

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 2013 に準拠して作成

吸 虫 駆 除 剤


処方箋医薬品^注

ビルトリシド[®]錠600mg

Biltricide[®]600mg

(プラジカンテル錠)

注)注意 — 医師等の処方箋により使用すること

剤 形	錠剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品
規 格 ・ 含 量	1 錠中プラジカンテル 600mg
一 般 名	和 名：プラジカンテル (JAN) 洋 名：Praziquantel (JAN, INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製 造 販 売 承 認 年 月 日：2009 年 5 月 8 日 (販売名変更による) 薬 価 基 準 収 載 年 月 日：2009 年 9 月 25 日 (販売名変更による) 発 売 年 月 日：1989 年 1 月 19 日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製 造 販 売 元：バイエル薬品株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	バイエル薬品株式会社・くすり相談  0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日，弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 IF は 2017 年 5 月改訂（第 9 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名
 - (1) 和 名 (命名法) 2
 - (2) 洋 名 (命名法) 2
 - (3) ステム 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名 (命名法) 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
 - (1) 剤形の区別, 外観及び性状 4
 - (2) 製剤の物性 4
 - (3) 識別コード 4
 - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 4
2. 製剤の組成
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 4
 - (2) 添加物 4
 - (3) その他 4
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 4
5. 調製法及び溶解後の安定性 5
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 5
7. 溶出性 5
8. 生物学的試験法 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 5

10. 製剤中の有効成分の定量法 5
11. 力 価 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 5
14. その他 5

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 6
2. 用法及び用量 6
3. 臨床成績
 - (1) 臨床データパッケージ 6
 - (2) 臨床効果 6
 - (3) 臨床薬理試験 6
 - (4) 探索的試験 7
 - (5) 検証的試験 7
 - (6) 治療的使用 8

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 9
2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序 9
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 9
 - (3) 作用発現時間・持続時間 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度 12
 - (2) 最高血中濃度到達時間 12
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 12
 - (4) 中毒域 12
 - (5) 食事・併用薬の影響 13
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 13
2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) 解析方法 13
 - (2) 吸収速度定数 13
 - (3) バイオアベイラビリティ 13
 - (4) 消失速度定数 13
 - (5) クリアランス 13
 - (6) 分布容積 13
 - (7) 血漿蛋白結合率 13
3. 吸 収 13
4. 分 布
 - (1) 血液-脳関門通過性 13
 - (2) 血液-胎盤関門通過性 13
 - (3) 乳汁への移行性 14
 - (4) 髄液への移行性 14
 - (5) その他の組織への移行性 14

5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	15
(2) 排泄率	15
(3) 排泄速度	15
7. トランスポーターに関する情報	15
8. 透析等による除去率	15
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	16
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	17
(2) 併用注意とその理由	17
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	17
(2) 重大な副作用と初期症状	17
(3) その他の副作用	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	20

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」参照)	21
(2) 副次的薬理試験	21
(3) 安全性薬理試験	21
(4) その他の薬理試験	22
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	23
(2) 反復投与毒性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	23
(4) その他の特殊毒性	23

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	24
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	24
(3) 調剤時の留意点について	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	24
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	25
12. 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	25
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25

XI. 文献

1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	27

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28

XIII. 備考

その他の関連資料	29
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はドイツ・バイエル社及び E・メルク社が共同開発したプラジカンテルを主成分とする吸虫駆除剤である。本剤は、広い抗吸虫スペクトルを有し、成虫のみならずセルカリアにも有効で、催奇形性、抗原性、変異原性等の特殊毒性、蓄積性もみられないなどの特徴を有する。ドイツ・バイエル社は臨床試験の初期から WHO あるいは汚染地域各国の保健関係省庁と協力して開発を進め、25,000 例以上の症例を集積した。その結果、本剤はほとんどの吸虫症に対して 1~2 日間の経口投与で治療効果が得られることが示された。

日本では 1980 年に厚生省が設けた「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班」が本剤を住血吸虫症及び肝吸虫症の治療薬として取り上げて検討し、1~2 日の短期間投与で効果を示すこと、副作用は海外での報告の範囲を越えるものではないことが確認された。その後、バイエル薬品株式会社が開発を進め、日本では吸虫症の発症例数が極めて少ないこと、安全性、有効性、用法の面から適当な抗吸虫薬がないことから、希少疾病用医薬品としての指定を受け、1988 年 9 月に製造販売承認を得て 1989 年 1 月に発売した。

