

パロモマイシン硫酸塩

アメパロモカプセル 250mg

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価	7
2.5.1	製品開発の根拠	7
2.5.1.1	疫学	7
2.5.1.2	赤痢アメーバ症の臨床病型および治療指針	8
2.5.1.2.1	腸管アメーバ症	8
2.5.1.2.2	腸管外アメーバ症	9
2.5.1.2.3	パロモイシンの用法・用量について	9
2.5.1.3	国内における赤痢アメーバ症の標準治療薬の必要性	10
2.5.1.4	パロモイシン	10
2.5.1.4.1	臨床的特徴	10
2.5.1.4.2	外国における承認等の状況	11
2.5.1.4.3	国内において開発に至った経緯	11
2.5.1.5	承認申請資料について	12
2.5.1.6	有効性および安全性の評価－提出する資料の構成	13
2.5.1.7	申請効能・効果、用法・用量およびこれらの設定根拠について	19
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	21
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	22
2.5.3.1	日本人健康成人における薬物動態	22
2.5.3.2	外国人患者における薬物動態	22
2.5.3.3	臨床薬理のまとめ	23
2.5.4	有効性の概括評価	24
2.5.4.1	外国：無作為化試験、非対照試験等の公表論文（有効性）	24
2.5.4.1.1	本申請に際して新たに調査した公表論文（有効性）	24
2.5.4.1.2	2019年にドイツの承認更新に用いられた公表論文（有効性）	28
2.5.4.2	国内における使用経験（有効性）	32
2.5.4.3	国内：症例報告等の公表論文（有効性）	32
2.5.4.4	国内・外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の有効性の報告状況	33
2.5.4.5	腸管アメーバ症に対する本剤の治療効果のまとめ	34
2.5.5	安全性の概括評価	35
2.5.5.1	国内・外国の教科書等の成書およびガイドラインにおける記載（安全性）	36
2.5.5.2	外国：無作為化試験、非対照試験等の公表論文（安全性）	37
2.5.5.2.1	本申請に際して新たに調査した公表論文（安全性）	37
2.5.5.2.2	2019年にドイツの承認更新に用いられた公表論文（安全性）	39
2.5.5.3	国内における使用経験（安全性）	40
2.5.5.4	国内：症例報告等の公表論文（安全性）	41

2.5.5.5	国内・外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の安全性の報告状況.....	42
2.5.5.6	市販後安全性報告および社内安全性データベースー有害事象について	43
2.5.5.7	市販後安全性報告および社内安全性データベースー重篤な有害事象について	46
2.5.5.8	QT/QTc 間隔に対する影響について	48
2.5.5.9	安全性評価のまとめ.....	48
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	50
2.5.6.1	ベネフィット.....	50
2.5.6.1.1	ベネフィット（本剤の有効性を踏まえて）	50
2.5.6.1.2	ベネフィット（本剤の安全性を踏まえて）	51
2.5.6.2	リスクおよびリスクマネジメント.....	51
2.5.6.2.1	アミノグリコシド系抗生物質におけるリスクとリスクマネジメント.....	51
2.5.6.2.1.1	薬物の血中濃度が高まる可能性のある患者のリスクについて	51
2.5.6.2.1.1.1	イレウス、便秘または消化管潰瘍等の腸病変のある患者	51
2.5.6.2.1.2	薬剤が微量ながらも血中に移行することを踏まえた潜在的なリスクについて	52
2.5.6.2.1.2.1	前庭器官または蝸牛器官に損傷のある患者	52
2.5.6.2.1.2.2	重症筋無力症の患者	53
2.5.6.2.1.2.3	腎機能障害および腎障害のある患者	53
2.5.6.2.1.3	薬物の血中移行を伴わずに発現する潜在的リスクについて	54
2.5.6.2.1.3.1	経口摂取の不良な患者または非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者	54
2.5.6.2.1.3.2	過敏症のある患者	54
2.5.6.2.1.3.3	カンジダ症について	55
2.5.6.2.2	本剤におけるその他のリスクとリスクマネジメント	55
2.5.6.2.2.1	高齢者における安全性	55
2.5.6.2.2.2	妊婦、授乳婦における安全性	55
2.5.6.2.2.3	小児における安全性.....	56
2.5.6.2.2.4	薬物相互作用.....	56
2.5.6.2.2.5	過量投与について	57
2.5.6.3	結論	57
2.5.7	参考文献	59
2.5.7.1	参考文献一覧.....	59
	別添資料	63
	有効性および安全性評価の根拠となる参考資料（資料分類別 文献一覧）	63
	資料分類別 文献一覧.....	63
	有効性および安全性評価の根拠となる参考資料（要旨）	68
	国内・外国の教科書等の成書およびガイドラインにおける記載（要旨）	68
	外国：無作為化試験、症例報告等の公表論文（要旨）	74

① 本申請に際して新たに調査した公表論文（要旨）	74
② 20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文（要旨）	81
国内における使用経験（要旨）	97
国内：症例報告等の公表論文（要旨）	101
国内・外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告（要旨）	106
外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告（要旨）	106
国内：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告（要旨）	108

略語および用語の定義一覧

略語	正式名称および日本語
AHFS	American Hospital Formulary Service
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome : エイズ
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte : ドイツ連邦医薬品・医療機器庁
BUN	Blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
<i>D. fragilis</i>	<i>Dientamoeba fragilis</i>
<i>E. dispar</i>	<i>Entamoeba dispar</i>
<i>E.histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> : 赤痢アメーバ
HIV	Human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
IDSA	Infectious Diseases Society of America : 米国感染症学会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PCR	Polymerase chain reaction : ポリメラーゼ連鎖反応法
PSUR	Periodic Safety Update Report
WHO	World Health Organization : 世界保健機構

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

赤痢アメーバ症の治療薬は、主に腸管から肝臓などの組織へ侵入した赤痢アメーバの原虫に有効な薬剤、および腸管腔内の原虫およびシスト（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に大別される。前者の薬剤に該当するニトロイミダゾール系薬剤（メトロニダゾールなど）は、腸管アメーバ症の初期治療にも用いられるが、腸管から吸収され組織中に移行するため腸管腔内濃度が低く、シストに対する効果が無いとされている^{参考文献 1)}。一方、後者の薬剤に該当するパロモマイシン硫酸塩（以下、パロモマイシンまたは本剤）は、経口投与により腸管から吸収されにくい特性をもつことから^{参考文献 2), 3)}、腸管腔内の原虫およびシストに高濃度で作用する殺管腔アメーバ剤（luminal amebicide）に分類される。本剤は、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^{参考文献 4)}。

また、外国の教科書によると^{参考文献 1), 2), 4-6)}、赤痢アメーバ症では、メトロニダゾールなどの薬剤の治療に引き続いて、本剤による治療を行うことが標準治療とされている。本剤はメトロニダゾールなどの薬剤のみの治療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ことが期待できるので、医療上有用であるとされている。本剤は国内のガイドラインにおいても外国と同様の治療が推奨されており^{参考文献 3), 7)}、過去に国内で販売されていたものの、現在国内では未承認薬である（経緯詳細は、2.5.1.4.3 項 参照）。

国内における赤痢アメーバ症の年間届出数は、ここ数年、連続して増加傾向を示している（次項 2.5.1.1 を参照）。外国において標準的な治療法であるメトロニダゾール投与後のパロモマイシンによる治療が国内でも可能となれば、赤痢アメーバ症の感染者やその再発例を大幅に減らすことのみならず、シストキャリアからの感染拡大を防ぐことも可能になると考える。

以下に赤痢アメーバ症とその治療の実態を述べ、国内における本剤パロモマイシンを開発する必要性について説明する。

2.5.1.1 疫学

世界中で約 5 億人が従来の赤痢アメーバとされる原虫[*Entamoeba histolytica*（以下、*E. histolytica*）/*Entamoeba. dispar*（以下、*E. dispar*）]に感染し、そのうち 5,000 万人が病原性の原虫である *E. histolytica* によって赤痢、大腸炎や肝膿瘍を発症し、毎年 4 万～7 万人が死亡している^{参考文献 8)}。

感染者の大部分は発展途上国に集中して分布しており、先進国の一般の人々の間では、この原虫への感染は流行していない。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などが含まれる^{参考文献 8)}。なかでも、男性同性愛者間に流行する赤痢アメーバ感染症は性感染症であることが多く、他の性感染症[梅毒、ヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiency virus : HIV）感染症、B 型肝炎、性器ヘルペスなど]を合併していることが少なくない^{参考文献 8)}。

赤痢アメーバ症は国内では感染症予防法において五類感染症として報告が義務づけられており、1999 年の報告例数は 276 例、2001 年には 400 例を超え、2010 年では 843 例であり、国内におけ

る赤痢アメーバ症の報告は増加傾向にある（表 1）。この背景には、発展途上国からの帰国者の増加や同性間の性的接触による HIV 感染者数の増加によるものと推察される^{参考文献 7)}。

表 1 国内における赤痢アメーバの報告患者数^{参考文献 9)}

報告年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
アメーバ赤痢	276	378	429	465	520	610	698	752	801	871	786	843

2.5.1.2 赤痢アメーバ症の臨床病型および治療指針

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、粘血便や下痢、腹痛など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、前述の症状の増悪、寛解を繰り返すが、多くの場合に患者の全身状態は侵されず、社会活動は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^{参考文献 7)}。また、早期発見と診断が遅れ、血行性に進展することにより、多くは肝臓（その他に肺、脳、皮膚など）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。このように、赤痢アメーバ症の臨床病型は、腸管アメーバ症と腸管外アメーバ症（アメーバ性肝膿瘍など）に大別でき^{参考文献 1), 10), 11)}、今回申請するパロモマイシンは腸管アメーバ症の治療に使用される薬剤である。

以下に腸管アメーバ症と腸管外アメーバ症の病型と国内における治療の現状をまとめた。

2.5.1.2.1 腸管アメーバ症

原虫シストを摂取後の潜伏期間は 20 日～数か月と不定で、糞便中にシストのみを排出する無症状感染者も少なくないが、この場合は感染源になる点で重要である。軽症例の症状は、軟便、軽度の下痢などである。重症例では 1 日数回～10 数回のイチゴゼリー状の粘血便や泥状便の排出に、しぶり腹、回盲部圧痛、不快感、鼓腸を伴うこともあるが、発熱はなく細菌性赤痢のように全身症状を呈することもない。しかし、放置すれば腹部症状は 1 ヶ月以上継続し、病変が進行して腸穿孔、腹膜炎や大腸周囲炎を併発して急速に衰弱し、慢性に移行し、さらには腸管外アメーバ症を発症することもある^{参考文献 11)}。

国内において使用されている腸管アメーバ症およびシスト駆除の治療薬（殺管腔アメーバ剤：luminal amebicide）としてパロモマイシンがあげられるが^{参考文献 3)}、国内では未承認薬である。本剤の経口剤は腸管から吸収されにくい利点があり^{参考文献 2), 3)}、赤痢アメーバに対して腸管腔内の原虫およびシストに高濃度で作用する薬剤である^{参考文献 12)}。本剤は赤痢アメーバの無症候感染、あるいはメトロニダゾールなどの治療に反応しない赤痢アメーバ感染に用いられる^{参考文献 1), 3), 4), 7)}。服薬完了後、*E. histolytica* に特異的な便検査で陰性化を確認する^{参考文献 2), 5), 7)}。また、メトロニダゾールなどのニトロイミダゾール系薬剤は、腸管アメーバ症の初期治療に用いられるが、腸管から吸収されて組織中に移行してしまうために腸管腔内濃度が低く、シストに対しては効果が無いとされている^{参考文献 1)}。したがって、外国の標準的治療と同様に国内のガイドライン^{参考文献 3), 7)}においても、メトロニダゾールなどの薬剤の治療後に引き続いて本剤による治療を行うことが推奨されている。

なお、その他の薬剤として diiodoquinol（ジヨードキノール：ハロゲン化キノリン系薬剤）、diloxanide（ジロキサニド：ジクロアセトアミド系薬剤）が挙げられるが^{参考文献 3)}、パロモイシンとは別の作用機序をもつ薬剤であり、国内および外国でも未承認薬であることから、パロモイシンのみが外国の先進諸国で唯一使用できる殺管腔アメーバ剤となっている。

2.5.1.2.2 腸管外アメーバ症

腸管アメーバ症が進展した腸管外アメーバ症は大腸の病変部から血行性ないし、リンパ行性に転移病巣を形成するもので、最も多いのが肝膿瘍であり、脳、肺、肛門周囲の皮膚や脾臓などにも転移する。肝膿瘍の症状は発熱（中等度）、右季肋部痛、悪心、嘔吐、全身違和感など、白血球数の増加も認められる^{参考文献 11)}。

国内における腸管外アメーバ症の治療薬はメトロニダゾール、チニダゾール、ornidazole（オリニダゾール）などのニトロイミダゾール系薬剤の他、dehydroemetine（デヒドロエメチン）やchloroquine（クロロキン）がある^{参考文献 3)}。なお、ornidazole、dehydroemetine、は、国内および外国でも未承認薬である。なお、chloroquine は米国のみで承認されているが、腸管外アメーバ症を 2 次的な適応として有するアミノキノリン系抗マラリア薬である。

2.5.1.2.3 パロモイシンの用法・用量について

腸管アメーバ症の治療に対する本剤の用法・用量は、国内外の教科書等の成書またはガイドラインに記載されている（表 2）。

パロモイシンの成人用量は、25～35 mg/kg/日、分 3、5～10 日間経口投与^{参考文献 4-6)}、あるいは 1,500 mg、分 3（500 mg、1 日 3 回）、10 日間経口投与を推奨しており^{参考文献 1-3)、10)、11)、13)}、これらの国内外での差異は認められていない。

表 2 腸管アメーバ症 (*E. histolytica*) 治療に関する本剤の用法・用量

文献 番号	教科書等の成書・ガイドライン	本剤の用法・用量（成人）	
		本剤：経口投与量	投与期間
5)	Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics	25～35 mg/kg、分 3	7 日間
6)	Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases	30 mg/kg/日、分 3	5～10 日間
1)	Harrison's Principles of Internal Medicine	500 mg、1 日 3 回	10 日間
2)	Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases	500～650 mg、1 日 3 回	10 日間
4)	AHFS Drug Information (2011)	25～35 mg/kg/日、分 3	5～10 日間(通常 7 日間)
10)	今日の治療指針 2010	Humatin 錠 (250 mg) 6 錠、分 3	10 日間
11)	新臨床内科学 第 9 版	1.5 g、分 3	10 日間
13)	治療薬マニュアル 2010 年版	1,500 mg/日、分 3	10 日間
3)	寄生虫症薬物治療の手引き 2010	1,500 mg、分 3	10 日間

2.5.1.3 国内における赤痢アメーバ症の標準治療薬の必要性

前述の疫学報告によれば、国内での感染症法に基づく赤痢アメーバ症の年間届出患者数（無症候性シストキャリアを除く）は、年々増加している（2.5.1.1 項 表 1 参照）。2006 年度に報告された病型をみると、全体の 19%が腸管外アメーバ症であり、腸管腔内に残存する原虫およびシストを駆除できておらず、その治療が遅れた結果として、肝膿瘍からの破裂、腸穿孔、腹膜炎、脳膿瘍など重篤な合併症を起こし、死亡に至る例も少なくない。このように、赤痢アメーバ症は重篤な転帰を迎える症例も少なくなく、腸管アメーバ症治療の完了には、外国での標準治療と同様に、腸管からのシスト駆除までに至る一連の治療が必要である（参考文献 6), 7), 14-17)。

しかし、2004 年から 2009 年の間でパロモマイシンが使用された患者数推移によると、パロモマイシンが使用された症例数は減少傾向にあり（表 3）（参考文献 12), 18), 国内のほとんどの症例では適応外治療薬のメトロニダゾールによる初期治療が行われるのみという実態がある（参考文献 7), 18)）。また一方では、赤痢アメーバ症患者数が増加傾向をたどっていることから（2.5.1.1 項 表 1 参照）、腸管腔内の原虫およびシストに有効な本剤による治療が国内の患者に十分に提供できていないことも一因と考えられる。また、無症候性のシストキャリアは再発の機会をもち続け、他者に対する感染源にもなり続けることから、社会全体にとっての脅威となる。したがって、メトロニダゾールによる赤痢アメーバ症の初期治療の後に続けて本剤の治療が可能となり、さらには、早期診断により無症候例に対する本剤の効果的使用が実現すれば（参考文献 3), 公衆衛生学的な脅威の軽減に大きく寄与するものと考えられる。

このように、赤痢アメーバ症（特に、腸管腔内に残存するシスト）に対する不十分な治療による再発や感染拡大は患者の症状の重篤化に結びつき、公衆衛生学的な脅威となっている国内の現状を踏まえると、赤痢アメーバの腸管からの駆除に働く薬剤を提供することは喫緊の課題と言える。

表 3 国内においてパロモマイシンを使用した症例数

報告年	2004～2006	2007	2008	2009
パロモマイシン (赤痢アメーバ症)	46 ^a	18	43	23

^a:2004 年から 2006 年の間にパロモマイシンを使用した症例数の合計

出典：三浦 聡之（参考文献 18), 岡 慎一（参考文献 12)）の報告データを基に作表

2.5.1.4 パロモマイシン

2.5.1.4.1 臨床的特徴

本剤はアミノグリコシド系抗生物質であり、経口投与したときに消化管粘膜から吸収されにくい特性をもち（参考文献 2), 3), 腸管腔内にて赤痢アメーバ（原虫およびシスト）に高濃度で作用する薬剤（殺腸腔アメーバ剤：luminal amebicide）である。本剤は赤痢アメーバの無症候感染、あるいはメトロニダゾールなどの治療に応答しない赤痢アメーバの腸管アメーバ症に用いられる（参考文献 1), 4), 7)。さらに、腸管から吸収されにくいという本剤の特性により、本剤の血中濃度は極めて低くなる

ことから（2.5.3 項 参照）、副作用の発現が少ない薬剤であると考えられる。過去に国内で販売されていた当時の本剤を細菌性赤痢患者に経口投与した際の文献報告においても、本剤の副作用は認められておらず、当時においても本剤の安全性が高かったことが示されている（参考文献 19）、20）。

2.5.1.4.2 外国における承認等の状況

パロモマイシン 250 mg カプセルは、ドイツでは Parke-Davis GmbH により 1961 年から市販されている抗生物質であり、その使用実績は 50 年を超える。2011 年 9 月末現在、約 17 カ国において承認販売されており、一部の国の適応症を表 4 に示した。

米国では、薬剤名 Humatin（Paromomycin Sulfate Capsules, USP）が 2008 年 2 月まで King Pharmaceuticals 社より販売されていたが、ジェネリック薬が増えたため販売を中止した。

欧州では、オーストリア、イタリア、ドイツ、スイスなどにおいて主に「門脈体循環性脳症の治療および予防」、「消化管感染症」、「腸管アメーバ症の治療」、「手術前における腸管内菌叢の殺菌」を適応として現在も販売を継続している。

ドイツにおいては、Humatin capsules は 1961 年以前から販売されていたが、1961 年に届出制度から承認制度に切り替わり、正式な承認を 1999 年 6 月 9 日に取得した。また、2011 年には、公表されている非臨床試験報告および症例報告に基づく承認更新のための申請を行い、現在ドイツ規制当局（BfArM）により審査が行われている。

表 4 外国の国々パロモマイシンの適応症

国	適応症
オーストリア	前昏睡および肝性昏睡を含む門脈体循環性（肝性）脳症の治療および予防、手術前における腸管内菌叢の殺菌、腸管腔における非侵襲性腸アメーバ症の治療
イタリア	消化管感染症、手術前における腸管内菌叢の殺菌、急性および慢性腸管アメーバ症、肝性脳症の治療
ドイツ	門脈体循環性脳症の治療および予防、手術前における腸管内菌叢の殺菌、腸管腔における非侵襲性腸アメーバ症の治療
スイス	前昏睡および肝性昏睡を含む門脈体循環性（肝性）脳症、門脈体循環性脳症の予防、手術前における腸管内菌叢の殺菌、急性、亜急性および慢性腸管アメーバ症

2.5.1.4.3 国内において開発に至った経緯

パロモマイシンカプセル 250 mg は、国内ではパークデービス三共株式会社が 1961 年 10 月 31 日に承認を取得し、その後 1967 年 6 月 26 日に効能追加が行われた後、1982 年 3 月 31 日に承認整理届を提出している。当時の【効能・効果】および【用法・用量】は、以下のとおりである。

1. 初回承認時

【効能・効果】「細菌性赤痢」

【用法・用量】「通常 1 日量 20-60 mg/kg（力価）を 6 時間ごと（症状によっては、4 時間ごと又は 8 時間ごと）に分割して服用する。なお、年令症状により適宜増減する」

2. 効能追加時

【効能・効果】「細菌性赤痢」「病原性大腸菌による大腸炎」および「腸炎ビブリオによる腸炎」

また、協和発酵工業株式会社（現協和発酵キリン株式会社）が製造する硫酸パロモマイシン製剤（販売名：アミノサイジン錠）が、1968年に「大腸菌、赤痢菌、腸炎ビブリオによる細菌性赤痢」および「腸炎」を【効能・効果】として国内で承認され、1998年まで販売されていたが、本剤についても既に承認整理が行われており、現在、国内においてはパロモマイシン製剤として承認を得ている薬剤はない。

現在、国内では赤痢アメーバ症の患者数が増加傾向にあるが、その治療薬として外国では標準的に使用されている薬剤が国内では使用できない状況にある。この状況に対応すべく、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）が班の研究として薬剤名 Humatin（パロモマイシン硫酸塩 250 mg カプセル剤）を班の責任において輸入し、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、医療機関に要請に応じて薬剤を送付、使用できるような体制を作っている。

このような中で、社団法人日本感染症学会および熱帯病治療薬研究班から厚生労働省に対して、国内における腸管アメーバ症を適応としたパロモマイシン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」における検討を経て、2010年12月に厚生労働省より開発要請を受け本剤の開発を進めることとなった。

2.5.1.5 承認申請資料について

本剤は、過去に承認されていた薬剤ではあるが、その時期は1960年と過去50年以上を遡るものであることから、本承認申請にあたり使用できるデータが極めて限られている。

また、本剤の開発に至った経緯を踏まえると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、次のような基本的な考え方の下、本剤の承認申請データパッケージを構築した。

1. 臨床成績および使用経験について

本剤は過去に本邦においても販売されていた薬剤であり、その有効性・安全性については公知として取り扱いが可能であると考え、新たな臨床試験を実施することなく、既存の成書、ガイドラインあるいは論文、熱帯病治療薬研究班がまとめている使用経験報告を利用し、日本人に対する本剤の有効性、安全性を説明することを第一に考え、本剤の臨床データパッケージを構築した。なお、これらはいずれも参考資料とした。

2. 非臨床パートについて

前述した同様の背景理由から、新たに追加試験等を実施する必要はなく、既存の成書、ガイドラインあるいは論文等により可能な範囲で申請資料を作成した。なお、実施された試験については評価資料とするが、既存の成書、ガイドラインあるいは論文等は参考資料とした。

3. 品質パートについて

古い薬剤であることから、可能な限り、新薬と同等レベルでの評価が可能なよう申請資料をまとめた。

2.5.1.6 有効性および安全性の評価－提出する資料の構成

以下に本申請における臨床データパッケージを示した（表 5、表 6）。

本申請に際しては、医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ、以下に示した医学および薬学上、公知と判断した参考資料に基づき、本剤の有効性および安全性の評価、ならびに治療指針、用法・用量、臨床薬理について精査した。また、これら各資料の要旨は、本書 2.5.7 項に添付した。

なお、本承認申請にあたり使用できるデータは極めて限られていることから、「外国：無作為化試験、非対照試験等の公表論文」については、最新の承認申請資料[ドイツの承認更新（20 年）に用いられた公表論文]に加え、本申請にあたり新たに調査した公表論文を臨床データパッケージに追加し検討を行った（表 5）。

表 5 本申請の有効性および安全性等の確認・検討に用いた参考資料の構成

	治療指針、 用法・用量等の 参考資料	臨床薬理の 参考資料	有効性の 参考資料	安全性の 参考資料
1. 国内・外国の教科書等の成書および ガイドライン	●			●
2. 外国：無作為化試験、非対照試験等の 公表論文 ① 本申請に際して新たに調査した 公表論文 ② 20 年にドイツの承認更新に 用いられた公表論文			●	●
3. 国内における使用経験 (熱帯病治療薬研究班の報告)			●	●
4. 国内：症例報告等の公表論文			●	●
5. 国内・外国：Peer-reviewed journal の 総説、メタ・アナリシス等の報告			●	●
6. 市販後安全性報告 (Periodic Safety Update Report: PSUR)				●
7. その他の参考文献	●	●		●

表 6 提出資料の一覧

国内・外国の教科書等の成書およびガイドライン						
		文献 番号	書名	標題	発行 年	版/巻
外国	教科書	5)	Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics	Chapter 278 Amebiasis	2007	18 th ed.
		6)	Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases	Chapter 273 Entamoeba Species, Including Amebiasis	2009	7 th ed.
		1)	Harrison's Principles of Internal Medicine	Chapter 202. Amebiasis and Infection with Free-Living Amebas	2008	17 th ed.
		2)	Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases	86. Amebiasis	2000	8 th ed.
		4)	AHFS Drug Information (2011)	Paromomycin Sulfate	2011	2011 ed.
		21)	AHFS Drug Information (2011)	Aminoglycosides General Statement	2011	2011 ed.
	ガイドライン	14)	WHO: Weekly Epidemiological Record	Amoebiasis	1997	72
		15)	WHO model prescribing information: Drugs used in parasitic diseases	Amoebiasis	1995	2nd ed.
国内	教科書	10)	今日の治療指針	アメーバ症 amebiasis	2010	2010 年版
		11)	新臨床内科学	赤痢アメーバ症	2009	第 9 版
		13)	治療薬マニュアル	アメーバ赤痢	2010	2010 年版
	ガイドライン	3)	寄生虫症薬物治療の手引き	赤痢アメーバ症 amoebiasis	2010	第 7.0 版
		7)	日本性感染症学会誌	性感染症診断ガイドライン 赤痢アメーバ症	2008	19 (1)

外国：無作為化試験、非対照試験等の公表論文

① 本申請に際して新たに調査した公表論文

文献 番号	発行 年	対象患者	実施国	試験 デザイン	本剤：投与量	本剤：経口投与 期間	本剤：投与 例数
16)	2002	無症候性 腸管アメーバ感染症	ベトナム	無作為化比較試験、 本剤または diloxanide の 単剤治療	500 mg, 1 日 3 回	10 日	34 例

