

2025 年 5 月改訂（第 8 版）

日本標準商品分類番号

876419

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

腸管アメーバ症治療剤 薬価基準収載

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

アメパロモ[®] カプセル 250mg
AMEPAROMO[®] capsules 250mg パロモマイシン硫酸塩カプセル

剤 形	硬カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	アメパロモカプセル250mg 1カプセル中 パロモマイシン硫酸塩250mg（力価）含有
一 般 名	和名：パロモマイシン硫酸塩（JAN） 洋名：Paromomycin Sulfate（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年12月25日 薬価基準収載年月日：2013年 2月22日 販 売 開 始 年 月 日：2013年 4月12日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ファイザー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2023 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 薬理作用	27
VII. 薬物動態に関する項目	29
1. 血中濃度の推移	29
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31
4. 吸収	31
5. 分布	31

6. 代謝	32
7. 排泄	33
8. トランスポーターに関する情報	33
9. 透析等による除去率	33
10. 特定の背景を有する患者	33
11. その他	33
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
1. 警告内容とその理由	34
2. 禁忌内容とその理由	34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
7. 相互作用	39
8. 副作用	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
10. 過量投与	42
11. 適用上の注意	42
12. その他の注意	42
IX. 非臨床試験に関する項目	43
1. 薬理試験	43
2. 毒性試験	47
X. 管理的事項に関する項目	51
1. 規制区分	51
2. 有効期間	51
3. 包装状態での貯法	51
4. 取扱い上の注意	51
5. 患者向け資材	51
6. 同一成分・同効薬	51
7. 国際誕生年月日	51
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	51
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	52
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
11. 再審査期間	52
12. 投薬期間制限に関する情報	52
13. 各種コード	52
14. 保険給付上の注意	52
XI. 文献	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	55
XII. 参考資料	56
1. 主な外国での発売状況	56
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	57
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	57
2. その他の関連資料	57

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アメパロモ（一般名：パロモマイシン硫酸塩）は経口投与時に消化管から吸収されにくいため、腸管腔内にて赤痢アメーバ（原虫及びシスト）に高濃度で作用することが可能であり、国内外のガイドライン等において腸管アメーバ症の標準治療薬のひとつとして位置づけられている。

国内においては、パロモマイシン製剤は1960年代から1990年代にかけて細菌性赤痢等を適応症として承認・販売されていたが、その後は承認が整理されたため、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った。これに対応するため、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）によって1998年から班の責任においてパロモマイシン製剤が輸入され、赤痢アメーバ症患者の治療に使用できるよう配慮した体制が取られてきた。このような状況の中、社団法人日本感染症学会及び熱帯病治療薬研究班から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製剤の開発要望が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議*」において検討が行われた。2010年12月の厚生労働省からの開発要請を受けて、ファイザー株式会社は「アメパロモカプセル 250mg」の開発を進め、2012年12月に「腸管アメーバ症」を効能・効果として承認を取得した。

なお、外国においては、ドイツにおいて Parke-Davis GmbH（現ファイザー社）により1961年から販売されているのをはじめ、パロモマイシン製剤は2020年12月現在、欧州を含む17カ国において承認販売されている。

*：欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品について、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促進することを目的として設置された会議。厚生労働省が主催し、医学的・薬学的な学識経験者で構成されている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) アメパロモは、経口投与時に消化管から吸収されにくく、腸管腔内の赤痢アメーバに高濃度で作用する。

日本人健康成人及び外国人 HIV 感染男性患者での薬物動態試験から、ヒトにアメパロモ 500mg を経口投与したときの血清中濃度は最高濃度で $0.2 \mu\text{g/mL}$ 程度であると予想された。このことからアメパロモは消化管からほとんど吸収されないことが示され、腸管腔内で赤痢アメーバ（原虫及びシスト）に高濃度で作用すると考えられている¹⁾。

（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

- (2) アメパロモは、メトロニダゾール投与後の赤痢アメーバ症*患者に対して有効性を示した。
2004 年 1 月から 2006 年 12 月の国内臨床使用報告では、アメパロモ（1,500mg/日）が投与された 46 例**において、73.9%の有効率を示したことが報告されている¹⁾。

*** 【国内で承認されたアメパロモの効能又は効果】 腸管アメーバ症**

〔効能又は効果に関連する注意〕 本剤は腸内原虫及びシスト（嚢子）に対してのみ活性を有するため、本剤を腸管外アメーバ症の治療に使用しないこと。

**** 無症状等によりメトロニダゾール投与されていない 3 例を含む**

（「V-5. (7) その他」の項参照）

- (3) アメパロモは、殺管腔アメーバ剤として国内外のガイドラインで推奨されている。
WHO のガイドラインにおいて、赤痢アメーバ症の標準治療として、メトロニダゾールなどによる治療の後に、アメパロモなどにより腸管内のアメーバ原虫及びシスト駆除を行うことが推奨されている²⁾。また、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も用いられることが国内のガイドラインにも掲載されている^{3), 4)}。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

- (4) 本剤は臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、重大な副作用としては以下のものがある。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎障害（頻度不明）

〔8.4、9.2 参照〕

11.1.2 第 8 脳神経障害（頻度不明）

回転性めまい、難聴等の第 8 脳神経障害があらわれることがある。

〔8.1、9.1.3 参照〕

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アメパロモカプセル 250mg

(2) 洋名

AMEPAROMO capsules 250mg

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

パロモマイシン硫酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

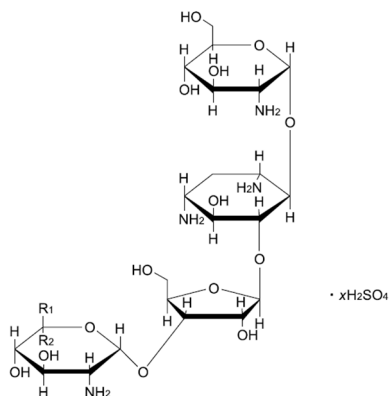
Paromomycin Sulfate（JAN）

Paromomycin（INN）

(3) ステム（stem）

ストレプトマイセス属産生（抗生物質）：-mycin

3. 構造式又は示性式



パロモマイシン A 硫酸塩：R₁=H, R₂=CH₂NH₂

パロモマイシン B 硫酸塩：R₁=CH₂NH₂, R₂=H

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{23}H_{45}N_5O_{14} \cdot xH_2SO_4$

分子量：615.63（遊離塩基として）

5. 化学名（命名法）又は本質

パロモマイシン A 硫酸塩

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

パロモマイシン B 硫酸塩

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：PRM

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の微粉末

(2) 溶解性

水に溶けやすい。

(3) 吸湿性

吸湿性が高い。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +50.5^\circ$ (c=1.5 in water pH6)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

遮光条件下でも高湿度下では徐々に分解していき、高温下では分解速度が速くなる。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：薄層クロマトグラフ法

定量法：抗生物質の微生物学的力価試験法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形	色調等
アメパロモカプセル 250mg		キャップ：褐色 ボディ：黄色
	長径 19.0mm 短径 6.9mm 重量 366.0mg	

(3) 識別コード

PARKE DAVIS

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アメパロモカプセル 250mg
有効成分	1 カプセル中 パロモマイシン硫酸塩 250mg（力価）
添加剤	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）黒酸化鉄、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、 酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

パロモマイシン硫酸塩の力価は、パロモマイシン（ $C_{23}H_{45}N_5O_{14}$ ：615.63）としての量を質量（力価）で示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤由来の分解生成物はない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性を性状、確認試験、乾燥減量、崩壊性、分解生成物、含量等について評価した。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン瓶	36 ヶ月	変化なし
	40℃/75%RH	ポリエチレン瓶	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 （光安定性）	白色蛍光灯及び近 紫外蛍光ランプ (25℃)	無包装 (シャーレ開放)	145 万 lux・hr + 200W・hr・m ² 以上	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験に代えて崩壊試験を設定 [パロモイシンを経口投与した場合、腸管からほとんど吸収されない。（「VII-4. 吸収」の項参照）]。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

12 カプセル [瓶]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶 : 高密度ポリエチレン

キャップ : 低密度ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

生物学的試験法

抗生物質の微生物学的力価試験法にて力価を測定する。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

腸管アメーバ症

<解説>

赤痢アメーバ症は、ヒトの腸管に寄生する *Entamoeba histolytica* (以下、*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。したがって、感染の早期発見と診断がされにくく⁵⁾、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）に大別できる^{6)、7)、8)}。

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、あるいは腸管腔内の原虫及びシストの駆除に有効で、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⁶⁾。一方、後者の薬剤に該当するパロモマイシン硫酸塩（以下、パロモマイシン又は本剤）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^{9)、10)}、腸管腔内の原虫及びシストに高濃度で作用する¹¹⁾ 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。

E. histolytica に対するパロモマ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等の成書及び治療ガイドラインに記載があり、その位置付けは確立されている。パロモマイシンはニトロイミダゾール系薬剤の後に続けて使用、又はシストキャリアに単独で使用する薬剤として国内外で長年使用され、安全性・有効性に関するエビデンスの蓄積がある。また、本剤は厚生労働省の「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た薬剤であり、その適応が「腸管アメーバ症」であった。

以上のことから、本剤の効能又は効果を「腸管アメーバ症」とした。

なお、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。無症候性の腸管アメーバ症及びニトロイミダゾール系薬剤による初期治療後に腸管に残存する *E. histolytica* の駆除を目的とする本剤の使用が、国内外の成書及びガイドライン等で推奨されている。さらに、治療終了後は *E. histolytica* 特異的な便検査による陰性化の確認についても記載がある。したがって、本剤による治療を行う際は、これらガイドライン等を参照すること。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は腸内原虫及びシスト（嚢子）に対してのみ活性を有するため、本剤を腸管外アメーバ症の治療に使用しないこと。