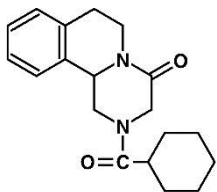
その後、医療事故防止対策に基づき、2009 年 5 月に販売名をビルトリシド錠からビルトリシド錠 600mg に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤の治療学的及び製剤学的特性は、その基礎的及び臨床的研究の結果から次のとおりである。

- 1) 肝吸虫、肺吸虫、横川吸虫等に対し幅広い抗吸虫スペクトルを有する (P. 9 ~P. 10 参照)。
- 2) 筋収縮作用により虫体を麻痺させ、あるいは外皮細胞膜の傷害を起こすことにより殺吸虫作用を示す (P. 9~P. 10 参照)。
- 3) 虫体のみならず、ミラシジウムやセルカリアにも奏効する (P. 9 参照)。
- 4) 単回投与後 1~2 時間で最大血中濃度に達し、24 時間後までに 90%以上が尿中に排泄される (P. 12~P. 15 参照)。
- 5) 臓器特異的な蓄積の可能性は極めて低い (P. 13 参照)。
- 6) 肝吸虫症、肺吸虫症、横川吸虫症に対し、1 日又は 2 日の短期間投与で治療効果を示す (P. 6~P. 8 参照)。
- 7) 主な副作用は嘔気、下痢、頭痛、腹痛等である (P. 17 参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ビルトリシド [®] 錠 600mg
(2) 洋名	Biltricide [®] 600mg
(3) 名称の由来	該当資料なし
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	プラジカンテル (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Praziquantel (INN)
(3) ステム	-antel : 駆虫薬 (未定義のグループ)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式 : C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ 分子量 : 312.41
5. 化学名 (命名法)	(±)-2-(Cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isoquinolin-4-one (IUPAC)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	なし
7. CAS 登録番号	55268-74-1

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～ほとんど白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

ブラジカンテル 1g を溶かすのに要する溶媒量

クロロホルム	1.8mL (溶けやすい)
エタノール	10.3mL (やや溶けやすい)
水	2,500mL (極めて溶けにくい)

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点,
凝固点

融点 : 136~140℃

(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

該当資料なし

2. 有効成分の

各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：錠剤

規 格	1 錠中, プラジカンテル 600mg 含有
色・剤形	白色～橙色を帯びた白色の長円形のフィルムコーティング錠 (割線あり)
外 形 (識別コード)	  
長径 (mm)	22.2
短径 (mm)	8.2
厚さ (mm)	6.4
重さ (mg)	912.0

(2) 製剤の物性

崩壊試験

崩壊試験法の白糖又はその他適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の試験を行うとき, これに適合する. ただし, 補助盤は用いない.

(3) 識別コード

上記 (1) の表の外形を参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中, プラジカンテル 600mg 含有

(2) 添加物

トウモロコシデンプン, 結晶セルロース, ポビドン, ラウリル硫酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール 4000, 酸化チタン

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の

分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の

各種条件下における安定性

1) 長期保存試験

保存容器	保存条件	試験時点	試験結果
ガラス製 気密容器	30°C・50%RH	0, 6, 12, 36, 60 ヶ月	36 ヶ月間変化は認められず安定であった. 60 ヶ月では 2 ロットで変色 (白色→淡赤褐色) がみられた以外, その他の試験項目に変化はみられなかった.
PTP (PVC)	30°C・50%RH	0, 6, 12, 36 ヶ月	36 ヶ月間変化は認められず安定であった.

2) 苛酷試験

	保存容器	保存条件	試験時点	試験結果
耐熱	ガラス製 気密容器	41℃	0, 6, 12 ヶ月	41℃ 12 ヶ月で外観変化（白色→赤褐色）が認められたが、その他の項目については変化は認められなかった。
		40℃, 50℃	0, 6 ヶ月	
耐熱	PTP (PVC)	40℃, 41℃	0, 6, 12 ヶ月	40℃・41℃ 6 ヶ月で外観変化（白色→赤褐色）、50℃・51℃ 6 ヶ月で外観変化（白色→赤褐色）が認められたが、その他の項目については変化は認められなかった。
		50℃, 51℃	0, 6 ヶ月	
耐湿	PTP (PVC)	31℃・80%RH 30℃・80%RH	0, 6 ヶ月	6 ヶ月間変化は認められず安定であった。
耐光	無色透明 ガラス製 気密容器	人工光線	0, 6, 12, 24 時間	いずれの試験項目においても変化は認められず安定であった。
		太陽光線	0, 1, 14, 28 日	

