **新臨床内科学 第 9 版 (2009 年)**

腸管アメーバ症において、軽症のアメーバ性大腸炎では、一般に MNZ の投与開始とともに消化器症状は速やかに改善されるが、免疫不全患者、免疫抑制療法・抗癌療法を受けている患者で日和見感染を起こした場合は予後不良例もあると記載されている。感染源となる嚢子保有者には本薬の経口投与を行うと記載されている。本薬の用法・用量として「1.5g、分 3、10 日間の経口投与」とされている。

⑩ 治療薬マニュアル 2010 年版

アメーバ赤痢について、無症状型とは便に赤痢アメーバが証明されるが、無症状であるキャリアの状態であり、本薬を投与すると記載されている。また、腸管型とは下痢、血便、腹痛及び発熱を伴う腸管侵入型であり、MNZ を投与するが、欧米では本薬の使用を推奨していると記載されている。本薬の用法・用量として「1500mg/日、分 3、10 日間投与」とされている。

⑪ 寄生虫薬物治療の手引き-2010- 改訂第 7.0 版

抗アメーバ剤は、肝膿瘍や大腸炎等の組織病変に用いる薬剤と糞便中への虫体排出を止める薬剤に大別される。前者には、MNZ、チニダゾール及び ornidazole 等のニトロイミダゾール系薬剤の他、dehydroemetine 及び chloroquine 等がある。後者（luminal agent）としては、本薬、diiodoquinol 及び diloxanide が挙げられる。*E. histolytica* による無症候感染又は MNZ 治療に応答しない *E. histolytica* の感染においては、luminal agent を使用する。服薬完了後、*E. histolytica* に特異的な便検査で陰性化を確認すると記載されている。本薬の用法・用量として「本薬は虫体排出を止める目的で使用する。本薬 1500mg、分 3、10 日間投与」とされている。

⑫ 性感染症診断・治療ガイドライン 2008

赤痢アメーバ症では、シストキャリアに対して、本薬を使用する。アメーバ赤痢（症候性アメーバ症）に対して、MNZ は著効であるが、臨床症状消失後も糞便中にシストが残存する症例があり、再発の原因となるため、臨床的治癒後も、糞便の定期的追跡調査が必要である。このため、MNZ 等の殺組織内アメーバ剤投与後に、腸管腔に残存するシストに対して本薬を追加投与すると記載されている。

(2) 国内外の公表文献等における記載

1) 海外における無作為化試験及び非対照試験等の公表文献

文献調査は、MEDLINE（1946 年以降）を用いて、2011 年 8 月 16 日時点で公表文献の検索⁴⁵⁾が行われ、11 報が抽出された。そのうち、重複が判明している公表文献及び Letter を除き、無作為化比較試験及び二重盲検比較試験 2 報（それぞれ公表文献 No.1 及び 2）並びに非対照試験等 6 報（公表文献 No.3～8）が腸管アメーバ症に対する本剤の有効性及び安全性に関する参考資料として提出された。また、ドイツで 20()年()月に追加提出された海外公表文献 17 報（公表文献 No.9～25）についても参考資料として提出され、その内訳は、無作為化比較試験（公表文献 No.9）及び比較試験（公表文献 No.11）並びに非対照試験（公表文献 No.10、12～25）であった。

⁴⁵⁾ <検索式>

MEDLINE : "(PAROMOMYCIN adj SULFATE) or PAROMOMYCIN)) AND ((intestinal Entamoeba histolytica) or (intestinal adj amebiasis)) AND LG=EN"

表 海外における無作為化比較試験及び非対照試験等の公表文献

No.	標題	出典
1	Treatment of asymptomatic intestinal <i>Entamoeba histolytica</i> infection.	Blessmann J et al, <i>N Engl J Med</i> , 347 (17): 1384, 2002
2	Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis; a short course of therapy.	Simon M et al, <i>Am J Gastroenterol</i> , 48(6): 504-511, 1967
3	Treatment of children with intestinal amebiasis due to <i>Entamoeba histolytica</i> with a single dose of paromomycin (Humatin®).	Chavarria AP et al, <i>Mil Med</i> , 131(4): 379-383, 1966
4	A single dose of paromomycin (Humatin®) against intestinal amebiasis.	Chavarria AP et al, <i>Mil Med</i> , 129: 947-951, 1964
5	Treatment of intestinal amebiasis with paromomycin.	Villamil CF et al, <i>Am J Dig Dis</i> , 9(6): 426-428, 1964
6	Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis.	Sheikh AE, <i>Antibiotic Med Clin Ther</i> , 7(11): 681-684, 1960
7	Paromomycin (Humatin) in the treatment of intestinal amebiasis: a preliminary dose-range study.	Carter CH, <i>Antibiotic Med Clin Ther</i> , 6(10): 586-588, 1959
8	Treatment of intestinal amebiasis with paromomycin (Humatin).	Lopez EF et al, <i>Antibiotic Med Clin Ther</i> , 6(10): 584-585, 1959
9	Comparative study of aminosidine, etophamide and nimorazole, alone or in combination, in the treatment of intestinal amoebiasis in Kenya.	Pamba HO et al, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 39(4): 353-357, 1990
10	Clinical trials with dehydroemetine and paromomycin (Humatin) in acute amoebic dysentery in children.	Achar ST et al, <i>J Indian Med. Assoc</i> , 49(8):370-372, 1967
11	The treatment of amoebiasis: a field study of various methods.	Forsyth DM, <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> , 56: 400-403, 1962
12	Paromomycin therapy of endemic amebiasis in homosexual men.	Sullam PM, <i>Sex Transm Dis</i> , 13(3): 151-155, 1986
13	Intestinal amoebiasis treated with a single dose of Paromomycin (Humatin).	Jayaram BM, <i>Antiseptic</i> , 64(6): 419-421, 1967
14	A single dose treatment for intestinal amebiasis with Paromomycin.	Beck W. <i>Acta Med Costarric</i> , 8(3): 221-223, 1965
15	Effects of paromomycin sulfate in man against <i>Entamoeba histolytica</i> and other intestinal protozoa.	Carter CH, <i>Am J Trop Med Hyg</i> , 11: 448-451, 1962
16	Treatment of chronic intestinal amebiasis with paromomycin sulfate (Humatin).	Oyarce R et al, <i>Bol Chil Parasitol</i> , 17: 34-36, 1962
17	Accion terapeutica de la Paromomicina sobre <i>Entamoeba histolytica</i> , otros protozoarios y bacterias patogenas del intestino.	Pena-Chavarria A, et al, <i>Rev Biol Trop</i> , 10(1): 19-27, 1962
18	Paromomycin in the treatment of amoebiasis in Nyasaland.	Wagner ED et al, <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> , 55: 428-430, 1961
19	Humatin in intestinal amoebiasis.	Bell S et al, <i>Am J Trop Med Hyg</i> , 9: 155-158, 1960
20	The treatment of amebiasis with paromomycin (Humatin).	Dooner HP et al, <i>Antibiotic Med Clin Ther</i> , 7: 486-489, 1960
21	The treatment of amebic dysentery with paromomycin (Humatin). A preliminary report.	Moffett HF et al, <i>Antibiotic Med Clin Ther</i> , 7: 569-570, 1960
22	Paromomycin in the treatment of amebiasis in Ethiopia.	Wagner ED, <i>Antibiotic Med Clin Ther</i> , 7: 613-617, 1960
23	The treatment of amebic dysentery with paromomycin; a preliminary report.	Shafei AZ, <i>Antibiotic Med Clin Ther</i> , 6(5): 275-278, 1959
24	Oral and intestinal Candida colonization in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation.	Zollner-Schwetz I et al, <i>J Infect Dis</i> , 198(1): 150-153, 2008
25	Cross-reactions with 4 aminoglycoside antibiotics at various concentrations.	Rudzki E et al, <i>Contact Dermatitis</i> , 35(1): 62, 1996