<解説>

本剤は経口投与した時に消化管粘膜から吸収されにくいため^{3)、9)}、腸管腔内の赤痢アメーバ（原虫及びシスト）に高濃度で作用する¹¹⁾。

この本剤の特性をふまえ、腸管外アメーバ症の治療に使用しないことが重要であることから設定した。

(参考)

腸管外アメーバ症は、腸管アメーバ症が進展し、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、全身違和感や白血球数の増加が認められる⁸⁾。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、オリニダゾール^{注)}などのニトロイミダゾール系薬剤の他、デヒドロエメチン^{注)}やクロロキン^{注)}等がある³⁾。

注) 国内未承認薬

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

<解説>

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「1,500mgを1日3回に分けて10日間、食後に経口投与」であった。これは国内外の教科書等の成書^{6)、9)}や治療ガイドライン^{7)、8)、10)}と共通しており、近年日本人症例において最も使用されている用法及び用量である。

なお、1,500mg/日は、70kgの成人に投与した場合21.4mg/kg/日、50kgの成人に投与した場合30mg/kg/日に相当する。

パロモマイシンは、消化管からほとんど吸収されず（尿中排泄率は0.53%¹²⁾）、経口投与後ほとんど未変化体で糞便中に排泄される。

(参考)

国内外の教科書等の成書又はガイドラインに記載された成人に対する用法及び用量

- ・25～35mg/kg/日、分3、5～10日間経口投与
- ・1,500mg、分3（500mg、1日3回）、10日間経口投与

有効性と安全性を次に示す。

有効性

外国の報告では、腸管アメーバ症の患者を対象に本剤を 500mg、1 日 3 回、10 日間経口投与した際の治癒率は 29 例/34 例（85%）と高く¹³⁾、さらに本剤を 25～35mg/kg/日、5～10 日経口投与した際の治癒率は 84%以上^{14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)}という報告を踏まえると、良好な有効性を得るには 25～35mg/kg/日の投与量で、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及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）では、対象患者の多くが HIV 陽性の男性で、赤痢アメーバ症に肝膿瘍、腸炎などを合併していた。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（1,500mg/日を 1 日 3 回に分け、食後に経口投与）を投与した結果、その臨床的な有効率は 73.9%であった¹¹⁾。

また、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日本人の症例報告 8 報^{21)～28)}の対象患者は計 35 例（男性 29 例、女性 6 例）であった。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。

（「V-5. (3) 用量反応探索試験」、「V-5. (7) 2) 国内における使用経験」、「V-5. (7) 3) 国内：症例報告等の公表論文」の項参照）

安全性

国内における使用経験、国内の症例報告等の公表論文及び外国の無作為化試験や非対照試験等の公表論文では、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 1,000mg～1,500mg/日を 5～10 日間、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。

以上のことから、本剤の用法及び用量を「通常、成人には、パロモマイシン硫酸塩 1,500mg（力価）を 1 日 3 回に分けて 10 日間、食後に経口投与する。」とした。

なお、1,500mg の投与量は力価に基づくもので、1,500mg（力価）を意味する用量である。

また、本剤 500mg（力価）を 1 日 3 回、10 日間経口投与することで有効性が認められていることから、確実に 10 日間服用するように指導すること。

（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本承認申請にあたり、本剤は臨床試験を実施していない。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

＜参考（外国人データ）＞

外来を中心とした無症候性、急性、又は慢性の腸管アメーバ症患者（男性同性愛者患者を含む¹⁵⁾）患者を対象に、本剤を 500mg、1 日 3 回、10 日間経口投与した場合の治癒率は有意に優れており（本剤治療群 85%(29/34 例)、diloxanide*治療群 51% (19/37 例) $P=0.003^{**}$)¹³⁾、さらに本剤 25～35mg/kg/日、投与期間 5～10 日経口投与した際の治癒率は 84%以上^{14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)}という報告を踏まえると、良好な有効性を得るには 25～35mg/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及びシストを駆除できるという観点からも有用である。

* :国内未承認

** :検定法 : Fisher's exact test

外国：赤痢アメーバ症患者を対象とした非対照試験²⁹⁾

目的	赤痢アメーバ症の患者における本剤の臨床の有効性を評価する。
対象	赤痢アメーバ症患者 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。 体重：55～76kg（平均 62kg）、症状：血性及び粘液性下痢 便には、アメーバ及び/又は嚢子が含まれていた。
方法	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 10mg/kg/日、14 日間経口投与 試験群 2 (n=10)：本剤を 20mg/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 回という便検査及び S 状結腸鏡検査により実施。
結果 有効性	有効性は、試験群 1（平均 10mg/kg/日、14 日間経口投与）で 60%（6/10 例）、試験群 2（20mg/kg/日、7 日間経口投与）で 70%（7/10 例）であった。 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、腸管潰瘍の治癒及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、肝臓及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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

目的	日常診療における本剤の安全性及び有効性について、以下の事項を検討する。 1) 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用） 2) 使用実態下における副作用の発生状況 3) 安全性・有効性等に影響を与えと考えられる要因
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がない腸管アメーバ症患者
実施期間	平成 27 年 5 月～平成 30 年 3 月 ^{※1}
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始日（1 日目）から 10 日目まで（観察期間途中で投与中止した場合は、本剤の最終投与日まで）
実施施設数	11 施設
収集症例数	120 例
安全性解析対象症例数	115 例
有効性解析対象症例数	106 例

※1 登録受付の終了日

安全性解析対象 115 例のうち 15 例に副作用が認められ、いずれも非重篤な下痢であった。本調査における副作用発現割合は 13.0%（15/115 例）であり、承認時までに実施されていた熱帯病治療薬研究班の調査（日本人における本剤経口投与時の安全性を評価した調査）における下痢の発現割合（15.2%（7/46 例））を上回るものではなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1 例 1 件（下痢）、予測できない重篤な副作用は 1 例 1 件、予測できない非重篤な副作用は 2 例 2 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は下表のとおりであった。

「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	3	3	1	1	2	2
胃腸障害	2	2	1	1	1	1
血便排泄	1	1	1	1	0	0
便意切迫	1	1	0	0	1	1
臨床検査	1	1	0	0	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version 23.1

有効性解析対象症例における有効性評価^{※1)}は、「有効」99例、「無効」1例及び「判定不能」6例であり、有効率^{※2)}は99.0% (99/100例)であった。また、調査対象疾患で本剤投与後のシスト（嚢子）の確認検査が実施されたのは53例で、その結果は陰性52例及び陽性1例であった。

※1) 有効性評価は、調査担当医師が、観察期間終了（又は投与中止）後に、本剤投与開始後の全身状態、臨床所見等の経過から、本剤の有効性を「有効」、「無効」及び「判定不能」の2段階3区分で総合的に評価した。

※2) 有効率は、「有効÷（有効＋無効）×100」にて算出した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

臨床効果

承認申請に際して新たに調査した公表論文（外国人データ含む）

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

	文献番号
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	13)、30) -34)
② 2008年にドイツの承認更新に用いられた公表論文	14) -20)、29)、35) -40)
2) 国内における使用経験（熱帯病治療薬研究班の報告）	11)、41)
3) 国内：症例報告等の公表論文	21) -28)
4) 国内・外国：Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告	42) -46)

1) 外国：無作為化試験、非対照試験等の公表論文（外国人データ）

① 本申請に際して新たに調査した公表論文

外国：無作為化試験、非対象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)
13)	無作為化比較試験、 本剤又は diloxanide*の 単剤治療	500mg、 1日3回	10日	34例	本剤：85% (29/34例) ($P=0.003$) ** diloxanide*：51% (19/37例)
30)	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： 1.75g/日 F群：4g/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)
31)	非対照試験	成人：4g/日 小児： 50mg/kg/日	単回投与	成人：38例 小児：25例	成人：92.1% (35/38例) 小児：60.0% (15/25例)
32)	使用経験報告	250mg、 1日4回	12日	35例	97.1% (34/35例)
33)	非対照試験	25mg/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)
34)	非対照試験	成人： 4mg/kg/日 又は 20mg/kg/日 小児：15～ 25mg/kg/日	成人：5日 小児：4日	成人：20例 小児：11例	成人4mg/kg/日投与患者群： 100% (10/10例) シスト消失 成人20mg/kg/日投与患者群： 100% (10/10例) シスト消失 小児：100% (11/11例) trophozoite 陰性

*：日本未承認

**：検定法：Fisher's exact test

【患者背景】

- ・6報の文献における対象疾患は、*E. histolytica* (*Entamoeba histolytica*：赤痢アメーバ) 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、急性又は慢性の腸管アメーバ症患者^{13)、30)～34)}で、便検査において *E. histolytica* 原虫又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。

注) 国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

以下に各試験及び文献報告の概略と有効性の結果を示す。

1. 外国：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¹³⁾

*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(500mg、1日3回、10日間経口投与)の有効性について、diloxanide* (500mg、1日3回、10日間経口投与)を対照薬に比較検討した。

治癒率(便検査で*E. histolytica*陰性)は、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($P=0.003^{**}$)。

*：国内未承認

**：検定法：Fisher's exact test

2. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした二重盲検比較試験³⁰⁾

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

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)、対照薬のテトラサイクリン群では0%(0/7例)を示した。

副作用として、下痢16.5%(13/79例)、悪心6.3%(5/79例)、頭痛3.8%(3/79例)、仙痛又は鼓腸2.5%(2/79例)、めまい2.5%(2/79例)、そう痒症1.3%(1/79例)、蕁麻疹1.3%(1/79例)、胸やけ1.3%(1/79例)、不眠症1.3%(1/79例)がみられた。

3. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験³¹⁾

成人及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について検討した。

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

副作用として、成人：腹部仙痛31.6%(12/38例)、悪心18.4%(7/38例)、下痢10.5%(4/38例)、小児：腹部仙痛16.0%(4/25例)、下痢12.0%(3/25例)、悪心4.0%(1/25例)がみられたが、投与終了後に消失又は投与中止を必要とするものではなく、成人、小児とも忍容性は良好であった。