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格プラジカンテル 600mg 錠溶出試験による。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. カ 価

プラジカンテルとして表示

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肝吸虫症，肺吸虫症，横川吸虫症

効能・効果に関連する使用上の注意

住血吸虫症に対する本剤の有用性は外国においては確立されており，WHO では住血吸虫症の治療のエッセンシャル・ドラッグとされているが，国内における評価症例がないため，我国においては住血吸虫症に対する効能は承認されていない．[「その他の注意」の項参照]

2. 用法及び用量

肝吸虫症，肺吸虫症：

プラジカンテルとして，1回 20mg/kg を1日2回2日間経口投与する．

横川吸虫症：

プラジカンテルとして，1回 20mg/kg を1日1～2回1日経口投与する．

用法・用量に関連する使用上の注意

1回投与量 20mg/kg は，患者の体重に応じほぼ次の錠数になる．

体重(kg)	錠数	体重(kg)	錠数
20～26	3/4	57～63	2
27～33	1	64～70	2 1/4
34～41	1 1/4	71～78	2 1/2
42～48	1 1/2	79～86	2 3/4
49～56	1 3/4		

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{1,2)}

総計 107 例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである．

効能・効果	有効率
肝吸虫症 〔横川吸虫症の合併症 58 例の場合〕	87.6% (85/97) 〔94.8% (55/58)〕
肺吸虫症	6/ 6
横川吸虫症	4/ 4
合計	88.8% (95/107)

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験

慢性日本住血吸虫症患者 48 例を対象としてプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した．患者各 6 例に本剤 20mg/kg あるいはプラセボを単回あるいは1日2回経口投与したところ，本剤投与の患者に自覚的有害事象はみられなかった．残りの患者各 12 例に本剤 20mg/kg あるいはプラセボを1日3回経口投与したところ，本剤投与の患者 9 例に 13 件，プラセボ投与の患者 3 例に 6 件の自覚的有害事象が認められた．そのうち本剤投与の患者にのみ認められたものは頭痛 3 件，プラセボ投与の患者より比較的多く認められたものは眠気 3 件であったが，いずれも軽度かつ一過性であった．また，血液学的検査値変動も認められたが，いずれの変化も正常範囲内あるいは軽度なものであった．

*我国においては住血吸虫症に対する効能は承認されていない．

(4) 探索的試験

用量反応探索試験

1) 厚生省「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班」による試験

症例記録を入手できた日本人症例 59 例のうち、条虫症 5 例及び研究班が評価除外症例とした 12 例を除く 42 例を対象に本剤の有効性を評価した。評価症例は肝吸虫症 32 例、肺吸虫症 6 例、横川吸虫症 4 例であった。肝吸虫症患者には本剤 20mg/kg を 1 日 2 回 2 日間、肺吸虫症患者には 25mg/kg を 1 日 3 回 2 日間又は 1 日量 25～50mg/kg を 2～3 日間、横川吸虫症患者には 20～25mg/kg を 1 日 1～3 回 1 日投与した。研究班が評価した本剤の有効性を下表に示す。

診断名	評価例 (有効/例数)	有効率 (%)
肝吸虫症	32/32	(100%)
肺吸虫症	6/6	
横川吸虫症	4/4	
計	42/42	(100%)

2) 横川らによる集団検診

横川らが上記厚生省研究班から薬剤の提供を受け、秋田県で行った集団治療の 65 例を対象に本剤の有効性を評価した。本剤の投与量は体重 40～49kg の患者には 3,000mg、50～59kg の患者には 3,750mg、60～75kg の患者には 4,500mg とし、3 分割して 1 日で投与した。なお、1 回量の上限は 25mg/kg とした。本剤投与後 1, 2, 3 ヶ月に検便を行い一度も中卵を検出しなかったものを治癒と判定した。その結果を下表に示す。

診断名	評価例 (治癒/例数)	治癒率 (%)
肝吸虫症	53/65	81.5

なお、横川吸虫卵が混在寄生していた症例で検査が可能であった 58 例の治癒率は 3 ヶ月後に 94.8%であった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査により収集した 556 症例のうち、適応外疾患等の理由で除外した 237 例及び評価に不適と判断した 3 例を除く 316 例を対象に本剤の有効性を評価した。その結果を下表に示す。