2) 国内における症例報告等の公表文献

国内における使用経験として、現「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班（熱帯病治療薬研究班）により報告されている 2004 年以降の報告 5 報（公表文献No.26～30）及びが参考資料として提出された。また、文献調査は、医中誌Web（1983 年以降）及びJAPIC iyakuSearch（1983 年以降）を用いて、2011 年 8 月 16 日の時点で公表文献の検索⁴⁶⁾が行われ、それぞれ 16 報及び 31 報が抽出された。そのうち、重複する文献、総説・解説等を除き、*E. histolytica*による腸管アメーバ症に対して本薬を投与した症例報告として、国内公表文献 8 報（公表文献No.31～38）が有効性及び安全性の参

⁴⁶⁾ <検索式>

医中誌 Web : ((Paromomycin/TH or パロモマイシン/AL) or (Paromomycin/TH or paromomycin/AL)) and ((赤痢/TH or 赤痢/AL) or (Amoeba/TH or アメーバ/AL) or (腸管アメーバ/AL))
JAPIC iyakuSearch : (パロモマイシン+paromomycin)*(赤痢+アメーバ+腸管アメーバ)

考資料として提出された。

表 国内における症例報告等の公表文献

No.	標題	出典
26	パロモマイシンの3年間の使用状況、副作用、治療効果について	岡 慎一ら, 厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」第4分野 課題番号: KH42074 総括分担研究者報告書
27	パロモマイシンの使用状況、副作用、治療効果について	岡 慎一ら, 第4分野 課題番号 KH42074 H18年度分担研究者報告書
28	パロモマイシンの使用状況、副作用、治療効果について	岡 慎一ら, 厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」第4分野 課題番号: KH42075 H17年度分担研究者報告書
29	エイズに合併する原虫症の薬物治療 ～抗アメーバ嚢子薬、ジロキサニドとパロモマイシンの使用状況について～	岡 慎一ら, 厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」第4分野 課題番号: KH42075 H16年度分担研究者報告書
30	—	三浦 聡之ら, 厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」A分野 課題番号 KHA2031 総合研究報告書
31	当院におけるアメーバ性腸炎に対するパロモマイシン使用例の検討.	柳澤 如樹ら, <i>Clinical Parasitology</i> , 19(1): 33-35, 2008
32	アメーバ性大腸炎・肝膿瘍の1例.	矢田 智之ら, <i>臨床消化器内科</i> , 24(8): 1175-1179, 2009
33	Group G <i>Streptococcal</i> bacteremia and vertebral osteomyelitis in a homosexual man with amebic colitis.	Ishioka H et al, <i>Intern Med</i> , 47(4): 317-320, 2008
34	症例 穿孔をきたした劇症型アメーバ性大腸炎の1例	速水 克ら, <i>日本臨床外科学会雑誌</i> , 70(8): 2408-2415, 2009
35	腹会陰式直腸切断術を要したHIV陽性男性の劇症型アメーバ腸炎の1例	鈴村 潔ら, <i>日本腹部救急医学会雑誌</i> , 28(1): 109-112, 2008
36	ランブル鞭毛虫症（ジアルジア症）を合併したアメーバ性大腸炎の1例	田川 雅子ら, <i>日本大腸肛門病学会雑誌</i> , 62(9): 725, 2009
37	急速に進行するアメーバ性直腸炎を合併したHIV初感染の1例	山本 景三ら, <i>日本感染症学会雑誌</i> , 82(3): 241-242, 2008
38	劇症型アメーバ赤痢腸炎にて大腸全摘、小腸亜全摘後にHAARTを導入したHIV感染患者の経験	小谷 岳春ら, <i>日本エイズ学会誌</i> , 8(4): 449, 2006

3) 国内外の総説、メタ・アナリシス等の報告

文献調査は、MEDLINE（1949年以降）及び医中誌Web（1983年以降）を用いて、2011年8月16日時点で公表文献の検索⁴⁷⁾が行われ、17報（MEDLINE：10報、医中誌Web：7報）が抽出された。そのうち、赤痢アメーバ及び腸管アメーバ症に対する本薬投与による有効性及び安全性について総括されたPeer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等の報告5報（公表文献No.39～43）が参考資料として提出された。

表 国内外における総説、メタ・アナリシス等の報告

No.	標題	出典
39	Paromomycin as a therapeutic substance for intestinal amebiasis and bacterial enteritis.	Courtney KO et al, <i>Antibiot Annu</i> , 7: 304-309, 1959
40	Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis.	Gonzales ML et al, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , (2): CD006085, 2009
41	五類感染症（全数把握）赤痢アメーバ症	小林 正規ら, <i>日本臨床</i> , 65(Suppl 3): 282-286, 2007
42	赤痢アメーバ症	春木 宏介, <i>化学療法の領域</i> , 24(9): 1321-1326, 2008
43	赤痢アメーバ症	源河 いくみ, <i>日本化学療法学会雑誌</i> , 54(5): 435-439, 2006