4. 外国：慢性腸管アメーバ症患者を対象とした使用経験報告³²⁾

慢性腸管アメーバ症(*E. histolytica*)患者に対する本剤(250mg、1日4回、12日間経口投与)の投与症例と治療結果について検討した。

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

注) 国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

5. 外国：急性及び慢性腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験³³⁾

急性及び慢性腸管アメーバ症 (*E. histolytica*) 患者に対する本剤 (25mg/kg/日、5日間経口投与) の有効性と安全性について検討した。

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。

副作用として、下痢 13.3% (12/90 例)、胃部不快感 3.3% (3/90 例) がみられたが、投与終了後に消失又は投与中止を必要とするものではなかった。

6. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験³⁴⁾

腸管アメーバ症 (*E. histolytica*) 患者に対する本剤の有効性について検討した。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は、成人 20 例 (本剤 4mg/kg/日又は 20mg/kg/日、5日間経口投与) で 100% (全例でシスト消失)、並びに小児 11 例 (15~25mg/kg/日、4日間経口投与) でも 100% (全例で trophozoite 陰性) であった。

注) 国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

② 2008 年にドイツの承認更新に用いられた公表論文（外国人データ）

2008 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）
35)	無作為化比較試験、 本剤又は対照薬（エ トファミド*、ニモ ラゾール*）の単剤 又は併用治療	成人： 500mg1日2回 小児： 15mg/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%
14)	比較試験、本剤又は 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	30mg/kg/日	5日 又は 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% エメチンヨウ化ビスマス*群：76% ピアラミコール塩酸塩*群：62~85% ジロキサニドフロエート*群：80%
15)	非対照試験	25~35 mg/kg/日、 分3	7日	114例	全患者：92%（78/85例） 投薬前に症候性患者群： 90.0%（54/60例） 投薬前に無症候性患者群： 96.0%（24/25例）
36)	非対照試験	125mg/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%
37)	非対照試験	体重60kg 以上で4g、 60kg未満 で75mg/kg	1日 （単回）	35例	87.8%
38)	非対照試験	平均 15mg/kg/日、 分3	5日	32例	93.8%（30/32例）
16)	非対照試験	25mg/kg/日	7日	30例	87.5%
39)	非対照試験	50mg/kg/日	5、8 又は 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%
17)	非対照試験	4.7~25 mg/kg/日	3又は 5日	54例	98%（53/54例）

*：日本未承認

注）国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

2008 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）
18)	非対照試験	30mg/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, 250mg/日	5 日	32 例	100%（32/32 例）
19)	非対照試験	500mg、 1 日 3 回	5 日	40 例	90%（36/40 例）
20)	非対照試験	3. 75～30 mg/kg/日	2、3 又は 5 日	96 例	95. 8%（92/96 例）
29)	非対照試験	平均 10mg/kg/日、 20mg/kg/日	14 日 又は 7 日	20 例	10mg/kg/日、14 日間： 60%（6/10 例） 20mg/kg/日、7 日間： 70%（7/10 例）

【患者背景】

- ・ 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^{14)～20)、29)、35)～40)}又は男性同性愛者の患者¹⁵⁾で、便検査において *E. histolytica* 原虫又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¹⁵⁾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又は寄生虫学的治癒率が判定されていた。

注) 国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

以下に各試験及び文献報告の概略と有効性の結果を示す。

7. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした無作為化比較試験³⁵⁾

腸管アメーバ症患者に対して本剤の単剤治療と、対照薬(エトファミド*及びニモラゾール*)の単剤治療又は本剤と対照薬の併用治療したときの臨床の有効性について比較検討した。

試験群 I (n=100)：本剤の単独投与

成人：500mg を 1 日 2 回、5 日間

小児：体重 1kg あたり 15mg を 1 日 2 回、5 日間投与

試験群 II (n=102)：エトファミド*の単独投与

成人：600mg を 1 日 2 回、5 日間

小児：体重 1kg あたり 15mg を 1 日 2 回、5 日間投与

試験群 III (n=100)：ニモラゾール*の単独投与

成人：1000mg を 1 日 2 回、5 日間

小児：体重 1kg あたり 20mg を 1 日 2 回、5 日間投与

試験群 IV (n=49)：ニモラゾール*+本剤の併用投与

試験群 V (n=49)：ニモラゾール*+エトファミド*の併用投与

試験群 VI (n=17)：エトファミド*+本剤の併用投与

治癒率(便検査で *E. histolytica* 陰性)は、下表に示す。

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
III：ニモラゾール*	98	14.6	100	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
VI：エトファミド*+本剤	-	0	0	23.5	76.5

*：国内未承認

8. 外国：*E. histolytica* 感染症患者を対象とした比較試験¹⁴⁾

E. histolytica 感染症患者に対して本剤(30mg/kg/日、5 日又は 10 日間)と、対照薬(ビアラミコール-塩酸塩*群、エメチン-ヨウ化ビスマス*群及びジロキサニドフロエート*群)による治療をしたときの有効性と忍容性について比較検討した。

治癒率(便検査で *E. histolytica* 陰性)は、本剤群では①入院、10 日間投与群 84% (21/25 例) ②入院、分割投与、5 日間投与群 94% (47/50 例) ③外来、5 日間投与群 84% (42/50 例) であった。対照薬の治癒率は、ビアラミコール-塩酸塩*群で①0.5g、1 日 3 回、5 日間投与群 85% (17/20 例) ②1 週間後に再度、0.5g、1 日 3 回、5 日間投与群 62% (31/50 例)、エメチン-ヨウ化ビスマス*200mg を 12 日間群で 76% (19/25 例)、ジロキサニドフロエート*20mg/kg/日、10 日間群で 80% (20/25 例) であった。

*：国内未承認

注) 国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

9. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験¹⁵⁾

腸管アメーバ症患者に対して本剤（25～35mg/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について検討した。

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。

副作用は、軽度の下痢 67%（56/83 例）、悪心 1.8%（2/114 例）、便秘 0.9%（1/114 例）、めまい 0.9%（1/114 例）がみられた。本剤による投与中止は見られず、忍容性は良好であった。

10. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験³⁶⁾

腸管アメーバ症患者に対して本剤（125mg/kg 単回投与）による治療をしたときの有効性と安全性について検討した。

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。

副作用は、治療 2～4 日目までの期間に腹痛及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く、小児、成人ともに忍容性は良好であった。

11. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験³⁷⁾

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 60kg 以上の成人：カプセル剤 4g、体重 60kg 未満の成人：75mg/kg）による治療をしたときの有効性について検討した。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は、87.8%（29/33 例）であった。

12. 外国：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³⁸⁾

E. histolytica 及びその他の原虫感染症を有する患者に対して本剤（15mg/kg/日、分 3、5 日間）による治療をしたときの有効性について検討した。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は、93.8%（30/32 例）であった。

13. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験¹⁶⁾

腸管アメーバ症（*E. histolytica*）患者に対して本剤（25mg/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について検討した。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は、87.5%であった。

副作用（腹部不快感、鼓腸、下痢）が 36.6%（11/30 例）に認められたが、治療中に消失した。治療後、26.6%（8/30 例）で肛門そう痒が見られた。

注）国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

14. 外国：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³⁹⁾

腸管アメーバ症 (*E. histolytica* 又はその他の原虫) 患者に対して本剤 (50mg/kg/日、5、8 又は 10 日間投与) による治療をしたときの有効性について検討した。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は、5 日間投与の患者群では 92% (46/50 例)、8 日間投与の患者群では 96% (24/25 例)、10 日間投与の患者群では 100% (25/25 例) であった。

15. 外国：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¹⁷⁾

腸管アメーバ症 (*E. histolytica* 又はその他の原虫) 患者に対して本剤 (4.7~25mg/kg/日、3 又は 5 日間投与) による治療をしたときの有効性と安全性について検討した。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は、98% (53/54 例) であった。

副作用は、治療 2~4 日目に軽度の下痢が数例見られた。

16. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験¹⁸⁾

腸管アメーバ症 (*E. histolytica*) 患者に対して本剤 (30mg/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について検討した。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は、95% (19/20 例) であった。1 例については追跡調査ができなかったが、1 年後の追跡調査で再発例はなかった。

副作用は、下痢が 6 例認められたが、治療終了後、まもなく消失した。

17. 外国：慢性腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験⁴⁰⁾

慢性腸管アメーバ症患者に対して本剤 (1,250mg/日、5 日間) による治療をしたときの有効性と安全性について検討した。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は、100% (32/32 例) であった。

副作用は、軽度の下痢 34.4% (11/32 例)、中等度の腹痛 25.0% (8/32 例) に認められた。

18. 外国：赤痢アメーバ症患者を対象とした非対照試験¹⁹⁾

赤痢アメーバ症患者に対して本剤 (500mg、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について検討した。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は、90% (36/40 例) であった。

副作用を認めなかった。

19. 外国：腸管アメーバ症患者を対象とした非対照試験²⁰⁾

腸管アメーバ症患者に対して本剤 (3.75、7.5、15、20、30mg/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について検討した。

治癒率 (便検査で *E. histolytica* 陰性) は、95.8% (92/96 例) であった。

副作用は、下痢、胃腸の不快感がみられたが、忍容性は良好であった。

注) 国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

20. 外国：赤痢アメーバ症患者を対象とした非対照試験²⁹⁾

赤痢アメーバ症患者に対して本剤（10mg/kg/日を14日間投与、又は20mg/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について検討した。

治癒率（便検査で *E. histolytica* 陰性）は、10mg/kg/日を14日間治療した患者群では60%（6/10例）で、20mg/kg/日を7日間治療した患者群では70%（7/10例）であった。