診断名	治療効果			計	有効率 (%) (著効例+有効例/評価例)
	著効	有効	無効		
肝吸虫症	65	21	3	89	96.6
肺吸虫症	2	6	2	10	80.0
横川吸虫症	174	41	2	217	99.1

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

再審査申請のために使用成績調査、副作用自発報告、文献・学会等の情報収集を実施した。そのうち本剤の有効性を評価した使用成績調査の結果を上記 1) に記載した。

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

ピラジノイソキノリン系化合物

2. 薬理作用^{11~14, 25)}

(1) 作用部位・作用機序

本剤は速やかに吸虫体に取り込まれ、外皮膜リン脂質との相互作用により吸虫の膜構造を不安定化し、吸虫へのCa²⁺流入を促進する。吸虫体内に流入したCa²⁺は吸虫の筋収縮及び吸虫外皮の構造的損傷（空胞化等）を惹起し吸虫を致死させる（*in vitro*）。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗住血吸虫作用

*In vitro*において、肺から回収された7日齢の *Schistosomula*、肝臓から回収された14~35日齢の未成熟虫、腸間膜から回収された48日齢の成虫及び肝臓から回収された雄虫と抱合していない300日齢の雌虫のいずれに対しても、本剤は1 µg/mL以上の濃度で良好な抗吸虫作用を示した（下表）。

回収部位	吸虫の日齢	Praziquantel の濃度 (µg/mL)						
		100	10	1	0.3	0.1	0.03	0
肺	7	++	++	++	+	+	-	-
	14			++	+	-		
	21	++	++	++	+	+	-	-
腸間膜	35			++/+	+	+	-	-
	48♂	++	++	++	++/+	+/-	-	-
肝	48♀	++/+	++/+	++	+	+	-	-
	300♀	++	++	++	+	+	-	-

++：雌雄の虫体の運動が薬物処理72時間以内に完全に認められなくなった場合
+：虫体内に薬物処理7日以内に明らかな傷害が認められた場合
-：虫体内が、ほとんど傷害を受けず対照群と同期間生存した場合

各種住血吸虫のセルカリアを実験的に感染させたマウス、マストミス、ハムスター、サル、並びにヒヒを用い、本剤投与後の感染虫体数の減少率、虫体の肝臓移行率、卵期分類値の変化を指標として、本剤の抗住血吸虫作用を評価した。その結果、本剤は皮下投与及び筋肉内投与のいずれにおいても Manson 住血吸虫 (*S. mansoni*) をはじめ、日本住血吸虫 (*S. japonicum*)、ビルハルツ住血吸虫 (*S. haematobium*)、*S. intercalatum*、*S. mattheei* に有効であった。さらに、総投与量を1日以内に3回以上に分けて経口投与すると、総投与量相当量を単回経口投与した場合より抗吸虫作用が増大することを確認した。

また、1回の経口投与で虫体数を95%以上減少させるのに要する用量は、宿主動物のサイズが大きくなるにつれて減少した。すなわち、マウスでは685mg/kg、マストミスでは278mg/kg、ハムスターでは249mg/kg、霊長類では100mg/kg以下であった。しかし、これらの値を体表面積(m²)あたりのmg数に換算すると、動物種に関わらずほぼ同じ数値になった。この成績をもとに、ヒトにおいて住血吸虫を95%減少させる

本剤の用量は約 20mg/kg と推定した。

2) 抗肝吸虫作用

肝吸虫 (*C. sinensis*) を実験的に感染させたラット及びウサギを用い、本剤投与後の糞便中虫卵数と虫体回収率を指標として、本剤の抗肝吸虫作用を評価した。その結果、ラットでは 100mg/kg/日 5 日間経口投与で、ウサギでは 50mg/kg/日 5 日間あるいは 200mg/kg/日 2 日間経口投与で著明に糞便中虫卵数及び虫体回収率が減少した。

3) 抗肺吸虫作用

ウェステルマン肺吸虫 (*P. westermani*) を実験的に感染させたイヌに本剤 50mg/kg を 5 日間経口投与したときの糞便中虫卵数と虫体回収率は減少し、寄生虫学的治癒が認められた。