⁴⁷⁾ <検索式>

MEDLINE : "((PAROMOMYCIN ADJ SULFATE OR PAROMOMYCIN) AND (intestinal ADJ amebiasis)) AND LG=EN"
 医中誌 Web : (Paromomycin/TH or パロモマイシン/AL) AND (赤痢アメーバ/TH or 赤痢アメーバ/AL)

<審査の概略>

(1) 有効性及び安全性における臨床データパッケージについて

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージの構成について、以下のとおり説明している。

本剤は、本邦で 1960 年代に承認されていた薬剤であり、本申請で利用できるデータは限られていること、本剤は可能な限り早急に開発を進める必要がある薬剤であることを踏まえ、新たな臨床試験を実施することなく、国内外の既存の成書、ガイドライン及び公表文献、熱帯病治療薬研究班が纏めた国内使用経験報告等を利用し、日本人に対する有効性及び安全性を説明することを第一に臨床データパッケージを構築した。

機構は、臨床データパッケージについて、以下のとおり考える。

本来であれば、本邦において腸管アメーバ症患者を対象とした臨床試験を実施し、日本人における本剤の有効性及び安全性を確認すべきと考える。しかしながら、国内における赤痢アメーバ症患者は限られていること⁵⁾、海外では腸管アメーバ症に対して本剤が承認されており、50 年以上の使用実績があること、本剤は過去に本邦で承認されており、日本人患者における本剤が使用された報告があることを踏まえると、国内外の成書、ガイドライン及び関連する公表文献等に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(2) 有効性について

申請者は、腸管アメーバ症に対する本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

国内外の公表文献を基に、本薬の腸管アメーバ症に対する有効性を考察した結果は、下表のとおりである。なお、海外の公表文献における腸管アメーバ症の患者背景は、外来を中心とした症例に基づくものであり、これらの患者背景は、本邦における患者背景⁴⁸⁾と同様のものと考ええる。また、公表文献の多くは 1960 年代であり、1960 年代⁴⁹⁾と現在⁵⁰⁾の *E. histolytica* の検査方法を比較したところ、現在は抗アメーバ抗体を検出する血清学的検査及び *E. histolytica* と *Entamoeba dispar* との鑑別診断を行うための PCR 法が診断に応用可能となった点が異なるものの、対象患者の赤痢アメーバ症の臨床的特徴の把握、糞便の顕微鏡的検査（直接塗抹法、濃縮法）及び大腸の内視鏡的検査については、現在でも 1960 年代とほぼ同様であり、現在も多くの患者で主として糞便の顕微鏡的検査及び大腸の内視鏡検査が実施されていると考える。

⁴⁸⁾ 先進国で感染率の高い集団には、男性同性愛者、発展途上国からの帰国者、知的障害者施設収容者等が含まれ、男性同性愛者間に流行する赤痢アメーバ症は性感染症であることが多く、他の性感染症（梅毒、HIV 感染症、B 型肝炎、性器ヘルペス等）を合併していることが少なくないとされている〔国立感染症研究所 感染症情報センター（http://idsc.nih.gov/jp/idwr/kansen/k02_g2/k02_30/k02_30.html）〕。

⁴⁹⁾ Chavarria AP et al, *Mil Med*, 129:947-951, 1964、Forsyth DM, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 56:400-403, 1962、Jayaram BM, *Antiseptic*, 64(6):419-21, 1967、Beck W, *Acta Med Costarric*, 8(3):221-223, 1965、Carter CH et al, *Am J Trop Med Hyg*, 11:448-451, 1962、Wagner ED et al, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 55:428-430, 1961

⁵⁰⁾ 石井 明他編集, 標準医動物学 第 2 版、木村 幹男, 寄生虫薬物治療の手引き-2010- 改訂第 7.0 版, 7-10:2010、日本性感染症学会編, 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008, 日本性感染症学会誌, 19(Suppl 1):109-119, 2008、Blessmann J et al, *N Engl J Med*, 347(17):1384, 2002、柳澤 如樹他, *Clinical Parasitology*, 19(1):33-5, 2008、速水 克他, 日本臨床外科学会雑誌, 70(8):2408-2415, 2009、鈴木 潔他, 日本腹部救急医学会雑誌, 28(1):109-112, 2008、源河 いくみ, 日本化学療法学会雑誌, 54(5):435-439, 2006

