

腸管アメーバ症に対する paromomycin sulfate の 安全性と有効性 —使用成績調査—

勝浦 雅士¹⁾・杉山 典子²⁾・内堀恵里子²⁾・小山 卓己²⁾・杉本奈扶美¹⁾

¹⁾ ファイザー R&D 合同会社市販後調査企画マネジメント部*

²⁾ 同 バイオメトリクス・データマネジメント統括部

受付日：2020年5月28日 受理日：2020年10月29日

Paromomycin sulfate (アメパロモ[®]カプセル 250 mg, 以下, 本剤) は, 2012年12月に「腸管アメーバ症」を効能・効果として承認された。製造販売後の使用実態下における本剤の安全性および有効性を検討する目的で, 使用成績調査を実施した。安全性解析対象集団 115 例の男女比は約 9 : 1 で, 平均年齢は約 47 歳であった。副作用は 15 例に 15 件認められ, 副作用発現割合は 13.04% (15/115 例) であった。15 例に発現した副作用は, いずれも下痢であり, その転帰は消失・回復 (14 例) または軽快 (1 例) であった。重篤な副作用は認められなかった。また, 使用上の注意から予測できない副作用 (未知の副作用) は認められなかった。シスト解析対象集団 53 例で観察期間終了後のシスト陰性は 52 例, 陽性は 1 例であり, シスト陰性率は 98.1% であった。臨床評価解析対象集団 106 例での観察期間終了時の有効性評価は, 有効 99 例, 無効 1 例および判定不能 6 例であった。前治療薬が有効であった後に本剤へ切り替えた症例において, シスト陰性率は 100.0% (陰性 44 例, 陽性 0 例, および判定不能 0 例) であり, 有効性評価は, 有効 85 例, 無効 0 例および判定不能 5 例であった。一方, 前治療薬が無効であった後に本剤へ切り替えた症例は 2 例で, そのうち 1 例のシストは陽性であり, 有効性評価は無効であった。これらのことから, 前治療薬が有効であった症例に対しては, 本剤も十分効果が認められることが確認された。これらの成績は腸管アメーバ症に対する現在の治療方針を支持していると考えられる。以上, 腸管アメーバ症に対する本剤の安全性および有効性について, 新たな注意喚起を要する特記すべき事項は認められなかった。

Key words: paromomycin, post-marketing surveillance, intestinal infection, amebiasis, *Entamoeba histolytica*

はじめに

Paromomycin sulfate は, アミノグリコシド系の抗生物質であり, 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, 感受性が高い病原体のタンパク質合成を阻害する¹⁾。本邦では, 1960年代から1990年代にかけて細菌性赤痢などを適応症として承認・販売されてい

たが, 承認が整理されたため, 使用できない状況にあった。

1998年から「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 paromomycin sulfate 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。このような状況のなか, 日本感染

*東京都渋谷区代々木 3-22-7

症学会およ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 paromomycin sulfate 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。ファイザー株式会社は、2010年12月に厚生労働省から要請を受け、アメパロモ®カプセル 250 mg (以下、本剤) 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。

アメーバ赤痢は *Entamoeba histolytica* を含む水や食物を摂取することで経口感染し、感染者の約10%が発症し、腸管アメーバ症と腸管外アメーバ症に大別され、治療が遅れると死にいたることもある^{2,3)}。ヒトに経口摂取されたシスト(嚢子)は小腸で脱嚢を経て、栄養体となり、腸管に潰瘍性病変を形成し、下痢・腹痛・血便などの症状を認める腸管アメーバ症を発症させる。一方、組織に侵入した栄養体は血行性に移行し、肝膿瘍などの腸管外病変を形成する腸管外アメーバ症を発症させる²⁾。

腸管アメーバ症の治療には、metronidazole (MNZ) が第一選択薬であり、再発予防および残存したシストの殺滅を目的として、paromomycin sulfate による後療法が推奨されている⁴⁾。Paromomycin sulfate 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 *E. histolytica* (原虫およびシスト) に高濃度で作用することが可能である⁴⁾。

本邦において、腸管アメーバ症に対する paromomycin sulfate の評価は、本剤が製造販売承認される前の熱帯病治療薬研究班や単施設からの報告に限られていた^{5,6)}。そのため、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性および有効性を検討する目的で、使用成績調査を実施した。また、安全性および有効性に影響を与えると考えられる要因に加え、前治療薬の有効性と本剤の有効性における関連性を検討した。

1. 材料と方法

1. 調査デザインおよび調査対象

本調査は、多施設共同オープン調査とした。調査対象は、過去に本剤の使用経験がなく本剤が投与された患者とした。目標症例数は、実現可能性の観点から一定期間に収集できる症例数である100例とした。