副作用は、軽度の胃腸障害を除き、著しい有害事象は認められなく、忍容性は良好であった。

注）国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

2) 国内における使用経験

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）の報告を参考資料として本剤の有効性を評価した。

メトロニダゾール投与後の治療として本剤（1,500mg/日、分3の用法及び用量）は使用され、その臨床的な著効/有効率は73.9～80.0%であった^{11)、41)}。

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。また、これらの副作用のうち、投与中止に至った症例は6.2%（6/97例）であった。

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)
11)	1,500mg/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%)
41)	1,500mg/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

(熱帯病治療薬研究班 2004 年～2006 年報告)

【患者背景】

- ・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、心内膜炎又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。

国内使用経験報告における本剤の安全性の要約

文献番号	本剤：経口投与量	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
11)	1,500mg/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%)
41)	1,500mg/日、分3	5例	下痢：1例 (20.0%) 嘔気：1例 (20.0%)	0例	—

3) 国内：症例報告等の公表論文

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（下表）。

本剤の用法及び用量が明記されていた報告では、500mg を 1 日 3 回又は 1,500mg/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^{21~28)}。

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
21)	—	—	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%)
22)	1,500mg/日	—	1例	全身状態は改善し、退院
23)	500mg、1 日 3 回	10 日間	1例	—
24)	1,500mg/日	10 日間	1例	便検査で嚢子陰性
25)	—	—	1例	軽快退院
26)	—	—	1例	自覚症状改善
27)	500mg、1 日 3 回	—	1例	—
28)	—	10 日間	1例	赤痢アメーバはPCRで陰性

【患者背景】

- ・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。

4) メタ・アナリシス等の有効性の報告状況（外国人データ）

急性又は慢性の腸管アメーバ症（432 例、12 カ国）に対する本剤の有効性をメタ・アナリシス⁴²⁾で検討した海外文献の報告の結果は、以下であった。

【用法及び用量】 5～66mg/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】・5mg/kg/日の投与量では治癒しなかった。

- ・15～25mg/kg/日、5 日間経口投与により、ほとんどの急性及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。

また、Cochrane Database の報告（4,487 例、37 臨床試験）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る。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノグリコシド系抗生物質（ゲンタマイシン硫酸塩など）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：

パロモマイシンは、主に腸管内で作用することから、殺管腔アメーバ剤（luminal amebicide）と呼ばれる。

作用機序：

パロモマイシンは、30S リボソームに結合し、遺伝コードの解読を不完全にさせ、転座を阻害することにより、感受性の高い病原体のタンパク質合成を阻害する（抗原虫作用を含む）。

他のアミノグリコシド系抗生物質（或いは抗菌薬）と同様に、パロモマイシンは殺菌作用を有する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 抗アメーバ活性^{43)、44)}

パロモマイシンは 3.9～10 μ g/mL の濃度で *E. histolytica* に対して殺アメーバ作用を示した。また、パロモマイシンは 5 μ g/mL の濃度で静アメーバ作用を有し、10 μ g/mL の濃度では殺アメーバ作用を有する。

マイクロタイタープレートを用いた測定法では、 $[^3\text{H}]$ -チミジンの取り込みと直接アメーバの計測による方法による ED₅₀ 値は、それぞれ 60.7 $\pm$ 52.8 μ g/mL 及び 48.1 $\pm$ 16.5 μ g/mL であった。パロモマイシンは、*E. histolytica* の栄養型に対してもシスト（嚢子）に対しても有効であると推定される。

抗アメーバ作用（*in vitro*）

株	共存細菌	培養時間	パロモマイシンの活性（ μ g/mL）		
			殺アメーバ （発育なし）	静アメーバ （>90%抑制）	不活性 （<90%抑制）
<i>E. histolytica</i> UC	複数	24	10	2.5	1.3
	複数	48	3.9	2.5	1.3
<i>E. histolytica</i> 200	薬剤感受性大腸菌	48	10.0	2.4	1.2
	薬剤耐性大腸菌	48	8.8	2.2	1.1

接種アメーバ量：5000～7500 アメーバ/mL

37℃で24又は48時間CO₂培養し、アメーバ数をカウントした。

2) *In vivo* 抗アメーバ活性⁴³⁾

ラット及びイヌの腸管アメーバ症に対するパロモマイシンの治療効果が経口投与でそれぞれ22及び2.75～5.5mg（力価）/kg/日の用量で認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

本剤はほとんど吸収されず、腸管内で作用する。

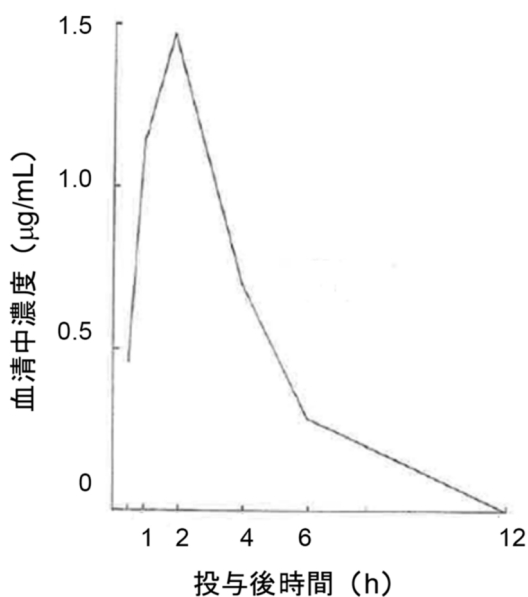
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（日本人健康成人）⁴⁵⁾

日本人健康成人 10 例に、パロモマイシン硫酸塩 4g（力価）^{注)}（パロモマイシン硫酸塩 250mg 16 錠）を空腹時に経口投与し、血清中濃度及び尿中濃度を測定した。

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 時間後には定量下限値付近まで減少した。

日本人健康成人 10 例に、パロモマイシン硫酸塩 4g（力価）^{注)} 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）



パロモマイシン硫酸塩 500mg（力価）を単回投与したときの血清中濃度は $C_{\max} 0.2 \mu\text{g/mL}$ 程度であると予想される。

注) 国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

2) 反復投与（外国人 HIV 感染患者）

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⁴⁶⁾。投与量は 1 日平均 1.4g（範囲：1～2g）、投与期間（平均±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±標準偏差）は投与後 87±24 分（範囲：40～120 分）であった。

12 例中 2 例のみに定量可能な血清中濃度（0.6 及び 0.7 $\mu\text{g/mL}$ ）が検出され、他の 10 例では定量下限値未満又は定量下限値付近（0.5 $\mu\text{g/mL}$ ）であった。

＜参考＞

最高血中濃度到達時間⁴⁶⁾

投与後 2 時間

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

該当資料なし

（2）パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

パロモマイシンを経口投与した場合、腸管からほとんど吸収されない。

＜参考＞

以下の試験（サル単回経口投与試験、ウシ単回経口投与試験、ブタ混餌及び飲水単回投与試験）の結果、経口投与した場合、腸管からの吸収はほとんどみられないことが示された。

サルにおける単回経口投与試験⁴⁷⁾

サル（n=2）に 160mg/kg のパロモマイシンを単回経口投与し、投与後 2、4、6 及び 24 時間の血清中濃度を測定した。サル（n=1）ではいずれの測定ポイントにおいても定量下限値以下であったが、他のサル（n=1）では 2 及び 4 時間後にそれぞれ 1.9 μ g/mL 及び 1.3 μ g/mL のパロモマイシン濃度が認められた。

ウシにおける単回経口投与試験※

様々な日齢のウシ（n=26）に 50mg/kg のパロモマイシンを単回経口投与し、吸収率について検討した。日齢が高いほど吸収率が低く、生後 1 時間のウシでは 24% が吸収されるのに対し、30 日齢のウシでは吸収率 1% とほとんど吸収されなかった。

※社内資料

ブタにおける混餌又は飲水単回投与試験※

ブタ（n=26）に 1000mg/kg 又は 2000mg/kg のパロモマイシンを混餌又は飲水に混入して単回投与し、血清中濃度を測定した。1000mg/kg 混餌投与群では定量下限値未満（0.2 μ g/mL）、1000mg/kg 飲水投与群及び 2000mg/kg 混餌投与群は定量下限値をわずかに上回るパロモマイシン濃度が測定された。

※社内資料

5. 分布

パロモマイシンを経口投与した場合、腸管からほとんど吸収されないため、パロモマイシンの経口投与後の体内動態において、吸収された薬物の分布の寄与は無視できる程度であると考えられる。

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>※

ウサギに 80mg/日のパロモマイシンを 7 日間経口投与した結果、筋肉及び肝臓のパロモマイシン濃度は、最終投与後 2 時間で定量下限値未満 (0.16mg/kg) となり、腎臓では最終投与後 48 時間以内に定量下限値未満となった。

※社内資料

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

イヌを用いた薬物動態試験でパロモマイシンの血漿蛋白結合率は $41.16 \pm 2.3\%$ であり、 $5 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ の濃度範囲では一定である⁴⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

パロモマイシンを経口投与した場合、腸管からほとんど吸収されないため、パロモマイシンの経口投与後の体内動態において、吸収された薬物の代謝の寄与は無視できる程度であると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

パロモマイシンを経口投与した場合、消化管からほとんど吸収されず未変化体のまま糞便中に排泄され、パロモマイシンの経口投与後の体内動態において、吸収された薬物の排泄の寄与は無視できる程度であると考えられる。

(2) 排泄率

日本人健康成人 10 例に、パロモマイシン硫酸塩 4g（力価）^注（パロモマイシン硫酸塩 250mg 16 錠）を空腹時に経口投与し、血清中濃度及び尿中濃度を測定した。0～2 時間、2～4 時間、4～6 時間及び 6～12 時間における尿中排泄量は、それぞれ 3.36、6.53、3.48 及び 7.77mg であり、12 時間までの尿中排泄量（率）は 21.14mg（0.53%）であった⁴⁵⁾。