表 腸管アメーバ症の診断方法、本薬の用法・用量及び有効性

No.	試験 デザイン	診断方法		用法・用量	有効性 (寄生虫学的治癒率)
		赤痢 症状	顕微鏡的 便検査		
海外公表文献					
1	無作為化比較 試験	無	陽性	本薬 500mg 1 日 3 回、10 日間	本薬：85% (29/34 例) (P=0.003) Diloxanide：51% (19/37 例)
2	二重盲検比較 試験	記 載 なし	陽性	本薬 A-D 群：本薬 1.75g/日、1 日 4 回、2～5 日間 本薬 F 群：本薬 4g/日、1 日 4 回、 1 日間 テトラサイクリン群：250mg、1 日 4 回、10 日間	本薬 (A-D 群)：100% (18/18 例) 本薬 (F 群)：72.7% (8/11 例) テトラサイクリン：0% (0/7 例)
4	非対照試験	有	陽性	成人：本薬 4g/日、単回 小児：50mg/kg/日、単回	成人：92.1% (35/38 例) 小児：60.0% (15/25 例)
5	使用経験	有	陽性	本薬 250mg、1 日 4 回、12 日間	97.1% (34/35 例)
6	非対照試験	有	陽性	本薬 25mg/kg/日、5 日間	急性腸管アメーバ症患者群：95.2% (59/62 例) ^{a)} 慢性腸管アメーバ症患者群：21.5% (6/28 例)
8	非対照試験	有	陽性	成人：本薬 4mg/kg/日又は 20mg/kg/日、1 日 2～3 回、5 日間 小児：15～25mg/kg/日、1 日 3 回、 4 日間	成人 4mg/kg/日投与患者群：100% (10/10 例) シスト消失 成人 20mg/kg/日投与患者群：100% (10/10 例) シスト消失 小児：100% (11/11 例) trophozoite 陰性
9	無作為化比較 試験	有	陽性	本薬：成人；500mg、1 日 2 回、 小児；15mg/kg/日、1 日 2 回、各 5 日間 対照薬： エトファミド：成人；600mg 1 日 2 回、小児；15mg/kg 1 日 2 回、 ニモラゾール：成人；1g 1 日 2 回、小児；20mg/kg 1 日 2 回、各 5 日間	患者全体 (成人+小児)：本薬単剤治療群：99% (99/100 例) 各対照薬単剤治療群：いずれも 98% (100/102 例及び 98/100 例) 本薬+対照薬併用群：23.5% (4/17 例) ～100% (49/49 例)
11	比較試験	有	陽性	本薬：30mg/kg/日、5 日又は 10 日間 (1 日投与回数は不明) E 群：エメチンヨウ化ビスマス 0.2g、毎夕、12 日間、B 群：ピア ラミコール塩酸塩 0.5g、1 日 3 回、 5 日間、D 群：ジフロキサニドフ ロエート 20mg/kg/日、10 日間*	本薬群：84% (21/25 例) ～94% (47/50 例) ^{b)} E 群：76% (19/25 例) ^{b)} 、B 群：62% (31/50 例) ～85% (17/20 例) ^{c)} 、D 群：80% (20/25 例) ^{c)}
12	非対照試験	有 +無	陽性	本薬 25～35mg/kg/日、1 日 3 回、 7 日間	赤痢症状有り+無し of 全患者：92% (78/85 例) 赤痢症状有りの患者群：90.0% (54/60 例) 赤痢症状無し of 患者群：96.0% (24/25 例)
13	非対照試験	有	陽性	本薬 125mg/kg、単回	急性腸管アメーバ症：94.2%、慢性腸管アメーバ症：89.9% (例数不明)
14	非対照試験	有	陽性	体重 60kg 以上で 4g、60kg 未満 で 75mg/kg、単回	87.8% (29/33 例)
15	非対照試験	有	陽性	本薬平均 15mg/kg/日、分 3、5 日 間	93.8% (30/32 例) ^{b)}
16	非対照試験	有	陽性	本薬 25mg/kg/日、分 4、7 日間	87.5% (21/24 例)
17	非対照試験	有	陽性	本薬 50mg/kg/日、1 日 3 回、5、8 又は 10 日間*	5 日間投与：92% (46/50 例)、8 日間投与：96% (24/25 例)、10 日間投与：100% (25/25 例)
18	非対照試験	有	陽性	本薬 4.7～25mg/kg/日、分 3、3 又は 5 日間	98% (53/54 例) ^{c)} → 83.3% (45/54 例) ^{b), c)}
19	非対照試験	有	陽性	本薬 30mg/kg/日、分割投与、10 日間	95.0% (19/20 例) 未追跡調査：1 例、1 年後、再発を認め なかった
20	非対照試験	有	陽性	本薬 1250mg/日、5 日間*	100% (32/32 例) ^{d)}
21	非対照試験	有	陽性	本薬 500mg 1 日 3 回、5 日間	90% (36/40 例)
22	非対照試験	有	陽性	本薬 3.75～30mg/kg/日、分 3、2、 3 又は 5 日間	95.8% (92/96 例)
23	非対照試験	有	陽性	本薬平均 10mg/kg/日、14 日間*、 又は 20mg/kg/日、7 日間*	本薬 10mg/kg/日、14 日間投与群：60% (6/10 例) ^{b)} 本薬 20mg/kg/日、7 日間投与群：70% (7/10 例) ^{b)}

No.	試験 デザイン	診断方法		用法・用量	有効性 (寄生虫学的治癒率)
		赤痢 症状	顕微鏡的 便検査		
国内公表文献					
26	-	-	有	本薬 1500mg/日、分 3**	著効/有効：無効：不明：73.9% (34/46 例)：2.2% (1/46 例)：23.9% (11/46 例)
27	-	-	有	本薬 1500mg/日、分 3**	著効/有効：無効：不明：73.9% (17/23 例)：4.3% (1/23 例)：21.7% (5/23 例)
28	-	-	有	本薬 1500mg/日、分 3**	著効/有効：不明：73.9% (17/23 例)：26.1% (6/23 例)
29	-	-	有	本薬 1500mg/日、分 3、9 日間	有効以上：調査中：80.0% (4/5 例)：20.0% (1/5 例)
31	-		有	-	便検査（シスト消失）：82.1% (23/28 例) 便検査未施行：17.9% (5/28 例)
32	-		有	本薬 1500mg/日***	全身状態は改善し、退院
33	-		有	本薬 500mg、1 日 3 回、10 日間	—
34	-		有	本薬 1500mg/日***	便検査でシスト陰性 100% (1/1 例)
35	-		有	-	軽快退院
36	-		有	本薬 500mg、1 日 3 回	自覚症状改善
37	-	-	有	本薬の用量不明、10 日間	—