2. 調査方法および調査項目

本調査は中央登録方式にて実施し、本剤投与後速やかに登録票を登録センターにFAXすることとした。調査期間は、2015年5月から2018年6月までとした。観察期間は、本剤投与開始日から本剤投与終了日までとし、投与を中止した場合は、本剤投与開始日から本剤投与中止日までとした。

データ収集は所定の調査票を用いて行い、調査項目は、患者背景(性別、年齢、本剤投与開始日、身長、体重、診断名、入院/外来の区分、病歴、調査対象疾患の腸管アメーバ症に対する前治療薬の投与記録)、本剤の投与記録、併用療法、調査中止記録、有効性評価[本剤投与後のシスト確認検査、本剤の有効性評価(医師評価)]、有害事象(有害事象名、発現日、処置、重篤性、転帰、本剤との因果関係)とした。なお、重篤な有害事象に関しては、観察期間終了後28日までを報告期間とした。

本調査は「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令第171号)を遵守して実施した。

3. 解析方法

(1) 安全性

安全性解析対象集団は、登録された症例のうち、調査票未回収、契約違反・不備、登録違反、投与情報なし、または有害事象情報なし(未記載、再来院なし)のいずれかに1つでも該当する症例を除外した集団とした。

有害事象の因果関係および重篤性は、医師評価を用いて集計した。有害事象の器官別大分類および基本語への分類はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) version 21.1に基づいて行った。本剤との因果関係を否定できない事象を副作用として取り扱い、器官別大分類および基本語ごとに副作用の発現症例数とその割合[副作用発現割合(%)=(副作用発現症例数/調査症例数)×100]を算出した。また、副作用発現件数については、同一症例に同一基本語事象が複数回発現した場合にも「1件」として取り扱い、その合計を集計した。なお、有害事象に関しては、観察期間終了後28日までを集計期間とした。

副作用発現割合と患者背景の関連性を評価するために、患者背景因子[性別、年齢、初回処方時の入院/外来、診断名、重症度、初発/再発、ヒト免疫不

全ウイルス (HIV) 感染の有無, HIV 感染以外の既往歴の有無, HIV 感染以外の合併症の有無, 対象疾患に対する前治療薬の有無, 肝機能障害の有無, 腎機能障害の有無, 副作用発現までの併用薬剤の有無] 別に部分集団間での副作用発現割合のリスク比およびリスク差を算出した。リスク比およびリスク差については, それぞれの 95% 信頼区間 (CI) を算出した。95% CI は正確な信頼限界で算出し, すべての解析は SAS バージョン 9.4 を用いて実施した。なお, 症例数が 10 例未満となる部分集団が存在する場合, 部分集団間の比較が困難なため, 当該部分集団間のリスク比およびリスク差は算出しないこととした。

(2) 有効性

シスト解析対象集団は, 安全性解析対象集団からシスト確認検査未実施または調査対象外疾患のどちらかに 1 つでも該当する症例を除外した集団とした。シストに関しては, 調査担当医師が観察期間終了後 3 カ月以内に確認検査を実施し, 「陰性」, 「陽性」および「判定不能」の 3 区分で評価した。シスト陰性率は, シスト確認検査で陰性と評価された症例 (陰性例) の割合とし, 判定不能の症例は分母から除いて算出した。

臨床評価解析対象集団は, 安全性解析対象集団から医師による有効性評価なしまたは調査対象外疾患のどちらかに 1 つでも該当する症例を除外した集団とした。有効性については, 調査担当医師が観察期間終了後に, 本剤投与開始後の全身状態, 臨床所見などの経過から, 本剤の有効性を「有効」, 「無効」および「判定不能」の 3 区分で総合的に評価した。有効率は, 医師により有効と評価された症例の割合とし, 判定不能の症例は分母から除いて算出した。また, 有効性と患者背景の関連性を評価するために, 患者背景因子 (性別, 年齢, 重症度, 初発/再発, HIV 感染の有無, HIV 感染以外の既往歴の有無, HIV 感染以外の合併症の有無, 対象疾患に対する前治療薬の有無, 肝機能障害の有無, 腎機能障害の有無) 別に部分集団間のシスト陰性率と有効率のリスク比およびリスク差を算出した。症例数が 10 例未満となる部分集団が存在する場合, 部分集団間の比較が困難なため, 当該部分集団間のリスク比およびリスク差は算出しないこととした。さらに, 前治療の有効性別 (有効, 無効, 判定不能) のシスト陰性率お

よび有効率を算出した。

シスト陰性率, 有効率, リスク比およびリスク差については, それぞれの 95% CI を算出した。95% CI は正確な信頼限界で算出し, すべての解析は SAS バージョン 9.4 を用いて実施した。