<参考>

サル（n=2）に 160mg/kg のパロモマイシンを単回経口投与し、投与後 2、4、6 及び 24 時間の血清中濃度を測定した。サル（n=1）ではいずれの測定ポイントにおいても定量下限値以下であったが、他のサル（n=1）では 2 及び 4 時間後にそれぞれ 1.9 μ g/mL 及び 1.3 μ g/mL のパロモマイシン濃度が認められた。24 時間蓄尿から、それぞれ 80 μ g/mL 及び 640 μ g/mL のパロモマイシン濃度が認められ、未変化体の尿中排泄率は、投与量のそれぞれ 1.0%及び 3.4%であった⁴⁷⁾。

また、ウサギ（n=9）に 80mg/日のパロモマイシンを 7 日間経口投与したところ、投与量の 80%以上が糞中に排泄された。^{*}

※社内資料

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

注) 国内における本剤の効能又は効果：腸管アメーバ症

国内における本剤の用法及び用量：

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〕

2.2 本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質及びバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 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る。また、本剤投与により下痢症状などの胃腸障害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できないことから設定した。

2.2 アミノグリコシド系抗生物質には過敏症を引き起こす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、例えば蕁麻疹などが発現する可能性があるとして⁴⁹⁾。また、他のアミノグリコシド系抗生物質との交差反応及びアミノグリコシド系抗生物質と交差感作性の報告があるバシトラシンとの交差反応も考慮し、重篤なアレルギー反応を回避するために設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は消化管からほとんど吸収されないが、一般にアミノグリコシド系抗生物質では回転性めまい、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。特に腎機能障害患者、高齢者、腸病変を有する患者では血中濃度が高まる可能性が考えられ、聴力障害の危険性がより大きくなるので、聴力検査を実施することが望ましい。アミノグリコシド系抗生物質の聴力障害は、高周波音に始まり低周波音へと波及するので、障害の早期発見のために、聴力検査の最高周波数である8kHzでの検査が有用である。[9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.2 本剤による治療中又は治療後に重篤な下痢が持続する場合には、抗生物質に関連する偽膜性大腸炎の発現の可能性があるため、本剤の投与中止など、適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤の治療効果を確実に得るために、必ず10日間服用するよう患者に十分指導すること。
- 8.4 腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.2、11.1.1 参照]

<解説>

- 8.1 本剤は消化管からほとんど吸収されないという特性をもつが、微量ながら血中に移行した場合、一般にアミノグリコシド系抗生物質がもつ聴器毒性があらわれる可能性は否定できない。このため、国内類薬（ゲンタマイシン）で設定された注意喚起を参考に設定した。
- 8.2 腸管アメーバ症の症状として、軟便、下痢があるが、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いる。国内外の教科書等の成書、ガイドライン、公表論文及び国内の使用経験又は症例報告等における本剤の安全性を評価した結果、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った。
- 一般的に、抗菌薬、抗生物質投与に伴う下痢は抗菌薬関連下痢症と呼ばれ、原因菌も多様である。偽膜性大腸炎は、抗菌薬、抗生物質投与により腸内細菌叢が破壊されて菌交代現象が起こり、腸内細菌の一種で多くの抗菌薬に耐性を有する *Clostridium difficile* が増殖し、本菌の産生する毒素が腸管粘膜を傷害することにより起こる。その発症リスクはアミノグリコシド系では低いとされているが、偽膜性大腸炎は抗生物質では一般的に考えられる重篤な事象であることから設定した。
- 8.3 本剤は500mg（力価）を1日3回、10日間経口投与することで有効性が認められている。また、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。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なり続ける。
- したがって、公衆衛生上の面からも重要な意義があると考えられることから、設定した。
（「V-3.（1）用法及び用量」の項参照）
- なお、腸管アメーバ症の治療にあたっては、ガイドライン³⁾等も参考にして本剤による治療を行うこと。
- 8.4 「VIII-6.（2）腎機能障害患者」及び「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。[8.1、11.1.2 参照]

9.1.4 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。

<解説>

9.1.1 本剤は消化管からほとんど吸収されないという特性をもつが、便秘のある患者、消化管潰瘍等の腸病変のある患者に投与した場合、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ことで本剤の毒性が発現する可能性を完全に否定することはできない。したがって、慎重投与としての注意喚起を設定した。

なお、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国内症例には、消化管に潰瘍性病変を認める例が存在したが、有効かつ安全な結果が報告されている^{22)、24)、25)、27)}。

9.1.2 本剤は消化管からほとんど吸収されないという特性をもつが、アミノグリコシド系抗生物質には、神経遮断作用による神経毒性が報告されており、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排除することはできない。したがって、慎重投与としての注意喚起を設定した。

9.1.3 本剤は消化管からほとんど吸収されないという特性をもつが、微量ながら血中に移行した場合、アミノグリコシド系抗生物質がもつ第8脳神経障害をきたす可能性が否定できず、第8脳神経と直接繋がっている前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者では聴器毒性が強くあらわれる潜在的な可能性を完全に排除することはできない。したがって、慎重投与としての注意喚起を設定した。

9.1.4 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いる。特に、経口摂取の不良な患者又は非経口栄養摂取の患者、全身状態の悪い患者は下痢が続くことで、栄養吸収が十分にできないためにビタミンK欠乏症に至る可能性がある。したがって、慎重投与としての注意喚起を設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。 [8.4、11.1.1 参照]

<解説>

本剤は消化管からほとんど吸収されないという特性をもつが、微量ながら血中に移行した場合、アミノグリコシド系抗生物質がもつ腎毒性により、腎障害が悪化する潜在的な可能性を完全に排除することはできない。また、国内のガイドラインに、本剤は腎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³⁾、⁸⁾、本剤と同じ有効成分で過去に承認・販売されていた薬剤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、腎障害患者に対する注意喚起が行われている。したがって、慎重投与としての注意喚起を設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中、適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]

<解説>

「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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／催奇性のリスク、並びに妊娠中期及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。 [9.4 参照]

<解説>

本剤は消化管からほとんど吸収されないという特性をもつが、本剤投与による妊婦や胎児への影響を完全に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否定できない。したがって、本剤使用にあたり安全性に十分配慮するという観点より設定した。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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女性には、本剤投与中、適切な避妊を行うよう指導すること。

(参考)

- 1) 妊娠 13 週又は 23 週齢において本剤治療 (30mg/kg/日、3～4 回、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無く正常であった⁵⁰⁾。
- 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 週又は 20 週齢において本剤投与 (500mg、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無く正常であった⁵¹⁾。

※本剤の国内で承認された用法及び用量は、「通常、成人には、パロモマイシン硫酸塩 1500mg (力価) を 1 日 3 回に分けて 10 日間、食後に経口投与する。」である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤が乳汁中に移行するかどうかは不明である。

<解説>

本剤が乳汁中に移行するか否かについては不明であることから、本剤使用にあたり安全性に十分配慮するという観点より設定した。したがって、授乳中の女性への本剤の投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児の有効性又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 報のみで忍容性は良好であったが^{31)、34)、52)、53)、54)}、国内の小児における報告は確認されていない。したがって、国内では小児に対する安全性は確立されていないと判断されることから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

<解説>

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 欠乏症に至る可能性があることから、設定した。なお、本剤と同じ有効成分で過去に承認・販売されていた薬剤の添付文書には、「高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわ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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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（難聴等）又は腎機能障害があらわれるおそれがある。 聴器障害又は腎機能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、神経筋遮断作用又は腎機能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。

<解説>

聴器毒性又は腎毒性を有する薬剤

本剤は腸管からほとんど吸収されることが無く（尿中排泄率は0.53%）⁴⁵⁾、経口投与された本剤の薬物相互作用の可能性は低いものと考えられる。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よう、聴器毒性又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、フロセミド等）を使用している患者に対して併用を注意する設定を行った。これらの聴器毒性又は腎毒性のある薬剤と本剤を併用する際は注意すること。

麻酔剤、筋弛緩剤

本剤は腸管からほとんど吸収されることが無く（尿中排泄率は0.53%）⁴⁵⁾、経口投与された本剤の薬物相互作用の可能性は低いものと考えられる。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、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併用を注意する設定を行った。これらの麻酔剤、筋弛緩剤と本剤を併用する際は注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎障害（頻度不明）

[8.4、9.2 参照]

11.1.2 第8脳神経障害（頻度不明）

回転性めまい、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがある。 [8.1、9.1.3 参照]

<解説>

11.1.1 本剤の血中への移行は少ないと考えられることから、本剤で腎毒性が起こる可能性は低いものと考えられる。しかしながら、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は本剤においても起こる可能性は否定できないため、設定した。

なお、アミノグリコシド系抗生物質により、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] をきたすとされており、これらの腎機能障害の初期症状として、むくみ、尿量の減少、倦怠感、食欲不振、吐き気・嘔吐などがみられる。本剤投与中は定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.2 本剤の血中への移行は少ないと考えられることから、本剤で聴器毒性が起こる可能性は低いものと考えられる。しかしながら、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は本剤においても起こる可能性は否定できないため、設定した。

なお、アミノグリコシド系抗生物質投与による第8脳神経障害で発現する症状としては、めまいの発作、眼振、平衡障害、運動失調症などの前庭症状、及び/又は耳鳴、雑音性耳鳴及び程度の異なる聴覚障害などが報告されており、投与中止後もまれに部分的又は完全に不可逆的な両側性難聴が生じるという報告がある。本剤投与中は観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には可能な限り投与を中止し、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
血管及びリンパ系障害	好酸球増加症
代謝及び栄養障害	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）
神経系障害	頭痛、浮動性めまい
耳及び迷路障害	難聴
胃腸障害	下痢、食欲減退、悪心、嘔吐、腹痛、吸収不良、消化不良、膵炎
皮膚及び皮下組織	蕁麻疹、発疹
腎及び尿路障害	血尿