国内公表文献のうち No.33 以外は MNZ が前治療として利用されていた。

a) 59 例中 5 例は、再治療により寄生虫学的治癒が認められた。

b) 再発例を除いた数を有効例とされている。

c) 治療継続例、治療失敗例を除いた数が有効例とされている。

d) 症状改善例が有効例とされている。

*：1 日投与回数は不明、**：投与期間は不明、-：本剤の用法・用量は不明

無症候性の腸管アメーバ症患者を対象とした無作為化比較試験（公表文献 No.1）において、本薬 500mg 1 日 3 回、10 日間経口投与した際の治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は 85% (29/34 例) であり、対照薬とされた Diloxanide⁵¹⁾（500mg 1 日 3 回、10 日間経口投与）の治癒率 51% (19/37 例) と比較して有意に優れていた ($p=0.003$)。また、腸管アメーバ症患者を対象とした比較試験及び非対照試験（公表文献 No.11、12、16 及び 18～21）において、本薬 25～35mg/kg/日を 5～10 日間経口投与した際の治癒率は 84% 以上であった。以上より、本薬は腸管アメーバ症に対し、*E. histolytica* の原虫（シストを含む）を駆除できるという観点から有用であると考えられた。なお、国内の使用経験（公表文献 No.26～29）又は症例報告（公表文献 No.31～37）における患者背景は、肝膿瘍、腸炎又は HIV 感染症等を合併しており、このような病型が進展した症状を呈する患者に対しても、MNZ 後の治療として本薬 1500mg/日を 1 日 3 回に分けて投与することにより、本薬は良好な著効/有効率（73.9%）を示しており（公表文献 No.26～29）、他の国内症例報告においても本薬 1500mg/日を 1 日 3 回分割投与した際の臨床的な有効性が示されている（公表文献 No.31～37）。さらに、本邦における本薬の使用経験について纏めた最新の報告²⁴⁾では、2004～2011 年に本剤（主に 1500mg/日、9～10 日間）が投与された 145 例について報告しており、そのうち無症状又は軽症のシスト排泄者で、*E. histolytica* による感染と判定された 12 例全例で治療後にシスト陰性化が認められている。

機構は以下のとおり考える。

本薬投与による有効性に関する公表文献について、海外公表文献では本薬投与前の MNZ 投与の有無について明確になっておらず、対象患者の病態や本薬の用法・用量が判明していない報告も散見されるが、無症候性腸管アメーバ症患者を対象に本薬 500mg を 1 日 3 回 10 日間投与した海外臨床研究報告（公表文献 No.1）において、対照薬（Diloxanide）と比較して有意に高

⁵¹⁾ 本邦及び欧米では承認されていないが、殺管腔アメーバ剤（luminal amebicide）として東南アジア諸国で使用されている薬剤。

い *E. histolytica* 陰性率が認められていること、本薬は *E. histolytica* の原虫（シストを含む）駆除のために使用されている実態が国内外で認められ、腸管アメーバ症に対して一定の有効性が認められていること、本邦における最新の報告²⁴⁾では、無症状又は軽症のシスト排泄者に本剤を投与したとき、全例でシスト陰性化が認められたこと、本剤を申請用法・用量（1500mg を 1 日 3 回に分割投与）にて投与した際の腸管内濃度は、殺アメーバ作用を示す濃度を上回る可能性が考えられること（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）腸管アメーバ症の患者における本薬の薬物動態について」の項参照）も踏まえると、腸管アメーバ症に対する *E. histolytica* の駆除に対する本剤の有効性は期待できるものと判断した。なお、日本人腸管アメーバ症における本剤の使用経験が限られていることから、今後も引き続き、本剤投与時の有効性について、MNZ の前治療の有無等の患者背景も含めて情報収集する必要があると考える。また、本剤は腸管内の *E. histolytica* の原虫（シストを含む）の駆除を目的に使用され、駆除されない場合には赤痢アメーバ症の症状進展や、他者への感染源にもなり得ることから、本剤による治療終了後には、糞便の顕微鏡的検査等により *E. histolytica* が陰性化していることを確認するよう臨床現場に対して情報提供を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(3) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

海外の成書において、本薬の副作用は下痢、悪心、嘔吐及び食欲減退等の胃腸障害とされ（成書及びガイドライン No.1～5）、まれに発疹、頭痛、めまい、好酸球増加及び血尿が発現し、低コレステロール作用、吸収不良、キシロース及びしょ糖の吸収不良、脂肪代謝異常並びに胆汁酸塩の低下による脂肪便も生じるとされている（成書及びガイドライン No.5）。

海外公表文献で報告されている本薬の副作用は、下痢が最も多く（公表文献 No.2、4、6、11～13、16、18～20、22）、発現率が高いものでは「軽度の下痢」が 67%（56/83 例）に認められているが（公表文献 No.12）、報告された下痢の多くは軽度又は臨床的に重要な事象ではないと評価されていた。その他の胃腸障害としては悪心、嘔吐、胸やけ、腹部仙痛、鼓腸、胃部不快感、腹部不快感、腹痛及び肛門そう痒症が報告され（公表文献 No.2、4、5、6、11、13、16、20、22 及び 23）、その他の事象としてめまい、頭痛、そう痒症、蕁麻疹及び不眠症が報告されている（公表文献 No.2）。

本邦における使用経験として、熱帯病治療薬研究班による 2004～2006 年の報告（公表文献 No.12）において、本剤投与により認められた副作用は、下痢 15.2%（7/46 例）、嘔気、薬疹、鼓腸及び肝機能検査値異常各 2.2%（1/46 例）であった。これら副作用のうち、投与中止に至った症例は 6.5%（3/46 例）であり、その内訳は下痢、薬疹及び肝機能異常各 1 例であった。また、国内公表文献では、柳沢らの報告（公表文献 No.31）において、下痢 25.0%（7/28 例）、軟便 14.3%（4/28 例）の副作用が報告され、下痢症状を呈した 10.7%（3/28 例）は自己判断で本薬投与を中断したとされている。

国内外の Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等における報告（公表文献 No.39）

では、治療開始 2 又は 3 日目の排便回数の増加が副作用として報告されているが、ほとんどが軟便であったとされており、その他に悪心及びめまいが各 1/432 例に認められたが、消失したとされている。さらに、本邦における本剤の使用経験について纏めた最新の報告²⁴⁾においても軟便～下痢が 11.7% (17/145 例) に認められ、その他に悪心 2/145 例、食欲不振、腹部膨満感、排ガス増加、胸やけ、血便（偽膜性腸炎）、頭痛、眠気、皮疹及び肝機能障害各 1/145 例報告されており、そのうち下痢 4 例、血便（偽膜性腸炎）、肝機能障害及び皮疹各 1 例で副作用により投与を中止した。

なお、本剤の市販後安全性データベース（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日）において、本剤の有害事象は 104 例 176 件が報告されており、主な事象は下痢 15 件、腹痛（上腹部痛を含む）13 件及び悪心 11 件等であった。また、重篤な有害事象は 36 例 47 件であり、死亡 7 件及び肺炎 3 件等であった。