II. 結果

1. 解析対象症例

本調査の契約が締結された施設のうち 11 施設において 120 例が登録され, 120 例全例の調査票を回収した。

本調査の症例構成を Fig. 1 に示す。登録症例 120 例のうち, 有害事象情報なし (再来院なし) の 5 例を除いた 115 例を安全性解析対象集団とした。また, 安全性解析対象集団からシスト確認検査未実施 53 例および調査対象外疾患 9 例の合計 62 例を除いた 53 例をシスト解析対象集団とし, 安全性解析対象集団から調査対象外疾患 9 例を除いた 106 例を臨床評価解析対象集団とした。

2. 患者背景

本調査の患者背景を Table 1 に示す。

安全性解析対象集団 115 例のうち, 性別では男性 (90.4%) が多かった。年齢別では 15 歳未満 (小児) への使用例はなく, 15 歳以上 65 歳未満 (87.0%) の症例の割合が高かった。腸管アメーバ症と診断されたのは 106 例, その他は 9 例であり, 肝臓瘍合併例は 0 例であった。HIV 感染を有する症例は, 40.9% であった。

シスト解析対象集団および臨床評価解析対象集団においても同様に, 性別では男性の割合が高く (94.3% および 89.6%), 年齢別では 15 歳以上 65 歳未満の割合が高かった (90.6% および 88.7%)。また, HIV 感染を有する症例の割合はそれぞれ 30.2% および 40.6% であった。

HIV 感染以外の既往歴を有する症例の割合は, 安全性解析対象集団で 20.9% であり, シスト解析対象集団および臨床評価解析対象集団でそれぞれ 26.4% および 20.8% であった。安全性解析対象集団において, HIV 感染以外の既往歴のうち最も多かったのは梅毒 (7.0%) であり, 次いで大腸ポリープ (2.6%) であった。

腸管アメーバ症に対する前治療薬ありの症例の割合は, 安全性解析対象集団で 86.1%, シスト解析対象集団 (84.9%) および臨床評価解析対象集団 (87.7%)

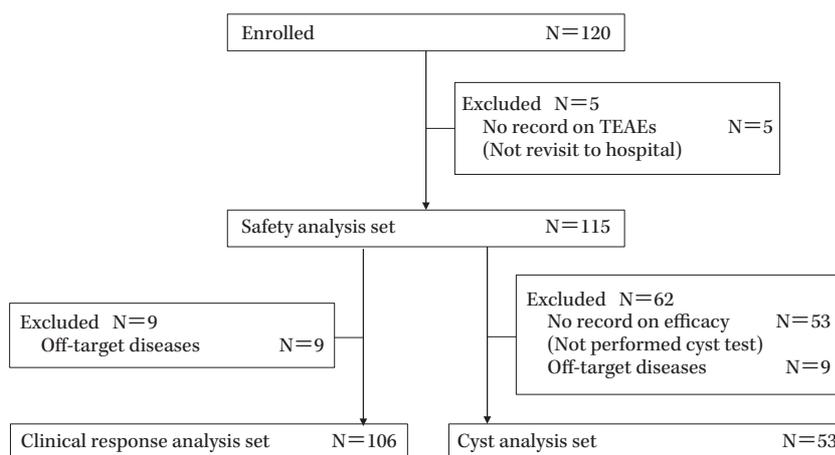


Fig. 1. Patient disposition.

Of the 120 enrolled patients, 5 who did not revisit to hospital were excluded, because of the lack of availability of any record on treatment-emergent adverse events (TEAEs), and the remaining 115 were included in the safety analysis set. Of the cases in the safety analysis set, 62 (including 53 patients for whom no record on efficacy was available as no stool test for cysts had been performed and 9 who had off-target diseases) were excluded, and 53 were included in the cyst analysis set. Also, 9 cases with off-target diseases were excluded from the safety analysis set, and 106 were included in the clinical response analysis set.

といずれも 85% 前後であった。その内訳（重複あり）は、安全性解析対象集団では MNZ（経口）（78.3%）、MNZ（注射）（13.9%）および tinidazole（1.7%）であった。また、シスト解析対象集団では、MNZ（経口）（83.0%）および MNZ（注射）（9.4%）であり、臨床評価解析対象集団では、MNZ（経口）（81.1%）、MNZ（注射）（13.2%）および tinidazole（1.9%）であった。

3. 本剤の投与状況

本剤の投与状況を Table 2 に示す。

安全性解析対象集団 115 例での本剤の平均 1 日投与量の中央値は 1,500.0 mg であり、投与期間の中央値は 10.0 日であった。

過量投与（本剤の用法・用量に照らして、1 日総投与量が 1,500 mg を超えた日が 1 日以上、または、投与期間については、投与初日の昼または夜に投与を開始する場合を考慮して 12 日以上）に該当する症例は 2 例で、1 日総投与量が 2,250 mg（1 回投与量が 750 mg）の 1 例と投与期間が 15 日間の 1 例であった。

4. 中止状況

安全性解析対象集団 115 例のうち、本剤の投与が中止された症例は 13 例（11.3%）であり、中止理由

（重複あり）は有害事象（下痢：非重篤）および再来院なしが各 1 例、その他が 12 例であった。その他の中止理由のうち多く認められたのは、「医師判断」または「海外のガイドラインに準じた投与」によるもの（各 3 例）であった。