4) ¹⁴C-praziquantel の虫体内移行

*In vitro*において、マンソン住血吸虫に ¹⁴C-praziquantel を適用したところ、2 分後にその虫体内濃度は虫体外濃度と平衡に達し、40 分後には虫体外濃度の 2.5 倍に達した。吸虫類の一種である肝蛭 (*Fasciola hepatica*) では虫体内濃度が虫体外濃度と平衡に達するのに 10 分を要した。条虫類の縮小条虫 (*Hymenolepsis diminuta*) においても肝蛭と同程度であったが、猫条虫 (*Taenia taeniaeformis*) 及び線虫類の *Heterakis spumosa* では ¹⁴C-praziquantel の取り込みが著しく少なかった。

5) 虫体の筋収縮に及ぼす影響

日本住血吸虫及びマンソン住血吸虫の虫体に本剤 10^{-7} ~ 10^{-5} M を作用させたところ、マンソン住血吸虫の筋収縮は本剤 10^{-7} M の濃度から認められ、 10^{-6} M で最大に達した。日本住血吸虫においても本剤 10^{-6} M で最大収縮を認めた。この収縮機構について、本剤が虫体筋細胞の Ca^{2+} イオンの透過性を高めたことにより収縮過程が活性化したものと推測される。

6) 吸虫の形態に及ぼす影響

*In vitro*において、マンソン住血吸虫の雌雄抱合虫体に本剤 1~100µg/mL を 5~60 分間作用させ、その形態変化を透過型電子顕微鏡で観察したところ、虫体の外皮構造は著しく傷害され、多数の空胞化が認められた。

マウスにマンソン住血吸虫を実験的に感染させ、その 7 週間後に本剤 500mg/kg/日を 2 日間反復あるいは 50mg/kg を単回経口投与し、肝静脈から分離した虫体の形態変化を走査型電子顕微鏡で観察した。その結果、上述の *in vitro* 実験で認められた所見と同様、広範囲な空胞化と隆起が雄虫表面に認められた。

種々の実験的感染動物から分離した肝吸虫 (*Clonorchis sinensis*)、横川吸虫 (*Metagonimus yokogawai*)、タイ肝吸虫 (*Opisthorchis viverrini*)、ウェステルマン肺吸虫、並びに日本住血吸虫に *in vitro* で本剤 1~100µg/mL を 5~60 分間作用させ、それらの形態変化を走査型及び透過型電子顕微鏡で観察した。その結果、肝吸虫、タイ肝吸虫、並びに日本住血吸虫では本剤 1µg/mL 作用後 5 分以内に外皮の著しい空胞化が認められ、作用時間が長くなると損傷の程度も増大した。横川吸虫

では本剤の濃度に関係なく軽度の空胞化がみられ, 外皮表面が完全に破壊されることはなかった. ウェステルマン肺吸虫では本剤 100 μ g/mL を 60 分間作用させても空胞形成は非常にわずかであった.

(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¹⁵⁾・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

吸虫の感受性、吸虫の存在部位により異なる。

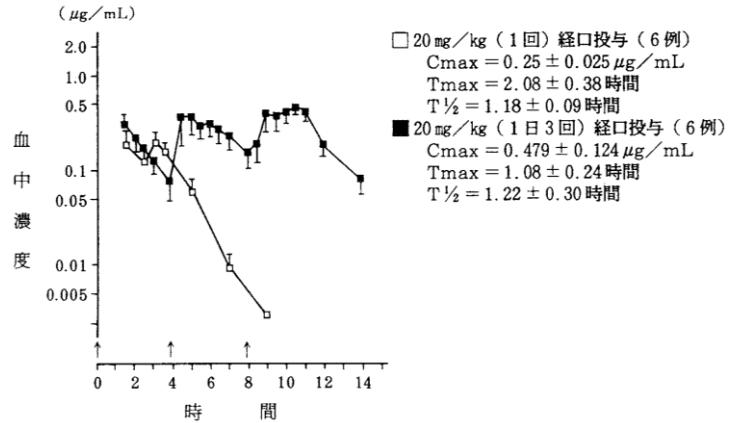
(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人に本剤 20mg/kg を単回経口投与したときの T_{max} は 2.08 ± 0.38 時間であった (参考：外国人)。

(3) 臨床試験で確認された
血中濃度

健康成人に 20mg/kg を 1 回又は 1 日 3 回経口投与した場合、血中濃度は図のとおりである。(参考：外国人)