機構は、以下のとおり考える。

海外の成書及びガイドライン、国内外の公表文献、本邦の使用経験に関する報告並びに海外市販後安全性情報において、本薬投与により認められる主な有害事象は下痢、悪心及び嘔吐等の胃腸障害であり、報告例数は限られているものの、本邦における本剤投与時の有害事象の種類及び発現率は、海外の公表文献等で認められている有害事象の種類及び発現率と同様の傾向であり、現時点で得られている情報から特段の懸念となるような事象は認められていないと考える。ただし、日本人腸管アメーバ症における本剤の使用経験が限られていることから、今後引き続き、本剤投与時の安全性について情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(4) 本剤の投与が禁忌となる患者について

機構は、添付文書において禁忌と設定された事項の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。申請者は以下のとおり説明した。

本剤の禁忌について、ドイツの添付文書、企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）及び国内で過去に販売されていた錠剤（販売名：アミノサイジン）の添付文書を確認し、禁忌とされた根拠については不明であるものの、データに限りがあるという本剤の状況も踏まえ、ドイツの添付文書及び CCDS のいずれかで禁忌とされた事項は国内の添付文書でも記載するという考えのもと、① 便秘、イレウス又は消化管潰瘍等の腸病変のある患者、② 腎機能不全のある患者、③ 前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者、④ 重症筋無力症の患者、⑤ 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者、⑥ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦、⑦ 本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質及びバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者を申請時には禁忌として設定した。

しかしながら、当該禁忌事項を付すことにより実際の臨床現場において本剤による治療の機会が与えられない患者が多数となることが考えられること、本剤が腸管アメーバ症の適応を有する唯一の薬剤であり、本剤は消化管からほとんど吸収されない特徴を有することも考慮し、

本剤の禁忌について再度検討を行った。その結果、以下の事項については、禁忌と設定するのではなく慎重投与として設定することが適切と考える。

① 便秘又は消化管潰瘍等の腸病変のある患者

- ・ 便秘は腸管アメーバ症で認められる症状の 1 つであり、消化管潰瘍等の腸病変のある患者については、本剤の吸収が増加する可能性は否定できないが、クリプトスポリジウム症の外国人 HIV 感染患者では、本薬の吸収はほとんど認められていないこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 腸管アメーバ症の患者における本薬の薬物動態について」の項参照)
- ・ 本薬の治療対象となった腸管アメーバ性大腸炎等の患者で、潰瘍性病変を認める症例が存在したが、本薬が有効かつ安全に使用されていること（公表文献 5、32、34、35 及び 37）、

② 腎機能不全のある患者

- ・ 本剤が吸収された場合には、排泄が遅延する可能性は否定できないものの、本剤はほとんど吸収されないことから、腎機能不全があっても本薬の血中濃度が高まる可能性は低いと考えられること

③前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者及び④ 重症筋無力症の患者

- ・ アミノグリコシド系薬の一般的な特性として注意を要する副作用であるが、これらの患者に本剤を投与した際、安全性上の懸念が生じた報告は認められなかったこと
- ・ 本剤の海外市販後安全性データ（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日）において、耳および迷路障害、筋骨格系および結合組織障害、神経系障害に関する報告は難聴 4 件、耳鳴及び頭痛各 3 件、浮動性めまい及び乗り物酔い各 2 件等が認められているが、重篤な事象は難聴 2 件及び回転性めまい 1 件のみであり、ほとんど非重篤であったこと

⑤ 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

- ・ 腸管アメーバ症の症状として腹痛、下痢又は食欲不振を有していることがあること

⑥ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦

- ・ 本剤は腸管からほとんど吸収されない特性を有することから、本剤がこれらの患者に投与された場合においても、胎児毒性又は催奇形性の安全性上のリスクや乳汁中への移行の可能性は大きなものではないと考えられること
- ・ 本剤を投与された妊婦において、本剤は有効かつ安全であり、出生児についても奇形等は認められていないこと⁵²⁾
- ・ 本剤の市販後安全性データ（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日）において、授乳婦・妊娠婦に本剤を投与した報告は認められたが、胎児等での有害事象は認められていないこと

一方で、① イレウスのある患者については、本剤が腸管から排泄されにくくなること、本剤投与による下痢症状等により腸管が刺激されることで腸閉塞症状を悪化させる可能性が否定できないことから、禁忌として注意喚起することが適切と考える。

以上より、本剤の禁忌について再考した結果、イレウスのある患者及び本剤の成分並びに他

⁵²⁾ Louis B, *CPJ/RPC*, 22-24, 1996、Kreutner AK et al, *Am J Obstet Gynecol*, 140(8): 895-901, 1981

のアミノグリコシド系抗生物質及びバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者については禁忌として設定することとし、申請時に禁忌としていたその他の事項については、慎重投与として記載することが適切と考える。

機構は、以下のとおり考える。

申請者が申請時に設定した禁忌について、海外添付文書で記載された根拠が不明であり、本剤投与において特別懸念される事象は認められておらず、本剤は腸管からほとんど吸収されない特徴を有することを踏まえると、申請当初、禁忌とされていた「便秘又は消化管潰瘍のある患者」、「腎機能不全のある患者」、「前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者」、「重症筋無力症の患者」、「経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者」、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦」を慎重投与とし、「イレウスのある患者」及び「本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質及びバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者」については禁忌とすることについて、特に大きな問題はないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(5) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のとおり説明している。

赤痢アメーバ症は、ヒトの腸管に寄生する *E. histolytica* による原虫感染症であり、原虫のシスト（嚢子）を経口的に摂取することにより感染する。シストは下部小腸で脱嚢し栄養型原虫となり、大腸粘膜組織内に侵入し潰瘍性病変を形成し、粘血便、下痢及び腹痛等の症状を引き起こして腸管アメーバ症を発症する。腸管アメーバ症の発症は緩徐であり、粘血便、下痢及び腹痛等の症状の増悪、寛解を繰り返すが、多くの場合、患者の全身状態は侵されず、社会活動を普通に営むことができるため感染の早期発見と診断がされにくいとされている（成書及びガイドライン No.12）。また、発見と診断が遅れ、血行性に進展することにより、多くは肝臓（その他、肺、脳及び皮膚等）に膿瘍を形成し、高熱や腹痛を呈して腸管外アメーバ症を発症する。