5. 安全性

(1) 副作用発現状況

安全性解析対象集団 115 例のうち、副作用は 15 例に 15 件認められ、副作用発現割合は 13.04%（15/115 例）であった。15 例に発現した副作用は、いずれも下痢（非重篤）であり、その転帰は消失・回復（14 例）または軽快（1 例）であった。重篤な副作用は認められなかった。また、使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）は認められなかった。

過量投与の症例のうち、1 日総投与量が 2,250 mg の症例で副作用は認められなかった。一方、投与期間が 15 日間の症例では、本剤投与開始 2 日目に下痢（非重篤）が認められたものの、その後も本剤の投与が継続された。

(2) 安全性に影響を与えられとされる患者背景因子

安全性解析対象集団における患者背景の要因別副

Table 1. Patient characteristics in each analysis set

Item		Analysis set		
		Safety	Cyst	Clinical response
N		115	53	106
Sex	Male	104 (90.4)	50 (94.3)	95 (89.6)
	Female	11 (9.6)	3 (5.7)	11 (10.4)
Age (years)	< 15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	15-64	100 (87.0)	48 (90.6)	94 (88.7)
	≥ 65	15 (13.0)	5 (9.4)	12 (11.3)
	Mean ± SD	47.5 ± 13.6	46.7 ± 11.9	47.2 ± 13.3
	Min.-Max.	19-78	24-78	19-78
	Median	47.0	45.0	46.5
Hospitalization status	Inpatient	16 (13.9)	5 (9.4)	13 (12.3)
	Outpatient	99 (86.1)	48 (90.6)	93 (87.7)
Body weight (kg)	Mean ± SD	65.9 ± 10.8	65.2 ± 9.4	65.3 ± 9.7
	Min.-Max.	39.7-108	41.8-86	39.7-94
	Median	64.8	64.8	64.4
	N	96	49	88
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	23.1 ± 3.3	23.1 ± 3.0	22.9 ± 3.0
	Min.-Max.	14.8-36.5	14.8-29.9	14.8-31.8
	Median	23.2	23.2	23.1
	N	95	48	87
Diagnosis	Intestinal amebiasis	106 (92.2)	53 (100.0)	106 (100.0)
	Others	9 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severity	Mild	52 (45.2)	29 (54.7)	50 (47.2)
	Moderate	49 (42.6)	19 (35.8)	44 (41.5)
	Severe	10 (8.7)	3 (5.7)	8 (7.5)
	Unknown	4 (3.5)	2 (3.8)	4 (3.8)
Initial onset/recurrence	Initial onset	101 (87.8)	44 (83.0)	93 (87.7)
	Recurrence	14 (12.2)	9 (17.0)	13 (12.3)
Hepatic dysfunction	Absent	105 (91.3)	51 (96.2)	96 (90.6)
	Present	10 (8.7)	2 (3.8)	10 (9.4)
Renal dysfunction	Absent	109 (94.8)	50 (94.3)	100 (94.3)
	Present	6 (5.2)	3 (5.7)	6 (5.7)
HIV infection	Absent	58 (50.4)	32 (60.4)	54 (50.9)
	Present	47 (40.9)	16 (30.2)	43 (40.6)
	Unknown	10 (8.7)	5 (9.4)	9 (8.5)
Medical history other than HIV infection	Absent	91 (79.1)	39 (73.6)	84 (79.2)
	Present	24 (20.9)	14 (26.4)	22 (20.8)
Concurrent illness other than HIV infection	Absent	71 (61.7)	34 (64.2)	68 (64.2)
	Present	44 (38.3)	19 (35.8)	38 (35.8)
Prior medication for intestinal amebiasis	Absent	16 (13.9)	8 (15.1)	13 (12.3)
	Present	99 (86.1)	45 (84.9)	93 (87.7)
Effectiveness of prior medication for intestinal amebiasis	Effective	96 (83.5)	44 (83.0)	90 (84.9)
	Ineffective	2 (1.7)	1 (1.9)	2 (1.9)
	Indeterminate	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
	Unknown	16 (13.9)	8 (15.1)	13 (12.3)

BMI, body mass index; HIV, human immunodeficiency virus

作用発現割合を Table 3 に示す。

リスク比が2以上または0.5以下の患者背景因子は、年齢、重症度、初発/再発、HIV感染以外の既往歴の有無、対象疾患に対する前治療薬の有無およ

び肝機能障害の有無であった。そのうち、95% CIが1を含まない患者背景因子は、重症度、初発/再発およびHIV感染以外の既往歴の有無であった。

重症度が中等度の症例での副作用発現割合は、軽

Table 2. Summary of the schedule of administration of the study drug (safety analysis set)