<解説>

外国市販後の副作用集積状況、外国の添付文書及び本剤と同じ有効成分で過去に承認・販売されていた薬剤の添付文書を参考に設定した。「その他の副作用」の項に示した事象は、上記のいずれかに該当するもので、特に重大と思われる事象は「重大な副作用」の項に記載した。これらの副作用があらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて本剤の減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁵⁾

パロモマイシンの中樞神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用について下表に示す。非経口投与による一般薬理試験の結果、中樞神経系への影響としては自発運動性の亢進又は低下、振せん及び間代性痙攣が、心血管系では振幅及び拍動数の減少、一過性の血圧低下及び上昇が、呼吸器系では呼吸促進などの所見が得られている。

実験項目	動物種	投与経路	用量/濃度範囲	結果
一般症状変化 (運動性体位、呼吸、血管など)	マウス	皮下	250～1500mg/kg	250mg/kg：自発運動性の亢進、不穏状態 500mg/kg：自発運動性の低下、立ち上り運動、振せん、間代性痙攣、横転～腹ばい状態
		腹腔内	250～1500mg/kg	250mg/kg：自発運動性の低下 500mg/kg：立ち上り運動、跳躍運動、振せん 750mg/kg：自発運動性亢進、横転、腹ばい状態、間代性痙攣
		脳内	0.05～37.5mg/kg	0.05mg/kg：自発運動性亢進又は低下、腹ばい状態 0.5mg/kg：間代性痙攣、横転
	ラット	皮下	50～750mg/kg	50mg/kg：自発運動性亢進及び低下、立ち上り運動、洗顔、あくび様の開口 100mg/kg：眼瞼下垂 500mg/kg：頭部の振せん、腹位 750mg/kg：横転又は腹ばい状態、四肢の麻痺
		皮下	1000～2000mg/kg	1000mg/kg：自発運動性亢進及び低下、立ち上り運動、洗顔、眼瞼下垂、腹ばい状態、横転、四肢麻痺、頭部の振せん、間代性痙攣
心臓に対する作用 摘出心臓自動運動	ガマ	<i>in vitro</i>	0.001～1mg/mL	0.05mg/mL：振幅減少 0.5mg/mL：拍動数減少
摘出心房自動運動	モルモット	<i>in vitro</i>	0.0001～10mg/mL	1mg/mL：振幅及び拍動数減少
血圧、呼吸（血圧、呼吸、運動性及びその他一般症状）	ウサギ	静脈内	0.1～50mg/kg	20mg/kg：軽度の血圧下降、一過性の呼吸の消長
		大槽内	0.1～10mg/kg	0.1mg/kg：一過性の呼吸促進 10mg/kg：一過性の血圧低下の後上昇、全身振せん、垂直方向の眼球振とう
摘出耳殻血管灌流量	ウサギ	<i>in vitro</i>	0.001～10mg/mL	10mg/mL：軽度の灌流量の増加
心電図	ウサギ	静脈内	0.1～40mg/kg	10mg/kg：R-R間隔短縮、S-T間隔延長
摘出腸管自動運動	ウサギ	<i>in vitro</i>	0.0001～5mg/mL	0.1mg/mL：振幅減少、筋緊張の下降

(3) その他の薬理試験

(参考情報) 副次的薬理試験

1) *In vitro* 抗微生物活性

一般に、アミノグリコシド系抗生物質は多数のグラム陰性好気性菌と一部のグラム陽性菌に対する活性を有する。一方、アミノグリコシド系抗生物質には真菌、ウィルス及びほとんどの嫌気性菌に対する活性がない。パロモマイシンは消化管内の多くの正常細菌及び病原菌に対して作用する。パロモマイシンの赤痢アメーバ以外の抗微生物活性について下表に示した。

その他にもパロモマイシンは、*Diphyllobothrium latum* (魚条虫)、*Diphylidium caninum* (イヌ及びネコ条虫)、*Hymenolepis nana* (小形条虫)、*Taenia saginata* (ウシ条虫) 及び *Taenia solium* (ブタ条虫) を含む各種のヒト病原性条虫に対しても有効性が示されている。

パロモマイシンの抗微生物活性

菌種	MIC (μ g/mL)	参考資料
根足虫類		
<i>Dientamoeba fragilis</i>	16 μ g/mL	Chan et al., 1994
<i>Acanthamoeba polyphaga</i>	15mg/mL	Matoba et al., 1989
<i>Acanthamoeba castellanii</i>	15mg/mL	Matoba et al., 1989
<i>Acanthamoeba strains</i>	250~>500 μ g/mL	Gray et al., 1996
鞭毛虫		
<i>Leishmania major</i>	0.9-3.9 μ mol/L (ED ₅₀)	Neal et al., 1995
<i>Leishmania tropica</i>	0.9-4.9 μ mol/L (ED ₅₀)	Neal et al., 1995
<i>Leishmania brasiliensis</i>	12.6-38.0 μ mol/L (ED ₅₀)	Neal et al., 1995
<i>Leishmania panamensis</i>	4.4 μ mol/L (ED ₅₀)	Neal et al., 1995
<i>Leishmania mexicana</i>	39.4 μ mol/L (ED ₅₀)	Neal et al., 1995
<i>Leishmania amazonensis</i>	100 μ mol/L (15% inhibition)	Neal et al., 1995
<i>Leishmania donovani</i>	6.1-165.7 μ mol/L (ED ₅₀)	Neal et al., 1995
<i>Leishmania donovani</i>	6.6 μ mol/L (ED ₅₀)	Neal and Croft, 1984
<i>Leishmania donovani</i>	150-200 μ mol/L (LC ₅₀)	Maarouf et al., 1997
<i>Giardia intestinalis</i>	164 μ mol/L (50% inhibition of ³ H thymidine uptake)	Boreham et al., 1985
<i>Giardia lamblia</i>	120 μ g/mL (ED ₉₀)	Edlind, 1989
孢子虫		
<i>Cryptosporidium parvum</i>	>20 μ g/mL, no effect	Cirioni et al., 1995
<i>Cryptosporidium parvum</i>	400 μ g/mL	Verdon et al., 1997
<i>Cryptosporidium parvum</i>	50 μ g/mL (ED ₅₀)	Woods et al., 1996
他の寄生生物		
<i>Blastocystis hominis</i>	1000 μ g/mL (moderately inhibitory)	Zierdt et al., 1983
<i>Neospora caninum</i>	100 μ g/mL (49%)	Lindsay et al., 1994
<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	1000 μ g/mL (1±9%)	Beauvais et al., 1994

ED₅₀ : 50%有効用量、LC₅₀ : 50%致死濃度

パロモマイシンの抗微生物活性（続き）

菌種	MIC (μg/mL)	参考資料
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i>	3.1～6.3	Fisher et al., 1959/1960
<i>Escherichia coli</i>	2～>256/32～>256*	Werner et al., 1991
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0.8～6.3	Fisher et al., 1959/1960
<i>Brucella suis</i>	3.1	Fisher et al., 1959/1960
<i>Neisseria catarrhalis</i>	0.8	Fisher et al., 1959/1960
<i>Paracolonobacterium arizonae</i>	6.3～12.5	Fisher et al., 1959/1960
<i>Paracolonobacterium intermedium</i>	3.1	Fisher et al., 1959/1960
<i>Paracolonobacterium aerogenoides</i>	3.1	Fisher et al., 1959/1960
<i>Pasteurella multocida</i>	6.3	Fisher et al., 1959/1960
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.6～6.3	Fisher et al., 1959/1960
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1～2/8*	Werner et al., 1991
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>16	Chan et al., 1994
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1～2/32*	Werner et al., 1991
<i>Klebsiella panticola</i>	2/8*	Werner et al., 1991
<i>Klebsiella ozaenae</i>	2/64*	Werner et al., 1991
<i>Enterobacter cloacae</i>	1～2/8～256*	Werner et al., 1991
<i>Enterobacter aerogedes</i>	2/-*	Werner et al., 1991
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1/16*	Werner et al., 1991
<i>Enterobacter amnigenus</i>	0.5/-*	Werner et al., 1991
<i>Enterobacter sakazakii</i>	2/-*	Werner et al., 1991
<i>Proteus mirabilis</i>	6.3～50.0	Fisher et al., 1959/1960
<i>Proteus mirabilis</i>	0.5～256/>256*	Werner et al., 1991
<i>Proteus morganii</i>	3.1	Fisher et al., 1959/1960
<i>Proteus rettgeri</i>	6.3	Fisher et al., 1959/1960
<i>Proteus vulgaris</i>	0.2～50.0	Fisher et al., 1959/1960
<i>Proteus vulgaris</i>	0.5～128/-*	Werner et al., 1991
<i>Proteus penneri</i>	32/256*	Werner et al., 1991
<i>Salmonella enteridis</i>	0.5～1/16*	Werner et al., 1991
<i>Salmonella typhimurium</i>	12.5～25	Fisher et al., 1959/1960
<i>Salmonella typhimurium</i>	2/16～32*	Werner et al., 1991
<i>Salmonella paratyphi</i>	1.6	Fisher et al., 1959/1960
<i>Salmonella schottmuelleri</i>	12.5	Fisher et al., 1959/1960
<i>Sahnoneua typhosa</i>	6.3	Fisher et al., 1959/1960
<i>Shigella dysenteriae</i>	12.5	Fisher et al., 1959/1960
<i>Shigella flexneri</i>	12.5～25	Fisher et al., 1959/1960
<i>Shigella sonnei</i>	12.5～25	Fisher et al., 1959/1960
<i>Shigella sonnei</i>	1/32*	Werner et al., 1991
<i>Shigella dysenteriae 1</i>	2/-*	Werner et al., 1991
<i>Shigella dysenteriae 2</i>	4/64*	Werner et al., 1991
<i>Shigella flexneri 3</i>	4/16*	Werner et al., 1991
<i>Shigella flexneri 6</i>	4/16*	Werner et al., 1991
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25～>100	Fisher et al., 1959/1960
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64～>256/64～>256*	Werner et al., 1991
<i>Vibrio comma</i>	25	Fisher et al., 1959/1960
<i>Campylobacter fetus</i> subsp. <i>jejuni</i>	2(100%)	Freydiere et al., 1984
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5～>256/2～>256*	Werner et al., 1991
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.8～3.1	Fisher et al., 1959/1960
<i>Staphylococcus epidermids</i>	<0.125～256/0.5～>256*	Werner et al., 1991
<i>Staphylococcus capitis</i>	<0.125/4*	Werner et al., 1991