22)	1967	腸管アメーバ症	米国	二重盲検比較試験, A-D, F 群は本剤単剤治療, E 群は対照薬テトラサイクリンの単剤治療	A-D 群 : 1.75 g/日 F 群 : 4 g/日	A-D 群 : 2~5 日 F 群 : 1 日	79 例
23)	1966	腸管アメーバ症 : 小児	コスタリカ	非対照試験	70 mg/kg	1 日 (単回)	30 例
24)	1964	腸管アメーバ症	コスタリカ	非対照試験	成人 : 4 g 小児 : 50 mg/kg	1 日 (単回)	成人 : 38 例 小児 : 25 例
25)	1964	慢性腸管アメーバ症	アルゼンチン	使用経験報告	250 mg, 1 日 4 回	12 日	35 例
26)	1960	急性, 慢性腸管アメーバ症	エジプト	非対照試験	25 mg/kg/日	5 日	急性 : 62 例 慢性 : 28 例
27)	1959	腸管アメーバ症	米国	非対照試験	5~50 mg/kg/日	1~5 日	79 例 2-15 歳 : 60 例 16-30 歳 : 19 例
28)	1959	腸管アメーバ症	プエルトリコ	非対照試験	成人 : 4 mg/kg/日 または 20 mg/kg/日 小児 : 15~25 mg/kg/日	成人 : 5 日 小児 : 4 日	成人 : 20 例 小児 : 11 例

外国 : 無作為化試験, 非対照試験等の公表論文

② 20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文

文献番号	発行年	対象疾患	実施国	試験デザイン	本剤 : 経口投与量	本剤 : 経口投与期間	本剤 : 投与例数
29)	1990	腸管アメーバ症	ケニア	無作為化比較試験, 本剤または対照薬 (エトファミド, ニモラゾール) の単剤または併用治療	成人 : 500 mg 1 日 2 回 小児 : 15 mg/kg 1 日 2 回	5 日	本剤単剤治療群 : 100 例

30)	1967	急性アメーバ赤痢, 小児	インド	比較試験, 本剤または 対照薬 (ジヒドロ エメチン) 治療	30 mg/kg	5 日	小児: 22 例
31)	1962	<i>E. histolytica</i> 感 染症	ク ウ ェ ート	比較試験, 本剤または 対照薬 (エメチン ヨウ化ビスマス, ピアラミコール 塩酸塩, ジロキサ ニドフロエート) 単剤治療	30 mg/kg/日	5 日または 10 日	125 例
32)	1986	腸管アメーバ症	米国	非対照試験	25~35 mg/kg/日, 分 3	7 日	114 例
33)	1967	腸管アメーバ症	インド	非対照試験	125 mg/kg	1 日 (単回)	36 例
34)	1965	腸管アメーバ症	コ ス タ リカ	非対照試験	体重 60 kg 以上: 4 g, 60 kg 未満 : 75 mg/kg	1 日 (単回)	35 例
35)	1962	<i>E. histolytica</i> 感 染症	米国	非対照試験	平均 15 mg/kg/日, 分 3	5 日	32 例
36)	1962	慢性腸管アメー バ症	チリ	非対照試験	25 mg/kg	7 日	30 例
37)	1962	腸管アメーバ症	コ ス タ リカ	非対照試験	50 mg/kg	5, 8 または 10 日	小児: 95 例, 成人: 5 例
38)	1961	慢性アメーバ症	マ ラ ウ イ	非対照試験	4.7~25 mg/kg/日	3 または 5 日	54 例
39)	1960	腸管アメーバ症	英国	非対照試験	30 mg/kg/日, 分割投与	10 日	20 例
40)	1960	慢性腸管アメー バ症	チリ	非対照試験	1,250 mg/日	5 日	32 例
41)	1960	赤痢アメーバ症	韓国	非対照試験	500 mg, 1 日 3 回	5 日	40 例
42)	1960	腸管アメーバ症	エ チ オ ピア	非対照試験	3.75~30 mg/kg/日	2, 3, または 5 日	96 例
43)	1959	赤痢アメーバ症	エ ジ プ ト	非対照試験	平均 10 mg/kg/日, 20 mg/kg/日	14 日または 7 日	20 例
44)	2008	アミドグリコシ ド系抗菌薬	—	安全性	—	—	—
45)	1996	アミドグリコシ ド系抗菌薬	—	安全性	—	—	—

—記載なし

国内における使用経験（熱帯病治療薬研究班の報告）

文献 番号	対象疾患	データ集積 期間（年）	本剤：投与量	本剤：経口投与 期間	本剤：投与 例数
18)	赤痢アメーバ症	2007～2009	—	—	84 例
12)	赤痢アメーバ症	2004～2006	1,500 mg/日，分 3	—	46 例
46)	赤痢アメーバ症	2006	1,500 mg/日，分 3	—	23 例
47)	赤痢アメーバ症	2004～2005	1,500 mg/日，分 3	—	23 例
48)	赤痢アメーバ症	2004	1,500 mg/日，分 3	9 日	5 例

—記載なし

国内：症例報告等の公表論文

文献 番号	発行 年	対象疾患	報告形態	本剤：投与量	本剤：経口投与 期間	本剤：投与 例数
49)	2008	アメーバ性腸炎	本剤使用例	—	—	28 例
50)	2009	アメーバ性大腸炎・肝膿瘍	症例報告	1,500 mg/日	—	1 例
51)	2008	アメーバ性大腸炎	症例報告	500 mg，1 日 3 回	10 日間	1 例
52)	2009	劇症型アメーバ性大腸炎	症例報告	1,500 mg/日	10 日間	1 例
53)	2008	劇症型アメーバ性腸炎	症例報告	—	—	1 例
54)	2009	アメーバ性大腸炎	症例報告	—	—	1 例
55)	2008	アメーバ性直腸炎	症例報告	500 mg，1 日 3 回	—	1 例
56)	2006	劇症型アメーバ赤痢腸炎	症例報告	—	10 日間	1 例

—記載なし

国内・外国：Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告状況

文献 番号	出典	内容
57)	Courtney KO, et al. 1959-1960.	メタ・アナリシス（急性・慢性腸管アメーバ症）
17)	Gonzales MLM, et al. 2009.	Cochrane Review：アメーバ性腸炎
58)	小林 正規, 他, 2007.	総説：赤痢アメーバ症
59)	春木 宏介, 2008.	総説：赤痢アメーバ症
60)	源河 いくみ, 2006.	総説：赤痢アメーバ症

市販後安全性報告

文献 番号	出典
61)	ファイザー社. Addendum to the periodic safety update report, -Paromomycin Sulfate-. 01-Dec-2004 through 30-Jun-2007. 社内資料
62)	ファイザー社. Periodic safety update report, -Paromomycin-. 16-July-2008 through 30-Nov -2009. 社内資料

その他の参考文献

文献 番号	出典
63)	岩城 進, 本家 一也, 西田 直巳, 谷口 昂. 硫酸 Paromomycin の経口投与による吸収および腸内細菌叢に及ぼす影響. Jpn J Antibiot 1981;34(7):1078-81.
64)	Bissuel F, Cotte L, de Montclos M, Rabodonirina M, Trepo C. Absence Of Systemic Absorption Of Oral Paromomycin During Long-Term, High-Dose Treatment For Cryptosporidiosis in AIDS. J Infect Dis. 1994; 170 (3): 749-50.
19)	山上 茂, 橋本 博. 赤痢患者および保菌者に対するパロモマイシン（フマチン）の効果. Chemotherapy 1961; 9 (2): 75-81.
20)	阿部 実, 鶴飼 新一郎, 小野 泰治. ユマチン（パロモマイシン）による細菌性赤痢の治験. Chemotherapy 1962; 10 (3): 173-5.
8)	国立感染症研究所 感染症情報センター, アメーバ赤痢 : http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g2/k02_30/k02_30.html
9)	国立感染症研究所 感染症情報センター : http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html

2.5.1.7 申請効能・効果、用法・用量およびこれらの設定根拠について

前項に示した臨床データパッケージを踏まえ、以下の効能・効果および用法・用量を設定した。

申請区分	新有効成分含有医薬品
申請品目	アメパロモカプセル 250 mg
効能・効果	腸管アメーバ症
用法・用量	通常、成人には、パロモイシン硫酸塩 1500 mg（力価）を1日3回に分けて10日間、食後に経口投与する。

【効能・効果】の設定根拠

E. histolytica に対するパロモイシンの効果は国内外で報告されており、腸管アメーバ症に対する治療薬として教科書および治療ガイドラインに記載があることから、その位置付けは確立されている（2.5.1.2.1 項参照）。パロモイシンはニトロイミダゾール系薬剤の後に続けて使用、またはシストキャリアに単独で使用する薬剤として長年使用され、安全性・有効性に関するエビデンスの蓄積があり（2.5.4 項、2.5.5 項参照）、国内症例においても効果が確認されていることから（2.5.4 項、2.5.5 項参照）、2010 年 12 月に開発要請を受けた適応である「腸管アメーバ症」を本剤の【効能・効果】とすることは妥当と考える。

【用法・用量】の設定根拠

パロモイシンは、消化管からほとんど吸収されず（尿中排泄率は 0.53%のみ）、経口投与後ほとんど未変化体で糞便中に排泄される。腸管アメーバ症の治療に対する本剤の用法・用量は、国内外の教科書等の成書またはガイドラインに以下のように記載されており、この記載に国内外の間に差異は認められない。

<国内外の教科書等の成書またはガイドラインに記載された用法・用量>

パロモイシンの成人用法・用量は、

- ・ 25～35 mg/kg/日、分 3、5～10 日間経口投与^{参考文献 4-6)}
- ・ 1,500 mg、分 3（500 mg、1 日 3 回）、10 日間経口投与^{参考文献 1-3)、10)、11)、13)}である。

また、上記「25～35 mg/kg/日、分 3、5～10 日間経口投与」の用法・用量は、ファイザー社の Core Data Sheet（January, 1999）に記載された外国の用法・用量と同様のものである。なお、過去に販売されていた同じ成分を有する硫酸パロモイシン製剤（販売名：アミノサイジン錠）の用法・用量は 1 日 2～3 g（力価）を 4 回に分服するものであったが、本剤の 1 日用量より高い投与量設定がされていた。

今回の開発要請を受けた腸管アメーバ症に対するパロモイシンの用法・用量は「25-35 mg/kg/日を 3 回に分けて 5 から 10 日間内服」であるが、熱帯病治療薬研究班に本剤の投与方法について確認したところ、ドイツから輸入した本剤の添付文書の記載（「食後に服用する」）に基づき、多くの場合は本剤を 1 日 3 回食後に投与するよう患者に指導しているとのことであった。したがって、これまで熱帯病治療薬研究班によって国内症例に使用されてきた用法・用量は「1,500 mg を 1 日 3 回に分けて 10 日間、食後に経口投与」であり、この用法・用量は、国内外の教科書^{参考文献 1)、2)}や治療ガイドライン^{参考文献 3)、10)、11)}と共通するものであり、近年日本人症例において最も使用されている用法・用量である。1,500 mg/日は、70 kg の成人に投与した場合 21.4 mg/kg/日、50 kg の

成人に投与した場合 30 mg/kg/日に相当することから、要望内容と比較しても大きく異なるものではない。高い寄生虫学的治癒率を得るには本剤の十分な投与量が必要であることから (2.5.4 項 参照)、今回の申請における用法・用量は、教科書等の成書・ガイドラインで推奨され^{参考文献 3), 10), 11), 13)}、国内においても使用経験があり、その有効性および安全性が報告されている (2.5.4 項, 2.5.5 項 参照)、1,500 mg/日 (力価) を 1 日 3 回に分けて 10 日間、食後に経口投与とする。なお、1,500 mg の投与量は力価に基づくもので、1,500 mg (力価) を意味する用量である。

以下に、臨床薬理、有効性、安全性についての現在の知見の詳細を述べる。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請における、本項に該当する資料はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

パロモマイシンは、消化管からほとんど吸収されず、経口投与後ほとんど未変化体で糞便中に排泄される。したがって、本剤を経口投与したときの吸収および排泄についてのデータは得られているが、分布および代謝についてのデータは得られていない。なお、本申請において新たな臨床薬理試験は実施されていない。

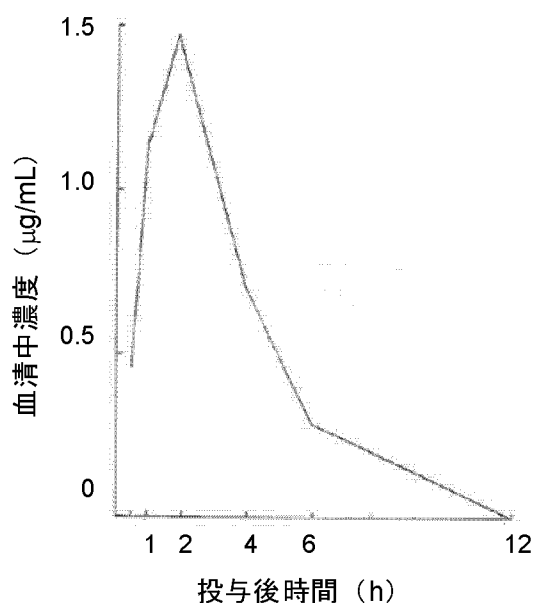
2.5.3.1 日本人健康成人における薬物動態

日本人健康成人 10 例に、パロモマイシン 4 g（パロモマイシン硫酸塩 250 mg 錠 16 錠）を空腹時に経口投与し、血清中および尿中パロモマイシン濃度測定のための血液および尿検体を採取した^{参考文献 63)}。

血清中濃度および尿中濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌としたバイオアッセイにより測定した。

投与後 2 時間に平均最高血清中濃度 1.48 $\mu\text{g/mL}$ に達した後、12 時間後には定量限界付近まで減少した（図 1）。0～2 時間、2～4 時間、4～6 時間および 6～12 時間における尿中排泄量は、それぞれ 3.36, 6.53, 3.48 および 7.77 mg であり、12 時間までの尿中排泄量（率）は 21.14 mg（0.53%）であった。

図 1 日本人健康成人 10 例に、パロモマイシン 4 g を空腹時に経口投与したときの平均血清中濃度推移（n=10）



2.5.3.2 外国人患者における薬物動態

外国人 HIV 感染男性患者 12 例にパロモマイシンを経口投与したときの血清中パロモマイシン濃度を測定した^{参考文献 64)}。投与量は 1 日平均 1.4 g（範囲：1～2 g），投与期間（平均 $\pm$ 標準偏差）は 17 ± 12 週間（範囲：2～36 週間）であった。血清中濃度測定のための採血ポイント（平均 $\pm$ 標準偏差）は投与後 87 ± 24 分（範囲：40～120 分）であった。

血清中パロモマイシン濃度は、*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した。定量限界値は 0.5 µg/mL であった。

12 例中 2 例のみに定量可能な血清中濃度 (0.6 および 0.7 µg/mL) が検出され、他の 10 例では定量限界未満または定量限界値付近であった。

2.5.3.3 臨床薬理のまとめ

日本人健康成人 10 例にパロモマイシン 4 g を経口投与したとき、投与後 2 時間に平均最高血清中濃度 1.48 µg/mL に達した後、12 時間後には定量限界付近まで減少し、12 時間までの尿中排泄率は 0.53% であった。また、外国人 HIV 感染男性患者 12 例にパロモマイシン 1 日平均 1.4 g を 17 ± 12 週間経口投与したとき、12 例中 2 例のみに定量可能な血清中濃度 (0.6 および 0.7 µg/mL) が検出され、他の 10 例では定量限界未満または定量限界値付近であった。

これらの結果から、ヒトにパロモマイシン 500 mg を経口投与したときの血清中濃度は最高濃度で 0.2 µg/mL 程度であると予想され、消化管からほとんど吸収されないことが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

パロモイシンの有効性評価には、医学および薬学上、公知と判断される以下の参考資料を使用した。

	文献番号
外国：無作為化試験，非対照試験等の公表論文	
① 本申請に際して新たに調査した公表論文	16), 22), 24-26), 28)
② 2016年にドイツの承認更新に用いられた公表論文	29), 31-43)
国内における使用経験（熱帯病治療薬研究班の報告）	12), 46-48)
国内：症例報告等の公表論文	49-56)
国内・外国：Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告	17), 57), 58-60)

以下に、本剤の有効性評価について詳細をまとめた。

2.5.4.1 外国：無作為化試験，非対照試験等の公表論文（有効性）

2.5.4.1.1 本申請に際して新たに調査した公表論文（有効性）

外国における腸管アメーバ症に対する本剤の無作為化試験，非対照試験等の公表論文をMEDLINEにより文献調査（1946年～2011年8月）し，成人患者の結果を含む文献6報に基づき本剤の有効性を評価した。これらの文献の内訳は，無作為化比較試験^{参考文献16)}および二重盲検比較試験^{参考文献22)}の2報，ならびに非対照試験等の4報であった（表7）。文献が報告された国は，ベトナム，米国，コスタリカ，アルゼンチン，エジプト，プエルトリコであった。

また，6報の文献における対象疾患は，*E. histolytica*に感染した腸管アメーバ症であった。その患者背景は，外来を中心とした無症候性，急性，または慢性の腸管アメーバ症患者^{参考文献16), 22), 24-26), 28)}で，便検査において*E. histolytica*原虫またはシストの陽性を認めた症例が対象とされていた。有効性は，便検査において*E. histolytica*陰性であることを基準として寄生虫学的治癒率が判定されていた。

表 7 外国：無作為化試験，非対照試験等の公表論文における有効性の要約

文献番号	試験デザイン	本剤：経口投与量	本剤：経口投与期間	本剤投与例数	有効性 (寄生虫学的治癒率)
16)	無作為化比較試験， 本剤または diloxanide の 単剤治療	500 mg, 1 日 3 回	10 日	34 例	本剤： 85% (29/34 例) ($P=0.003$) diloxanide: 51% (19/37 例)
22)	二重盲検比較試験， A-D, F 群は本剤単 剤治療， E 群は対照薬 テトラサイクリンの 単剤治療	A-D 群： 1.75 g/日 F 群： 4 g/日	A-D 群： 2～5 日 F 群：1 日	79 例	フォローアップ完了患者の内， 本剤 (A-D 群)：100% (18/18 例) 本剤 (F 群)： 72.7% (8/11 例) テトラサイクリン：0% (0/7 例)
24)	非対照試験	成人：4 g/日 小児：50 mg/kg/日	1 日 (単回)	成人：38 例 小児：25 例	成人： 92.1% (35/38 例) 小児： 60.0% (15/25 例)
25)	使用経験報告	250 mg, 1 日 4 回	12 日	35 例	97.1% (34/35 例)
26)	非対照試験	25 mg/kg/日	5 日	急性：62 例 慢性：28 例	急性腸管アメーバ症患者群： 95% (59/62 例) 慢性腸管アメーバ症患者群： 21.5% (6/28 例)
28)	非対照試験	成人：4 mg/kg/日 または 20 mg/kg/日 小児： 15～25 mg/kg/日	成人：5 日 小児：4 日	成人：20 例 小児：11 例	成人 4 mg/kg/日投与患者群： 100% (10/10 例) cyst 消失 成人 20 mg/kg/日投与患者群： 100% (10/10 例) cyst 消失 小児：100% (11/11 例) trophozoite 陰性

これらの文献報告は，本剤の投与量，投与期間が異なるため画一的な評価を行うことは難しいと考えられるが，1 日投与量として 1,000 mg 以上の用量を 5 日以上使用した場合には総じて高い治癒率が認められること（参考文献 16), 22), 25), 26), 28)）を踏まえると，現在国内外の教科書等の成書またはガイドラインで推奨されている本剤の使用法の適切性を裏付ける一つのエビデンスであることが確認できた。

なお，文献 26)では，慢性腸管アメーバ症患者に本剤 25 mg/kg/日を 5 日間経口投与した際の治癒率が 21.5%と報告されており，他の報告と比較すると十分な治癒率ではなかった。その原因として，急性と慢性の間で病態進展が異なることに起因することが文献中で考察されており，本剤が効果を発揮する腸管アメーバ症に加え，腸管外アメーバ症の患者も複数含まれていたことによるものと推察された。

また，国内および欧米のいずれにおいても未承認薬ではあるが，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 (diloxanide) を対照に, アジア人 (ベトナム) の腸管アメーバ症患者に対して単剤投与時の有効性を比較した試験において, 本剤投与群 (500 mg, 1 日 3 回, 10 日間経口投与) の治癒率は 85% と, diloxanide 治療群の 51% に比べて有意な改善が認められていることが確認された ($P=0.003$) (参考文献 16)。

さらに, 他の比較試験においても (参考文献 22), 抗アメーバ薬として使用が報告されている対照薬テトラサイクリンと比較し, 本剤投与群 [1.75 g/日 (1,750 mg/日), 2~5 日間経口投与] の高い治癒率 (100%) が認められたことは, 本剤の有効性を評価する上で意義のある結果と考えられた。

以上の報告をまとめると (参考文献 16), 22), 25), 26), 28), 本剤の投与により良好な治癒率を得るためには, 総じて 25~35 mg/kg/日または 1 回 500 mg, 1 日 3 回 (1,500 mg/日) に相当する十分な投与量を一定期間 (少なくとも 5 日間以上) 投与することが必要であると考えられた。

以下に各試験および文献報告の概略と有効性の結果をまとめ, これらの要旨は 2.5.7.1 項の別添資料として添付した。

1. 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 (文献番号 16) 参照)

E. histolytica に感染した無症候性の腸管アメーバ症患者に対する本剤 (500 mg, 1 日 3 回, 10 日間経口投与) の有効性が, diloxanide (500 mg, 1 日 3 回, 10 日間経口投与) を対照薬に比較検討された。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は, 無症候性の腸管アメーバ症患者に対して便中から赤痢アメーバを分離した結果, 本剤治療群で 85% (29/34 例), diloxanide 治療群の 51% (19/37 例) で, 本剤による治療が有意に優れていた ($P=0.003$)。

2. 腸管アメーバ症患者を対象とした二重盲検比較試験 (文献番号 22) 参照)

腸管アメーバ症 [*E. histolytica*, *Dientamoeba fragilis* (*D. fragilis*)] 患者に対する本剤 [1.75 g/日, 2~5 日間投与, または 4 g/日, 1 日間 (単回) 投与] の有効性と安全性が, テトラサイクリンを対照薬に比較検討された。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は, フォローアップ完了患者の内, 本剤 (A-D 群) では 100% (18/18 例) 本剤 (F 群) では 72.7% (8/11 例), 対象薬のテトラサイクリン群では 0% (0/7 例) を示した。

3. 腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験 (文献番号 24) 参照)

成人および小児の腸管アメーバ症 (*E. histolytica*) 患者に対する本剤の単回経口投与の有効性と安全性が検討された。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は, 成人 (本剤 4 g/日単回経口投与) で 92.1% (35/38 例), 小児 (50 mg/kg/日単回経口投与) で 60.0% (15/25 例) であった。

4. 慢性腸管アメーバ症患者を対象とした使用経験報告 (文献番号 25) 参照)

慢性腸管アメーバ症 (*E. histolytica*) 患者に対する本剤 (250 mg, 1 日 4 回, 12 日間経口投与) の投与症例と治療結果が検討された。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は, 97.1% (34/35 例) であった。

5. 急性および慢性腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 26）参照）

急性および慢性腸管アメーバ症（*E. histolytica*）患者に対する本剤（25 mg/kg/日，5 日間経口投与）の有効性と安全性が検討された。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，急性腸管アメーバ症患者では 95%（59/62 例）で，慢性大腸管アメーバ症患者では 21.5%（6/28 例）であった。この慢性腸管アメーバ症患者における治癒率（21.5%）の低さについて，急性と慢性の間で病態進展が異なることに起因することが考察されており，本剤が効果を発揮する腸管アメーバ症に加え，腸管外アメーバ症の患者も複数含まれていたことによるものと推察された。

6. 腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 28）参照）

腸管アメーバ症（*E. histolytica*）患者に対する本剤の有効性と安全性が検討された。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，成人（本剤 4 mg/kg/日または 20 mg/kg/日，5 日間経口投与）で 100%（全例で cyst 消失），ならびに小児（15～25 mg/kg/日，4 日間経口投与）でも 100%（全例で trophozoite 陰性）であった。

2.5.4.1.2 20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文（有効性）

外国規制当局に提出された最新の情報として、20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文の 14 報に基づき、本剤の有効性を評価した。これらの文献の内訳は、無作為化比較試験^{参考文献 29)}および比較試験^{参考文献 31)}の 2 報、ならびに非対照試験の 12 報（表 8）であった。文献が報告された国は、ケニア、クウェート、米国、インド、コスタリカ、チリ、マラウイ、英国、韓国、エチオピア、エジプトであった。

また、これらの 14 報の文献における対象疾患は、*E. histolytica* に感染した腸管アメーバ症であった。その患者背景は、外来を中心とした無症候性、急性、慢性の腸管アメーバ症患者^{参考文献 29), 31-43)}、または男性同性愛者の患者^{参考文献 32)}で、便検査において *E. histolytica* 原虫またはシストの陽性を認めた症例が対象とされていた。なお、大多数の男性同性愛者患者^{参考文献 32)}では、他の性感染症（淋病、肝炎、梅毒、ランブル鞭毛虫症、細菌性赤痢、非淋菌性尿道炎など）を事前に合併していた背景があった。有効性は、便検査において *E. histolytica* 陰性であることを基準として臨床的または寄生虫学的治癒率が判定されていた。

表 8 20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文における有効性の要約

文献番号	試験デザイン	本剤：経口投与量	本剤：経口投与期間	本剤：投与例数	有効性 (寄生虫学的治癒率)
29)	無作為化比較試験、 本剤または 対照薬（エトフ アミド、ニモラ ゾール）の 単剤または 併用治療	成人：500 mg 1 日 2 回 小児：15 mg/kg 1 日 2 回	5 日	本剤単剤 治療群： 100 例	患者全体（成人+小児）： 本剤単剤治療群： 99% 各対照薬単剤治療群： いずれも 98% 本剤+対照薬併用群： 98~100%
31)	比較試験、 本剤または 対照薬（エメチ ンヨウ化ビス マス（E 群）、 ビアラミコー ル塩酸塩（B 群）、ジロキサ ニドフロエー ト（D 群））単 剤治療	30 mg/kg/日	5 日または 10 日	125 例	本剤群：84~94% 再発率： 1 日の用量を数回に 分けた場合：6% 1 日 1 回の場合：16% E 群：76% B 群：62~85% D 群：80%
32)	非対照試験	25~35 mg/kg/日、分 3	7 日	114 例 投薬前に 症候性の 患者： 60 例 投薬前に 無症候性 の患者： 25 例	全患者：92%（78/85 例） 症候性患者群： 90.0%（54/60 例） 無症候性患者群： 96.0%（24/25 例）