Item	Mean ± SD	Median	Min.-Max.
Duration of treatment (days) (including the treatment suspension period)	9.8 ± 1.3	10.0	3-15
Number of doses	29.0 ± 3.7	30.0	9-45
Dose per single dose (mg)	502.2 ± 23.3	500	500-750
Daily dose (mg)	1,491.1 ± 83.5	1,500.0	1,363.6-2,250

(N = 115)

度の症例よりも低く、軽度に対する中等度のリスク比は0.16 (95% CI: 0.04~0.69), そのリスク差は-20.92% (95% CI: -33.93~-7.91) であった。再発症例の副作用発現割合は、初発症例よりも高く、初発に対する再発のリスク比は4.81 (95% CI: 2.02~11.47), そのリスク差は33.95% (95% CI: 7.43~60.46) であった。また、HIV 感染以外の既往歴がある症例の副作用発現割合は、HIV 感染以外の既往歴がない症例よりも高く、HIV 感染以外の既往歴なしに対するありのリスク比は4.33 (95% CI: 1.75~10.76), そのリスク差は25.64% (95% CI: 6.00~45.28) であった。

6. 有効性

(1) シスト陰性率

本剤投与開始前におけるシスト確認検査の情報は収集していない。観察期間終了後3カ月以内に実施されたシスト確認検査の結果が得られた53例をシスト解析対象集団として、シスト陰性率を算出した。シスト確認検査の結果は、陰性52例および陽性1例であり、シスト陰性率は98.1%であった。

患者背景因子別のシスト陰性率は、すべての部分集団において高く、リスク比はいずれも1前後であり、リスク差はいずれも±4%未満であった。

前治療薬が有効であった後に本剤へ切り替えた44例のシスト陰性率は100.0%であった (Table 4)。一方、前治療薬が無効であった後に本剤へ切り替えた1例でのシスト確認検査の結果は、陽性であった。

(2) 臨床評価

臨床評価解析対象集団106例での観察期間終了時の評価は、有効99例、無効1例および判定不能6例であり、有効率は99.0%であった。

患者背景因子別の有効率は、すべての部分集団において高く、リスク比はいずれも1前後であり、リスク差はいずれも±3%未満であった。

前治療薬が有効であった後に本剤へ切り替えた90例での有効性評価 (医師評価) の有効率は100.0%

であった (Table 5)。一方、前治療薬が無効であった後に本剤へ切り替えた2例での有効性評価 (医師評価) の有効率は0.0%であった。

III. 考察

本調査は、製造販売後の使用実態下における腸管アメーバ症患者に対する本剤の安全性と有効性に関する初めての報告である。アメーバ赤痢は感染症法に基づく全数把握の5類感染症であり、医師はアメーバ赤痢と診断した場合に届出を7日以内に行うことが義務づけられている。本邦の感染症発生動向調査によれば、2007年第1週から2016年第43週までの約10年間に届出があったアメーバ赤痢9,301例のうち大半は腸管アメーバ症 (腸管アメーバ症7,763例、腸管外アメーバ症1,131例、腸管および腸管外アメーバ症407例) で、男性が多く (男性8,181例、女性1,120例)、男性と女性での年齢の中央値はそれぞれ50歳および40歳であった⁷⁾。本調査の解析対象集団は、男女比が約9:1、平均年齢が約47歳であり、性別および年齢の分布において感染症発生動向調査によって報告された集団と類似していた。このことから、本調査の解析対象集団は、使用実態下の患者集団を反映していると考えた。なお、本調査では臨床病型の分類に関する情報は収集していない。

Paromomycin sulfate 製剤は、腸管アメーバ症に対する治療選択肢の一つであり、副作用として下痢や消化器不調を発現する可能性があることが知られている⁸⁾。2004年から2011年まで熱帯病治療薬研究班により実施されたアメーバ性大腸炎およびアメーバ性肝膿瘍に対する paromomycin sulfate 製剤の調査では、主な副作用は下痢13.8% (17/123例) および悪心1.6% (2/123例) であった⁵⁾。また、2005年から2008年まで柳澤らにより単施設で実施されたアメーバ性腸炎に対する paromomycin sulfate 製剤の調査では、副作用は下痢25.0% (7/28例) および軟便14.3% (4/28例) と報告されている⁶⁾。本調

Table 3. Incidence of adverse drug reactions according to the patient characteristics (safety analysis set)