測定法：ガスクロマトグラフ法



注：本剤の承認用量は 1 回 20mg/kg 1 日 1~2 回である。

健康成人に種々の用量の praziquantel を単回及び 1 日 3 回経口投与したときの未変化体の薬物速度論的パラメータを下表に示す (参考：外国人)。

測定法：ガスクロマトグラフ法

Praziquantel 投与量	n	C_{max} [ng/mL]	t_{max} [hr]	$t_{1/2}$ (2-8h) [hr]	AUC _(0-24h) [ng×hr×mL ⁻¹]
1×5mg/kg	6	48±13	2.75±0.34	1.7 ±0.14	167±51
1×10mg/kg	6	66±11	2.58±0.24	1.3 ±0.16	209±55
3×10mg/kg*	6	65±37	2.25±0.25	0.84 ±0.20 ^a	— ^b
1×20mg/kg	6	250±25	2.08±0.38	1.18 ±0.09	645±93
3×20mg/kg*	6	479±124	1.08±0.24	1.22 ±0.30 ^a	— ^b
3×25mg/kg*	6	344±84	2.25±0.28	1.30 ±0.36 ^a	— ^b
1×50mg/kg	8	1319±441	1.88±0.36	1.19 ±0.10	3931±1432

*：初回投与； a： $t_{1/2}$ (2-4hr)； b：算出せず

注：本剤の承認用量は 1 回 20 mg/kg 1 日 1~2 回である。

日本住血吸虫症患者 6 名に本剤 20mg/kg を単回経口投与した約 1 時間後の血清中 praziquantel 濃度は $0.284 \pm 0.238 \mu\text{g/mL}$ であった (測定法：ガスクロマトグラフ法)。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ ^{15, 21)}	
(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) バイオアベイラビリティ	<p>本剤 10mg/kg をラット、イヌ、サルに経口投与したときのバイオアベイラビリティは以下のとおり算出された。</p> <p>ラット：78.8% イヌ：91.2% サル：63.6%</p>
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	<p><i>In vivo</i> において本剤 2mg/kg をラットに静脈内投与した 5 分後（praziquantel 相当濃度：2.6µg/mL）の血清蛋白結合率は 76%であった。<i>In vitro</i> において、イヌ及びサルの血清蛋白に対する ¹⁴C-praziquantel の結合率は、1.0µg/mL 以下の濃度で 70~85%、10µg/mL 以上で 65~75%であった。</p>
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布 ^{16, 22)}	<p>ラットに ¹⁴C-praziquantel 10mg/kg を単回経口投与したとき、各組織への分布は約 0.5~2 時間で最高となった。放射能濃度は肝、腎、副腎、卵巣及び子宮で高かったが、その他の臓器では血中放射能濃度と同程度又はそれ以下であった。</p> <p>ラットに ¹⁴C-praziquantel 2mg/kg を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与あるいは 10mg/kg を 1 日 1 回 4 日間経口投与したとき、最終投与 24 時間後の組織中濃度は単回投与時と比較してほぼすべての臓器でわずかに高く、特に肝と腎ではその傾向が顕著であった。しかし、いずれの臓器においても上昇はわずかであり、未変化体及び代謝物の臓器特異的な蓄積の可能性は示されなかった。</p>
(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	<p>周産期ラットに ¹⁴C-praziquantel 2mg/kg 静脈内投与及び 10mg/kg を経口投与したときの胎仔及び子宮内放射能濃度は母体血液中の濃度より低かつ</p>

た。また、一連の試験で得られた各臓器中の ^{14}C -praziquantel 濃度より低く、本剤の胎盤通過性はわずかであった。子宮及び胎仔からの放射能の消失は他の臓器に比べやや緩徐であった。

(3) 乳汁への移行性

授乳中の健康女性に本剤 50mg/kg を経口投与したとき、血漿中及び乳汁中の未変化体濃度は投与 2 時間後に最高値に達し、それぞれ $1.36 \pm 1.13 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.44 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$ であった。乳汁中の濃度は測定したいずれの時点においても血漿中濃度の約 1/4~1/3 であった。なお、投与後 24 時間の乳汁中 praziquantel 累積量は $27.4 \pm 27.3 \mu\text{g}$ (投与量の約 0.0008%) であった。
(参考：外国人データ)