表 8 20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文における有効性の要約（続き）

文献番号	試験デザイン	本剤：経口投与量	本剤：経口投与期間	本剤：投与例数	有効性 (寄生虫学的治癒率)
33)	非対照試験	125 mg/kg	1 日 (単回)	36 例	急性腸管アメーバ症： 94.2% 慢性腸管アメーバ症： 89.9%
34)	非対照試験	体重 60 kg 以上で 4 g, 60 kg 未満で 75 mg/kg	1 日 (単回)	35 例	87.8%
35)	非対照試験	平均 15 mg/kg/日, 分 3	5 日	32 例	93.8% (30/32 例)
36)	非対照試験	25 mg/kg/日	7 日	30 例	87.5%
37)	非対照試験	50 mg/kg/日	5, 8 または 10 日	小児： 95 例 成人： 5 例	5 日間投与： 92% 8 日間投与： 96% 10 日間投与： 100%
38)	非対照試験	4.7～25 mg/kg/日	3 または 5 日	54 例	98% (53/54 例)
39)	非対照試験	30 mg/kg/日, 分割投与	10 日	20 例	95.0% (19/20 例) 未追跡調査：1 例, 1 年後, 再発を認めな かった。
40)	非対照試験	1,250 mg/日	5 日	32 例	100% (32/32 例)
41)	非対照試験	500 mg, 1 日 3 回	5 日	40 例	90% (36/40 例)
42)	非対照試験	3.75～30 mg/kg/日	2, 3, または 5 日	96 例	95.8% (92/96 例)
43)	非対照試験	平均 10 mg/kg/日, 20 mg/kg/日	14 日または 7 日	20 例	10 mg/kg/日, 14 日間： 60% (6/10 例) 20 mg/kg/日, 7 日間： 70% (7/10 例)

これらの試験では、本剤の投与量は試験間に相違が認められたものの、投与期間については概ね 5～10 日で実施されていた。

その結果、腸管アメーバ症患者に対して 20 mg/kg/日以下の投与量では有効性（臨床的または寄生虫学的治癒率）が 70%以下と低く（参考文献 43）、本剤 25～35 mg/kg/日の治癒率は 84%以上であり（参考文献 31）、32）、36）、38）、39）、41）、42）、本剤の投与により良好な有効性を得るためには、一定の投与量が必要であることが示唆された。

また、Forsyth らの比較試験では（参考文献 31）、本剤の 30 mg/kg/日の 1 日用量を数回に分けて経口投与した場合の再発率（6%）が、1 日 1 回の単回投与したときの再発率（16%）と比べて低いことから、本剤の 1 日用量を数回に分けて投与することが有用だと考えられた。これは、排便等に伴う腸管内における本剤濃度の減少を防ぎ、腸管内の本剤濃度を一定に維持できることに起因するものと考えられた。

さらに、比較試験においては（参考文献 29）、31）、原虫感染症治療薬であるエトファミド、ニトロイミダゾール系薬剤であるニモラゾール、あるいは抗アメーバ薬として使用が報告されているジロキサニドフロエート（diloxanide furoate）と比較し、本剤の高い治癒率が示されたことから（参考文献 29）、31）、本剤は腸管アメーバ症に対して有効な薬剤であることが確認された。

以上の報告を踏まえると、本剤を 25～35 mg/kg/日の投与量を分割投与し、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得られるものと考えられた。

以下に各試験および文献報告の概略と有効性の結果をまとめ、これらの要旨は 2.5.7.1 項の別添資料として添付した。

1. 腸管アメーバ症患者を対象とした無作為化比較試験（文献番号 29）参照）

腸管アメーバ症患者に対して本剤（成人：500 mg を 1 日 2 回，5 日間，小児：体重 1 kg あたり 15 mg を 1 日 2 回，5 日間投与）の単剤治療と，対照薬（エトファミドおよびニモラゾール）の単剤治療または本剤と対照薬の併用治療したときの臨床的有效性が比較検討された。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，本剤の単剤治療群にて 99%であり，本剤と対照薬の併用治療では 98%～100%，対照薬の単剤治療群ではいずれも 98%を示す結果であった。

2. *E. histolytica* 感染症患者を対象とした比較試験（文献番号 31）参照）

E. histolytica 感染症患者に対して本剤（30 mg/kg/日，5 日または 10 日間）と，対照薬[ピアラミコール-塩酸塩（B 群），エメチン-ヨウ化ビスマス（E 群）およびジロキサニドフロエート（D 群）]による治療をしたときの有効性と忍容性が比較検討された。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，本剤による治療群では 84～94%であった。対照薬の治癒率は，E 群で 76%，B 群で 62～85%，D 群で 80%であった。

3. 腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 32）参照）

腸管アメーバ症患者に対して本剤（25～35 mg/kg/日，分 3，7 日間経口投与）による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，患者全体で 92%（78/85 例）であった。また，症候性患者群では 90%（54/60 例），無症候性患者群では 96%（24/25 例）であった。

4. 腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 33）参照）

腸管アメーバ症患者に対して本剤（125 mg/kg 単回投与）による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，急性腸管アメーバ症患者では 94.2%，慢性腸管アメーバ症患者では 89.9%であった。

5. 腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 34）参照）

腸管アメーバ症（*E. histolytica* が便に認められた）患者に対して本剤（体重 60 kg 以上の成人：カプセル剤 4 g，体重 60 kg 未満の成人：75 mg/kg）による治療をしたときの有効性が検討された。治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，87.8%であった。

6. 腸管寄生原虫感染症を有する患者を対象とした非対照試験（文献番号 35）参照）

E. histolytica およびその他の原虫感染症を有する患者に対して本剤（15 mg/kg/日，分 3，5 日間）による治療をしたときの有効性が検討された。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，93.8%であった。

7. 腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 36）参照
腸管アメーバ症（*E. histolytica*）患者に対して本剤（25 mg/kg/日，7 日間投与）による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，87.5%であった。
8. 腸管寄生原虫感染症を有する患者を対象とした非対照試験（文献番号 37）参照
腸管アメーバ症（*E. Histolytica* またはその他の原虫）患者に対して本剤（50 mg/kg/日，5，8 または 10 日間投与）による治療をしたときの有効性が検討された。
治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，5 日間投与の患者群では 92%，8 日間投与の患者群では 96%，10 日間投与の患者群では 100%であった。
9. 腸管寄生原虫感染症を有する患者を対象とした非対照試験（文献番号 38）参照
腸管アメーバ症（*E. Histolytica* またはその他の原虫）患者に対して本剤（4.7～25 mg/kg/日，3 または 5 日間投与）による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。
治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，98%であった。
10. 腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 39）参照
腸管アメーバ症（*E. Histolytica*）患者に対して本剤（30 mg/kg/日，10 日間投与）による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。
治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，95%（19/20 例）に治癒を確認した。1 例については追跡調査ができなかった。1 年後の追跡調査で再発例はなかった。
11. 慢性腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 40）参照
慢性腸管アメーバ症患者に対して本剤（1,250 mg/日，5 日間）による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，100%であった。
12. 赤痢アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 41）参照
赤痢アメーバ症患者に対して本剤（500 mg，1 日 3 回，5 日間投与）による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。
治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，90%（36/40 例）であった。
13. 腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 42）参照
腸管アメーバ症患者に対して本剤（3.75, 7.5, 15, 20, 30 mg/kg/日，2, 3, 5 日間投与）による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。
治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は，95.8%（92/96 例）であった。
14. 赤痢アメーバ症患者を対象とした非対照試験（文献番号 43）参照
赤痢アメーバ症患者に対して本剤（10 mg/kg/日を 14 日間投与，または 20 mg/kg/日，7 日間

投与) による治療をしたときの有効性と安全性が検討された。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は、10 mg/kg/日を 14 日間治療した患者群では 60% で、20 mg/kg/日を 7 日間治療した患者群では 70%であった。

2.5.4.2 国内における使用経験 (有効性)

日本における赤痢アメーバ症に対する本剤の使用実態は、厚生省研究事業として 1980 年に設立された現「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平成 16 年度 (2004 年) 以降の報告のみが入手できたため、これらを参考資料として本剤の有効性を評価した。

熱帯病治療薬研究班を通して 2004 年から 2006 年の間に本剤が赤痢アメーバ症に投与された実績を表 9 に示した。日本人の対象患者は、多くが HIV 陽性の男性であった。赤痢アメーバ症の病型は、腸炎、肝膿瘍、腸炎と肝膿瘍の合併、膿胸の合併、心内膜炎または腹腔内膿瘍を合併していた。ほとんどの症例がメトロニダゾールであらかじめ治療された患者であった。有効性は、主治医の臨床的な評価に基づき著効/有効が判定された。

表 9 国内使用経験報告における本剤の有効性の要約

文献番号	本剤: 経口投与量	経口投与期間	投与例数	有効性 (主治医の記載による有効性の評価)
12)	1,500 mg/日, 分 3	—	46 例	著効/有効: 34/46 例 (73.9%) 無効: 1/46 例 (2.2%) 不明: 11/46 例 (23.9%)
46) *	1,500 mg/日, 分 3	—	23 例	著効/有効: 17/23 例 (73.9%) 無効: 1/23 例 (4.3%) 不明: 5/23 例 (21.7%)
47) *	1,500 mg/日, 分 3	—	23 例	著効/有効: 17/23 例 (73.9%) 不明: 6/23 例 (26.1%)
48) *	1,500 mg/日, 分 3	9 日	5 例	有効以上: 4/5 例 (80.0%) 調査中: 1/5 例 (20.0%)

—: 記載なし

* 文献番号 12)と 46)~48)の報告は、それぞれ平成 16 年 1 月~平成 18 年 12 月までの期間中に熱帯病治療薬研究班から本剤が提供された症例であり、文献 46)~48)の成績は、文献 12)に含まれることから、文献 12)の結果を引用した。

メトロニダゾールの後の治療として本剤 (1,500 mg/日, 分 3 の用法・用量) は使用されたが、その臨床的な著効/有効率は 73.9%であった^{参考文献 12)}。以上の報告から、病型症状が進展した赤痢アメーバ症の日本人患者に対しても、1,500 mg/日, 分 3 の用法・用量を施すことが有効であることが示唆された。

2.5.4.3 国内: 症例報告等の公表論文 (有効性)

赤痢アメーバによる腸管アメーバ症の治療に本剤を使用した国内の臨床試験の報告状況について MEDLINE データベースを検索した結果、本剤は赤痢アメーバのシストの治療薬として世界的に頻用されているものの、国内では未承認薬であり、その有効性や安全性について、無作為化比較試験等の臨床試験は見出せなかった。

日本人の症例報告状況について、医中誌および日本医薬情報センター **iyakuSearch** 医薬品情報データベースで検索した結果、38 報の症例報告の文献が見出された。そのうち本申請事項を確認するエビデンスとして、総説・解説を除き、赤痢アメーバによる腸管アメーバ症に対して本剤を投与した症例報告 8 報を採用した^{参考文献 49-56)}。

赤痢アメーバによる腸管アメーバ症に対して本剤を投与した症例報告 8 報の対象患者は計 35 例（男性 29 例，女性 6 例）であった（表 10）。対象疾患はアメーバ性腸炎，肝膿瘍，劇症型アメーバ性大腸炎，劇症型アメーバ赤痢腸炎などで，HIV 感染症を合併した患者は 6 例含まれていた。本剤はメトロニダゾール投与後，腸管腔内のシスト排出を止める目的で使用された。

表 10 国内：症例報告等の公表論文における有効性の要約

文献番号	本剤：経口投与量	経口投与期間	投与例数	有効性
49)	—	—	28 例	便検査（シスト消失）：23/28 例（82.1%） 便検査未施行：5/28 例（17.9%）
50)	1,500 mg/日	—	1 例	全身状態は改善し，退院
51)	500 mg，1 日 3 回	10 日間	1 例	—
52)	1,500 mg/日	10 日間	1 例	便検査で嚢子陰性
53)	—	—	1 例	軽快退院
54)	—	—	1 例	自覚症状改善
55)	500 mg，1 日 3 回	—	1 例	—
56)	—	10 日間	1 例	アメーバ赤痢は PCR で陰性

—：記載なし

本剤の用法・用量が明記されていた報告では，本剤の 500 mg を 1 日 3 回または 1,500 mg/日，10 日間経口投与の治療が施されていた。集計できた本剤の臨床学的治癒率は，有効・改善 28/35 例（80%），不明 7/35 例（20%）であった。柳澤らの報告によると，本剤の治療効果は 82%と報告されていた^{参考文献 49)}。

2.5.4.4 国内・外国：Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の有効性の報告状況

国内・外国の Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等における本剤の報告状況（有効性）を MEDLINE および医中誌データベースにおいて文献調査し，本剤の有効性評価の参考資料とした。

外国において，急性または慢性の腸管アメーバ症（432 例，12 カ国）における本剤の有効性をメタ・アナリシス^{参考文献 57)}で示していた。Cochrane Database^{参考文献 17)}の報告では，侵襲性アメーバ症に対し，組織病変に対する治療（メトロニダゾールなど）の後に，腸管腔内の殺管腔アメーバ剤（本剤）を用いることが推奨されていた。このような治療により，メトロニダゾール単剤治療と比較し，寄生虫学的な再発は 1/3 に減少すると述べられていた。

前述した国内の感染症発生動向調査（国立感染症研究所）によると，赤痢アメーバ症（五類感染症）の年間届出数は，ここ数年，連続して顕著な増加傾向を示している。本剤は経口投与され

た場合、腸粘膜組織に吸収されにくい薬剤で^{参考文献 58)}、腸管腔内の赤痢アメーバ栄養型に有効な殺管腔アメーバ剤である^{参考文献 59)}と、本剤の使用が推奨されていた。治療はメトロニダゾール投与後に殺管腔アメーバ剤の本剤を投与したところ、その治療効果は良好であった^{参考文献 60)}と述べられていた。

2.5.4.5 腸管アメーバ症に対する本剤の治療効果のまとめ

本剤の有効性に関し、医学および薬学上公知と判断した情報より、下記の点を確認した。

外国の報告における腸管アメーバ症の患者背景は、外来を中心とした無症候性、急性、または慢性の腸管アメーバ症患者（男性同性愛者患者を含む^{参考文献 32)}）に基づくものであった。これらの患者背景は、国内で想定される患者背景と同様のものと考えられた（2.5.1.1 項および 2.5.1.2 項 参照）。

このような患者を対象に、本剤を 500 mg、1 日 3 回、10 日間経口投与した場合の治療率は有意に優れており^{参考文献 16)}、さらに本剤 25～35 mg/kg/日、投与期間 5～10 日経口投与した際の治療率は 84%以上^{参考文献 31), 32), 36), 38), 39), 41), 42)}という報告を踏まえると、良好な有効性を得るには 25～35 mg/kg/日の十分な投与量を施し、さらに 1 日用量を 1 日 3 回に分け 10 日間投与することが適切であり、赤痢アメーバの原虫およびシストを駆除できるという観点からも有用であると考えられた。

国内における使用経験（熱帯病治療薬研究班の報告）または症例報告における赤痢アメーバ症の患者背景は、肝膿瘍、腸炎、HIV 感染症などを合併しており、症状が慢性腸管アメーバ症または腸管外アメーバ症の重篤な症状を呈するものと考えられた。このような病型が進展した症状を呈した患者が対象であっても、メトロニダゾールの後の治療として本剤（1,500 mg/日、1 日 3 回に分け、食後に経口投与）を投与した使用経験において、本剤は良好な著効/有効率（73.9%以上）を得ており、他の国内報告においても本剤（1,500 mg/日、1 日 3 回に分け、10 日間投与）の臨床的な有効性が確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

パロモマイシンの安全性評価については、医学および薬学上、公知と判断される以下の参考資料を使用した。

	文献番号
アミノグリコシド系抗生物質での一般的な安全性懸念事項	4), 21), 44), 45)
国内・外国の教科書等の成書およびガイドライン	1), 2), 4-6)
外国：無作為化試験，非対照試験等の公表論文 ① 本申請に際して新たに調査した公表論文	16), 22), 24-26), 28)
② 2011年にドイツの承認更新に用いられた公表論文	29), 31-43)
国内における使用経験（熱帯病治療薬研究班の報告）	12, 46-48)
国内：症例報告等の公表論文	49-56)
国内・外国；Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告	57)
市販後安全性報告（Periodic Safety Update Report - Paromomycin, 2004, 12, 1～2007, 6, 30；2008, 7, 16～2009, 11, 30）および社内安全性データベース（1960年11月29日～2012年7月31日）	61), 62)
その他の参考文献	19), 20), 63), 64)

本剤は腸管からほとんど吸収されない（尿中排泄率は 0.53%のみ）特性があり、腸管アメーバ症治療での投与期間が短いことも踏まえると、本剤の血清中濃度は極めて低いと考えられることから（2.5.3 項 参照）、本剤の血中移行に伴い発現する副作用（聴器毒性、腎毒性、神経毒性）が発生する可能性は極めて低いものと考えられた。

本剤パロモマイシンは、アミノグリコシド系抗生物質であり、外国の教科書等の成書^{参考文献 4), 21)}および公表論文^{参考文献 44), 45)}によると、アミノグリコシド系抗生物質には一般に以下のような安全性の懸念があることが説明されている。したがって、本剤においてもこれらに関連する副作用がおこる可能性は低いことが想定されるものの、必ずしも否定できないことから、以下のとおり慎重に考察を行った。

アミノグリコシド系抗生物質での一般的な安全性懸念事項：

- ・ **腎毒性**：アミノグリコシド系抗生物質（ストレプトマイシン，カナマイシン，アミカシン，ゲンタマイシン， Tobramycin， Netilmicin， Capreomycin）の増量時に腎尿細管が損傷する可能性がある。これらの抗生物質により、腎臓内で腎尿細管壊死[Blood urea nitrogen (BUN)，窒素，血清クレアチニンの上昇，クレアチニンクリアランス，尿タンパクの低下など]に至る可能性がある^{参考文献 4), 21)}。
- ・ **聴器毒性**：アミノグリコシド系抗生物質投与により、第 8 脳神経障害に至る可能性がある。こうした障害はめまいの発作，眼振，平衡障害，運動失調症などの前庭症状，および/または耳鳴，雑音性耳鳴および程度の異なる聴覚障害などの聴覚症状として発現する可能性がある。

アミノグリコシド系抗生物質の投与中止後、まれに部分的または完全に不可逆的な両側性難聴が生じることがある^{参考文献 4), 21)}。

- ・ 神経毒性：アミノグリコシド系抗生物質投与により、神経筋の遮断作用による神経障害を生じる可能性がある。過去の報告から、特にネオマイシンが最も高い神経筋の遮断作用を有する^{参考文献 21)}。
- ・ 胃腸障害：アミノグリコシド系抗生物質（ネオマイシン、パロモイシン）を経口投与した場合に頻繁にみられる副作用は悪心、嘔吐、腹部仙痛、下痢である^{参考文献 21)}。
- ・ 過敏症：通常は他のアミノグリコシド系抗生物質との交差反応を考慮しなければならない。これまでにパロモイシンでの過敏症報告はまれであるが、例えば蕁麻疹として発現する可能性がある^{参考文献 21), 45)}。
- ・ カンジダ症：他の抗生物質と同様に、本剤でもカンジダ菌などの非感受性菌の増殖が予想される。そのため、バンコマイシンおよびパロモイシンの投与はカンジダ菌の腸管定着のリスク因子となり得る^{参考文献 44)}。

本申請にあたっては、上記アミノグリコシド系抗生物質で一般的に報告されている安全性の懸念も踏まえ、国内外の教科書等の成書、ガイドライン、公表論文、および国内の使用経験または症例報告等における本剤の安全性を評価したが、本剤で認められた主な副作用は下痢、悪心、腹部仙痛などの胃腸障害であり、その多くは軽度のものであった。

また、その他に認められたいずれの副作用についても、その多くは本剤の投与中止を必要とするものではなく、臨床的に重大な事象ではないと評価されており、また投与終了に伴い消失が確認できていることから（2.5.5.2 項 参照）、本剤の忍容性は高いものと考えられた。

なお、本申請の適応とは異なる患者集団（細菌性赤痢）ではあるが、過去に国内で本剤が販売されていた当時の文献報告では本剤の副作用は認められておらず、本剤の安全性は極めて高かったことが報告されている^{参考文献 19), 20)}。また、外国において、本剤はすでに 50 年以上の市販後での使用経験がある。これらの市販後安全性報告および社内安全性データベースの集積からも^{参考文献 61)}、これまでに報告された重篤な有害事象の発現頻度は極めて低く、本剤の高い安全性が示されている。

以下に、本剤の安全性の評価について詳細をまとめた。

2.5.5.1 国内・外国の教科書等の成書およびガイドラインにおける記載（安全性）

本剤の安全性について、国内および外国における教科書等の成書 5 種類に記載されていた事項をまとめた（表 11）。

外国の教科書等の成書において、本剤を経口投与した場合の副作用には、下痢、悪心、嘔吐、食欲減衰などの胃腸障害とされ^{参考文献 1), 2), 4-6)}、まれに発疹、頭痛、めまい、好酸球増加、血尿が発現すると報告されていた^{参考文献 4)}。また、本剤は低コレステロール作用、吸収不良があることが報告されていた^{参考文献 4)}。キシロースおよび蔗糖の吸収不良、脂肪代謝異常、また胆汁酸塩の低下による脂肪便も示唆されていると報告されていた^{参考文献 4)}。

表 11 国内・外国の教科書等の成書・ガイドラインにおける安全性記載事項の要約

文献番号	教科書等の成書・ガイドライン	安全性
5)	Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics	主要な副作用は下痢など、胃腸障害
6)	Mandell : Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009.	主要な副作用は下痢など、胃腸障害
1)	Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. 2008.	・ 頻繁：胃腸障害（経口投与の場合のみ）。 ・ 時に：腎毒性、中毒性難聴、前庭障害（非経口投与の場合のみ）。
2)	Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8th ed. 2000.	悪心、腹部不快感、下痢が発現することがある。
4)	AHFS. Paromomycin Sulfate. 2011.	・ 胃腸障害（食欲減衰、悪心、嘔吐、心窩部灼熱感、心窩部痛、消化管運動の増加、腹部仙痛、下痢、肛門そう痒症）が認められる。本剤はネオマイシンに類似した低コレステロール作用、吸収不良が報告されている。キシロースおよび蔗糖の吸収不良、脂肪代謝異常が報告され、また胆汁酸塩の低下による脂肪便も示唆されている。 ・ 発疹、頭痛、回転性めまい、好酸球増加、発疹、血尿が「まれに」認められる。

2.5.5.2 外国：無作為化試験、非対照試験等の公表論文（安全性）

2.5.5.2.1 本申請に際して新たに調査した公表論文（安全性）

外国の無作為化試験、非対照試験等の公表論文を MEDLINE により文献調査（1946 年～2011 年 8 月）した。さらに、外国における腸管アメーバ症に対する本剤の臨床試験の報告状況を文献調査し、外国における腸管アメーバ症に対して本剤を投与した 6 報の文献に報告されていた本剤の副作用を表 12 にまとめた（各文献の詳細要旨は、2.5.7.1 項以降の別添資料を参照）。

これらの文献の中で報告された副作用は、下痢が最も多く（参考文献 22）、24）、26）、発現率が高いものでは 16.5%（13 例）（参考文献 22）であった。さらに胃腸障害として、悪心、嘔吐、胸やけ、腹部仙痛、鼓腸、胃部不快感が報告されていた。その他の副作用として低頻度ではあるが、そう痒症、めまい、頭痛、蕁麻疹、不眠症が報告されていたが（参考文献 22）、いずれも臨床的に重大な懸念に至るものではなく、投与終了後に消失または投与中止を必要としない事象として報告されていた（参考文献 26）。

また、6 報中 2 報については、「副作用の記載なし」（参考文献 16）、28）とされていた。「副作用の記載なし」とされた文献については、これ以上の詳細は確認できないものの、少なくとも臨床的に重大な副作用は認められなかったと考えられ、いずれの文献を踏まえても本剤の忍容性は良好であったと考えられた。

以上の報告より、本剤で発現する主な副作用は軽度の胃腸障害に関連する事象であり、またその他に認められた副作用の発現率は極めて低く、その一部は本剤投与終了後に消失し投与中止を必要としない事象として認められていたことから（参考文献 26）、本剤の安全性および忍容性は高いものと考えられた。

表 12 外国：無作為化試験、非対照試験等の公表論文における安全性の要約

文献 番号	試験 デザイン	本剤：投与量	本剤：経口 投与期間	本剤：投与 例数	副作用発現 例数 (%)
16)	無作為化 比較試験	500 mg, 1 日 3 回	10 日	34 例	忍容性は良好, 副作用の記載なし
22)	二重盲検 比較試験	A-D 群： 1.75 g/日 F 群： 4 g/日	A-D 群： 2～5 日 F 群： 1 日	79 例	下痢：13 例 (16.5%) 悪心：5 例 (6.3%) 頭痛：3 例 (3.8%) 仙痛または鼓腸：2 例 (2.5%) めまい：2 例 (2.5%) そう痒症：1 例 (1.3%) 蕁麻疹：1 例 (1.3%) 胸やけ：1 例 (1.3%) 不眠症：1 例 (1.3%)
24)	非対照試験	成人：4 g 小児：50 mg/kg	1 日 (単回)	成人：38 例 小児：25 例	成人： 腹部仙痛：12 例 (31.6%) 悪心：7 例 (18.4%) 下痢：4 例 (10.5%) 小児： 腹部仙痛：4 例 (16.0%) 下痢：3 例 (12.0%) 悪心：1 例 (4.0%)
25)	使用経験報 告	250 mg, 1 日 4 回	12 日	35 例	忍容性は良好, 嘔吐：1 例 (2.9%)
26)	非対照試験	25 mg/kg/日	5 日	90 例	下痢：12 例 (13.3%) 胃部不快感：3 例 (3.3%) 投与終了後に消失し 投与中止を必要とする 事象ではなかった。
28)	非対照試験	成人： 4 mg/kg/日 または 20 mg/kg/日 小児： 15～25 mg/kg/日	成人：5 日 小児：4 日	成人：20 例 小児：11 例	副作用の記載なし

2.5.5.2.2 20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文（安全性）

20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文で、14 報の文献に報告されていた副作用を表 13 にまとめた（各報告の詳細要旨は、2.5.7.1 項以降の別添資料を参照）。

多くの試験において、本剤の 1 日投与量は 1,000～1,500 mg であり、報告された主な副作用は下痢であり（参考文献 31-33）、36）、38-40）、42）、その他に悪心、腹部不快感、胃腸の不快感、胸やけ、腹痛、仙痛、鼓腸、肛門そう痒症が報告されていた（参考文献 31）、33）、36）、40）、42）、43）。報告された下痢の多くは軽度（あるいは臨床的に重要な事象ではない）と評価され、その他少数例で認められた副作用についても、投与中に消失が認められたものの、あるいは、投与中止が求められた事象ではなく、本剤の忍容性に懸念を生じさせる事象ではないと考えられた。