Factor	Category 1 (reference)		Category 2		Relative risk		Absolute risk	
	n/N	%	n/N	%	ratio	95% CI	%	95% CI
Sex	13/104	12.50	2/11	18.18	1.45	0.38, 5.63	5.68	-17.98, 29.34
Age (years)	14/100	14.00	—	—	—	—	—	—
	14/100	14.00	1/15	6.67	0.48	0.07, 3.36	-7.33	-21.67, 7.01
Hospitalization status	15/99	15.15	0/16	0.00	—	—	-15.15	-22.21, -8.09
Diagnosis	14/106	13.21	1/9	11.11	—	—	—	—
Severity	13/52	25.00	2/49	4.08	0.16	0.04, 0.69	-20.92	-33.93, -7.91
	13/52	25.00	0/10	0.00	—	—	-25.00	-36.77, -13.23
	13/52	25.00	0/4	0.00	—	—	—	—
Initial onset/recurrence	9/101	8.91	6/14	42.86	4.81	2.02, 11.47	33.95	7.43, 60.46
HIV infection	7/58	12.07	7/47	14.89	1.23	0.47, 3.27	2.82	-10.36, 16.01
Medical history other than HIV infection	7/91	7.69	8/24	33.33	4.33	1.75, 10.76	25.64	6.00, 45.28
Concurrent illness other than HIV infection	8/71	11.27	7/44	15.91	1.41	0.55, 3.62	4.64	-8.43, 17.71
Prior medication for intestinal amebiasis	4/16	25.00	11/99	11.11	0.44	0.16, 1.23	-13.89	-35.99, 8.21
Hepatic dysfunction	12/105	11.43	3/10	30.00	2.63	0.89, 7.78	18.57	-10.48, 47.62
Renal dysfunction	13/109	11.93	2/6	33.33	—	—	—	—
Concomitant drug use before ADR development	8/65	12.31	7/50	14.00	1.14	0.44, 2.93	1.69	-10.81, 14.19

ADR, adverse drug reaction; HIV, human immunodeficiency virus

Table 4. Proportion of patients with or without *Entamoeba histolytica* cysts according to the clinical response to prior treatment (cyst analysis set)

Clinical response of prior treatment	Results of the examination of cysts, n (%)			Cyst negative rate* (%)	95% CI
	Cyst-negative	Cyst-positive	Indeterminate		
Effective	44 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0	92.0, 100.0
Ineffective	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0.0	0.0, 97.5
Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—

*Cyst negative rate (%) = (Number of cyst-negative cases)/(Number of cyst-positive cases + Number of cyst-negative cases) × 100

Table 5. Clinical response rate according to the clinical response to prior treatment (clinical response analysis set)

Clinical response of prior treatment	Clinical response, n (%)			Clinical response rate* (%)	95% CI
	Effective	Ineffective	Indeterminate		
Effective	85 (94.4)	0 (0.0)	5 (5.6)	100.0	95.8, 100.0
Ineffective	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0.0	0.0, 97.5
Indeterminate	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100.0	2.5, 100.0

*Clinical response rate (%) = (Number of cases with treatment response judged as effective)/(Number of cases with treatment response judged as effective + Number of cases with treatment response judged as ineffective) × 100

査では対照群を設定していないため、本剤の副作用発現リスクについて正確に判断することは困難と考えられるものの、副作用は下痢 13.04% (15/115 例) であり、既報と同程度であった。

安全性に影響を与えられと考えられる患者背景因子として、重症度、初発/再発および HIV 感染以外の既往歴の有無が認められた。重症度に関しては、軽度に対する中等度のリスク比は 0.16 で、重度の症例において副作用の発現は認められず、重症度が高くなるにつれて副作用発現割合が低くなる傾向がみられた。その理由は特定できなかったが、腸管アメーバ症において重症度の定義は確立していないため、重症度の分類について一定の基準に基づいた医師評価が得られなかったことも一因であると考えられた。初発に対する再発のリスク比は 4.81 であり、再発症例の副作用発現割合は、初発症例よりも高かった。抗菌薬関連下痢症は、主に腸内細菌叢の変化により起こる。Paromomycin sulfate は、腸管腔および腸粘膜の微生物叢を変化させることが報告されている⁹⁾。本剤の投与により下痢を発現した症例について腸内細菌叢の情報を収集したものの、腸内細菌叢の変化を確認したと報告されたのは再発症例の 1 例のみであった。本調査で初発症例と再発症例での腸内細菌叢の変化の違いを確認することはできず、交絡因子を考慮した解析はできなかった。また、HIV 感染以外の既往歴なしに比べて、HIV 感染以外の

既往歴ありの患者での副作用発現リスク比は 4.33 と高かった。副作用発現有無別の HIV 感染以外の既往歴の内訳を確認したところ、副作用の発現が認められた症例における HIV 感染以外の既往歴に一定の傾向はみられなかった。これらのことから、腸管アメーバ症の重症度、初発/再発および HIV 感染以外の既往歴の有無が本剤による下痢の発現に影響を与えると結論づけることは困難であった。

本剤の添付文書での使用上の注意の項において、重大な副作用として腎障害および第 8 脳神経障害、また、その他の副作用として好酸球増加症、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)、頭痛、浮動性めまい、難聴、下痢、食欲減退、悪心、嘔吐、腹痛、吸収不良、消化不良、腭炎、蕁麻疹、発疹および血尿を注意喚起している。本調査では、副作用として報告されたのは下痢のみであり、添付文書での使用上の注意から予測できない副作用 (未知の副作用) は認められなかった。