赤痢アメーバ症の治療薬は、主に腸管から肝臓等の組織へ侵入した *E. histolytica* の原虫に有効な薬剤（MNZ等のニトロイミダゾール系薬剤）と、腸管腔内の原虫（栄養型）及びシスト（嚢子）の駆除に有効でシストの排泄を止めて再感染の予防にも効果のある薬剤〔殺管腔アメーバ剤（luminal amebicide）〕に大別される。前者は、腸管から吸収されて組織中に移行するために腸管腔内濃度が低く、シストに対しては効果がないとされているが⁵³⁾、本薬は腸管から吸収されにくい特徴を有しており^{53), 54)}、赤痢アメーバ症に対して腸管腔内の原虫（シストを含む）に高濃度で作用する殺管腔アメーバ剤に分類される（公表文献No.30）。したがって、本薬は、無症候性の腸管アメーバ症に対しては第一選択薬として用いられ、また、MNZ等の薬剤のみでは除去できない腸管腔に残存するシストを死滅させるため、MNZ等の薬剤の治療に続き、本薬による治療を行うことが推奨されている（成書及びガイドラインNo.2～5）。以上を踏まえ、本剤の効能・効果を「腸管アメーバ症」とすることが適切であると考えた。

⁵³⁾ Strickland GT, Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infections Diseases 8th ed, 2000

⁵⁴⁾ 日本性感染症学会編, 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008

なお、本邦では本剤が承認されておらず、ほとんどの症例で MNZ による初期治療が行われるのみである（ガイドライン及び成書 No.12、並びに公表文献 No.36）。一方で、赤痢アメーバ症患者数は増加傾向にあること⁵⁾、無症候性のシストキャリアが再発の機会をもち続け、他者に対する感染源になり得ると考えられることから、MNZ による赤痢アメーバ症の初期治療後に本剤による治療が可能となり、さらには、早期診断により無症候例に対する本剤の使用が実現すれば、公衆衛生上の脅威の軽減に大きく寄与するものと考ええる。

機構は、以下のとおり考える。

赤痢アメーバ症は、腸管外に波及すると多臓器に致命的な障害を与える疾患であることから、治療では感染者の腸管内に原虫が留まる間に、赤痢アメーバの原虫（シストを含む）を駆除することが重要と考える。また、本邦における赤痢アメーバ症の年間届出患者数は増加傾向にあり⁵⁾、本邦では赤痢アメーバ症において腸管内の原虫（シストを含む）に対して高濃度で作用する殺管腔アメーバ剤に分類される薬剤がない現状も踏まえると、本剤を赤痢アメーバ症の治療の選択肢に加えることは臨床的意義があると考ええる。また、本薬は腸管から吸収されにくい特性により腸管内の *E. histolytica* の原虫（シストを含む）を駆除することが期待され、その有効性も確認されており（「(2) 有効性について」の項参照）、無症候性の腸管アメーバ症に対しては第一選択として用いられ、腸管外アメーバ症を合併した患者等においても、MNZ 等による初期治療の後に腸管内に残存する *E. histolytica* を駆除する目的で本剤が使われると考えられることから、本剤の効能・効果を「腸管アメーバ症」とすることについて大きな問題はないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(6) 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量（本剤 1500mg/日、1 日 3 回に分けて 10 日間投与）の設定根拠について、以下のとおり説明している。

国内外の成書、ガイドライン、CCDS 及び海外承認用法・用量に基づき、1 日投与量を算出した結果は下表のとおりであり、本薬の用法・用量は出典により異なるものの、体重 50kg で換算した場合の 1 日投与量に大きな差異はないと考える。

表 国内外の成書、ガイドライン、CCDS 及び海外承認用法・用量

出典（成書及びガイドライン No.）	本薬の用法・用量	1 日投与量
寄生虫薬治療の手引き-2010- 改訂第 7.0 版（No.11）	1500mg/日、分 3、10 日間	1500mg
Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition（No.1）	25～35 mg/kg/日、分 3、7 日間	1250～1750 mg *
Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infection diseases 7th edition（No.2）	30 mg/kg/日、分 3、5～10 日間	1500mg *
Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition（No.3）	500 mg を 1 日 3 回、10 日間	1500 mg
Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases 8th edition（No.4）	500～650 mg を 1 日 3 回、10 日間	1500～1950 mg
CCDS	25～35 mg/kg/日、分 3、5～10 日間	1250～1750 mg *
ドイツ及びオーストリアの添付文書	15～25（to 100）mg/kg/日、5 日間以上 短い投与期間の場合には、期間に応じて 高用量の 1 日量を投与する	750～1250 mg *

*：体重 50kg とした場合の 1 日換算投与量として計算した。

本邦では、熱帯病治療薬研究班による使用経験の報告（計 46 例）及び国内公表文献（計 35 例）において、熱帯病治療薬研究班作成の「寄生虫薬治療の手引き 2010」（成書及びガイドライン No.11）で推奨されている用法・用量（本剤 1500mg/日、1 日 3 回に分割投与）で投与され、良好な有効性及び安全性が示唆されている。

また、本薬の投与期間について、海外の公表文献（公表文献 No.1、2、5、6 及び 8）では、腸管アメーバ症患者に対し、1500mg/日に相当する投与量を一定期間投与した結果、良好な治癒率が示されており、ドイツで 2010 年 12 月に規制当局に追加提出された公表文献（公表文献 No.11、12、16、18、19、21 及び 22）においても、腸管アメーバ症患者に対して、本薬 25～35 mg/kg/日を 5～10 日間投与することで、腸管アメーバ症に対する高い有効性が示されている。また、海外の成書及びガイドラインでは、本申請において提出された公表文献の結果を総合的に勘案し、「5 日間以上」、「7 日間」又は「10 日間」といった投与期間を推奨していると考えられる。

一方、本邦では、「寄生虫薬治療の手引き 2010」（成書及びガイドライン No.11）に記載されている内容が 1988 年以降継続して利用されており、本邦における本剤の投与期間は 10 日間が最も多いと考えられる。本剤は、無症候性、軽症シスト患者及び MNZ 治療後の追加治療を要する患者等の症状が比較的安定した患者に投与されることが多いと考えられることから、本剤の投与期間を用法・用量に規定し、確実な服薬を促すことが公衆衛生上の面からも重要な意義があるものとする。