14 報中 7 報については「忍容性は良好」（参考文献 29）、32）、33）、41）、「副作用は認められていない」あるいは「副作用の記載なし」（参考文献 34）、35）、37）とされていた。「副作用の記載なし」とされた文献については、これ以上の詳細は確認できないものの、少なくとも臨床的に重大な副作用は認められなかったと考えられ、いずれの報告を踏まえても本剤の忍容性は良好であると考えられた。

表 13 20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文における安全性の要約

文献 番号	試験デザイン	本剤：投与量	本剤：経口 投与期間	本剤投与 例数	副作用発現 例数 (%)
29)	無作為化比較 試験	成人：500 mg 1 日 2 回 小児：15 mg/kg 1 日 2 回	5 日	本剤単剤治 療群： 100 例	忍容性は良好、 軟便、下痢の軽度な副作用が 認められた。
31)	比較試験	30 mg/kg/日	5 日または 10 日	125 例	胃腸障害（下痢、仙痛）、 臨床的に重大な懸念に至 る事象ではなかった。
32)	非対照試験	25～35 mg/kg/日、分 3	7 日	114 例	忍容性は良好、 軽度の下痢： 56/83 例 (67%) 悪心： 2/114 例 (1.8%) 便秘： 1/114 例 (0.9%) めまい： 1/114 例 (0.9%) 投与終了後に消失または 投与中止を必要とする 事象ではなかった。
33)	非対照試験	125 mg/kg	1 日 (単回)	36 例	忍容性は良好、 腹痛、下痢 投与中止を必要とする 事象ではなかった。
34)	非対照試験	体重 60 kg 以上：4 g, 60 kg 未満：75 mg/kg	1 日 (単回)	35 例	副作用の記載なし

表 13 20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文における安全性の要約（続き）

文献 番号	試験デザイン	本剤：投与量	本剤：経口 投与期間	本剤投与 例数	副作用発現 例数 (%)
35)	非対照試験	平均 15 mg/kg/日, 分 3	5 日	32 例	副作用の記載なし
36)	非対照試験	25 mg/kg/日	7 日	30 例	腹部不快感, 鼓腸, 下痢: 11 例 (36.6%) 肛門そう痒症: 8 例 (26.6%) 腹部不快感, 鼓腸, 下痢は 治療中に消失した。
37)	非対照試験	50 mg/kg	5, 8 または 10 日	小児: 95 例 成人: 5 例	副作用の記載なし
38)	非対照試験	4.7~25 mg/kg/日	3 または 5 日	54 例	軽度の下痢
39)	非対照試験	30 mg/kg/日, 分割投与	10 日	20 例	下痢 6 例
40)	非対照試験	1,250 mg/日	5 日	32 例	軽度の下痢: 11 例 (34.4%) 中等度の腹痛: 8 例 (25.0%)
41)	非対照試験	500 mg, 1 日 3 回	5 日	40 例	副作用を認めなかった
42)	非対照試験	3.75~30 mg/kg/日	2, 3, または 5 日	96 例	下痢, 胃腸の不快感
43)	非対照試験	平均 10 mg/kg/日, 20 mg/kg/日	14 日または 7 日	20 例	軽度の胃腸障害

2.5.5.3 国内における使用経験（安全性）

国内において本剤は、パークデービス三共株式会社が 1961 年 10 月に「細菌性赤痢」を効能・効果として承認を取得以来、1982 年 3 月に承認を整理するまでの約 21 年間にわたり使用された経験がある。その当時の文献報告では、本剤の副作用は認められておらず^{参考文献 19), 20)}、本剤は日本人においても高い安全性を有していたことが推察される。

また、本申請においては、熱帯病治療薬研究班により平成 16 年度（2004 年）以降のデータとしてまとめられた国内における使用経験の報告を踏まえ、日本人における本剤経口投与時の安全性評価を行った。

本剤は、熱帯病治療薬研究班により国内の医療機関に提供されており、その使用経験に基づく報告では、本剤 1,500 mg/日を 1 日 3 回に分けて、最大 9 日間投与されていた。その治療成績（2004 年～2006 年の報告）によると^{参考文献 12), 46-48)}、本剤の投与により認められた副作用は、下痢、嘔気、鼓腸、薬疹、発疹、肝機能検査値異常であったが、下痢、嘔気を除き発現率は極めて低いものであった。また、これらの副作用のうち、投与中止に至った症例は 3/46 例（6.5%）であり、下痢 1 例、肝機能検査値異常 1 例、薬疹 1 例、発疹 1 例のみであった¹²⁾（表 14）。

日本人患者の患者背景は、肝膿瘍、腸炎、HIV 感染症などを合併しており、症状が慢性腸管ア

メーバ症または腸管外アメーバ症の重篤な症状を呈する患者集団であったが、そのような複雑な背景を持つ患者においても、報告された副作用の多くは下痢、嘔気等といった胃腸障害のみであった。

以上を踏まえると、本剤の1日用量 1,500 mg は日本人に安全に投与できる用量であり、認められる副作用の種類や発現頻度についても日本人と外国人で大きな違いはないものと考えられた。

表 14 国内使用経験報告における本剤の副作用の要約

文献 番号	本剤：投与量	本剤：経口 投与期間	本剤 投与 例数	副作用発現 例数 (%)	投与中止に至った症例	
					副作用 発現例数 (%)	副作用の内訳 (%)
12)	1,500 mg/日, 分 3	—	46 例	下痢： 7 例 (15.2%) 嘔気： 1 例 (2.2%) 鼓腸： 1 例 (2.2%) 薬疹： 1 例 (2.2%) 肝機能異常： 1 例 (2.2%)	3 例 (6.5%)	薬疹： 1 例 (2.2%) 肝機能異常： 1 例 (2.2%) 下痢： 1 例 (2.2%)
46) *	1,500 mg/日, 分 3	—	23 例	下痢： 4 例 (17.4%) 鼓腸： 1 例 (4.3%)	0 例	—
47) *	1,500 mg/日, 分 3	—	23 例	下痢： 3 例 (13.0%) 嘔気： 1 例 (4.3%) 発疹： 1 例 (4.3%) 肝機能異常： 1 例 (4.3%)	3 例 (13.0%)	下痢： 1 例 (4.3%) 発疹： 1 例 (4.3%) 肝機能異常： 1 例 (4.3%)
48) *	1,500 mg/日, 分 3	9 日	5 例	下痢： 1 例 (20.0%) 嘔気： 1 例 (20.0%)	0 例	—

* 文献番号 12)と 46)～48)の報告は、それぞれ平成 16 年 1 月～平成 18 年 12 月までの期間中に熱帯病治療薬研究班から本剤が提供された症例であり、文献 46)～48)の成績は文献 12)に含まれることから、投与中止に至った症例の割合は文献番号 12)の結果を引用した。

2.5.5.4 国内：症例報告等の公表論文（安全性）

日本人の症例報告等の状況について、医中誌および日本医薬情報センターiyakuSearch 医薬品情報データベースで検索した文献（1983 年～2011 年 8 月）8 報（35 例）を、日本人における本剤経口投与時の安全性評価の参考資料として使用した。

柳澤（2008）らの報告によると、下痢 7/28 例（25.0%）、軟便 4/28 例（14.3%）の副作用が認め

られ、下痢症状を呈した 7 例中 3 例 (10.7%) は自己判断で本剤の経口投与を中断した。一方、副作用がみられなかったのは 14/28 例 (50%) と半数を占めた^{参考文献 49)}。なお、8 報中 6 報 (6 例) については、本剤の「副作用の記載なし」で副作用が観察されていないことから、臨床的に重大な懸念に至る副作用は認められなかったと考えられる^{参考文献 51-56)} (表 15)。

以上を踏まえると、日本人で認められる主な副作用は下痢、軟便等の胃腸障害であり、これらに日本人と外国人の間で大きな差異は認められず、本剤は日本人においても安全に投与できる薬剤であると考えられた。

表 15 国内：症例報告等の公表論文における安全性の要約

文献番号	本剤：経口投与量	経口投与期間	投与例数	副作用発現例数 (%)	投与中止に至った症例	
					副作用発現例数 (%)	副作用の内訳 (%)
49)	—	—	28 例	下痢： 7 例 (25.0%) 軟便： 4 例 (14.3%)	3 例 (10.7%)	下痢：3 例 (10.7%)
50)	1,500 mg/日	—	1 例	下痢	—	—
51)	500 mg, 1 日 3 回	10 日間	1 例	副作用の記載なし		
52)	1,500 mg/日	10 日間	1 例	副作用の記載なし		
53), 54)	—	—	2 例	副作用の記載なし		
55)	500 mg, 1 日 3 回	—	1 例	副作用の記載なし		
56)	—	10 日間	1 例	副作用の記載なし		

—：記載なし

2.5.5.5 国内・外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の安全性の報告状況

国内・外国の Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等における本剤の安全性の報告状況は、胃腸障害（軟便、悪心）とめまいであった（表 16）。

なお、その他の文献報告には安全性に関する記載がなかったため安全性評価から除いた^{参考文献 17), 58-60)}。

表 16 国内・外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の安全性の報告状況

文献番号	出典	安全性
57)	Courtney KO, Thompson PE, Hodgkinson R. Paromomycin as a therapeutic substance for intestinal amebiasis and bacterial enteritis. Antibiotics annual 1959-1960; 7: 304-9.	副作用として、治療開始 2 日、3 日目の排便回数の増加を報告しているが、ほとんどが軟便であった。悪心およびめまいが 432 例中 1 例にみられたが、消失した。

2.5.5.6 市販後安全性報告および社内安全性データベースー有害事象について

本剤が市販されてから最近までの期間（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日）にファイザー社内安全性データベースに登録された本剤の有害事象は、104 例（176 件）であった。

報告された有害事象を器官別に分類（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA Ver. 15.0）した結果を表 17 にまとめた。

表 17 社内安全性データベースに登録された有害事象
(1960/11/29～2012/7/31)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	有害事象発現件数
感染症および寄生虫症	アメーバ症	1
	ウィルス感染	1
	クリプトスポリジウム感染	1
	サイトメガロウイルス感染	1
	ニューモシスティスジロヴェシ感染	1
	外陰腔真菌感染	1
	口腔カンジダ症	1
	全身性真菌症	1
	中耳炎	1
	内臓リーシュマニア症	1
	尿路感染	1
	扁桃炎	1
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	1
	汎血球減少症	3
免疫系障害	薬物過敏症	1
代謝および栄養障害	悪液質	1
	食欲減退	1
	脱水	1
	低カリウム血症	1
	低カルシウム血症	1
神経系障害	眼振	1
	頭痛	3
	浮動性めまい	2
眼障害	眼瞼障害	1
	近視	2
	視力障害	1
	複視	1
	霧視	1

表 17 社内安全性データベースに登録された有害事象（続き）

(1960/11/29～2012/7/31)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	有害事象発現件数
耳および迷路障害	回転性めまい	1
	耳痛	1
	耳鳴	3
	乗り物酔い	2
	聴覚障害	1
	伝音難聴	1
	難聴	4
心臓障害	心筋症	1
	心血管障害	1
	心不全	1
血管障害	ほてり	1
	高血圧	1
胃腸障害	クローン病	1
	悪心	11
	異常便	1
	下痢	15
	口腔浮腫	1
	消化器痛	1
	上腹部痛	3
	食道炎	1
	潰瘍性大腸炎	1
	腹痛	10
	腹部不快感	1
	変色便	1
	嘔吐	5
	膵炎	3
肝胆道系障害	肝機能異常	1
	硬化性胆管炎	1
	胆石症	1

表 17 社内安全性データベースに登録された有害事象（続き）

(1960/11/29～2012/7/31)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	有害事象発現件数
皮膚および皮下組織障害	スティーブンス・ジョンソン症候群	2
	そう痒症	3
	そう痒性皮疹	1
	顔面腫脹	1
	紅斑	1
	寝汗	1
	中毒性表皮壊死融解症	1
	発疹	3
	蕁麻疹	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1
	筋肉痛	1
	筋攣縮	1
	筋痙縮	1
	背部痛	1
腎および尿路障害	血尿	1
	腎臓痛	1
一般・全身障害および 投与部位の状態	易刺激性	1
	倦怠感	2
	死亡	7
	熱感	1
	発熱	3
	疲労	2
	薬効欠如	7
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加	1
	プロトロンビン時間延長	1
	肝酵素上昇	2
	血液検査異常	1
	血小板数減少	1
	血中アミラーゼ増加	1
	血中クレアチニン増加	1
	体重減少	1

表 17 社内安全性データベースに登録された有害事象（続き）

(1960/11/29～2012/7/31)

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	有害事象発現件数
傷害、中毒および処置合併症	誤った投与経路	1
	処方過誤	1
	妊娠時の胎児の曝露	1
	妊娠時の母体の曝露	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	1
	呼吸障害	1
	口腔咽頭痛	1
	喉頭浮腫	1
精神系障害	うつ病	1
	気分動揺	1
	不安	1
	不眠症	1
総計		176

MedDRAj: Ver.15.0

2.5.5.7 市販後安全性報告および社内安全性データベースー重篤な有害事象について

本剤が市販されてから最近までの期間（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日）にファイザー社内安全性データベースに登録された本剤の重篤な有害事象に該当するものは、36 例（47 件）であった（表 18）。

社内安全性データベースに登録された有害事象の多くは市販後の自発報告であり、詳細情報が得られていないものが多く含まれていた。死亡 7 件についても、詳細情報が十分に得られず本剤との関連性を検討することは困難な症例であった。死亡以外では、肺炎、汎血球減少症、近視、難聴、下痢、スティーブンス・ジョンソン症候群、発熱、肝酵素上昇に複数件数の発現が認められたが、いずれも 2～3 件のみの報告であった。

本剤が市販されてから 50 年を超える使用期間における市販後安全性報告の集積と考えると、重篤な副作用が低い頻度に留まっていることは、本剤は長期にわたり安全に使用されている薬剤であることを示すものと考えられた。

表 18 社内安全性データベースに登録された重篤な有害事象
(1960/11/29～2012/7/31)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	有害事象発現件数
感染症および寄生虫症	内臓リーシュマニア症	1
	尿路感染	1
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	1
	汎血球減少症	2
代謝および栄養障害	悪液質	1
眼障害	近視	2
耳および迷路障害	回転性めまい	1
	難聴	2
心臓障害	心筋症	1
	心血管障害	1
	心不全	1
血管障害	高血圧	1
胃腸障害	悪心	1
	下痢	2
	上腹部痛	1
	食道炎	1
	潰瘍性大腸炎	1
	嘔吐	1
	膵炎	3
肝胆道系障害	硬化性胆管炎	1
皮膚および皮下組織障害	スティーブンス・ジョンソン症候群	2
	紅斑	1
	中毒性表皮壊死融解症	1
	発疹	1
腎および尿路障害	血尿	1
一般・全身障害および 投与部位の状態	死亡	7
	発熱	2
	疲労	1
臨床検査	肝酵素上昇	2
	血中アミラーゼ増加	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	1
	喉頭浮腫	1
総計		47
MedDRAj: Ver.15.0		

2.5.5.8 QT/QTc 間隔に対する影響について

本剤のQT/QTc 間隔への影響について、以下のとおり評価した。

薬物動態の観点：本剤は腸管からほとんど吸収されない（尿中排泄率は 0.53%のみ）特性がある。また、腸管アメーバ症治療での投与期間が短いことも踏まえると、本剤の血清中濃度は極めて低く体内分布は非常に限定的と考えられ、心血管系および QT/QTc 間隔への影響は極めて低いと考えられた。

国内外の安全性情報の観点：前述 2.5.5.3 および 2.5.5.4 項で述べたとおり、国内症例の使用経験報告においては、QT/QTc 間隔に対する影響を示唆するような心血管系（心血管障害）の有害事象は確認されていません。また、本剤が市販されてから 50 年を超える本剤の使用期間（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日まで）で報告された心血管系に関連する有害事象は、MedDRA 器官別大分類「心臓障害」の 3 件（MedDRA 基本語：心筋症、心血管障害、心不全 各 1 件）、「血管障害」の 2 件（ほてり、高血圧 各 1 件）のみであった。なお、これらの事象のうちほてりを除く事象については、重篤な有害事象として報告であった。

本剤は外国において市販されてから 50 年を超える使用期間の中で心臓障害、心血管障害の安全性報告はこの 5 件（重篤 4 件）のみであることから、本剤投与に関連する心血管系および QT/QTc 間隔に対する影響は非常に低いと考えられる。

海外の添付文書における注意喚起の観点：海外の添付文書である Core Data Sheet およびドイツで承認された添付文書いずれにおいても、心血管系および QT/QTc 間隔に関する注意喚起は行われていない。また、過去に本邦で販売されていたアミノサイジンの添付文書においても、これらの注意喚起の記載はない。

以上を踏まえると、本剤が QT/QTc 間隔へ影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる。

2.5.5.9 安全性評価のまとめ

本剤の安全性に関し、医学および薬学上公知と判断した情報より、下記の点について確認した。

本剤はアミノグリコシド系抗生物質であるため、アミノグリコシド系抗生物質で一般的に懸念される安全性について確認したところ、調査した報告の範囲からは、腎毒性に関する報告は認められておらず、聴器毒性（耳痛）または神経毒性（めまい、回転性めまい）に関連すると考えられる報告の発現頻度も極めて低く、本剤の高い安全性が示されていた。これは本剤が腸管からほとんど吸収されない（尿中排泄率は 0.53%のみ）ために本剤の血清中濃度が極めて低くなることによるものであり、薬物の血中移行が伴わないと発現しないこれらの副作用は、本剤において発現する可能性は低いものと考えられた。

各試験で使用された本剤の 1 日用量はさまざまであったものの、多くの試験において 1,000 mg ～1,500 mg が腸管アメーバ症の患者に投与され、本剤の安全性が確認された。

腸管アメーバ症に対して本剤を経口投与した時に国内外で認められた主な副作用は、軽度の下痢、悪心、腹部仙痛などの胃腸障害であり、その他に認められた副作用の発現頻度はいずれも低いものであった。また、多くの副作用は、投与中止後速やかに消失（あるいは投与中止を必要とする事象ではなく）、臨床的に重大な懸念に至る事象ではないと評価されており、本剤の忍容性は

高いものと考えられた。

また、外国人と日本人における安全性プロファイルに大きな差異は認められず、外国人と比較し、日本人に本剤を投与するにあたり、特別な注意が必要な薬剤ではないと考えられた。外国においては 50 年を超える市販後での使用経験の中で本剤の高い安全性が示されて来っており、本剤は日本人においても安全に投与できる薬剤であると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

赤痢アメーバ症の治療薬は、組織へ侵入した原虫に有効な薬剤（メトロニダゾールなど）と、腸管腔内の原虫に有効でシストの排泄を止め、再感染の予防に効果のある薬剤（パロモマイシンなど）とに大別される。医学および薬学上の教科書、ガイドラインによると赤痢アメーバ症の治療は、メトロニダゾールなどに引き続いてパロモマイシンによる治療を行うことが、外国では標準的治療となっている。

2.5.6.1 ベネフィット

本剤のベネフィットに関し、医学および薬学上公知と判断した参考情報（2.5.1 項 表 5, 表 6 参照）により、以下に示す有効性の記載を確認した。

2.5.6.1.1 ベネフィット（本剤の有効性を踏まえて）

本剤はアミノグリコシド系抗生物質であり、本剤の経口剤は腸管から吸収されにくい利点がある。*E. histolytica* による赤痢アメーバ症に対して腸管腔内の原虫およびシストに高濃度で作用する薬剤である。

外国の報告における腸管アメーバ症の患者背景は、外来を中心とした無症候性、急性、慢性の腸管アメーバ症患者（男性同性愛者患者を含む^{参考文献 32)}）に基づくものであった。これらの患者背景は、国内で想定される患者背景と同様のものと考えられた（2.5.1.1 項および 2.5.1.2 項 参照）。このような患者を対象に、本剤を 500 mg, 1 日 3 回, 10 日間経口投与した際の治癒率は有意に優れており^{参考文献 16)}、さらに本剤を 25~35 mg/kg/日, 5~10 日経口投与した際の治癒率は 84%以上^{参考文献 31), 32), 36), 38), 39), 41), 42)}という報告を踏まえると、良好な有効性を得るには 25~35 mg/kg/日の十分な投与量を施し、さらに 1 日用量を 1 日 3 回に分け 10 日間投与することが適切であると考えられた。これは、本申請に際して提示している用法・用量とほぼ合致しているものと考えられた。

また、国内における使用経験（熱帯病治療薬研究班の報告）または症例報告における赤痢アメーバ症の患者背景は、肝膿瘍、腸炎、HIV 感染症などを合併しており、症状が慢性腸管アメーバ症または腸管外アメーバ症の重篤な症状を呈するものと考えられた。このような病型が進展した症状を呈した患者が対象であっても、メトロニダゾールの後の治療として本剤（1,500 mg/日, 1 日 3 回に分け投与）を投与した使用経験において、本剤は良好な著効/有効率（73.9 %以上）を得ており、他の国内報告においてもメトロニダゾールの後の治療として本剤（1,500 mg/日, 1 日 3 回に分け, 10 日間投与）の臨床的な有効性が確認された。

以上の報告から、本剤は、外国と日本人患者の間で類似した患者背景を持つ腸管アメーバ症患者に対して良好な有効性を示し、本申請に際して提示している用法・用量（1,500 mg/日を 1 日 3 回に分け, 10 日間, 食後に投与する）による治療により高い有効性が期待できるものと考えられた。

2.5.6.1.2 ベネフィット（本剤の安全性を踏まえて）

本剤はアミノグリコシド系抗生物質であるため、アミノグリコシド系抗生物質で一般的に懸念される安全性について確認したところ、調査した報告の範囲からは、腎毒性に関する報告は認められておらず、聴器毒性（耳痛）または神経毒性（めまい、回転性めまい）に関連すると考えられる報告の発現頻度も極めて低く、本剤の安全性が高いことを示した。これは本剤の腸管からの吸収率がほとんどないために本剤の血清中濃度が極めて低いことによるものであり、薬物の血中移行が伴わないと発現しない副作用（聴器毒性、腎毒性、神経毒性）は、本剤において発現する可能性は低いものと考えられた。

腸管アメーバ症に対して本剤を経口投与した時に国内外で認められた主な副作用は、軽度の下痢、悪心、腹部仙痛などの胃腸障害であり、その他に認められた副作用の発現頻度はいずれも低かった。また、多くの副作用は、投与中止後速やかに消失し（あるいは投与中止を必要とする事象ではなく）、臨床的に重大な懸念に至る事象ではないと評価されており、本剤の忍容性は高いものと考えられた。

また、外国人と日本人における安全性プロファイルに大きな差異は認められず、外国においては 50 年を超える市販後での使用経験の中で本剤の高い安全性が示されて来ていることを踏まえると、本剤は日本人においても安全に投与できる薬剤であると考えられた。

2.5.6.2 リスクおよびリスクマネジメント

2.5.6.2.1 アミノグリコシド系抗生物質におけるリスクとリスクマネジメント

前述のとおり、本剤は腸管からほとんど吸収されることがなく（尿中排泄率は 0.53%のみ）、薬物の血中移行が伴わないと発現しない副作用（腎毒性、聴器毒性、神経毒性）がおこる可能性は極めて低いものと考えられる。

しかしながら、本剤の血中移行が微量ながら認められることを踏まえると、これらの懸念を完全に排除することはできない。例えば、「便秘、イレウスまたは消化管潰瘍等の腸病変のある患者」においては、これら腸病変の無い患者に比べると、本剤の血中移行が高まることが懸念される。また、「腎機能不全のある患者」では、微量ながら血中へ移行した本剤が体外に排出されずにとどまることにより、血中濃度が高まる可能性も考えられる。

したがって、薬物の血中濃度が高まる可能性のあるこれらの患者、あるいは微量ながらも本剤が血中移行した場合のリスクを評価し、本剤を安全に投与するための方策を以下にまとめた。

さらに、薬物の血中移行とは関係なく本剤の投与により懸念される安全性を踏まえ、本剤をより安全に使用できる方策についても以下にまとめた。

2.5.6.2.1.1 薬物の血中濃度が高まる可能性のある患者のリスクについて

2.5.6.2.1.1.1 イレウス、便秘または消化管潰瘍等の腸病変のある患者

イレウスのある患者においては、本剤が腸管から排泄されにくくなることが想定されます。また、本剤投与により下痢症状などが出る可能性があり腸管を刺激することで腸閉塞症状自体を悪化させる可能性が否定出来ず、本剤を投与することは好ましくないと考えられた。したがって、

添付文書案においては、以下の注意喚起を行う予定である。

【禁忌】

- ・イレウスのある患者 [イレウス（腸閉塞）の症状が悪化するおそれがある。]

便秘のある患者に対しては、本剤を投与した場合、想定されない本剤の消化管吸収が生じ、本剤の血中濃度が高まる可能性を完全に否定することはできないものの、本剤が市販されてから 50 年を超える本剤の使用期間（1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日まで）で報告された有害事象の中には、便秘または便秘に関連するような有害事象の報告は認められたものの（異常便 1 件、消化器痛 1 件、上部腹痛 3 件、腹痛 10 件、腹部不快感 1 件、変色便 1 件）、報告件数は少なく、また重篤な有害事象の報告は 1 件（上部腹痛）のみであることを踏まえると、これらの患者に本剤を投与した場合でも著しく安全性の懸念をきたす可能性は極めて少ないと考えられる。また、便秘症状はアメーバ症の一つの症状であることも考えられることから、本剤は「便秘のある患者」にも投与され有効性を示す可能性が高く、これらの患者を一律に禁忌として本剤による治療の機会を提供できないことは必ずしも患者にとって有益なこととは考えづらいことから、「便秘のある患者」については、慎重投与として注意喚起を促すことで安全性に配慮しながらも、腸管アメーバ症で苦しむ患者に本剤の治療機会を提供したいと考える。

消化管潰瘍等の腸病変のある患者に対しては、本剤を投与した場合、想定されない本剤の消化管吸収が生じ、本剤の血中濃度が高まる可能性を完全に否定することはできないものの、この吸収率の増加は腸病変のない患者に比べて大きなものではないと考えられること、実際に本剤の治療対象となった腸管アメーバ性大腸炎などの患者では、潰瘍性病変を認める症例が存在したが、有効かつ安全な結果を示す国内症例での使用が報告されていることから参考文献 50), 52), 53), 55), 「消化管潰瘍等の腸病変のある患者」については、慎重投与として注意喚起することで本剤の適正使用を促すことが適切と考える。