*：好気的条件 / 嫌気的条件

パロモマイシンの抗微生物活性（続き）

菌種	MIC (μg/mL)	参考資料
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	128/>256*	Werner et al., 1991
<i>Staphylococcus hominis</i>	0.25/4*	Werner et al., 1991
<i>Staphylococcus simulans</i>	0.25/2*	Werner et al., 1991
<i>Staphylococcus warneri</i>	0.25/1*	Werner et al., 1991
<i>Streptococcus faecalis</i>	3.1~6.3	Fisher et al., 1959/1960
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25~50	Fisher et al., 1959/1960
<i>Streptococcus salivarius</i>	50	Fisher et al., 1959/1960
<i>Enterococcus faecalis</i>	128~>256/128~>256*	Werner et al., 1991
<i>Enterococcus faecium</i>	64~>256/128~>256*	Werner et al., 1991
<i>Enterococcus durans</i>	64~256/64~>256*	Werner et al., 1991
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.4	Fisher et al., 1959/1960
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	100.0	Fisher et al., 1959/1960
マイコバクテリア		
<i>Mycobacterium avium</i>	0.63~20	Fisher et al., 1959/1960
<i>Mycobacterium avium</i>	2~16	Piersimoni et al., 1994
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	20	Fisher et al., 1959/1960
<i>Mycobacterium microti</i>	20	Fisher et al., 1959/1960
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	0.3	Fisher et al., 1959/1960
<i>Mycobacterium bovis</i>	0.1	Fisher et al., 1959/1960
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.1~0.3	Fisher et al., 1959/1960
嫌気性菌		
<i>Bacteroides vulgates</i>	>1024	Werner et al., 1991
<i>Bacteroides vulgates</i>	>16	Chan et al., 1994
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	>1024	Werner et al., 1991
<i>Bacteroides fragilis</i>	>1024	Werner et al., 1991
<i>Bacteroides distasonis</i>	>1024	Werner et al., 1991
<i>Bacteroides ovatus</i>	>1024	Werner et al., 1991
<i>Bacteroides uniformis</i>	>1024	Werner et al., 1991
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	>1024	Werner et al., 1991
<i>Fusobacterium varium</i>	1024	Werner et al., 1991
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	512	Werner et al., 1991
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1024	Werner et al., 1991
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	100~800	Lim et al., 1993
<i>Bifidobacterium longum</i>	100~>800	Lim et al., 1993
<i>Bifidobacterium infantis</i>	50~800	Lim et al., 1993
<i>Clostridium perfringens</i>	>100	Fisher et al., 1959/1960

*：好気的条件/嫌気的条件

2) 腸内細菌叢に与える影響

パロモマイシンをはじめとする種々のアミノグリコシド系抗生物質が好気性内因性菌叢に及ぼす阻止作用についてマウスで検討されている。パロモマイシンを4又は5週間飲水投与したとき、用量依存的に内因性腸内細菌を抑制し、約106mg/kg (3.2mg/mouse) の用量で内因性腸内細菌が完全に抑制された⁵⁶⁾。

以上の報告から、腸管アメーバ症の治療にパロモマイシンが用いられた場合、他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に消化管内の多くの正常細菌及び病原菌に対して作用するために、腸内細菌叢に影響を与える可能性が考えられる。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{47)、57)～58)、※}

経口投与による概略の致死量はマウス、ラットとも 10000mg/kg 以上であった。

急性毒性試験一覧

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	>10000
	経口	>2275 ^{a)}
	皮下	500
	皮下	423±24 ^{a)}
	静脈内	200
	静脈内	90±3 ^{a)}
	静脈内	160 ^{a)}
ラット	経口	>1625 ^{a)}
	経口	21620 ^{a)}
	経口	10000 ^{b)}
	皮下	>650 ^{a)}
	筋肉内	1200 ^{a)}
	筋肉内	670 ^{b)}
	静脈内	156±2.6 ^{a)}
	静脈内	620 ^{b)}

a)LD₅₀、b)最小致死量

※社内資料

(2) 反復投与毒性試験^{47)、58)、※}

ラットの6ヵ月間経口投与試験における無毒性量は200mg/kg/日、イヌの2年間経口投与試験における無毒性量は約3.4mg/kg/日であった。

反復投与毒性試験一覧

動物種	期間	投与経路 用量	主な毒性変化
ラット	1ヵ月間	経口 (10810mg/kg/日)	10810mg/kg/日：死亡発生、 体重増加抑制、赤血球数及び血色素量の増加、ALPの低下、 心臓、肺、脾臓の器官重量減少、肝細胞の委縮/壊死及び 脂肪浸潤、腎尿細管変性（混濁腫脹及び空胞化）、小腸杯 細胞の分泌減少、副腎皮質束状帯の脂肪滴の増減、膵腺房 細胞の空胞化。 無毒性量：10810mg/kg/日未満
	50日間	経口 (51.7mg/kg/日)	毒性変化みられず。 無毒性量：51.7mg/kg/日
	3ヵ月間	経口 (0、200、600、1800、 5400mg/kg/日)	600mg/kg/日以上： 肝臓のクッパー細胞増生及び間質円形細胞浸潤、副腎の脂 肪滴増加、大脂肪滴及び束状帯萎縮 1800mg/kg/日以上： 胃腸粘膜菲薄、尿糖陽性、腎糸球体及び尿細管の腫脹、副 腎の皮質肥厚、脂肪滴の増減 5400mg/kg/日： アルブミン-グロブリン比の増加、ALPの低下、腎糸球体 及び尿細管の腫脹、腎盂炎、膵臓腺房細胞の空胞化、心臓、 脾臓、肺、肝臓、胸腺及び副腎の重量減少 無毒性量：200mg/kg/日
	6ヵ月間	経口 (0、200、600、1800、 5400mg/kg/日)	600mg/kg/日以上： 尿潜血陽性、赤血球数減少、副腎の脂肪滴増加及び大脂肪 滴 1800mg/kg/日以上： 肝臓のクッパー細胞増生、間質小円形細胞浸潤、腎糸球体 及び尿細管の腫脹、副腎の皮質肥厚、束状帯萎縮、脂肪滴 の減少及び出現 5400mg/kg/日： 死亡発生。腎糸球体及び尿細管の腫脹、腎盂炎 無毒性量：200mg/kg/日
	26週間	経口 (359mg/kg/日)	毒性変化みられず 無毒性量：359mg/kg/日
イヌ	1年間	経口 (32.5、65、 130mg/kg/日)	毒性変化みられず 無毒性量：130mg/kg/日
	2年間	経口 (0、約3.4、68、 1700mg/kg/日)	68mg/kg/日以上： 白内障、尿細管病変 無毒性量：約3.4mg/kg/日

※社内資料

(3) 遺伝毒性試験※

パロモマイシンは細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）、ほ乳類培養細胞（CHO）を用いる染色体異常試験、*in vivo*マウス小核試験、マウスリンフォーマTK試験のいずれにおいても結果は陰性で、パロモマイシンには遺伝毒性はないと考えられた。

※社内資料

(4) がん原性試験※

ラットにパロモイシンを2年間混餌投与したがん原性試験（0、約3.9、78.5、1950 mg/kg/日）では、1950mg/kg/日投与においても発がん性は認められなかった。

※社内資料

(5) 生殖発生毒性試験

マウス及びラットにおける胚・胎児発生試験、ラット及びウサギにおける出生前及び出生後の発生に関する試験では、パロモイシンによる母動物及び次世代動物への影響は認められなかった。

1) マウス及びラット器官形成期投与試験⁵⁹⁾

動物種	投与経路 用量	投与期間	無毒性量	主な毒性変化
マウス ラット	経口投与 (200、1500、3000、6000 mg/kg/日) 筋肉内投与 (100、200、300、400 mg/kg/日)	7日間	親動物、F ₁ 児の発生： 経口投与 600 mg/kg/日 筋肉内投与 400mg/kg/日	毒性変化みられず

2) マウス催奇形性試験※

動物種	投与経路 用量	投与時期	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性変化
マウス	筋肉内投与 (0、100、200、400mg/kg/日)	妊娠7日 ～13日	母動物、F ₁ 児の発生： 400mg/kg/日	毒性変化みられず

3) ラット出生前及び出生後の発生に関する試験※

動物種	投与経路 用量	投与時期	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性変化
ラット	皮下投与 (100、200mg/kg/日)	妊娠0日 ～19日	母動物の一般毒性 及び生殖能、F ₁ 児 の発生： 200mg/kg/日	毒性変化みられず

4) ラット出生前及び出生後の発生に関する試験※

動物種	投与経路 用量	投与時期	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性変化
ラット	筋肉内投与 (100、200、300mg/kg/日)	妊娠7日 ～13日	母動物の一般毒性 及び生殖能、F ₁ 児 の発生： 300mg/kg/日	毒性変化みられず

5) ウサギ出生前及び出生後の発生に関する試験※

動物種	投与経路 用量	投与時期	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性変化
ウサギ	皮下投与 (0、12.5、25mg/kg/日)	妊娠0日 ～28日	母動物の一般毒性 及び生殖能、F ₁ 児 の発生： 25mg/kg/日	毒性変化みられず

※社内資料

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アメパロモカプセル 250mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：パロモマイシン硫酸塩 250mg（力価）