機構は、本邦の使用経験に関する報告では、投与中止例が 6.5%（3/46 例）認められていること（公表文献 No.26）、国内公表文献においても下痢による自己判断で投与中止した症例が 10.7%（3/28 例）認められていること（公表文献 No.31）を踏まえ、国内における本剤の投与期間を「10 日間」と限定することが適切であるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内公表文献（公表文献 No.31）では、半数（14/28 例）の症例で副作用は報告されておらず、忍容性と安全性の観点から著しい懸念を生じるものではないと考える。また、日本人使用経験報告では、平成 16 年から平成 18 年 12 月の合計 46 例の報告のうち、副作用が原因で投与中止

に至った症例は 3 例（下痢、薬疹及び肝機能異常）のみであり（公表文献 No.26）、ほとんどの症例が安全性及び忍容性に大きな問題は認められず、本剤 10 日間の投与が可能であったと考えられる。

以上、本剤の用法・用量として「本剤 1500mg/日、1 日 3 回に分けて 10 日間投与」を設定することが適切と考える。

機構は、以下のとおり考える。

申請用法・用量（本剤 1500mg/日、1 日 3 回に分けて 10 日間投与）は、海外承認用法・用量、CCDS 並びに海外成書及びガイドライン等で推奨されている用法・用量とは異なるものの、体重 50kg で換算した 1 日投与量では、1 日投与量として 1500mg が含まれること、海外においても推奨用法・用量に一貫性は認められておらず、本申請用法・用量と同様の用法・用量を推奨しているものもあること（成書及びガイドライン No.3、4）、本申請用法・用量は熱帯病治療薬研究班作成の「寄生虫薬物治療の手引き 2010」（成書及びガイドライン No.11）で推奨されており、国内においても一定数の使用経験が報告されていること、国内外で本剤の安全性に特段の大きな懸念は認められていないこと（「(3) 安全性について」の項参照）も踏まえると、「本剤 1500mg/日、1 日 3 回に分けて投与」を本剤の用法・用量とすることに大きな問題はないと考える。

また、本剤の投与期間について、海外承認用法・用量、CCDS、海外成書及びガイドライン等では 10 日間よりも短い投与期間が推奨されているものもあり、海外公表文献では投与期間により有効性に大きな差異は認められないものの、検討された投与期間は 1 日～14 日間と幅広く、本薬は腸管アメーバ症に対し腸管内の *E. histolytica* の原虫（シストを含む）の駆除を目的に使用される薬剤であり、完全な駆除が行われない場合には、病状の進展や他者への感染源になり得ることを踏まえると、腸管内の *E. histolytica* を確実に駆除するのに十分な投与期間を設定する必要があると考える。本申請で提出された海外公表文献（公表文献 No.1）では、本薬 1500mg/日を 1 日 3 回に分けて 10 日間投与した際に対照薬と比較して有意に高い有効性が認められたこと（「(2) 有効性について」の項参照）、本邦のガイドラインである「寄生虫薬物治療の手引き 2010」では 10 日間投与が推奨されており、国内の使用経験に関する最新の報告²⁴⁾でも 9～10 日間がほとんどを占めており、*E. histolytica* による感染と判定された全例において本剤による治療後にシスト陰性化が認められたこと、本剤 10 日間投与における安全性についても特段の大きな懸念は認められていないこと（「(3) 安全性について」の項参照）も踏まえると、本剤の投与期間を 10 日間と設定することは適切であると考ええる。

なお、本剤は自覚症状のない腸管アメーバ症患者に対しても用いる薬剤であることも踏まえると、患者自身が自己判断で投与を中止しないよう医療従事者が患者に対し指導を行う旨を臨床現場に対して注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、本剤承認後の製造販売後調査について以下のとおり説明している。

本剤は過去に、国内において 1961 年から 1982 年までの約 20 年にわたる使用経験があり、海外でも 1961 年から 50 年を超える使用実績があること、現在 18 カ国において承認及び販売されており、その有効性は十分に確立されていると考えられること、本邦では本剤の使用経験として 46 例の報告があり（公表文献 No.26）、日本人においても安全に投与できる薬剤と考えられること、「寄生虫薬物治療の手引き 2010」（成書及びガイドライン No.11）では、本剤の使用が推奨されていることから、本剤の有効性は十分に確立されており、安全性についても十分な情報が得られていると考えられることから、本剤承認後には製造販売後調査等を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

本申請において、日本人における本剤の有効性及び安全性についても情報は限られていると考えることから、患者背景を含めた日本人腸管アメーバ症患者における本剤の有効性及び安全性等に関する製造販売後調査を実施し、情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の腸管アメーバ症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は腸管腔内の原虫（シストを含む）に対して高濃度で作用する殺管腔アメーバ剤であり、赤痢アメーバ症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 11 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アメパロモカプセル 250mg
〔一 般 名〕	パロモマイシン硫酸塩
〔申請者名〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 12 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、日本人における本剤の有効性及び安全性について、得られている情報は限られていると考えることから、患者背景を含めた日本人腸管アメーバ症患者における本剤の有効性及び安全性等に関する製造販売後調査を実施し、情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤は、海外で 50 年を超える販売実績があり、本剤は吸収されにくいという特性を有していることを踏まえると、本剤の有効性及び安全性については確立していると考えますが、本剤が承認された際には、本剤の投与対象が拡大すると考えられることから、市販後の使用実態下における本剤の有効性及び安全性（患者背景を含む）について、情報を収集することは意義があると考えます。

一方で、これまで熱帯病治療薬研究班の研究において本剤の治療対象となった患者数は、8 年間で 145 例²⁴⁾、2011 年は 23 例（公表文献 No.30）であったこと、赤痢アメーバ症は稀な感染症であり、本剤の投与対象は非常に限られると考えること、赤痢アメーバ症の治療は熱帯病治療薬研究班に参加している医療機関が中心になると考えることから、当該施設の 5～10 施設を選択し、本剤の有効性及び安全性（患者背景（併用薬、前治療薬等の影響を含む）による影響を含む）を調査する。なお、現時点で具体的な調査症例数を設定することは困難と考えるため、当該施設での患者データを最大限に収集することができるよう、調査期間を本剤の再審査期間終了の 1 年前までをめどとして調査を実施する予定である。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、得られた情報については適宜臨床現場に

情報提供することが必要と考える。

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 腸管アメーバ症

[用法・用量] 通常、成人には、パロモマイシン硫酸塩 1500mg（力価）を 1 日 3 回に分けて 10 日間、食後に経口投与する。