以上より、便秘または消化管潰瘍等の腸病変のある患者に対しては、添付文書案において、以下の注意喚起を行う予定である。

【慎重投与】

- ・便秘のある患者、消化管潰瘍等の腸病変のある患者 [想定されない本剤の消化管吸収が生じ、本剤の血中濃度が高まる可能性がある。]

2.5.6.2.1.2 薬剤が微量ながらも血中に移行することを踏まえた潜在的なリスクについて

2.5.6.2.1.2.1 前庭器官または蝸牛器官に損傷のある患者

本剤投与により本剤が微量ながら患者の血中に移行した場合、第 8 脳神経障害をきたす可能性が否定できない。第 8 脳神経は前庭器官または蝸牛器官の聴覚器官と直接繋がっていることから、これに伴い聴器毒性に至る潜在的な可能性を完全に排除することはできないと考えられる。

しかしながら、本剤が「前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者」に投与され、安全性上、何らかの著しい懸念が報告された文献は無く、また、本剤が海外で市販されてからこれまでに（1960

年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日) 報告された有害事象の中で、聴器毒性に関連する「耳および迷路障害」に分類される有害事象の発現頻度は極めて低く、市販後の自発報告であるため詳細情報が十分に得られず情報に限りはあるものの、多くの事象が非重篤な事象でもあったことから、「前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者」に本剤を投与した場合であっても安全性に大きな懸念をおよぼすものでは無いと考えられた。したがって、「前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者」については、添付文書案において、慎重投与として以下の注意喚起をすることで本剤の適正使用を促すことが適切と考える。

【慎重投与】前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者、難聴のある患者 [めまい、耳鳴、難聴等の第 8 脳神経障害の副作用が強くあらわれることがある。]

2.5.6.2.1.2.2 重症筋無力症の患者

アミノグリコシド系抗生物質には、神経筋の遮断作用による神経毒性が報告されていることから、本剤が微量ながら血中に移行した場合、神経筋の遮断作用により、重症筋無力症の患者の神経筋伝達がさらに遮断され、患者の症状の重症化をまねく可能性を完全には排除できない。

しかしながら、本剤が「重症筋無力症の患者」に投与され、安全性上、何らかの著しい懸念が報告された文献は無く、また、本剤が海外で市販されてからこれまでに(1960 年 11 月 29 日～2012 年 7 月 31 日) 報告された有害事象の中で、神経筋の遮断作用に関連する「筋骨格系および結合組織障害」および「神経系障害」に分類される有害事象の発現頻度は極めて低く、市販後の自発報告であるため詳細情報が十分に得られず情報に限りはあるものの、多くの事象が非重篤な事象でもあったことから、「重症筋無力症の患者」に本剤を投与した場合であっても安全性に大きな懸念をおよぼすものでは無いと考えられた。

したがって、「重症筋無力症の患者」については、添付文書案において慎重投与として以下の注意喚起をすることで本剤の適正使用を促すことが適切と考える。

【慎重投与】重症筋無力症の患者 [神経筋遮断作用により症状が悪化するおそれがある。]

2.5.6.2.1.2.3 腎機能障害および腎障害のある患者

本剤の血中への移行は極めて少ないと考えられることから、本剤で腎毒性がおこる可能性は極めて低いものと考えられる。また、本剤の安全性の評価に使用した資料においても(2.5.5 項の「安全性の概括評価」参照)、腎機能障害の報告はなかった。しかしながら、本剤投与により本剤が患者の血中に移行した場合、アミノグリコシド系抗生物質が持つ腎毒性により、腎機能障害が悪化する潜在的な可能性を完全には排除できないと考えられる。また、国内のガイドラインには、本剤は、腎機能障害のある患者には慎重に投与することと注意喚起されていること(参考文献³⁾、¹¹⁾、本剤と同じ有効成分で過去に承認されていた薬剤(アミノサイジン)の添付文書や国内類薬(ゲンタマイシン)の添付文書においても、腎機能障害患者に対する注意喚起が行われている。

また、腎機能不全を有した症例に関する文献記載はなかったが、成人患者 20 例に本剤を投与した際に腎機能検査値の変化に異常はなく、安全性・忍容性の観点からも懸念はなかった旨の海外参考文献が認められ(参考文献⁴³⁾、また、メトロニダゾールおよびパロモマイシンの治療を受けた HIV 陽性の成人患者に関する国内症例使用報告では(参考文献⁵³⁾、投与開始前と比較し血液生化学所見のク

レアチニン値が変化・異常を呈することを示唆する記載は認められなかった。このように、本剤は消化管からほとんど吸収されないという特性を持ち、本剤の投与が腎機能に悪影響を及ぼす可能性も考えづらいことから、本剤が、「腎機能不全のある患者」に投与されたとしても、安全性上の懸念は大きなものではないと考えられる。

したがって、添付文書案においては、関連する事項として以下の注意喚起を行う予定である。

【慎重投与】腎障害のある患者〔微量に吸収された本剤の排泄が滞り、血中濃度が高まる可能性がある。〕

2.5.6.2.1.3 薬物の血中移行を伴わずに発現する潜在的リスクについて

2.5.6.2.1.3.1 経口摂取の不良な患者または非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

アミノグリコシド系抗生物質には、本剤を含め、下痢の副作用があると報告されており、下痢が続くことで、栄養吸収が十分にできないためにビタミン K または B 欠乏症に至る可能性がある。また、本剤はアミノグリコシド系抗生物質であるネオマイシンに類似した低コレステロール作用、吸収不良があることが報告されている^{参考文献 4)}。また、キシロースおよび蔗糖の吸収不良、脂肪代謝異常、胆汁酸塩の低下による脂肪便を示唆する報告もある^{参考文献 4)}。

一方、実際に本剤の治療対象となった腸管アメーバ性大腸炎などの患者では、症状が進展し潰瘍性病変を認め、手術を要するような全身状態が悪い患者が 2 例存在したが、メトロニダゾール治療後に本剤投与され回復した報告があった^{参考文献 52), 53)}。また、実臨床上の観点からは、どの程度の経口摂取の不良であれば本剤の治療対象とはならないのかの判断は難しく、「経口摂取の不良な患者等」を一律に禁忌とし、本剤による治療の機会を提供できなくしてしまうことは、患者にとって有益なこととは考えづらい。

したがって、添付文書案においては、「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」について禁忌とはしないものの、慎重投与として本剤の適正使用を促すことが適切と考え、関連する事項として以下の注意喚起を行う予定である。

【慎重投与】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〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〕

【その他の副作用】

ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）

ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲減退、神経炎等）

2.5.6.2.1.3.2 過敏症のある患者

アミノグリコシド系抗生物質には過敏症の可能性が報告されており、パロモマイシン投与時の過敏症はまれではあるものの、例えば蕁麻疹として発現する可能性があるとされている。また、本剤の安全性の評価に使用した資料においても（2.5.5 項の「安全性の概括評価」参照）、蕁麻疹の報告が認められた。

したがって、添付文書案においては、関連する事項として以下の注意喚起を行う予定である。

【禁忌】本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質およびバシトラシンに対し過敏症の

既往歴のある患者

2.5.6.2.1.3.3 カンジダ症について

アミノグリコシド系抗生物質には、他の抗生物質と同様に、カンジダ菌などの非感受性菌の増殖が予想され、カンジダ菌の腸管定着のリスク因子になると報告されている^{参考文献 44)}。しかし、非感受性菌の増殖現象は、抗生物質を投与する際に想定されることであり、感染症治療は非感受性菌を考慮して施されるのが一般的である。また、上記報告^{参考文献 44)}は同種幹細胞移植患者における報告であり、腸管アメーバ症の患者病態とは異なることから、カンジダ症に関する特別な注意喚起は必要ないと考える。

2.5.6.2.2 本剤におけるその他のリスクとリスクマネジメント

2.5.6.2.2.1 高齢者における安全性

本申請に当たって、高齢者の有効性または安全性について新たに臨床試験から得られた情報はなく、ファイザー社の Core Data Sheet (January, 1999) にも特別な記載はない。しかしながら、本剤と同じ有効成分で過去に承認されていた薬剤（アミノサイジン）の添付文書には、「高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向が現れることがあるので、慎重に投与する」との注意喚起が行われている。前述の通り、アミノグリコシド系抗生物質には、本剤を含め、下痢の副作用が報告されており、下痢が続くことで、栄養吸収が十分にできないためにビタミン K または B 欠乏症に至る可能性がある。

したがって、添付文書案においては、関連する事項として以下の注意喚起を行う予定である。

【慎重投与】高齢者[「高齢者への投与」の項参照。]

【高齢者への投与】高齢者では、ビタミン K 欠乏症による出血傾向があらわれることがあるため慎重に投与すること。

2.5.6.2.2.2 妊婦、授乳婦における安全性

本申請に当たって、妊婦、授乳婦の有効性または安全性について新たに臨床試験から得られた情報はない。しかしながら、本剤の全身への影響を完全に否定することはできないため、妊娠初期の胎児毒性または催奇形性のリスク、ならびに妊娠中期および後期の胎児毒性のリスクを否定することはできない。また、妊娠の全期間中に、聴覚の中毒性障害が起きる可能性もある。

更に、母親が本剤による治療を受けている場合には、本剤が乳汁中に移行するか否かについても不明であるため、授乳を避けることが望ましいと考えられる。

一方、本剤が消化管からほとんど吸収されない特性を持つことから、本剤が妊婦または妊娠している可能性のある婦人、授乳婦に投与された場合でも、胎児毒性また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た。また、限られた症例報告ではあるものの、以下のような報告があり、これらいずれのケースにおいても本剤の安全性および有効性が示されており、上記考えを支持するものであった。

<参考文献>

1) 妊娠 13 または 23 週例において本剤治療 (30 mg/kg/day, 3~4 doses, 10 日間) を受けた 2 例の妊婦には有効かつ安全な結果を示し、その後出産した子に奇形などの安全性上の問題はなく正常であった^{参考文献 65)}。

2) 赤痢アメーバ感染症状が認められた 2 例の妊婦に、妊娠 8-9 または 20 週例において本剤投与 (500 mg, 3~4 回, 10 日間) を行ったところ、有効かつ安全な結果を示し、その後出産した子にも安全性上の問題はなく正常であった^{参考文献 66)}。

なお、妊婦、授乳婦の薬剤曝露は、パートナーの使用を含めファイザー社有害事象モニタリングシステムにおける社内安全性データベースへの登録対象でした。本剤が市販されてから 50 年を超える本剤の使用期間 (1960 年 11 月 29 日~2012 年 7 月 31 日まで) で報告された有害事象には、「傷害、中毒および処置合併症」として授乳婦・妊産婦へ本剤を使用した報告は見られたものの (妊娠時の胎児の曝露 1 件、妊娠時の母体の曝露 2 件)、それに伴う胎児等への有害事象は報告されておらず、また重篤な有害事象に関連する報告もなかった。

したがって、添付文書案においては、関連する事項として以下の注意喚起を行う予定である。

【慎重投与】妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。] 【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊を行うよう指導すること。[全身への影響を完全に否定することはできないため、初期胚発生への影響、妊娠初期の胎児毒性/催奇性リスク、並びに妊娠中期および後期の胎児毒性のリスクを否定できない。妊娠の全期間中、聴覚の中毒性障害が起きる可能性がある。]

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること [本剤が乳汁中に移行するかどうかは不明である。]

2.5.6.2.2.3 小児における安全性

本申請に当たって、小児の有効性または安全性について文献調査から得られた報告は、外国の報告の 5 報のみであり^{参考文献 23), 24), 27), 28), 30)}、国内の小児における報告は確認されていない (2.5.5.3 項, 2.5.5.4 項 参照)。したがって、国内においては小児に対する安全性は確立していないと判断されることから、添付文書案においては、関連する事項として以下の注意喚起を行う予定である。

【小児等への投与】低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

2.5.6.2.2.4 薬物相互作用

パロモマイシンと同時に投与された他の薬剤との薬物相互作用について新たに臨床試験から得られた情報はない。本剤の腸管からほとんど吸収されることがなく (尿中排泄率は 0.53%のみ)、代謝物はこれまでに検出されていないことから、経口投与された本剤の薬物相互作用の可能性は極めて低いと考える。

しかしながら、本剤使用にあたり安全性に十分配慮するという観点から、他の薬剤との相加作用の可能性を排除することができるよう、ファイザー社の Core Data Sheet (January, 1999) の「4.6

Interactions」項と同様に、聴器毒性または腎毒性のある薬剤（カナマイシン、ゲンタマイシン、コリスチン、フロセミドなど）を使用している患者に対しては本剤との併用を注意することが望ましいと考える。

また、同様の理由から、国内類薬（アミノサイジン、ゲンタマイシン）の添付文書記載を参考に、麻酔剤、筋弛緩剤（ツボクラリン、パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、トルペリゾン、A 型ボツリヌス毒素など）を使用している患者に対しては本剤との併用を注意することが望ましいと考える。

したがって、添付文書案においては、関連する事項として以下の注意喚起を行う予定である。

【相互作用】

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
聴器毒性又は腎毒性を有する薬剤 カナマイシン、ゲンタマイシン、 コリスチン、フロセミド等	聴器障害（難聴など）または 腎障害があらわれるおそれ がある。 聴器障害または腎障害があ らわれた場合には、必要に応 じ、投与中止等の適切な処置 を行うこと。	いずれの薬剤も、神経筋遮 断作用または腎障害を悪化 させる作用を有しており、 併用によりそれらの作用が 増強される可能性がある。
麻酔剤、筋弛緩剤 ツボクラリン、パンクロニウム臭 化物、ベクロニウム臭化物、トル ペリゾン、A 型ボツリヌス毒素等	神経筋遮断作用により、呼吸 抑制があらわれるおそれ がある。 呼吸抑制があらわれた場合 には、必要に応じ、コリンエ ステラーゼ阻害剤、カルシウ ム製剤の投与等の適切な処 置を行うこと。	両薬剤ともに神経筋遮断作 用を有しており、併用によ りその作用が増強される。

2.5.6.2.2.5 過量投与について

過量投与時には、本剤で多く認められる下痢の副作用により、本剤が体外へ排出されてしまうことから、実際に体内で過量投与になる可能性は少なく、さらに本剤の腸管からほとんど吸収されることがない（尿中排泄率は 0.53%のみ）ことから、本剤の血中移行も極めて低いと考える。一方、過量投与下で本剤が患者の血中に移行した場合に、腎障害、聴覚障害が現れる可能性を完全には排除できない。以上より、本剤使用にあたり安全性に十分配慮するという観点から、本剤を過量投与する際の注意喚起を行う。

したがって、添付文書案においては、関連する事項として以下の注意喚起を行う予定である。

【過量投与】

兆候、症状：過量投与時には、悪心、嘔吐、下痢が生じることが想定され、これらの症状により本剤は体外へ排出されることがから、過量投与は最小限に抑えられる可能性が高い。

しかしながら、腎障害、聴覚障害があらわれる可能性を完全に否定することはできない。

処置：腎障害、聴覚障害があらわれた場合には、直ちに本剤の投与を中止する。

2.5.6.3 結論

パロモイシンは、50 年以上にわたり多くの患者への臨床応用と使用実績があり、腸管アメー

バ症の治療および再発の抑制に高い有効性と安全性を有する薬剤であり、医療上のベネフィットが高い薬剤だと考える。また、国内の現状を踏まえれば、医療上および公衆衛生学的な必要性も高い薬剤であると考ええる。

一方、本剤のリスクについては様々な報告で検討されており安全性は高いと考えられるものの、起こり得るリスクを最小化し、本剤をより適正に使用することが可能となるよう添付文書案においては使用上の注意を設定した。

添付文書案に従い本剤を使用することで、腸管アメーバ症患者に本剤を投与した際に得られる患者のベネフィットは、リスクを上回り、本剤は腸管アメーバ症に対する治療薬として高い有用性を有する薬剤であると考えられる。

以上より以下の効能・効果および用法・用量で本剤の承認申請を行う。

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 1500 mg（力価）を 1 日 3 回に分けて 10 日間、食後に経口投与する。

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 参考文献一覧

- 1) Reed SL. Chapter 202 Amebiasis and Infection with Free-Living Amebas. In: Fauci AS, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed.: McGraw; 2008.
- 2) Jackson TFHG, Gathiram V. Section A Intestinal and genital Infections, 86 Amebiasis. In: Strickland GT, editors. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8th ed.: WB Saunders Company; 2000.
- 3) 奥沢 英一. 赤痢アメーバ症 amebiasis. In: 木村 幹男. 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; 2010:7-10.
- 4) American Hospital Formulary Service. Paromomycin Sulfate. AHFS Drug Information.: American Hospital Formulary Service; 2011.
- 5) Chandy CJ, Robert AS. Chapter 278 Amebiasis. In: Kliegman RM, Behrman RD, Jenson HB, et al. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed.: Elsevier; 2007.
- 6) Petri WAJ, Haque R. Chapter 273 *Entamoeba* Species, Including Amebiasis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed.: Churchill Livingstone; 2009.
- 7) 日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008 : 赤痢アメーバ症. 日本性感染症学会誌. 2008;19(Suppl 1):109-19.
- 8) 国立感染症研究所 感染症情報センター. アメーバ赤痢:
http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g2/k02_30/k02_30.html.
- 9) 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/ydata/report-Ja.html>.
- 10) 佐藤 秀樹. アメーバ症 amebiasis. In: 山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢, 総編集. 今日の治療指針 2010 年版. 医学書院; 2010:208.
- 11) 大友 弘士. 1. 赤痢アメーバ症. In: 高久 史麿, 尾形 悦郎, 黒川 清, 他 監修. 新臨床内科学 第 9 版, 第 10 章 感染症・寄生虫疾患, 原虫性疾患. 医学書院; 2009.
- 12) 岡 慎一, 源河 いくみ. 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. 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.
- 13) 北原 光夫. アメーバ赤痢. In: 高久 史麿, 矢崎 義雄, 監修. 治療薬マニュアル 2010 年版, 重要処方, 感染症. 医学書院; 2010.
- 14) World Health Organization. Amoebiasis. Weekly Epidemiological Record. 1997;72:97-100.
- 15) World Health Organization. WHO model prescribing information: Drugs used in parasitic diseases. 2nd ed.: World Health Organization; 1995.
- 16) Blessmann J, Tannich E. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. N Engl J Med. 2002;347(17):1384.
- 17) Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD006085.
- 18) 三浦 聡之, 小田原 隆. 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.
- 19) 山上 茂, 橋本 博. 赤痢患者及び保菌者に対するパロモマイシン (フマチン) の効果. *Chemotherapy*. 1961;9(2):75-81.
 - 20) 阿部 実, 鵜飼 新一郎, 小野 泰治. ユマチン (パロモマイシン) による細菌性赤痢の治療. *Chemotherapy*. 1962;10(3):173-5.
 - 21) American Hospital Formulary Service. Aminoglycosides General Statement. AHFS Drug Information.: American Hospital Formulary Service; 2011.
 - 22) Simon M, Shookhoff HB, Turner H, et al. Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis; a short course of therapy. *Am J Gastroenterol*. 1967;48(6):504-11.
 - 23) Chavarria AP, Hunter GW, Lizano C, et al. Treatment of children with intestinal amebiasis due to *Entamoeba histolytica* with a single dose of paromomycin (Humatin®). *Mil Med*. 1966;131(4):379-83.
 - 24) Chavarria AP, Hunter GW III, Redmond DL, et al. A single dose of paromomycin (Humatin®) against intestinal amebiasis. *Mil Med*. 1964;129:947-51.
 - 25) Villamil CF, Dolcini HA, Arabehty JT, et al. Treatment of intestinal amebiasis with paromomycin. *Am J Dig Dis*. 1964;9(6):426-8.
 - 26) Sheikh AE. Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis. *Antibiotic Med Clin Ther*. 1960;7(11):681-4.
 - 27) Carter CH. Paromomycin (Humatin) in the treatment of intestinal amebiasis: a preliminary dose-range study. *Antibiotic Med Clin Ther*. 1959;6(10):586-8.
 - 28) Lopez EF, Oliver GJ. Treatment of intestinal amoebiasis with paromomycin (Humatin). *Antibiotic Med Clin Ther*. 1959;6(10):584-5.
 - 29) Pamba HO, Estambale BB, Chungu CN, et al. Comparative study of aminosidine, etophamide and nimorazole, alone or in combination, in the treatment of intestinal amoebiasis in Kenya. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(4):353-7.
 - 30) Achar ST, Row GV. Clinical trials with dehydroemetine and paromomycin (Humatin) in acute amoebic dysentery in children. *J Indian Med Assoc*. 1967;49(8):370-2.
 - 31) Forsyth DM. The treatment of amoebiasis: a field study of various methods. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1962;56:400-3.
 - 32) Sullam PM, Slutkin G, Gottlieb AB, et al. Paromomycin therapy of endemic amebiasis in homosexual men. *Sex Transm Dis*. 1986;13(3):151-5.
 - 33) Jayaram BM. Intestinal amoebiasis treated with a single dose of Paromomycin (Humatin). *Antiseptic*. 1967;64(6):419-21.
 - 34) Beck W. A single dose treatment for intestinal amebiasis with Paromomycin. *Acta Med Costarric*. 1965;8(3):221-3.
 - 35) Carter CH, Bayles A, Thompson PE. Effects of paromomycin sulfate in man against *Entamoeba histolytica* and other intestinal protozoa. *Am J Trop Med Hyg*. 1962;11:448-51.
 - 36) Oyarce R, Bull F, Olmos A, et al. Treatment of chronic intestinal amebiasis with paromomycin sulfate (Humatin). *Bol Chil Parasitol*. 1962;17:34-6.
 - 37) Pena-Chavarria A, Montero-Gei F, Lizano C, et al. Accion terapeutica de la Paromomicina sobre *Entamoeba histolytica*, otros protozoarios y bacterias patogenas del intestino. *Rev Biol Trop*. 1962;10(1):19-27.
 - 38) Wagner ED, Burnett HS. Paromomycin in the treatment of amoebiasis in Nyasaland. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1961;55:428-30.
 - 39) Bell S, Woodruff AW. Humatin in intestinal amoebiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1960;9:155-8.

- 40) Dooner HP. The treatment of amebiasis with paromomycin (Humatin). *Antibiotic Med Clin Ther.* 1960;7:486-9.
- 41) Moffett HF, Toh SH. The treatment of amebic dysentery with paromomycin (Humatin). A preliminary report. *Antibiotic Med Clin Ther.* 1960;7:569-70.
- 42) Wagner ED. Paromomycin in the treatment of amebiasis in Ethiopia. *Antibiotic Med Clin Ther.* 1960;7:613-7.
- 43) Shafei AZ. The treatment of amebic dysentery with paromomycin; a preliminary report. *Antibiotic Med Clin Ther.* 1959;6(5):275-8.
- 44) Zollner-Schwetz I, Auner HW, Paulitsch A, et al. Oral and intestinal *Candida* colonization in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Infect Dis.* 2008;198(1):150-3.
- 45) Rudzki E, Rebandel P. Cross-reactions with 4 aminoglycoside antibiotics at various concentrations. *Contact Dermatitis.* 1996;35(1):62.
- 46) 岡 慎一, 源河 いくみ. パロモマイシンの使用状況, 副作用, 治療効果について. 第4分野 課題番号 KH42074 H18 年度分担研究者報告書.
- 47) 岡 慎一, 源河 いくみ. パロモマイシンの使用状況, 副作用, 治療効果について. 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.
- 48) 岡 慎一, 源河 いくみ. エイズに合併する原虫症の薬物治療 ～抗アメーバ嚢子嚢, ジロキサニドとパロモマイシンの使用状況について～. 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.
- 49) 柳澤 如樹, 菅沼 明彦, 今村 顕史, 他. 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. *Clinical Parasitology.* 2008;19(1):33-5.
- 50) 矢田 智之, 永田 尚義, 西村 崇, 他. アメーバ性大腸炎・肝膿瘍の1例. *臨床消化器内科.* 2009;24(8):1175-9.
- 51) Ishioka H, Hayakawa K, Shinozaki S, et al. Group G *Streptococcal* bacteremia and vertebral osteomyelitis in a homosexual man with amebic colitis. *Intern Med.* 2008;47(4):317-20.
- 52) 速水 克, 藤井 昭芳, 松本 匡浩, 他. 症例 穿孔をきたした劇症型アメーバ性大腸炎の1例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2009;70(8):2408-15.
- 53) 鈴木 潔, 加藤 岳人, 鈴木 正臣, 他. 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. *日本腹部救急医学会雑誌.* 2008;28(1):109-12.
- 54) 田川 雅子, 角田 千尋, 山田 理恵子, 他. 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. *日本大腸肛門病学会雑誌.* 2009;62(9):725.
- 55) 山本 景三, 権田 秀雄, 大石 尚史, 他. 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. *日本感染症学会雑誌.* 2008;82(3):241-2.
- 56) 小谷 岳春, 上田 幹夫, 山田 三枝子, 他. 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. *日本エイズ学会誌.* 2006;8(4):449.
- 57) Courtney KO, Thompson PE, Hodgkinson R, et al. Paromomycin as a therapeutic substance for intestinal amebiasis and bacterial enteritis. *Antibiot Annu.* 1959;7:304-9.
- 58) 小林 正規, 鈴木 淳, 竹内 勤. 五類感染症 (全数把握) 赤痢アメーバ症. *日本臨床.* 2007;65(Suppl 3):282-6.

- 59) 春木 宏介. 赤痢アメーバ症. 化学療法の領域. 2008;24(9):1321-6.
- 60) 源河 いくみ. 赤痢アメーバ症. 日本化学療法学会雑誌. 2006;54(5):435-9.
- 61) ファイザー社. Addendum to the periodic safety update report, -Paromomycin Sulfate-. 01-Dec-2004 through 30-Jun-2007. 社内資料.
- 62) ファイザー社. Periodic safety update report, -Paromomycin-. 16-July-2008 through 30-Nov-2009. 社内資料.
- 63) 岩城 進, 本家 一也, 西田 直巳, 他. 硫酸 Paromomycin の経口投与による吸収および腸内細菌叢に及ぼす影響. Jpn J Antibiot. 1981;34(7):1078-81.
- 64) Bissuel F, Cotte L, de Montclos M, et al. Absence of systemic absorption of oral paromomycin during long-term, high-dose treatment for cryptosporidiosis in AIDS. J Infect Dis. 1994;170(3):749-50.
- 65) Louis B. Treatment of giardiasis in pregnancy. CPJ/RPC. 1996:22-4.
- 66) Kreutner AK, Del Bene VE, Amstey MS. Giardiasis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1981;140(8):895-901.