2. 有効期間

有効期間：3年

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り

アメパロモカプセル 250mg を服用される患者さんご家族の方へ

（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ゲンタマイシン硫酸塩 等、メトロニダゾール

7. 国際誕生年月日

1959年9月11日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アメパロモカプセル 250mg	2012年12月25日	22400AMX01491	2013年 2月22日	2013年 4月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2022 年 6 月 24 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否自由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8 年：2012 年 12 月 25 日～2020 年 12 月 24 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アメパロモ カプセル250mg	6419004M1024	6419004M1024	122248701	622224801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 源河 いくみ : 日本化学療法学会雑誌. 2006 ; 54 (5) : 435-439
- 2) World Health Organization : Weekly Epidemiological Record. 1997 ; 72 (14) : 97-100
- 3) 古賀 道子 : “赤痢アメーバ症” 寄生虫薬物治療の手引き-2020-. 改訂第 10.2 版 熱帯病治療薬研究班. 2020 ; : 8-12
<https://www.nettai.org/資料集/> (2023 年 2 月 14 日現在)
- 4) 日本性感染症学会 : “赤痢アメーバ症” 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016 (改訂版) 日本性感染症学会誌. 2016 ; 27 (1 Suppl) : 120
- 5) 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) : 109-112
- 6) 奈良 武司 : “Part 7 感染症 Section 18 原虫感染症 202 アメーバ症および自由生活性アメーバ感染症” ハリソン内科学 第 3 版 福井 次矢 他 日本語版監修 メディカルサイエンスインターナショナル. 2009 : 1339-1343
- 7) 佐藤 秀樹 : “アメーバ症 amoebiasis” 今日の治療指針 2010 年版 山口 徹 他 総編集 医学書院. 2010 : 208
- 8) 大友 弘士 : “1. 赤痢アメーバ症” 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 高久 史磨ほか 監修 医学書院. 2009 ; : 1385-1386
- 9) Jackson, T.F.H.G. et al. : Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 2000 ; 8th ed. : 577-588
- 10) 奥沢 英一 : “赤痢アメーバ症 amoebiasis” 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
- 11) 岡 慎一ほか : 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
- 12) 岩城 進 他 : Jpn J Antibiot. 1981 ; 34 (7) : 1078-1081
- 13) Blessmann, J. et al. : N Engl J Med. 2002 ; 347(17) : 1384(PMID: 12397207)
- 14) Forsyth, D.M. : Trans R Soc Trop Med Hyg. 1962 ; 56:400-403
(PMID: 13958839)
- 15) Sullam, P.M. et al. : Sex Transm Dis. 1986 ; 13(3):151-155(PMID: 3764625)
- 16) Oyarce, R. et al. : Bol Chil Parasitol. 1962 ; 17:34-36(PMID: 14482950)
- 17) Wagner, E.D. et al. : Trans R Soc Trop Med Hyg. 1961 ; 55:428-430
(PMID: 14004335)
- 18) Bell, S. et al. : Am J Trop Med Hyg. 1960 ; 9:155-157(PMID: 13798521)
- 19) Moffett, H.F. et al. : Antibiotic Med Clin Ther. 1960 ; 7:569-570
(PMID: 14423223)
- 20) Wagner, E.D. : Antibiotic Med Clin Ther. 1960 ; 7:613-617(PMID: 13782478)
- 21) 柳澤 如樹ほか : Clinical Parasitology. 2008 ; 19(1) : 33-35
- 22) 矢田 智之ほか : 臨床消化器内科. 2009 ; 24(8) : 1175-1179
- 23) Ishioka, H. et al. : Intern Med. 2008 ; 47(4):317-320(PMID: 18277038)
- 24) 速水 克ほか : 日本臨床外科学会雑誌. 2009 ; 70(8) : 2408-2415

- 25) 鈴木 潔ほか：日本腹部救急医学会雑誌. 2008 ; 28(1) : 109-112
- 26) 田川 雅子ほか：日本大腸肛門病学会雑誌. 2009 ; 62(9) : 725
- 27) 山本 景三ほか：日本感染症学会雑誌. 2008 ; 82(3) : 241-242
- 28) 小谷 岳春ほか：日本エイズ学会誌. 2006 ; 8(4) : 449
- 29) Shafei, A.Z. : Antibiotic Med Clin Ther. 1959 ; 6(5) : 275-278
(PMID: 13650506)
- 30) Simon, M. et al. : Am J Gastroenterol. 1967 ; 48(6) : 504-511
(PMID: 4295921)
- 31) Chavarria, A.P. et al. : Mil Med. 1964 ; 129 : 947-951
(PMID: 14216730)
- 32) Villamil, C.F. et al. : Am J Dig Dis. 1964 ; 9(6) : 426-428 (PMID: 14169409)
- 33) Sheikh, A.E. : Antibiotic Med Clin Ther. 1960 ; 7(11) : 681-684
(PMID: 13774193)
- 34) Lopez, E.F. et al. : Antibiotic Med Clin Ther. 1959 ; 6(10) : 584-585
(PMID: 14418222)
- 35) Pamba, H.O. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1990 ; 39(4) : 353-357
(PMID: 2076717)
- 36) Jayaram, B.M. : Antiseptic. 1967 ; 64(6) : 419-421
- 37) Beck, W. : Acta Med Costarric. 1965 ; 8(3) : 221-223
- 38) Carter, C.H. et al. : Am J Trop Med Hyg. 1962 ; 11 : 448-451 (PMID: 13876942)
- 39) Pena-Chavarria, A. et al. : Rev Biol Trop. 1962 ; 10(1) : 19-27
- 40) Dooner, H.P. : Antibiotic Med Clin Ther. 1960 ; 7 : 486-489 (PMID: 13817613)
- 41) 岡 慎一ほか：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
- 42) Courtney, K.O. et al. : Antibiot Annu. 1959 ; 7 : 304-309 (PMID: 13812394)
- 43) Thompson, P.E. : Antibiot Chemother. 1959 ; 9(10) : 618-626 (PMID: 13838099)
- 44) Cedeno, J.R. : J Infect Dis. 1983 ; 148(6) : 1090-1095 (PMID: 6140291)
- 45) 岩城 進ほか：Jpn J Antibiot. 1981 ; 34 (7) : 1078-1081
- 46) Bissuel, F. et al. : J Infect Dis. 1994 ; 170(3) : 749-750 (PMID: 7915753)
- 47) Coffey, G.L. et al. : Antibiot Chemother. 1959 ; 9(12) : 730-738
(PMID: 13810871)
- 48) Belloli, C. et al. : Vet Res Commun. 1996 ; 20(6) : 533-541 (PMID: 8950834)
- 49) Rudzki, E. et al. : Contact Dermatitis. 1996 ; 35(1) : 62 (PMID: 8896973)
- 50) Louis, B. : CPJ/RPC. 1996 ; 129 (7/8) : 22-24
- 51) Kreutner, A.K. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1981 ; 140(8) : 895-901
(PMID: 7270602)
- 52) Chavarria, A.P. et al. : Mil Med. 1966 ; 131(4) : 379-383 (PMID: 4955926)
- 53) Carter, C.H. : Antibiotic Med Clin Ther. 1959 ; 6(10) : 586-588
(PMID: 13808022)
- 54) Achar, S.T. et al. : J Indian Med Assoc. 1967 ; 49(8) : 370-372
(PMID: 5668337)

- 55) 荒谷 春恵ほか： Chemotherapy. 1968 ; 16(2):114-120
- 56) Waaij, D. et al: Infection. 1982 ; 10(1):35-40
- 57) Fujisawa, K. : J Antibiot. 1974 ; 27(9):677-681 (PMID: 4436153)
- 58) 伊藤 隆太ほか： Chemotherapy. 1968 ; 16(2):124-133
- 59) Paromomycin 製剤. Jpn J Antibiot. 1983 ; 36(3):644-649 (PMID: 6348332)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2020 年 12 月現在、ドイツ、オーストリア、イタリアなど 17 の国と地域で承認されている。

国名	規格	剤形	商品名	承認年月日
オーストリア	1 g	Powder For Solution, Oral	Humatin Pulvis	1980年10月 2日
	250 mg	Capsule, Hard, Oral	Humatin	1962年 5月17日
ベルギー	250 mg	Tablet, Uncoated, Oral	Gabbroral	1969年 8月 1日
コスタリカ	250 mg	Tablet, Uncoated, Oral	Gabbroral 250mg Tablet	1979年11月 5日
エルサルバドル	250 mg	Tablet, Uncoated, Oral	Gabbroral 250mg	1967年 4月18日
ドイツ	1 g	Powder For Solution, Oral	Humatin Pulvis	1999年12月20日
	250 mg	Capsule, Hard, Oral	Humatin	1999年 6月 9日
ホンジュラス	250 mg	Tablet, Uncoated, Oral	Gabbroral 250mg Tablet	1980年10月10日
イタリア	250 mg	Capsule, Hard, Oral	Humatin	1960年11月29日
ケニア	125 mg/5 mL	Syrup, Oral	Gabbroral	1986年 8月 1日
	250 mg	Tablet, Uncoated, Oral	Gabbroral	1986年 8月 1日
ルクセンブルク	250 mg	Tablet, Uncoated, Oral	Gabbroral	1969年10月20日
スペイン	125 mg/5 mL	Syrup, Oral	Humatin, Solucion Oral	1962年 5月 4日
	250 mg	Capsule, Hard, Oral	Humatin Capsulas	1961年10月18日
スイス	250 mg	Capsule, Hard, Oral	Humatin	1961年 2月 2日
ウガンダ	125 mg/5 mL	Syrup, Oral	Gabbroral	1998年 4月 2日
	250 mg	Tablet, Uncoated, Oral	Gabbroral	1998年 4月 2日

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児に関する海外情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

（1）粉碎

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資材

- ・アメパロモカプセル 250mg を服用される患者さんご家族の方へ

<https://www.pfizerpro.jp/api/vc/ja/content/material/abc21f74-e2b3-4944-89ce-e281af4c9200/APA57F001C.pdf>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