Paromomycin sulfate 製剤は海外では古くから使われており、国、人種、患者背景、投薬期間、シスト検査方法などに違いはあるものの、シスト陰性化率は 85~98% であることが報告されている^{10~13)}。本邦では、本剤の製造販売承認前に paromomycin sulfate の輸入製剤を用いた際の有効性が報告されてい

る。熱帯病治療薬研究班の調査によると、無症候性あるいは軽度アメーバ性大腸炎 11 例のシスト陰性化率は 100%であった⁵⁾。また、柳澤らは、アメーバ性腸炎患者 28 例のうち治療終了後の便検査が実施された 23 例全例でシストの消失が確認できたと報告している⁶⁾。本調査では 120 例の調査票を回収したが、本剤投与後のシスト確認検査に関するデータは全症例では収集できなかった。シスト解析対象集団は 53 例であったものの本邦の既報よりは多く、シスト陰性率は 98.1%であった。本剤の投与は MNZ 投与終了後に *E. histolytica* のシストが検出される場合に推奨されている¹⁴⁾。本調査では本剤投与前におけるシスト検査の情報は収集しなかったため、厳密には本剤の投与によってシストが陰性化した割合は不明であるが、本剤投与終了後のシスト陰性率が高かったことは、本剤の有効性を示していると考えた。なお、シスト陰性率および有効率はすべての部分集団において高く、リスク差が算出されたすべての部分集団間でのリスク差は小さかったことから、シスト陰性率および有効率に影響を及ぼす患者背景因子は認められなかった。

MNZ 単剤治療では、半数の患者で寄生虫が駆除できないとされている^{2,15,16)}。Cochrane Database の報告 (4,999 例, 41 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 (MNZ など) の後に管腔用治療薬 (例えば本剤) を用いた場合、MNZ 単剤治療と比較し、寄生虫学的な治療失敗のリスクは 1/3 に減少すると報告されている¹⁶⁾。また、寄生虫症薬物治療の手引き 2020 では、MNZ による治療の後、再発予防および残存したシストの殺滅を目的として、paromomycin sulfate による後療法が推奨されている⁴⁾。本調査では、前治療薬ありとなしの割合はシスト解析対象集団でそれぞれ 84.9% および 15.1%、臨床評価解析対象集団でそれぞれ 87.7% および 12.3% であり、前治療ありの症例が多かった。前治療薬が有効であった後に本剤へ切り替えた症例において、シスト陰性率および有効率は、それぞれ 100.0% (陽性 0 例, 陰性 44 例および判定不能 0 例) および 100.0% (有効 85 例, 無効 0 例および判定不能 5 例) であった。一方、前治療薬が無効であった後に本剤へ切り替えた症例は 2 例で、1 例はシストが陽性かつ有効性評価が無効、もう 1 例はシスト確認検査が未実施かつ有効性評価が判定不

能であった。これらのことから、前治療薬が有効であった症例に対しては、本剤は十分効果が認められることが確認され、腸管アメーバ症に対する現在の治療方針を支持していると考えられる。

なお、本調査は日常診療の中で得られる情報を収集した使用実態下での調査であり、さまざまな限界がある。本調査では腸管アメーバ症の診断基準は設定しておらず、医師の臨床診断により腸管アメーバ症と判断された症例が登録された可能性がある。また、確定診断の方法に関する情報は収集していない。シスト確認検査に関しては、その方法および回数に関する情報は収集しておらず、検鏡検査の感度が十分でないためにシストが検出されなかった可能性も考えられる。シストが検出されないことは患者がシストを排出していないことと同義ではないため、本調査のシスト陰性率により本剤の病原体駆除効果を結論づけることはできない。加えて、本調査の有効性は医師による総合的な臨床評価に基づいており、一定の判断基準に則って判定されたわけではない。これらのことから、本調査の結果により本剤の有効性を検証することは困難である。

以上、有効性の評価に限界はあるものの、本調査の結果から、使用実態下における本剤の安全性および有効性について、新たな注意喚起を要する特記すべき事項は認められなかった。

謝 辞

本調査の実施に際してご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただいた医療機関および先生方に感謝申し上げます。また、本論文作成に協力していただいた株式会社ウィズウィグに感謝申し上げます。

利益相反自己申告：勝浦雅士、杉山典子、内堀恵里子、小山卓己、杉本奈扶美は、ファイザー R&D 合同会社の社員である。

本調査の結果は、ファイザー株式会社の委託によりファイザー R&D 合同会社が報告した。

文献

- 1) Mehta R, Champney W S: Neomycin and paromomycin inhibit 30S ribosomal subunit assembly in *Staphylococcus aureus*. *Curr Microbiol* 2003; 47: 237-43
- 2) Haque R, Huston C D, Hughes M, Houpt E, Petri W A Jr: Amebiasis. *N Engl J Med* 2003;