別添資料

有効性および安全性評価の根拠となる参考資料（資料分類別 文献一覧）

以下に本申請で用いた参考資料を資料分類別に整理し、一覧を添付した。

資料分類別 文献一覧

国内・外国：国内・外国の教科書等の成書およびガイドラインにおける記載

- 5) Chandy CJ, Robert AS. Chapter 278 Amebiasis. In: Kliegman RM, Behrman RD, Jenson HB, et al. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Elsevier; 2007.
- 6) Petri WAJ, Haque R. Chapter 273 *Entamoeba* Species, Including Amebiasis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone; 2009.
- 1) Reed SL. Chapter 202 Amebiasis and Infection with Free-Living Amebas. In: Fauci AS, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw; 2008.
- 2) Jackson TFHG, Gathiram V. Section A Intestinal and genital Infections, 86 Amebiasis. In: Strickland GT, editors. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8th ed. WB Saunders Company; 2000.
- 4) American Hospital Formulary Service. Paromomycin Sulfate. AHFS Drug Information. American Hospital Formulary Service; 2011.
- 21) American Hospital Formulary Service. Aminoglycosides General Statement. AHFS Drug Information. American Hospital Formulary Service; 2011.
- 14) World Health Organization. Amoebiasis. Weekly Epidemiological Record 1997;72:97-100.
- 15) World Health Organization. WHO model prescribing information: Drugs used in parasitic diseases. 2nd ed. 1995.
- 10) 佐藤 秀樹. アメーバ症 amoebiasis. In: 山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢, 総編集. 今日の治療指針 2010 年版. 医学書院;2010:208.
- 11) 大友 弘士. 1. 赤痢アメーバ症. In: 高久 史麿, 尾形 悦郎, 黒川 清, 他 監修. 新臨床内科学 第9版, 第10章 感染症・寄生虫疾患, 原虫性疾患. 医学書院;2009.
- 13) 北原 光夫. アメーバ赤痢. In: 高久 史麿, 矢崎 義雄, 監修. 治療薬マニュアル 2010 年版, 重要処方, 感染症. 医学書院;2010.
- 3) 奥沢 英一. 赤痢アメーバ症 amoebiasis. In: 木村 幹男. 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; 2010:7-10.
- 7) 日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008：赤痢アメーバ症. 日本性感染症学会誌. 2008;19(Suppl 1):109-119.

外国：無作為化試験，非対照試験等の公表論文

- 16) Blessmann J, Tannich E. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. N Engl J Med. 2002;347 (17):1384.
- 22) Simon M, Shookhoff HB, Turner H, et al. Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis; a short course of therapy. Am J Gastroenterol. 1967; 48(6): 504-11.
- 23) Chavarria AP, Hunter GW, Lizano C, et al. Treatment of children with intestinal amebiasis due to *Entamoeba histolytica* with a single dose of paromomycin (Humatin®). Mil Med. 1966;131(4):379-83.
- 24) Chavarria AP, Hunter GW III, Redmond DL, et al. A single dose of paromomycin (Humatin®) against intestinal amebiasis. Mil Med. 1964;129:947-51
- 25) Villamil CF, Dolcini HA, Arabehty JT, et al. Treatment of intestinal amebiasis with paromomycin. Am J Dig Dis. 1964;9(6):426-8.
- 26) Sheikh AE. Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis. Antibiotic Med Clin Ther. 1960;7(11):681-4.
- 27) Carter CH. Paromomycin (Humatin) in the treatment of intestinal amebiasis: a preliminary dose-range study. Antibiotic Med Clin Ther. 1959;6(10):586-8.
- 28) Lopez EF, Oliver GJ. Treatment of intestinal amebiasis with paromomycin (Humatin). Antibiotic Med Clin Ther. 1959;6(10):584-5.

外国：20 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文

- 29) Pamba HO, Estambale BB, Chungu CN, et al. Comparative study of aminosidine, etophamide and nimorazole, alone or in combination, in the treatment of intestinal amoebiasis in Kenya. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39(4):353-7.
- 30) Achar ST, Row GV. Clinical trials with dehydroemetine and paromomycin (Humatin) in acute amoebic dysentery in children. J Indian Med. Assoc. 1967;49(8):370-2
- 31) Forsyth DM. The treatment of amoebiasis: a field study of various methods. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1962;56:400-3.
- 32) Sullam PM, Slutkin G, Gottlieb AB, et al. Paromomycin therapy of endemic amebiasis in homosexual men. Sex Transm Dis. 1986;13(3):151-5.
- 33) Jayaram BM. Intestinal amoebiasis treated with a single dose of Paromomycin (Humatin). Antiseptic. 1967;64(6):419-21.
- 34) Beck W. A single dose treatment for intestinal amebiasis with Paromomycin. Acta Med Costarric. 1965;8(3):221-3.
- 35) Carter CH, Bayles A, Thompson PE. Effects of paromomycin sulfate in man against *Entamoeba histolytica* and other intestinal protozoa. Am J Trop Med Hyg. 1962;11:448-51.

- 36) Oyarce R, Bull F, Olmos A, et al. Treatment of chronic intestinal amebiasis with paromomycin sulfate (Humatin). Bol Chil Parasitol. 1962;17:34-6.
- 37) Pena-Chavarria A, Montero-Gei F, Lizano C, et al. Accion terapeutica de la Paromomicina sobre *Entamoeba histolytica*, otros protozoarios y bacterias patogenas del intestino. Rev Biol Trop. 1962;10(1):19-27.
- 38) Wagner ED, Burnett HS. Paromomycin in the treatment of amoebiasis in Nyasaland. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1961;55:428-30.
- 39) Bell S, Woodruff AW. Humatin in intestinal amoebiasis. Am J Trop Med Hyg. 1960;9:155-8.
- 40) Dooner HP. The treatment of amebiasis with paromomycin (Humatin). Antibiotic Med Clin Ther. 1960;7:486-9.
- 41) Moffett HF, Toh SH. The treatment of amebic dysentery with paromomycin (Humatin). A preliminary report. Antibiotic Med Clin Ther. 1960;7:569-70.
- 42) Wagner ED. Paromomycin in the treatment of amebiasis in Ethiopia. Antibiotic Med Clin Ther. 1960;7:613-7.
- 43) Shafei AZ. The treatment of amebic dysentery with paromomycin; a preliminary report. Antibiotic Med Clin Ther. 1959;6(5):275-8.
- 4) American Hospital Formulary Service. Paromomycin Sulfate. AHFS Drug Information. American Hospital Formulary Service; 2011.
- 21) American Hospital Formulary Service. Aminoglycosides General Statement. AHFS Drug Information. American Hospital Formulary Service; 2011.
- 44) Zollner-Schwetz I, Auner HW, Paulitsch A, et al. Oral and intestinal Candida colonization in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Infect Dis. 2008;198(1):150-3.
- 45) Rudzki E, Rebandel P. Cross-reactions with 4 aminoglycoside antibiotics at various concentrations. Contact Dermatitis. 1996;35(1):62.

国内における使用経験

- 18) 三浦 聡之, 小田原 隆. 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.
- 12) 岡 慎一, 源河 いくみ. 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. 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.
- 46) 岡 慎一, 源河いくみ. パロモマイシンの使用状況, 副作用, 治療効果について. 第4分野 課題番号 KH42074 H18 年度分担研究者報告書.

- 47) 岡 慎一, 源河いくみ. パロモマイシンの使用状況, 副作用, 治療効果について. 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.
- 48) 岡 慎一, 源河いくみ. 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～. 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.

国内: 症例報告等の公表論文

- 49) 柳澤 如樹, 菅沼 明彦, 今村 顕史, 他. 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. *Clinical Parasitology*. 2008;19(1):33-5.
- 50) 矢田 智之, 永田 尚義, 西村 崇, 他. アメーバ性大腸炎・肝膿瘍の1例. *臨床消化器内科*. 2009;24(8):1175-9.
- 51) Ishioka H, Hayakawa K, Shinozaki S, et al. Group G *Streptococcal* bacteremia and vertebral osteomyelitis in a homosexual man with amebic colitis. *Intern Med*. 2008;47(4):317-20.
- 52) 速水 克, 藤井 昭芳, 松本 匡浩, 他. 症例 穿孔をきたした劇症型アメーバ性大腸炎の1例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2009;70(8):2408-15.
- 53) 鈴木 潔, 加藤 岳人, 鈴木 正臣, 他. 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. *日本腹部救急医学会雑誌*. 2008;28(1):109-12.
- 54) 田川 雅子, 角田 千尋, 山田 理恵子, 他. 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. *日本大腸肛門病学会雑誌*. 2009;62(9):725.
- 55) 山本 景三, 権田 秀雄, 大石 尚史, 他. 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. *日本感染症学会雑誌*. 2008;82(3):241-2.
- 56) 小谷 岳春, 上田 幹夫, 山田 三枝子, 他. 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. *日本エイズ学会誌*. 2006;8(4):449.

国内・外国: Peer-reviewed journal の総説, メタ・アナリシス等の報告状況

- 57) Courtney KO, Thompson PE, Hodgkinson R, et al. Paromomycin as a therapeutic substance for intestinal amebiasis and bacterial enteritis. *Antibiot Annu*. 1959;7:304-9.
- 17) Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2): CD006085.
- 58) 小林 正規, 鈴木 淳, 竹内 勤. 五類感染症 (全数把握) 赤痢アメーバ症. *日本臨牀*. 2007;65(Suppl 3):282-6.

- 59) 春木 宏介. 赤痢アメーバ症. 化学療法の領域. 2008;24(9):1321-6.
- 60) 源河 いくみ. 赤痢アメーバ症. 日本化学療法学会雑誌. 2006;54(5):435-9.

市販後安全性報告

- 61) ファイザー社. Addendum to the periodic safety update report, -Paromomycin Sulfate-. 01-Dec-2004 through 30-Jun-2007. 社内資料
- 62) ファイザー社. Periodic safety update report, -Paromomycin-. 16-July-2008 through 30-Nov-2009. 社内資料

その他の参考文献

- 63) 岩城 進, 本家 一也, 西田 直巳, 他. 硫酸 Paromomycin の経口投与による吸収および腸内細菌叢に及ぼす影響. Jpn J Antibiot. 1981;34(7):1078-81.
- 64) Bissuel F, Cotte L, de Montclos M, et al. Absence of systemic absorption of oral paromomycin during long-term, high-dose treatment for cryptosporidiosis in AIDS. J Infect Dis. 1994;170(3):749-50.
- 19) 山上 茂, 橋本 博. 赤痢患者及び保菌者に対するパロモマイシン（フマチン）の効果. Chemotherapy. 1961;9(2):75-81.
- 20) 阿部 実, 鵜飼 新一郎, 小野 泰治. ユマチン（パロモマイシン）による細菌性赤痢の治験. Chemotherapy. 1962;10(3):173-5.
- 8) 国立感染症研究所 感染症情報センター, アメーバ赤痢:
http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g2/k02_30/k02_30.html
- 9) 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/ydata/report-Ja.html>
- 65) Louis B. Treatment of giardiasis in pregnancy. CPJ/RPC. 1996:22-4.
- 66) Kreutner AK, Del Bene VE, Amstey MS. Giardiasis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1981;140(8):895-901.

別添資料

有効性および安全性評価の根拠となる参考資料（要旨）

以下に本申請で用いた参考資料の要旨を、資料分類別に整理した一覧の順に、添付した。

国内・外国の教科書等の成書およびガイドラインにおける記載（要旨）

E. histolytica の腸管アメーバ症に対するパロモマイシン硫酸塩（以下、パロモマイシンまたは本剤）の臨床的位置け、用法・用量、安全性などについて、国内・外国における教科書等の成書 8 種類、ガイドライン 4 編について調査した。

文献番号 5)	Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. 2007
調査目的	本剤の赤痢アメーバ症に対する臨床的位置付け（治療）、用法・用量、安全性の記載を確認する。
臨床的位置 付け（治療）	・ 侵襲性赤痢アメーバ症に対してはニトロイミダゾール系薬剤（メトロニダゾール、チニダゾールなど）による治療の後に、腸管内の感染に対して本剤による治療を推奨する。また、iodoquinol または diloxanide による治療を使用することもできる。 ・ <i>E. histolytica</i> の無症候性腸管感染症には本剤を投与する。
安全性	主要な副作用は下痢など、胃腸障害。
用法・用量	本剤：成人・小児ともに、本剤 25～35 mg/kg、分 3、7 日間の経口投与

文献番号 6) Mandell : Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009.

調査目的	本剤の赤痢アメーバ症に対する臨床的位置付け（治療），安全性などの記載を確認する。
臨床的位置付け（治療）	侵襲性赤痢アメーバ症の治療は非侵襲性と異なる。非侵襲性赤痢アメーバ症に対しては本剤により治療できる。侵襲性赤痢アメーバ症に対して nitromidazole 系薬剤（具体的にはメトロニダゾール）で治療した後，腸管腔のシストが残存するため，本剤または diloxanide を後治療として投与する。
安全性	主要な副作用は下痢など，胃腸障害。
用法・用量	本剤：30 mg/kg/日，分 3，5～10 日間の経口投与

文献番号 1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. 2008.

調査目的	腸管アメーバ症に対する本剤の臨床的位置付け（治療），安全性，用法・用量の記載を評価する。
臨床的位置付け（治療）	赤痢アメーバ症：メトロニダゾール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 iodoquinol または本剤を経口投与する。赤痢アメーバ症の再発は稀ではない。
安全性	頻繁：胃腸障害（経口投与の場合のみ） 時に：腎毒性，中毒性難聴，前庭障害（非経口投与の場合のみ）
用法・用量	本剤；500 mg，1 日 3 回，5～10 日間の経口投与

文献番号 2) Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8th ed. 2000.

調査目的	腸管アメーバ症に対する本剤の臨床的位置付け（治療），安全性などの記載を確認する。
臨床的位置付け（治療）	本剤経口剤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，あるいは侵襲性腸管アメーバ症に対するメトロニダゾール，チニダゾールなどのいわゆる“ tissue amebicide ”による急性期治療後の根治療法，などに使用する。本剤はアミノグリコシド系抗生物質であり，経口投与したときの消化管粘膜からの吸収はほとんどないので，腸管内にて赤痢アメーバに高濃度で作用する薬剤（ luminal amebicide ）である。
安全性	悪心，腹部仙痛，下痢
用法・用量	成人：500～650 mg を 1 日 3 回，10 日間投与 小児：30 mg/kg/日，分 3，10 日間投与

文献番号 4) AHFS. Paromomycin Sulfate. 2011.

調査目的	腸管アメーバ症に対する本剤の臨床的位置付け（治療），安全性，用法・用量などの記載を確認する。
臨床的位置付け	本剤経口剤はアミノグリコシド系抗生物質であり， <i>E. histolytica</i> による赤痢アメーバ症に対して腸管内にて <i>E. histolytica</i> に高濃度で作用する薬剤（luminal amebicide）である。本剤は赤痢アメーバ症での無症候性シスト排泄者，非侵襲性腸管アメーバ症の治療に使用する。侵襲性赤痢アメーバ症に対してメトロニダゾールの治療後に本剤を経口投与する。
安全性	本剤を経口投与した場合には胃腸障害（下痢，食欲減衰，悪心，嘔吐，心窩部灼熱感，心窩部痛，消化管運動の亢進，腹部仙痛，肛門そう痒症）が認められる。また，本剤はネオマイシンに類似した低コレステロール作用，吸収不良，またキシロースおよび蔗糖の吸収不良，脂肪代謝異常が報告され，また胆汁酸塩の低下による脂肪便も示唆されている。 他の副作用として，本剤の経口投与により「まれに」に発疹，頭痛，回転性めまい，好酸球増加，発疹，血尿が認められる。
用法・用量	成人・小児ともに 25～35 mg/kg/日，分 3，5～10 日間（通常 7 日間）投与

文献番号 21)	AHFS. Aminoglycosides General Statement. 2011
目的	アミノグリコシド系抗生物質の安全性を確認する。
調査対象	アミノグリコシド系抗生物質（パロモマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ネチルマイシン、カプレオマイシンなど）
安全性	<u>聴器毒性</u>：アミノグリコシド系抗生物質の投与により、第 8 脳神経障害に至るおそれがある。こうした障害はめまいの発作、眼振、平衡障害、運動失調症などの前庭症状、および/又は耳鳴、雑音性耳鳴および程度の異なる聴覚障害などが発現する可能性がある。 <u>腎毒性</u>：アミノグリコシド系抗生物質の増量時に腎尿細管が損傷するおそれがある。これらの抗生物質により、腎臓内で腎尿細管壊死（BUN、窒素、血清クレアチニンの上昇、クレアチニンクリアランス、尿タンパクまたはアルブミンの低下など）に至るおそれがある。 <u>神経毒性</u>：アミノグリコシド系抗生物質には、神経毒性作用を及ぼす可能性がある。 <u>皮膚反応および過敏症</u>：通常は他のアミノグリコシド系抗生物質との交差反応を考慮しなければならない。これまでにアミノグリコシド系抗生物質の過敏症の報告として、発疹、掻痒、蕁麻疹、口内炎、灼熱感、発熱、好酸球増加症、咽頭浮腫などがある。 <u>胃腸障害</u>：アミノグリコシド系抗生物質（ネオマイシン、パロモマイシン）を経口投与した場合に頻繁にみられる副作用は悪心、嘔吐、腹部仙痛、下痢である。

文献番号 14)	WHO. 1997.
調査目的	WHO/PAHO（全米保健機構）/UNESCO の診療ガイドラインについて、赤痢アメーバ症に対する本剤の記載を確認する
推奨（臨床的位置付け）	推奨：抗赤痢アメーバ剤は 2 種類：組織病変用の抗アメーバ剤（例えば、5-ニトロイミダゾールなど）、腸管アメーバ症用の抗アメーバ剤（例えば、diloxanide、パロモマイシン）に大別される。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（本剤や diloxanide など）による治療を受けるべきである。
安全性	記載なし
用法・用量	記載なし

文献番号 15) WHO, 1995.

調査目的	WHO の診療ガイドラインについて、赤痢アメーバ症に対する本剤の記載を確認する。
推奨（臨床的位置付け）	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引き続いて、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。
安全性	記載なし
用法・用量	記載なし

文献番号 10) 今日の治療指針, 2010.

調査目的	本剤の臨床的位置付け（治療）、安全性などの記載を確認する。
臨床的位置付け（治療）	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（メトロニダゾールなど）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（パロモイシンなど）とに大別され、目的に応じて使い分ける。無症候性嚢子キャリアでは、検出虫体が <i>E. histolytica</i> である場合は、パロモイシンでの治療対象となる。再感染を繰り返す場合は、メトロニダゾール投与後に追加または併用される。
安全性	記載なし
用法・用量	Humatin 錠（250 mg）（パロモイシン）6 錠，分 3，10 日間投与

文献番号 11) 新臨床内科学 第 9 版, 2009

調査目的	本剤の臨床的位置付け（治療）、安全性などの記載を確認する。
臨床的位置付け（治療）	腸管アメーバ症：軽症のアメーバ性大腸炎では、一般にメトロニダゾールの投与開始とともに消化器症状は速やかに改善され、有形便化するが、免疫不全患者、免疫抑制療法・抗癌療法を受けている患者に日和見感染を起こした場合は予後不良例もある。感染源となる嚢子保有者にはパロモイシンの経口投与を行う。
安全性	本剤は腎機能障害がある患者には慎重に投与する。
用法・用量	パロモイシン 1.5 g，分 3，10 日間の経口投与

文献番号 13) 治療薬マニュアル 2010 年版

調査目的	アメーバ赤痢に対する本剤の臨床的位置付け（治療），安全性，用法・用量の記載を確認する。
臨床的位置付け（治療）	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，本剤を投与する（未承認薬）。 腸管型とは下痢，血便，腹痛，発熱を伴う腸管侵入型であり，メトロニダゾールを投与する。欧米では本剤の併用を推奨している。
安全性	記載なし
用法・用量	本剤 1,500 mg/日，分 3，10 日間投与

文献番号 3) 寄生虫症薬物治療の手引き-2010- 改訂第 7.0 版

調査目的	本剤の臨床的位置付け（治療），安全性，用法・用量などの記載を確認する。
臨床的位置付け（治療）	- 抗アメーバ剤は，肝膿瘍や大腸炎など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，メトロニダゾール，チニダゾール，ornidazole 等のニトロイミダゾール系薬剤の他，dehydroemetine や chloroquine 等がある。後者（luminal agent）としては，パロモイシン，diiodoquinol，diloxanide があげられる。 <i>E. histolytica</i> による無症候感染，あるいはメトロニダゾール治療に応答しない <i>E. histolytica</i> の感染に，luminal agent を使用する。服薬完了後，<i>E. histolytica</i> に特異的な便検査で陰性化を確認する。
安全性	腎機能障害のある患者には慎重投与。
用法・用量	本剤は虫体排出を止める目的で使用する。本剤 1,500 mg，分 3，10 日間投与

文献番号 7) 日本性感染症学会，性感染症診断・治療ガイドライン 2008

調査目的	本剤の臨床的位置付け（治療），安全性などの記載を確認する。
臨床的位置付け（治療）	- 赤痢アメーバ症：シストキャリアに対して，本剤を使用する。 - アメーバ赤痢（症候性アメーバ症）に対して，メトロニダゾールは著効を示す。しかし，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，メトロニダゾールなど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剤を追加投与する。
安全性	記載なし
用法・用量	記載なし

外国：無作為化試験，症例報告等の公表論文（要旨）

① 本申請に際して新たに調査した公表論文（要旨）

下記の方法で検索した。

[検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2011 年 8 月 16 日

検索対象年：1946 年以降

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

文献番号 16)

Blessmann, 2002

試験の目的

E. histolytica に感染した無症候性の腸管アメーバ症患者に対する本剤の有効性を **diloxanide** と比較する。

方法

- ・ 実施施設：Medical College of the University of Hue, Vietnam.
- ・ 著者所属：Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine 20359 Hamburg, Germany.
- ・ 試験デザイン：無作為化比較試験
- ・ 対象疾患：無症候性の腸管アメーバ症であり，便中から赤痢アメーバを分離した症例。
- ・ 患者数：本剤投与群は 34 例（男性 13 例，女性 21 例），
diloxanide 投与群は 37 例（男性 18 例，女性 19 例）

投与量，

本剤または対照薬（**diloxanide**），

投与期間

共に 500 mg，1 日 3 回，10 日間経口投与

有効性

便検査で *E. histolytica* 陰性による判定を行った。

臨床的治癒率：本剤群は 29/34 例（85%）であり，**diloxanide** 群の 19/37 例（51%）より有意に優れていた（ $P=0.003$ ）。

安全性

本剤，**diloxanide** とともに忍容性は良好であった。両剤とも副作用についての記載はない

試験の評価

アジア人における腸管アメーバ症患者に対する本剤の有効性を示すエビデンスを得た。

文献番号 22) Simon, 1967

試験の目的 腸管アメーバ症の治療時における本剤の短期間投与による臨床的有効性及び忍容性を評価する。

- 方法
- 試験実施国：米国
 - 試験デザイン：パロモマイシンを各種用量および治療期間で経口投与群，およびテトラサイクリン 1 g/日 10 日間投与した群との二重盲検比較試験
 - 患者数：外来患者を中心として，99 例が試験に組入れられた。
その内，フォローアップまで完了した症例は 95 例であった。
フォローアップ完了患者の内訳は，
パロモマイシン投与群が，A 群 16 例，B 群 16 例，C 群 12 例，
D 群 15 例，F 群 20 例であった（本剤投与群の合計症例数：79 例）。
テトラサイクリン投与群が，E 群 16 例であった。
 - 対象疾患：腸管アメーバ症（*E. histolytica*, *D. fragilis* 感染）

投与量，
投与期間

投与群	投与スケジュール（試験日）	投与量（経口）
A（n=16）	1～5	本剤：朝，昼，晩 500 mg+就寝前に 250 mg
	6～10	プラセボ
B（n=16）	1～4	本剤：朝，昼，晩 500 mg+就寝前に 250 mg
	5～10	プラセボ
C（n=12）	1～3	本剤：朝，昼，晩 500 mg+就寝前に 250 mg
	4～10	プラセボ
D（n=15）	1～2	本剤：朝，昼，晩 500 mg+就寝前に 250 mg
	3～10	プラセボ
E（n=16）	1～10	テトラサイクリン：朝，昼，晩，就寝前に各 250 mg
F（n=20）	1	本剤：朝，昼，晩，就寝前に各 1 g

有効性評価 便検査を治療終了後 10 日目，28 日目および 66 日目に実施した。

結果 下記表に各種投与法およびフォローアップ完了患者についての結果を示した。テトラサイクリンと異なり，本剤の各投与群において病原体の高い消失率が認められた。全ての腸管アメーバ症患者（*E. histolytica* を認めた）に対して，D 群：2 日間投与群と A 群：5 日間投与群とは，同程度の治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）であった。

治癒率の概要

	患者数	フォローアップ 完了患者数	病原体消失	病原体残存
<i>E. histolytica</i>				
試験群 A	7	5	5	0
試験群 B	6	5	5	0
試験群 C	6	5	5	0
試験群 D	5	3	3	0
試験群 E (テトラサイクリン)	11	7	0	7
試験群 F	14	11	8	3
<i>D. fragilis</i>				
試験群 A	13	10	10	0
試験群 B	12	11	11	0
試験群 C	7	5	3	2
試験群 D	12	11	7	4
試験群 E (テトラサイクリン)	8	8	1	7
試験群 F	12	10	7	3

結果

安全性 本剤の忍容性は総じて良好であった。最も頻繁に認められた有害事象の 1 つは下痢 [本剤投与の患者全体で 16.5% (13/79 例)] であった。

報告された有害事象の概要

投与群	患者数	ADR なし (患者数)	ADR 事象名および 件数 (%)
A: 本剤 500 mg を 1 日 3 回+就寝前 250 mg を 5 日間	16	10	悪心: 3 (18.75%) 下痢: 2 (12.5%) 頭痛: 1 (6.25%) 胸やけ: 1 (6.25%)
B: 本剤 500 mg を 1 日 3 回+就寝前 250 mg を 4 日間	16	8	下痢: 5 (31.25%) 蕁麻疹: 1 (6.25%) 痙攣又は鼓腸: 2 (12.5%)
C: 本剤 500 mg を 1 日 3 回+就寝前 250 mg を 3 日間	12	9	下痢: 2 (16.67%) 悪心: 1 (8.33%) 頭痛: 1 (8.33%) 不眠症: 1 (8.33%)
D: 本剤 500 mg を 1 日 3 回+就寝前 250 mg を 2 日間	15	10	下痢: 2 (13.33%) めまい: 2 (13.33%) 悪心: 1 (6.67%) 頭痛: 1 (6.67%)
F: 本剤 1 g を 4 回 1 日間	20	17	下痢: 2 (10%) 掻痒症: 1 (5%)

試験の評価 腸管アメーバ感染の治療における本剤の良好な有効性および忍容性に関するエビデンスを得た。

文献番号 23)	Chavarria, 1966
試験の目的	小児の腸管アメーバ症に対する本剤有効性と安全性を評価する。
方法	・ 実施国：コスタリカ ・ 試験デザイン：非対照試験 ・ 対象疾患：腸管アメーバ症 (<i>E. histolytica</i>) ・ 小児患者数：70 mg/kg 群 30 例
投与量, 投与期間	本剤：70 mg/kg 単回経口投与
有効性	寄生虫学的治癒率（便検査で <i>E. histolytica</i> 陰性）は、70 mg/kg 群で 86.7% (26/30 例) あった。
安全性	忍容性は良好であった。副作用として、下痢、腹部仙痛、粘液および血便がみられたが、投与終了後に消失した。
試験の評価	小児の腸管アメーバ症に対して本剤 70 mg/kg を単回経口投与した場合の治癒率は 86.7%。

文献番号 24)	Chavarria, 1964
試験の目的	腸管アメーバ症に対する本剤有効性と安全性を評価する。
方法	・ 試験実施国：コスタリカ ・ 試験デザイン：非対照試験 ・ 対象疾患：腸管アメーバ症 (<i>E.histolytica</i>) ・ 患者数：外来患者を中心とした，成人 38 例，小児 25 例
投与量， 投与期間	本剤： ・ 成人 4 g，単回経口投与 ・ 小児 50 mg/kg，単回経口投与
有効性	寄生虫学的治癒率（便検査で <i>E. histolytica</i> 陰性）は，成人 4 g 単回経口投与で 92.1% (35/38 例)，小児 50 mg/kg 単回経口投与で 60% (15/25 例) であった。
安全性	成人，小児とも忍容性は良好であった。副作用として，下痢，腹部仙痛，悪心がみられたが，投与終了後に消失または投与中止を必要とするものではなかった。
試験の評価	小児の腸管アメーバ症に対して本剤 50 mg/kg を単回経口投与した場合の治癒率は低い。

文献番号 25)	Villamil, 1964
報告の目的	腸管アメーバ症に対する本剤の投与症例と治療結果をまとめて報告する。
方法	・ 試験実施国：アルゼンチン ・ 報告形態：使用経験をまとめた報告 ・ 対象疾患：慢性腸管アメーバ症 (<i>E. histolytica</i>) ・ 患者数：35 例（男性 20 例，女性 15 例） ・ 年齢：16-71 歳
投与量， 投与期間	本剤 250 mg, 1 日 4 回，12 日間経口投与
有効性	・ 寄生虫学的治癒率（便検査で <i>E.histolytica</i> 陰性）：97.1% (34/35 例) であった。 ・ 糞便中の <i>E.histolytica</i> 陰性率は 3 ヶ月後：14/35 例，6 ヶ月後：20/35 例であった。
安全性	本剤の忍容性は良好であった。副作用として嘔吐 1 例がみられたが，抗コリン薬の投与により治療は完了した。
試験の評価	慢性腸管アメーバ症に対して本剤の良好な有効性と忍容性を示した。

文献番号 26) Sheikh, 1960

試験の目的	腸管アメーバ症に対する本剤の有効性と安全性を評価する。
方法	・ 試験実施国：エジプト ・ 試験デザイン：非対照試験 ・ 対象疾患：急性，および慢性腸管アメーバ症 (<i>E. histolytica</i>) ・ 患者数：急性 62 例（男性 44 例，女性 22 例）， 慢性 28 例（男性 23 例，女性 5 例） ・ 年齢：急性 16-63 歳，慢性 23-56 歳
投与量， 投与期間	本剤 25 mg/kg/日，5 日間経口投与
有効性	寄生虫学的治癒率（便検査で <i>E. histolytica</i> 陰性）： 急性腸管アメーバ症では 95%(59/62 例)であり，慢性腸管アメーバ症群は 21.5% （6/28 例）であった。急性と慢性腸管アメーバ症の間で結果が異なったのは病 態進展が異なることに起因するものと考えられた。
安全性	・ 副作用は胃部不快感（3 例），下痢（12 例）がみられたが，治療後に消失 した。 ・ 治験薬による投与中止例はなかった。
試験の評価	慢性腸管アメーバ症に対して本剤 25 mg/kg/日，5 日間経口投与の場合は治癒率 が低い（21.5%）。

文献番号 27) Carter, 1959

試験の目的	腸管アメーバ症に対する本剤の用量設定，有効性と安全性を評価する。
方法	・ 試験実施国：米国 ・ 試験デザイン：非対照試験 ・ 対象疾患：腸管アメーバ症 (<i>E. histolytica</i>) ・ 患者数：入院患者を中心とした，79 例 （2-15 歳：60 例，16-30 歳：19 例） ・ 年齢：2-30 歳
投与量， 投与期間	本剤：5～50 mg/kg/日，1～5 日間経口投与
有効性	・ 腸管アメーバ症に対する有効治療用量（便検査で <i>E. histolytica</i> 陰性）は 12.5 mg/kg/日以上での投与量であり，無効例は 49 例の内，4 例のみであった。 ・ 12.5 mg/kg/日以下の投与量で投与期間 5 日間では無効であった。
安全性	副作用は，血液・尿検査を含め，認められなかった。
試験の評価	腸管アメーバ症に対する本剤の有効治療用量は 12.5 mg/kg/日以上であった。

文献番号 28) Lopez, 1959

試験の目的	腸管アメーバ症に対する本剤有効性と安全性を評価する。
方法	・ 試験実施国：プエルトリコ ・ 試験デザイン：非対照試験 ・ 対象疾患：腸管アメーバ症 (<i>E. histolytica</i>) ・ 患者数：成人 20 例，小児 11 例
投与量, 投与期間	本剤：成人 4 mg/kg/日または 20 mg/kg/日，5 日間経口投与 小児 15～25 mg/kg/日，4 日間経口投与
有効性	寄生虫学的治癒率（便検査で <i>E. histolytica</i> 陰性）： ・ 成人では，全例，糞便中の cyst は治療開始 48 時間以内に消失し，30, 60 , 90 日後も陰性であった。 ・ 小児では 11 例の trophozoite は治療開始 3 日目に陰性，下痢および臨床症状は改善した。
安全性	記載なし
試験の評価	本剤の良好な有効性と忍容性を示した。

② 2011年にドイツの承認更新に用いられた公表論文（要旨）

文献番号 29)

Pamba, 1990

試験の目的

腸管アメーバ症治療に本剤を単剤経口投与するか、対照薬エトファミドまたはニモラゾールの単剤投与、または本剤と対照薬を併用したときの臨床的有効性および安全性を評価する。

方法

- ・ 試験実施国：ケニア
- ・ 対象疾患：腸管アメーバ症 (*E. histolytica*)
- ・ 試験デザイン：本剤 (=アミノサイジン) と対象薬の無作為化比較試験

患者数・患者背景、

患者 417 例 (*E. histolytica* 感染症を有する 6~80 歳の男性患者 183 例および女性患者 234 例) が組入れられた。患者は 6 つの異なる治療群に割り付けられた。

投与群

- 試験群 I (n=100) → 本剤の単独投与
- 試験群 II (n=102) → エトファミドの単独投与
- 試験群 III (n=100) → ニモラゾールの単独投与
- 試験群 IV (n=49) → ニモラゾール+本剤の投与
- 試験群 V (n=49) → ニモラゾール+エトファミドの投与
- 試験群 VI (n=17) → エトファミド+本剤の投与

投与量

- 試験群 I：成人には本剤 500 mg を 1 日 2 回、小児には体重 1 kg あたり 15 mg を 1 日 2 回投与した。
- 試験群 II：成人にはエトファミド 600 mg を 1 日 2 回、小児には体重 1 kg あたり 15 mg を 1 日 2 回投与した。
- 試験群 III：成人にはニモラゾール 1 g を 1 日 2 回、小児には体重 1 kg あたり 20 mg を 1 日 2 回投与した。
- 試験群 IV：ニモラゾール+本剤の併用投与をした。
- 試験群 V：ニモラゾール+エトファミドの併用投与をした。
- 試験群 VI：エトファミド+本剤の併用投与をした。

投与期間

薬剤投与は、60 日目までのフォローアップ、服薬指導に基づく服用および毎日の患者モニタリングとともに 5 日間にわたり実施した。

結果の一覧

治癒率は、便検査で *E. histolytica* 陰性による判定を行った。

試験群	臨床的治癒 (%)	再発率 (%)	薬剤の忍容性		
			極めて良好 (%)	良好 (%)	不良 (%)
I：本剤	99	6	61.0	38.0	1.0
II：エトファミド	98	6.8	92.2	7.8	0.0
III：ニモラゾール	98	14.6	100	0.0	0.0
IV：ニモラゾール+本剤	100	3	89.8	8.2	2.0
V：ニモラゾール+エトファミド	98	17.3	95.9	4.1	0.0
VI：エトファミド+本剤	—	0	0.0	23.5	76.5

試験の評価 アメーバ赤痢を有する小児患者および成人患者に経口投与した本剤の良好な有効性および忍容性を示すエビデンスを得た。

文献番号 30) Achar, 1967

試験の目的 急性アメーバ赤痢を有する小児患者での本剤およびデヒドロエメチンの臨床的有効性および忍容性を評価する。

方法

- ・ 試験実施国：インド
- ・ 試験デザイン：本剤とデヒドロエメチンの比較試験

患者 患者 65 例が 2 つの試験群に割り付けられた。:

年齢	デヒドロエメチン群	本剤群
1 歳未満	-	-
1～3 歳	10	11
4～5 歳	19	8
6～10 歳	14	8
合計	43	22

用量

試験群 I (n=12) :
 体重 1 kg あたり 1 mg のデヒドロエメチンを 5 日間静注後、さらに 5 日間体重 1 kg あたり 2 mg を経口投与

試験群 IA (n=9) :

試験群 I+二次感染症防止用の経ロストレプトマイシン

試験群 II (n=3) :

体重 1 kg あたり 2 mg のデヒドロエメチンを 5 日間静注後、さらに 5 日間体重 1 kg あたり 2 mg を経口投与

試験群 IIA (n=19) :

試験群 II+二次感染症防止用の経ロストレプトマイシン

試験群 III (n=22) :

体重 1 kg あたり本剤 30 mg を 5 日間経口投与

結果

有効性 貧血および浮腫を有する患者も含め、症例の 91%で治癒に至り、忍容性も良好であった。デヒドロエメチンの治療失敗例は本剤に効果を示し、その逆も同じであった。

結果の一覧 治癒率は、便検査で *E. histolytica* 陰性による判定を行った。

薬剤	試験群	症例数	結果		
			治癒	再発	無反応
本剤	III	22	20 (91%)	2 (9%)	—
デヒドロエメチン	I	12	9 (75%)	1 (8%)	2 (17%)
	IA	9	8 (89%)	1 (11%)	0
	II	3	3 (100%)	0	0
	IIA	19	17 (90%)	1 (5%)	1 (5%)

試験の評価 小児における本剤の良好な有効性および忍容性に関するエビデンスを得た。

文献番号 31)	Forsyth, 1962
試験の目的	腸管アメーバ症に対する本剤または対照薬（ビアラミコール-塩酸塩、エメチン-ヨウ化ビスマスおよびジロキサニドフロエート）の単剤治療したときの臨床的有効性および安全性を評価する。
方法	- 試験実施国：クウェート - 対象疾患：腸管アメーバ症 (<i>E. histolytica</i>) - 試験デザイン：本剤、ビアラミコール-塩酸塩、エメチン-ヨウ化ビスマスおよびジロキサニドフロエートを用いた比較試験。
患者	<i>E. histolytica</i> の嚢子又は栄養型が便に認められた患者 治癒率、再発率は、便検査で <i>E. histolytica</i> 陰性による判定を行った。
投与群、患者数	エメチン-ヨウ化ビスマス投与（E 群）（患者数 25 例）：
投与量・期間、	毎晩 0.2 g を 12 日間経口投与
治療結果	再発率：6/25 例（24%） 有害事象：患者の大多数で食欲不振、悪心、腹部不快感および全身不調
	ビアラミコール-塩酸塩投与（B 群）：
	0.5 g, 1 日 3 回, 5 日間経口投与（第 1 回治療）。 1 週間後に再度, 0.5 g, 1 日 3 回, 5 日間経口投与（第 2 回治療）を実施。
	a) 患者（外来）数 20 例 第 1 回治療後, 3/20 例（15%）cyst を認めた。
	b) 患者（外来）数 50 例 第 1 回治療および第 2 回後, 19/50 例（38%）が治療失敗。 有害事象：重度の蕁麻疹（1/50 例）。
	パロモマイシン：
	a) 患者（入院）数 25 例, 30 mg/kg/日, 10 日間。 治癒率：21/25 例（84%），再発率：4/25 例（16%） 有害事象：軽度の腹痛
	b) 患者（入院）数 50 例, 30 mg/kg/日, 分割投与, 5 日間。 治癒率：47/50 例（94%），再発率：3/50 例（6%） 有害事象：なし
	c) 患者（外来）数 50 例, 30 mg/kg/日, 外来時（ごと朝）, 5 日間。 治癒率：84%，治療失敗率：16% 有害事象：下痢, 仙痛
	本剤を 1 日の用量を数回で分割投与した場合の再発率は 6%, 1 日 1 回で投与した場合は 16%であった。有害事象は 1 日の総用量を 1 回で投与した場合に多く, 特に胃腸障害が発生したが, 臨床的に重要な事象ではなかった。

- ・ ジロキサニドフロエート：

患者（外来）数 25 例，20 mg/kg/日，分割投与，10 日間。

治療失敗率：20%

有害事象・副作用：なし

試験の評価 本剤の良好な有効性および忍容性に関するエビデンスを得た。

文献番号 32) Sullam, 1986

試験の目的 腸管アメーバ症に対する本剤有効性と安全性を評価する。

方法

- ・ 試験実施国：米国
- ・ 試験デザイン：非対照試験
- ・ 対象疾患：軽度ないし中等度の腸管アメーバ症 (*E. histolytica*)
- ・ 患者数：114 例（男性同性愛者）
- ・ 平均年齢：30 歳（20-67 歳）

投与量， 本剤：25～35 mg/kg/日，7 日間経口投与

投与期間

患者背景 平均年齢 30 歳（範囲 20～67 歳）の男性同性愛者 114 例。これらの患者のうち，過去のある時点で既にアメーバ症を発症していた。大多数の患者において，淋病，肝炎，梅毒，ランブル鞭毛虫症，細菌性赤痢，非淋菌性尿道炎など他の性感染症の症状を認めた。

結果 便検査で *E. histolytica* 陰性による判定を行った。

有効性 フォローアップができた患者における，投薬終了後 4～6 週目の便検査によると，腸管アメーバ症の患者全体の治癒率は 78/85 例（92%）であった。

治療開始前の所見	患者数	微生物学的治癒率：治癒患者数	
		2～3 週目	4～6 週目
症候性	80	60/61 (98%)	54/60 (90%)
無症候性	34	23/24 (90%)	24/25 (96%)
合計	114		78/85 (92%)

安全性 本剤による投与中止例は見られず，忍容性は良好であった。

軽度の下痢が 67%（56/83 例）に認められたが，治療終了後に軽快した。

他の副作用としては悪心 2 例（男性），そのうち 1 例にさらに便秘を，別に軽度のめまい 1 例を認めたが，投与中止を必要とする事象ではなかった。

試験の評価 *E. histolytica* の除去における本剤の良好な有効性と忍容性に関するさらなるエビデンスを得た。

文献番号 33)

Jayaram, 1967

試験の目的

腸管アメーバ症に対して本剤 125 mg/kg を単回経口投与した場合の臨床的有効性を評価する。

方法

腸管アメーバ症および *E. histolytica* の嚢子又は栄養型が便に認められた患者 36 例に本剤 125 mg/kg 単回投与した。投薬終了後 1 週間は毎日、その後 7, 14 および 21 日目に便を検査した。肝機能検査、血液検査および尿検査も同時に実施した。

試験実施国：インド

結果

有効性

年齢 11～51 歳の患者 36 例中 33 例 (91.7%) では、1 週間以内に症状が消失し、便検体は陰性となった。

<i>E. histolytica</i> 感染症の種類	症状消失までの平均期間	原虫消失までの平均期間	治癒率
急性腸管アメーバ症	2.2 日	2.3 日	94.2%
慢性腸管アメーバ症	3.7 日	3.5 日	89.9%

安全性

本剤の忍容性は小児だけでなく、成人でも良好であった。

軽微な有害事象として、治療 2 日目から 4 日目までの期間に腹痛および下痢が認められたが、投与中止を必要とする事象ではなかった。

試験の評価

成人および小児患者における本剤の良好な有効性および忍容性に関するさらなるエビデンスを得た。また、単回投与でも効果的であることを示すエビデンスも得た。

文献番号 34)	Beck, 1965
試験の目的	腸管アメーバ症における本剤を単回経口投与した場合の臨床的有効性を評価する。
方法	以下の腸管アメーバ症患者に対して本剤を単回経口投与した。 体重 60 kg 以上の成人患者：本剤カプセル剤 4 g 体重 60 kg 未満の成人患者：本剤を 75 mg/kg 体重 40 kg 未満の小児に本剤シロップ剤を投与した。 便検査を治療後 7, 14 および 21 日目に実施した。 試験実施国：コスタリカ
患者	患者 35 例：患者 19 例は急性腸管アメーバ症であったが、残りの 16 例は慢性の嚢子保有者であった。
結果	患者 33 例の結果を評価することができた。治療失敗 2 件および再発又は再感染 2 件が認められた。 総治癒率は 87.8%であった。 本剤 4 g を単回投与した全患者が治癒した。
試験の評価	本剤単回投与の治療効果に関するさらなるエビデンス。

文献番号 35)	Carter, 1962
試験の目的	<i>E. histolytica</i> およびその他の原虫に対する本剤の臨床的有効性を評価する。
方法	試験実施国：米国 腸管寄生原虫感染症を有する患者 32 例に本剤（平均 15 mg/kg/日）を分 3, 5 日間投与した。 便検査：治療前に 2 回、治療中に 3 回、治療後 1～3 週目に週 2 回および 6～10 週目に週 1 回。
結果	治療中に <i>E. histolytica</i> , <i>E. hartmanni</i> , <i>E. coli</i> , <i>Endolimax nana</i> , <i>Iodamoeba buetschlii</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Chilomastix mesnili</i> および <i>Trichomonas hominis</i> が消失した。 <i>E. histolytica</i> の 2 例は再発したが、 <i>I. buetschlii</i> の再発は認められなかった。一方、他の原虫は初期頻度に比例して再発し、予防できなかった。
試験の評価	<i>E. histolytica</i> および <i>I. buetschlii</i> に対する本剤の有効性に関するエビデンスを得た。

文献番号 36)**Oyarce, 1962**

試験の目的

E. histolytica に対する本剤の臨床的有効性を評価する。

方法

試験実施国：チリ

慢性腸管アメーバ症患者 30 例に本剤を 25 mg/kg/日，7 日間投与した。

便検査：治療後 10，40 および 90 日目

結果

有効性

治療終了後 90 日目（90 日目当日を含む）までの便検査では，87.5%の患者において *E. histolytica* の再発はみられなかった。

安全性

副作用（腹部不快感，鼓腸，下痢）が 36.6%の患者に認められたが，これらの副作用は治療中に消失した。治療後，患者の 26.6%で肛門搔痒が見られた。

試験の評価

慢性アメーバ症における本剤の有効性に関するさらなるエビデンスを得た。

文献番号 37)**Pena-Chavarria, 1962**

試験の目的

E. histolytica を初めとする病原性腸管寄生原虫および微生物に対する本剤の臨床的有効性を評価する。

方法

試験実施国：コスタリカ

下痢および *E. histolytica* の栄養型を有する患者 100 例（小児患者 95 例および成人患者 5 例）のうち，重篤な赤痢患者 72 例，栄養型および嚢子を有する 12 例は本剤を 1 日 3 回に分けて 5～10 日間投与した。

これらの患者を以下の 3 つの試験群に割り付けた。

試験群 1（n=50）：治療期間 5 日間

試験群 2（n=25）：治療期間 8 日間→5 日間治療 – 休薬期間 3 日間 – 3 日間治療

試験群 3（n=25）：治療期間 10 日間→5 日間治療 – 休薬期間 3 日間 – 5 日間治療

入院中の便検査は，治療終了の 3 日後と翌週に 2 回，計 3 回以上実施した。一部の症例では 6 週間経過観察を実施した。

患者

小児患者 95 例を入院して治療したが, 89 例は *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Hymenolepis nana* といった蠕虫のいずれかに感染していた。

小児患者 89 例の年齢は 4~12 歳で, 6 例は 2 歳未満であった。

年齢 20~30 歳の成人患者 5 例は当病院の職員であった。1 例では *T. trichiura*, 別の 1 例では *T. trichiura* および *H. nana* が確認された。

用量

硬カプセル 1 錠あたり本剤 250 mg を含有するヒューマチン®カプセル剤を投与し, より年少の患者には 5 mL あたり本剤 125 mg を含有するシロップ剤を投与した。

全患者に体重 1 kg あたり 1 日 50 mg の本剤を 3 回に分けて投与した。

結果 (有効性)

試験群 1 では患者の 92%, 試験群 2 では患者の 96%, 試験群 3 では患者の 100%で *E. histolytica* が除去された。全症例で 48 時間以内に臨床症状の改善が認められた。

また, 以下の他の原虫に対する本剤の活性が示された。

原虫種	治療前に陽性の症例数	治療後に陰性の症例の割合 (%)
<i>Entamoeba coli</i>	20	100
<i>Endolimax nana</i>	4	100
<i>Iodamoeba buetschlii</i>	2	100
<i>Trichomonas hominis</i>	30	87
<i>Enteromonas hominis</i>	16	100
<i>Chilomastix mesnili</i>	15	100
<i>Giardia lamblia</i>	15	20
<i>Balantidium coli</i>	4	0

試験の評価

本試験では, 小児患者においても *E. histolytica* を初めとする幾つかの原虫に対する本剤の全般的に良好な有効性が確認されている。また, 本試験では, 体重 1 kg あたり 50 mg の用量および 10 日間の治療期間による有効性の向上が示されている。

文献番号 38)

Wagner, 1961

試験の目的

E. histolytica を初めとする病原性腸管寄生原虫および蠕虫（*Schistosoma haematobium* および *S. mansoni* 等）に対する本剤の臨床的有効性を評価する。

方法

試験実施国：マラウイ

54 例（患者 53 例中男性 42 例，女性 11 例，年齢 17～55 歳の成人患者計 49 例，年齢 7～12 歳の小児患者 4 例）。

本剤を 25 mg/kg/日，5 日間（n=21）又は 4.7～12.5 mg/kg/日，3 日間（n=31）投与した。本剤カプセル剤は 1 日 3 回食後に投与した。

結果

有効性

慢性アメーバ症に対して本剤を 4.7 mg～25 mg/kg/日，3 または 5 日間投与したところ治療が奏功した（便検査）。12 週間のフォローアップ期間中，最後の数週間にそれまでに投与した本剤の用量とは無関係に再感染が 8 件発生した。

症例数	本剤の 1 日用量	治療期間	結果	フォローアップ
21	25 mg/kg	5 日間	陰性 17 例 再感染 4 例	10～12 週間 10～12 週間
1	20 mg/kg	5 日間	再感染 1 例	12 週間
1	12.5 mg/kg	5 日間	陰性 1 例	10 週間
4	12.5 mg/kg	3 日間	陰性 4 例	4～6 週間
1	10 mg/kg	3 日間	陰性 1 例	6 週間
1	9.6 mg/kg	3 日間	陰性 1 例	12 週間
1	9.4 mg/kg	3 日間	陰性 1 例	12 週間
1	9.0 mg/kg	3 日間	再感染 1 例	6 週間
3	8.0 mg/kg	3 日間	陰性 3 例	5～10 週間
2	7.9 mg/kg	3 日間	陰性 2 例	6 週間
1	7.8 mg/kg	3 日間	陰性 1 例	12 週間
13	7.5 mg/kg	3 日間	陰性 12 例 再感染 1 例	5～12 週間 5 週間
4	4.7 mg/kg	3 日間	陰性 2 例 再感染 1 例 治療失敗 1 例	12 週間 12 週間 3 週間

安全性

治療 2～4 日目に軽度の下痢が見られた数例を除き，さらなる有害事象は報告されなかった。

試験の評価

また，本試験では，*E. histolytica* に対する本剤の良好な有効性および忍容性が確認されている。

文献番号 39)	Bell, 1960
試験の目的	腸管アメーバ症の治療における本剤の臨床的有効性を評価する。
方法	試験実施国：英国 腸管アメーバ症および便に <i>E. histolytica</i> の嚢子が認められた患者 20 例（男性 12 例，若年者 1 例および女性 7 例）に本剤を 10 日間投与した。 腸管アメーバ症の診断は便検査とマイクロメータによる嚢子サイズの測定により行った。治療中，14 例で便検査を毎日実施した。治療の開始時と終了時に Hb 値，赤血球数および白血球数の測定などの血液検査および尿検査を実施した。
用量	本剤を 30 mg/kg/日，分割・経口投与
結果	
有効性	便の定期検査を受けた患者 14 例において平均 3.7 日後に <i>E. histolytica</i> の嚢子が消失した。 患者 19 例を対象に 1 ヶ月～1 年の期間にわたりフォローアップを実施したが，1 ヶ月後に再発が認められたのはそのうちわずか 1 例であった。
安全性	血液又は尿に薬剤による副作用を示す所見は認められなかった。 薬物投与による副作用として下痢が 6 例認められたが，治療終了後，これらの下痢はまもなく消失した。
試験の評価	また，本試験では，慢性の <i>E. histolytica</i> 感染症に対する本剤の全般的に良好な有効性および忍容性が確認されている。

文献番号 40)	Dooner, 1960
試験の目的	慢性腸管アメーバ症の治療における本剤の臨床的有効性を評価する。
方法	試験実施国：チリ 慢性腸管アメーバ症の成人患者 32 例（平均体重：60 kg）。 本剤（硬カプセルヒューマチン®カプセル剤 250 mg）1,250 mg/日，5 日間投与した。これらの投与量は 20 mg/kg/日，5 日間投与に相当し，総投与量は 6,250 mg であった。
結果	
有効性	治療の 2 日目以降，全患者は症状改善を示した。 治療期間後の便検査（外来）における寄生虫学的陰性率は，1 ヶ月後：32/32 例（100%）であった。
安全性	軽度の一過性の下痢が 11 例に，中等度の腹痛が 8 例に認められた。
試験の評価	本試験でも慢性の <i>E. histolytica</i> 感染症に対する本剤の全般的に良好な有効性および忍容性が確認されている。