- 348: 1565-73
- 3) Kantor M, Abrantes A, Estevez A, Schiller A, Torrent J, Gascon J, et al: *Entamoeba histolytica*: Updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 4601420
 - 4) 日本医療研究開発機構 熱帯病治療薬研究班編: 寄生虫薬物治療の手引き 2020 改訂第 10.1 版 [cited 2020 Apr 2]
<https://www.nettai.org/資料集/>
 - 5) Kikuchi T, Koga M, Shimizu S, Miura T, Maruyama H, Kimura M: Efficacy and safety of paromomycin for treating amebiasis in Japan. *Parasitol Int* 2013; 62: 497-501
 - 6) 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤 篤: 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。 *Clin Parasitol* 2008; 19: 33-5
 - 7) 石金正裕, 金山敦宏, 有馬雄三, 高橋琢理, 山岸拓也, 八幡雄一郎, 他: アメーバ赤痢 2007 年第 1 週~2016 年第 43 週 [cited 2020 Apr 2]
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/iasr/37/442.pdf>
 - 8) Carrero J C, Reyes-López M, Serrano-Luna J, Shibayama M, Unzueta J, León-Sicairos N, et al: Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries. *Int J Med Microbiol* 2020; 310: 151358
 - 9) Heinsen F A, Knecht H, Neulinger S C, Schmitz R A, Knecht C, Kühbacher T, et al: Dynamic changes of the luminal and mucosa-associated gut microbiota during and after anti-biotic therapy with paromomycin. *Gut Microbes* 2015; 6: 243-54
 - 10) Moffett H F, Toh S H: The treatment of amebic dysentery with paromomycin (humatin). A preliminary report. *Antibiotic Med Clin Ther* 1960; 7: 569-70
 - 11) Sullam P M, Slutkin G, Gottlieb A B, Mills J: Paromomycin therapy of endemic amebiasis in homosexual men. *Sex Transm Dis* 1986; 13: 151-5
 - 12) Pamba H O, Estambale B B, Chungu C N, Donno L: 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: 353-7
 - 13) Blessmann J, Tannich E: Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1384
 - 14) 日本感染症学会, 日本化学療法学会: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—。 *日化療会誌* 2016; 64: 31-65
 - 15) Irusen E M, Jackson T F, Simjee A E: Asymptomatic intestinal colonization by pathogenic *Entamoeba histolytica* in amebic liver abscess: prevalence, response to therapy, and pathogenic potential. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 889-93
 - 16) Gonzales M L M, Dans L F, Sio-Aguilar J: Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis [cited 2020 Apr 2]
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006085.pub3/full>

Safety and effectiveness of paromomycin sulfate for the treatment of intestinal amebiasis: A drug use-results survey

Masashi Katsuura¹⁾, Noriko Sugiyama²⁾, Eriko Uchihori²⁾,
Takumi Koyama²⁾ and Naomi Sugimoto¹⁾

¹⁾ Post Marketing Study Strategy and Management, Pfizer R&D Japan G.K., 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Biometrics and Data Management, Pfizer R&D Japan G.K.

Paromomycin sulfate (AMEPAROMO[®] capsules 250 mg) was approved for the treatment of intestinal amebiasis in December 2012. We conducted a drug use-results survey to evaluate the safety and effectiveness of this drug in daily medical practice in Japan. This safety analysis included 115 patients, with a male: female ratio of approximately 9:1 and a mean patient age of approximately 47 years. Among the patients, 15 (13.04%) developed 1 adverse drug reaction (ADR), namely, diarrhea, each; of the 15, 14 recovered and 1 was on the path to recovery. None of the patients had any serious ADRs. There were no unexpected ADRs. In the analysis set in which the cyst positivity rate in the stool after treatment was examined (n=53), 52 patients (98.1%) were found to be cyst-negative, and 1 patient was cyst-positive after the observation period. In the clinical response analysis set (n=106), the treatment was judged as effective in 99 patients, as ineffective in 1 patient, and as indeterminate in 6 patients. Among the patients who were switched to paromomycin sulfate from a prior drug that was effective, 100% of patients were cyst-negative (44 negative, 0 positive, and 0 patients indeterminate) in the cyst analysis set; the response was judged as effective in 85 patients, ineffective in 0 patients, and as indeterminate in 5 patients in the clinical response analysis set. In contrast, of the patients who were switched to paromomycin sulfate from a prior drug that proved ineffective (n=2), one was cyst-positive and the clinical response was judged as ineffective in one case. These results indicate that paromomycin sulfate is effective in patients who have responded effectively to prior drugs, supporting the present treatment course of intestinal amebiasis. We did not find any special concerns about the safety or effectiveness of this drug.