文献番号 41)	Moffett, 1960
試験の目的	赤痢アメーバ症の治療における本剤の臨床的有効性を評価する。
方法	試験実施国：韓国 赤痢アメーバ症の患者に対して本剤を 500 mg，1 日 3 回，5 日間投与した。 便検査および S 状結腸鏡検査により経過を観察した。
患者	成人 40 例，体重：38～75 kg（平均 55 kg），年齢：19～64 歳（平均 37 歳），性別：男性 22 例，女性 18 例。 急性赤痢アメーバ症 12 例，本疾患の劇症型 5 例，急性再発性の慢性赤痢 23 例（罹患期間：3 ヶ月～5 年）であった。
結果	
有効性	便検査で <i>E. histolytica</i> 陰性による判定を行った。 経過観察では，3 日後の下痢および血便は全例消失し，迅速な改善を示した。治療後，S 状結腸鏡検査により潰瘍の改善が認められた。寄生虫学的治癒率は 36/40 例（90%）であった。
安全性	血液および尿検査に変化はみられなかった。
試験の評価	本試験は，本申請の対象製品に関する非対照試験の 1 つであり，他の試験と同様に本剤の良好な有効性および忍容性が示されている。

文献番号 42)	Wagner, 1960
試験の目的	エチオピアのアメーバ感染症における 4 ヶ月の観察期間にわたる臨床的有効性を評価する。
方法	試験実施国：エチオピア 大半が急性腸管 <i>E. histolytica</i> 感染症を有する患者 96 例に本剤を最大 5 日間投与した。 評価パラメータ：本剤投与前，投与中および投与後の便中囊子濃度。フォローアップ検査の回数は患者 1 例あたり 1～10 日（平均 4.6 日）で，フォローアップ期間は 1 日～96 日（平均 30.8 日）であった。
患者	患者 96 例：エチオピア人 88 例，米国人 5 例，欧州人 3 例。 年齢：1～75 歳，大半は 16～40 歳 性別：男性 63 例，女性 33 例 病原体種（腸管寄生原虫および蠕虫）：患者 23 例は 2 種類，18 例は 3 種類，9 例は 4 種類，5 例は 5 種類，1 例は 6 種類の寄生虫を有していた。 患者 80 例に <i>E. histolytica</i> の栄養型が認められたが，大多数は急性感染症であり，こうした急性症例の 20%超が入院した。 患者 96 例中 16 例に囊子がみられ，患者 2 例に囊子および栄養型が認められた。
用量および投与期間	本剤を 3.75～30 mg/kg/日（結果を参照），2，3，または 5 日間投与
結果 有効性	治療中，投与開始の 24 時間後に栄養型の破壊と 1～2 日後にその消失が認められた。計 92/96 例（95.8%）で <i>E. histolytica</i> 感染症が消失した。 本剤投与量は 3.75～30 mg/kg/日の範囲で変動した。治療失敗例 4 例のうち，2 例に 15 mg/kg/日，別の 2 例に 30 mg/kg/日を 5 日間投与した。これらの患者 3/4 例に本剤を 30 mg/kg/日の 3～5 日間追加投与したところ治療が奏功し，2 例で膿瘍および潰瘍が治癒した。 有害事象は記録されなかった。 24～50 日後のフォローアップ期間中，再感染が 4 件発生した。

治療結果の概要							
患者数	寄生虫の 段階	本剤の用量/日 (mg/kg)	治療期間 (日数)	フォローアップ期間（日数）の結果 患者検査数/陰性結果が得られた患者数			
				1～7	8～30	31～60	61～96
11	栄養型	30	5	6/5	2/1	2/2	1/1
2	栄養型	30	3	1/1	-	1/1	-
1	栄養型	30	2	-	1/1	-	-
1	栄養型	20	3	1/1	-	-	-
25	栄養型	15	5	9/7	6/6	7/7	3/3
6	栄養型	15	3	1/1	1/1	4/4	-
29	栄養型	7.5	5	5/5	8/8	10/10	6/6
5	栄養型	7.5	3	2/2	2/2	1/1	-
合計：80 例							
4	嚢子	15	5	1/1	1/1	1/1	1/1
1	嚢子	10	5	-	1/1	-	-
4	嚢子	7.5	5	1/1	-	1/1	2/2
6	嚢子	7.5	3	1/1	4/4	1/1	-
1	嚢子	3.75	5	-	1/1	-	-
合計：16 例							

試験の評価

困難な型の腸管 *E. histolytica* 感染症でも本剤の有効性および忍容性が良好であることを示すさらなるエビデンスを得た。

文献番号 43)	Shafei, 1959
試験の目的	赤痢アメーバ症の患者における本剤の臨床的有効性を評価する。
方法	試験実施国：エジプト 赤痢アメーバ症の患者 20 例を以下の 2 つの試験群に割り付けた。 試験群 1 (n=10)：本剤を平均 10 mg/kg/日，14 日間経口投与 試験群 2 (n=10)：本剤を 20 mg/kg/日，7 日間経口投与 結果測定は，治療開始時と，最初の 15 日間に 2 回，翌月は 1 週間に 1 回，それ以降の 3 ヶ月間は 2 週間に 1 回という便検査および S 状結腸鏡検査により実施した。
患者	赤痢アメーバ症の成人患者 20 例のうち，8 例は急性症状であり，12 例は症状が頻繁に再発した。 体重：55～76 kg（平均 62 kg） 症状：血性および粘液性下痢 便には，アメーバおよび/又は嚢子が含まれていた。
結果	
有効性	患者全 20 例では，迅速な愁訴改善が示された。下痢は 3～8 日以内に停止した。 腸管潰瘍は 4～10 日以内に治癒した。 便は 3～7 日以内に陰性となった。 しかし，腸管潰瘍の治癒および病原体除去は試験群 1 より試験群 2 の方が速かった。 両群の再発率は 42%であり，慢性アメーバ赤痢患者の方が急性症例 (25%) より高かった。
安全性	忍容性は良好と判定された。血液，肝臓および腎臓に変化はみられなかった。軽度の胃腸障害を除き，著しい有害事象は認められなかった。
試験の評価	他の試験と同様に，本試験でも本剤の良好な有効性および忍容性が実証されている。

文献番号 44) Zollner-Schwetz, 2008

目的	アミノグリコシド系抗生物質としての本剤の安全性を確認
調査	自己または同種幹細胞移植患者において、バンコマイシンおよび本剤はカンジダ菌の定着について調査した。
安全性	<u>カンジダ症</u> ：他の抗生物質と同様に、本剤でも特にカンジダ菌などの非感受性菌の増殖が予想される。そのため、バンコマイシンおよび本剤はカンジダ菌の腸管定着のリスク因子であった。

文献番号 45) Rudzki, 1996

目的	アミノグリコシド系抗生物質としての本剤の安全性を確認
調査対象	ネオマイシンとパロモマイシンとの交差反応について
結果	<u>過敏症</u> ：通常は他のアミノグリコシド系抗生物質との交差反応を考慮しなければならない。特にネオマイシンに過敏な患者については、化学構造が類似しておりパロモマイシンについて交差反応を示す。1%ネオマイシンに対して高感受性を示した患者に対して、1%ゲンタマイシンは 31/39 例（79.5%）が陽性反応を示した。

国内における使用経験（要旨）

日本における赤痢アメーバ症に対する本剤の使用実態は、熱帯病治療薬研究班より報告されている。これら資料を本剤の有効性評価に用いた（文献番号 43-47）。

文献番号 18) 三浦 聡之, 2007～2009

目的 国内における本剤（国内未承認薬）の 2007～2009 年の 3 年間の使用需要の把握

方法 未承認薬：本剤（Humatin）

疾患名：赤痢アメーバ症

調査期間：2007～2009 年の 3 年間

調査方法：治療報告

結果

国内における 2007-2009 年本剤の使用症例数

		2007 年	2008 年	2009 年	合計
本剤	赤痢アメーバ症	18	43	23	84

使用実績：2007-2009 年の 3 年間を通じて、赤痢アメーバ症の後療法として使用される本剤の需要が増加しており、3 年間の計 84 症例に使用された。供給要請が増えてきており、感染症法上の国内届け出数は年間 800 を超えており、ほとんどの例で本剤は投与されていないのが実情である。

評価 赤痢アメーバ症の後療法として使用される本剤は、外国で標準的に使用されており副作用も少なく、早急な認可が望まれる。

文献番号 12) 岡 慎一, 2004～2006

目的	国内における本剤の3年間の使用状況、副作用、治療効果などの把握
方法	- 実施施設：国立国際医療センター、東京大学医科学研究所附属病院、都立大久保病院、東京都立駒込病院など - 調査期間は平成16～18年（2004～2006年）の3年間 - 試験デザイン：記載なし - 対象疾患：赤痢アメーバ症（腸炎、肝膿瘍、腸炎と肝膿瘍の合併、腸炎と肝膿胸の合併など） - 患者数：46例（男性43例、女性3例） - 患者背景：HIV陽性24例の背景は、MSM（men who have sex with men）19例、Heterosexual contact 1例、不明4例であった。
用法・用量	無症状の抗体陽性症例、嚢子保因者以外の症例にメトロニダゾールが投与されており、その後抗嚢子薬パロモマイシンは1,500 mg/日、分3の投与
有効性	著効12/46例、有効22/46例、無効1/46例、不明11/46例であった。 （主治医の記載から判断された著効、有効として判定。）
安全性	下痢7例（継続6例、中止1例）、嘔気1例、鼓腸1例、薬疹1例（中止）、肝機能異常1例（中止）であった。

投薬中止例の副作用出現例の詳細

年齢/ 性別	病型	副作用	発現 までの 期間	詳細	対応
47/M	腸炎	皮疹	1日	膨疹、発赤疹出現	中止（*）
59/M	腸炎	肝機能 異常	4日	AST:63 IU/L, ALT:211 IU/L まで 上昇。中止後軽快。	中止
34/M	腸炎	下痢	3日	1日5、6回の下痢。	中止（患者の自 己判断）

*直前まで投与していたメトロニダゾールによる薬疹の可能性もあった。

試験の評価 総じて日本人における本剤の有効性・副作用を示す症例。

文献番号 46) 岡 慎一, 2006

目的	本剤の使用状況，副作用，治療効果などの把握
方法	・ 実施施設：国立国際医療センター，東京大学医科学研究所附属病院，都立大久保病院，福岡市立こども病院，聖路加国際病院など ・ 調査期間は平成 18 年（2006 年）1 月から 12 月まで ・ 試験デザイン：記載なし ・ 対象疾患：赤痢アメーバ症（腸炎，肝膿瘍，腸炎と肝膿瘍の合併など） ・ 患者数：23 例（男性 22 例，女性 1 例） ・ 患者背景：HIV 陽性 12 例の背景は，MSM（men who have sex with men）9 例，不明 3 例であった。
用法・用量	無症状の抗体陽性症例以外の症例にメトロニダゾールが投与されており，その後抗嚢子薬パロモマイシンは 1,500 mg/日 分 3 の投与。
有効性	著効 6 例，有効 11 例，無効 1 例，不明 5 例 （主治医の記載から判断された著効，有効として判定。）
安全性	15 例は副作用を認めなかったが，下痢 4 例，鼓腸 1 例であった。副作用に対する対応は，経過観察や対症療法を行った。パロモマイシンを中止した症例はなかった。
試験の評価	総じて日本人における本剤の有効性・副作用を示す症例。

文献番号 47) 岡 慎一, 2004～2005

目的	本剤の使用状況，副作用，治療効果などの把握
方法	・ 実施施設：国立国際医療センター，東京大学医科学研究所附属病院，都立駒込病院，福岡市立こども病院など ・ 調査期間は平成 16 年（2004 年）11 月から 17 年（2005 年）10 月まで ・ 試験デザイン：記載なし ・ 対象疾患：赤痢アメーバ症（腸炎，肝膿瘍，腸炎と肝膿瘍の合併など） ・ 患者数：23 例（男性 22 例，女性 1 例） ・ 患者背景：HIV 陽性 12 例の背景は，MSM（men who have sex with men）10 例，異性間性交渉 1 例，不明 1 例であった。
用法・用量	全症例にメトロニダゾールが投与されており，その後抗嚢子薬パロモマイシンは 1,500 mg/日 分 3 の投与。
有効性	著効 6 例，有効 11 例，不明 6 例 （主治医の記載から判断された著効，有効として判定。）
安全性	17 例には副作用を認めなかった。副作用として，下痢 3 例（1 例が中止），嘔気 1 例，発疹 1 例（中止），肝機能異常（中止）であった。
試験の評価	日本人における本剤の有効性・副作用を示す症例。

文献番号 48) 岡 慎一, 2004

目的	本剤の使用状況，副作用，治療効果などの把握
方法	・ 実施施設：国立国際医療センターなど（大学病院，公立病院） ・ 調査期間は平成 16 年（2004 年） ・ 試験デザイン：記載なし ・ 対象疾患：赤痢アメーバ症 ・ 患者数：15 例（男性 14 例，女性 1 例） ・ 投与例数：本剤 5 例，ジロキサニド 10 例 ・ 患者背景：HIV 陽性 9 例の背景は，すべて MSM（men who have sex with men）であった。
用法・用量	全症例にメトロニダゾールが投与されており，その後抗嚢子薬としてジロキサニドは 1,500 mg を 10 日間，パロモマイシンは 1,500 mg を 9 日間投与した。
有効性	ジロキサニドは有効以上が 10 例，パロモマイシン 4 例（1 例調査中） （主治医の記載から判断された有効として判定。）
安全性	ジロキサニドの副作用は鼓腸が 1 例，パロモマイシンは下痢 1 例，嘔気 1 例。
試験の評価	総じて日本人における本剤の有効性・副作用を示す症例。

国内：症例報告等の公表論文（要旨）

1. [検索方法]

データベース：医中誌 Web

検索実施日：2011 年 8 月 16 日

検索対象年：1983 年以降

検索式：((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))

2. [検索方法]

データベース：JAPIC iyakuSearch（医薬品情報データベース）

検索実施日：2011 年 8 月 16 日

検索対象年：1983 年以降

検索式：(パロモマイシン+paromomycin)*(赤痢+アメーバ+腸管アメーバ)

文献番号 49) 柳澤 如樹, 2008

目的 本剤の治療効果，安全性の評価

方法

- ・ 実施施設：都立駒込病院 感染症科
- ・ 調査期間は 2005 年 11 月～ 2008 年 3 月まで
- ・ 試験デザイン：本剤使用例
- ・ 対象疾患：アメーバ性腸炎
- ・ 患者数：28 例（男性 22 例，女性 6 例）

用法・用量 パロモマイシンを使用。

有効性 寄生虫学的治癒率：82%（23/28 例），残る 5 例は受診中断および便検査未施行であった。

安全性 副作用がみられなかった 50%（14/28 例）。下痢 25%（7/28 例），軟便 14%（4/28 例）であった。下痢症状を示した 7 例中 3 例は自己判断でパロモマイシンの経口投与を中断した。

試験の評価 日本人における本剤の有効性・副作用を示す症例。

文献番号 50) 矢田 智之, 2009

目的	本剤の治療効果, 安全性の評価
方法	・ 実施施設: 国立国際医療センター戸山病院消化器科 ・ 受診時期: 2008 年 3 月 13 日救急外来受診 ・ 試験デザイン: 症例報告 ・ 対象疾患: アメーバ性大腸炎・肝膿瘍 ・ 患者数: 1 例 (男性, 38 歳), HIV 陽性
用法・用量	メトロニダゾール治療後, 3 月 27 日よりパロモマイシン 1,500 mg/day の経口投与を開始。
有効性	全身状態は改善し, 2008 年 4 月 4 日に退院した。膿瘍は縮小, 再燃を認めない。
安全性	下痢
試験の評価	日本人における本剤の有効性・安全性を示す症例。

文献番号 51) Ishioka H, 2008

目的	本剤の治療効果の評価
方法	・ 実施施設: 都立大久保病院 ・ 試験デザイン: 症例報告 ・ 対象疾患: 同性愛男性, アメーバ性大腸炎 (G 群連鎖球菌性菌血症および化膿性脊椎炎), 便検査により <i>E. histolytica</i> を確認 ・ 患者数: 1 例 (男性, 57 歳)
用法・用量	メトロニダゾール 750 mg 1 日 3 回, 14 日間経口投与した後, パロモマイシン 500 mg, 1 日 3 回, 10 日間経口投与。
経過	アメーバ性大腸炎を治療後, 有効性の詳細については記載なし
安全性	記載なし
試験の評価	日本人における本剤の使用例

文献番号 52) 速水 克, 2009

目的	本剤の治療効果の評価
方法	・ 実施施設：立川中央病院外科 ・ 受診時期：2005 年 9 月下旬腹部 CT 検査で急性虫垂炎と診断され、手術目的に当院搬送 ・ 試験デザイン：症例報告 ・ 対象疾患：穿孔をきたした劇症型アメーバ性大腸炎 ・ 患者数：1 例（男性，51 歳）
用法・用量	術後経過：第 13 病日よりメトロニダゾール 1,500mg/日 経口投与を 10 日間行った。しかし，第 30 病日に施行した大腸内視鏡では，吻合部のすぐ肛門側に多発性潰瘍を認め，翌日よりメトロニダゾール 1,000 mg/日経口投与を 10 日間，追加した。第 50 病日より根治療法としてパロモマイシン 1,500 mg/日経口投与 10 日間を追加した。
有効性	第 69 病日の便検査で嚢子陰性を確認した。
安全性	記載なし
試験の評価	日本人における本剤の有効性を示す症例。

文献番号 53) 鈴木 潔, 2008

目的	本剤の治療効果の評価
方法	・ 実施施設：豊橋市民病院外科 ・ 受診時期：2006 年 6 月に発熱を訴え，近医受診。本院に入院後 36 日目に腹会陰式直腸切断術を施行した。 ・ 試験デザイン：症例報告 ・ 対象疾患：劇症型アメーバ性大腸炎 ・ 患者数：1 例（55 歳 HIV 陽性男性）
用法・用量	人工肛門の手術後にアメーバ赤痢による直腸潰瘍と診断。メトロニダゾール投与後，遺残虫卵の駆除目的でパロモマイシン投与。
有効性	術後第 61 病日に軽快退院した。
安全性	記載なし
試験の評価	日本人における本剤の有効性を示す症例

文献番号 54) 田川 雅子, 2009

目的	本剤の治療効果の評価
方法	・ 実施施設：東京女子医科大学 ・ 受診時期：平成 21 年 1 月中旬に当院を受診。 ・ 試験デザイン：症例報告 ・ 対象疾患：ランブル鞭毛虫症を合併したアメーバ性大腸炎 ・ 患者数：1 例（20 歳代，男性）
用法・用量	メトロニダゾール 1,000 mg, 10 日間投与，便中にアメーバの cyst を認めパロモマイシンを投与。
経過	自覚症状改善
安全性	記載なし
試験の評価	日本人における本剤の使用例。

文献番号 55) 山本 景三, 2008

目的	本剤の治療効果の評価
方法	・ 実施施設：豊橋市民病院感染症管理センター ・ 受診時期：2006 年 8 月に入院 ・ 試験デザイン：症例報告 ・ 対象疾患：アメーバ性直腸炎 ・ 患者数：1 例（55 歳，MSM の日本人男性，HIV 陽性）
用法・用量	術後，メトロニダゾール 500mg 1 日 3 回 経口投与治療し，その後嚢子の駆除のためパロモマイシン 500 mg 1 日 3 回 経口投与を使用した。
経過	HIV 患者に直腸肛門病変が合併することは少なくなく，本症例のように短期間で極めて重篤となる場合もある。
安全性	記載なし
試験の評価	日本人における本剤の使用例。

文献番号 56) 小谷 岳春, 2006

目的	本剤の治療効果の評価
方法	・ 実施施設：石川県立中央病院 ・ 受診時期：2006 年 7 月に劇症型アメーバ赤痢腸炎を発症 ・ 試験デザイン：症例報告 ・ 対象疾患：劇症型アメーバ赤痢腸炎を発症し，大腸全摘出，小腸亜全摘 ・ 患者数：1 例（40 歳代，bisexual の日本人男性，HIV 陽性）
用法・用量	入院前にメトロニダゾール 1 週間静脈内投与されていたが，当院入院時に盲端排液から PCR にてアメーバ赤痢陽性であったため，追加で 1 週間メトロニダゾール静脈内投与を行なった後，パロモマイシンを 10 日間投与した。
有効性	パロモマイシン投与後，アメーバ赤痢は PCR 陰性となった。
安全性	記載なし
試験の評価	日本人における本剤の有効性を示す症例。

国内・外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告（要旨）

外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告（要旨）

Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシスの報告状況について、下記に示した検索方法により MEDLINE データベースを検索した。その結果、10 報を見出し、未承認薬の要望内容を確認するエビデンスとして、2 報 Peer-reviewed journal の総説（他の 8 報の文献は試験・症例報告として引用した）、さらに未承認薬の要望書に記載されていたメタ・アナリシスの 1 報を加え、計 3 報を採用した。その概要は以下の通りである。

文献検索式、データベースおよび各総説の概要を以下に示す。

[検索方法]

データベース：MEDLINE

検索実施日：2011 年 8 月 16 日

検索対象年：1949 年以降

検索式："((PAROMOMYCIN ADJ SULFATE OR PAROMOMYCIN) AND (intestinal ADJ amebiasis)) AND LG=EN"

文献番号 57)	Courtney, 1959-1960
目的	腸管アメーバ症に対する本剤の臨床試験の総説
方法	・ 実施国：12 カ国 ・ 総説 ・ 対象疾患：急性または慢性の腸管アメーバ症 ・ 患者数：432 例
用法・用量	5～66 mg/kg/日，通常 1 日 3 回，投与期間は 1 日間から 14 日間，経口投与
有効性	・ 5 mg/kg/日の投与量では治癒しなかった。 ・ 15～25 mg/kg/日，5 日間経口投与により，ほとんどの急性および慢性の腸管アメーバ症が治癒した。
安全性	副作用として，治療開始 2 日，3 日目の排便回数の増加を報告しているが，ほとんどが軟便であり水様便はなかった。
試験の評価	腸管アメーバ症に対する本剤の総説（有効性・安全性）

文献番号 17)	Gonzales, 2009
目的	アメーバ性大腸炎に対する抗アメーバ薬のレビュー
調査	・ Cochrane Collaboration ・ 対象疾患：アメーバ性大腸炎 ・ 37 臨床試験 ・ 対象患者数：4,487 例
推奨	侵襲性アメーバ症に対し、組織病変に対する治療（メトロニダゾールなど）の後に、腸管内殺アメーバ剤（パロモマイシンなど）を用いることが推奨される。それによりメトロニダゾール単剤治療と比較し、寄生虫学的再発率を 1/3 に減らすことができる。

国内：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告（要旨）

Peer-reviewed journal の総説の報告状況について、下記に示した検索方法・データベースで検索した。その結果、Peer-reviewed journal の総説として 7 報を見出し、要望内容を確認するエビデンスとして、2 報の総説、さらに「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」班の研究報告書の 1 報を採用した。

文献検索式、データベースおよび各文献の概要を以下に示す。

[検索方法]

データベース：医中誌 Web(Ver.4)

検索実施日：2011 年 8 月 16 日

検索対象年：1983 年以降

検索式：(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)

文献番号 58) 小林 正規, 2007

調査目的 五類感染症（全数把握） 赤痢アメーバ症について

現況

- ・ 感染症発生動向調査（国立感染症研究所）による、我が国の赤痢アメーバ症(五類感染症)の年間届出数は、ここ数年、連続して顕著な増加傾向を示している[378 例（2000 年度）～ 688 例（2005 年度）]。
- ・ 赤痢アメーバ症は無症候性感染から致死的な劇症型まで病態は多様であり、我国における赤痢アメーバ症は、一般に比較的限られた population（便弄癖者、男性同性愛者、不特定多数を相手とする男性および女性風俗従事者と客）が感染ハイリスクグループである。

本剤の必要性

パロモマイシンは経口投与された場合、腸粘膜組織に吸収されにくい抗アメーバ薬で、腸管腔内の赤痢アメーバ栄養型に有効な luminal drug である。従来、輸入治験薬（厚生労働省科学研究費補助:「熱帯病に対するオーフアンドラッグ開発研究」班供給）として有用であった luminal drug の diloxanide furoate が現在、製造中止であるため、同等の効果が期待されるパロモマイシンが、治験薬として輸入されることとなった経緯がある。無症候性持続性感染の治療にはこのような luminal drug が必須のものと著者らは考えている。

文献番号 59)	春木 宏介, 2008
目的	国内における赤痢アメーバ症についての現状
調査対象	・ 赤痢アメーバ症 ・ 治療薬 ・ パロモイシン
国内の現況	アメーバ赤痢は <i>Entamoeba histolytica</i> による腸管および腸管外の感染症であり、性行為と深く関わり、国内での感染例が多くを占める。外国で感染するという概念はもはや通用しない。性行為感染症を診察した場合、アメーバ赤痢の感染あるいは無症候性の嚢子キャリアも想定に入れ診察を進めるべきである。
治療薬および投与方法	治療薬は組織病変に対する薬剤（ extraintestinal agents ）と、経口投与した場合に腸管から吸収されず腸管内腔に存在する原虫を死滅させる薬剤（ luminal agents ）に分けられる。後者は主としてアメーバ赤痢治療後の嚢子排出例や無症候性の嚢子キャリアに用いられる。
パロモイシン	16S リボゾームRNAに結合し、タンパク合成を阻害するアミノグリコシド系薬剤である。腸管からの吸収がほとんどないため無症候性の嚢子キャリアに用いられる。フロ酸ジロキサニドより有効性が高いとされる。「熱帯病・寄生虫症に対する希少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班で導入している。前述の研究班では 1,500 mg/日、分3で10日間と考えている。有害作用としては、下痢などの消化器症状、偽膜性腸炎がある。

文献番号 60) 源河 いくみ, 2006

目的 赤痢アメーバ症について

調査対象

- ・ 疫学
- ・ 治療

疫学 感染者の多くは熱帯や亜熱帯の開発途上国に分布するが、先進国では開発途上国からの帰国者、知的障害者施設入所者、MSM（men who have sex with men）に流行がみられる。全世界で年間約 5,000 万人が肝膿瘍や腸炎を発症し、そのうち死亡者は毎年 10 万人とされている。国内では 5 類感染症として報告が義務づけられており、年々増加している。

治療 赤痢アメーバ症の治療は、肝膿瘍や腸炎などの侵襲性疾患の場合には、組織吸収性のあるメトロニダゾールを使用する。その後に抗嚢子薬として非吸収性のフロ酸ジロキサニドやパロモマイシンを投与し腸管内に残っている嚢子を治療し再発を予防する。パロモマイシンはアミノグリコシド系抗生物質で経口投与したとき腸管粘膜からの吸収はほとんどないため腸管内で赤痢アメーバ症に高濃度で作用する。