注：本剤の承認用量は 1 回 20mg/kg 日 1~2 回である。

(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

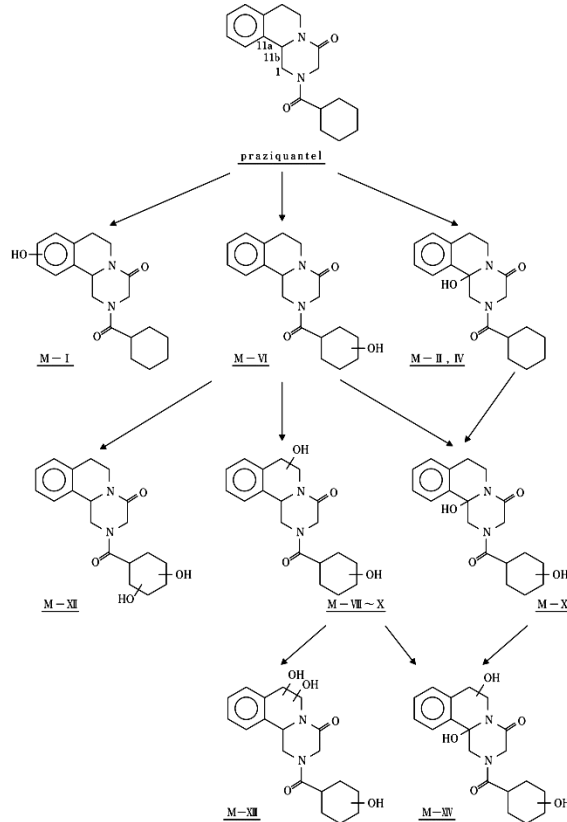
5. 代謝 ^{17,23)}

健康成人に ^{14}C -praziquantel 14mg/kg 及び 46mg/kg を単回経口投与したとき、血清中放射能濃度が最高になる時点 (投与 4 時間後) ですでに未変化体は認められず、血清中の主代謝物は praziquantel 一酸化体 (M-VI) で、40~50% を占めていた。なお、尿中の主代謝物は二水酸化体 (M-VII~M-XI) で 50~60% を占め、M-VI は 10% であった (参考：外国人データ)。

注：本剤の承認用量は 1 回 20 mg/kg 日 1~2 回である。

(1) 代謝部位及び代謝経路

主な代謝部位：肝臓



注) M-VIIは二水酸化体であり、M-XIの異性体あるいは1位とD環に水酸基を有すると推定されるが、単離過程で容易に脱水するため構造決定できていない。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	本剤は主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) によって代謝される。																													
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	健康成人に ¹⁴ C-praziquantel 14mg/kg 及び 46mg/kg を単回経口投与したとき、血清中放射能及び未変化体の半減期はそれぞれ 4～7 時間及び 1～2 時間であり、血清中未変化体濃度は放射能濃度に比べ極めて低く、肝臓での初回通過効果が示唆された。(参考：外国人データ) 注：本剤の承認用量は 1 回 20 mg/kg1 日 1～2 回である。																													
(4) 代謝物の活性の有無及び 比率	該当資料なし																													
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	該当資料なし																													
6. 排泄 ^{18, 23)}																														
(1) 排泄部位及び経路	主な排泄部位：尿中																													
(2) 排泄率	健康成人に ¹⁴ C-praziquantel 14mg/kg 及び 46mg/kg を単回経口投与したときの尿中排泄率を下表に示す。投与 96 時間後までの尿中累積排泄率は約 80～84% であり、投与 24 時間後までに 90% 以上が排泄された。(参考：外国人データ)																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Time</th> <th colspan="2">尿中排泄率 (% of dose) (mean±S. D.)</th> </tr> <tr> <th>46mg/kg (n=7)</th> <th>14mg/kg (n=4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-3</td> <td>11.9±5.1</td> <td>26.3±17</td> </tr> <tr> <td>3-6</td> <td>22.1±5.2</td> <td>23.7±6.5</td> </tr> <tr> <td>6-12</td> <td>23.3±2.6</td> <td>19.0±10</td> </tr> <tr> <td>12-24</td> <td>14.2±5.8</td> <td>11.5±5.0</td> </tr> <tr> <td>24-48</td> <td>7.5±3.1</td> <td>3.1±1.5</td> </tr> <tr> <td>48-72</td> <td>0.9±0.3</td> <td>0.45±0.2</td> </tr> <tr> <td>72-96</td> <td>0.3±0.2</td> <td>0.15±0.1</td> </tr> <tr> <td>0-96</td> <td>80.2±6</td> <td>84.2±3</td> </tr> </tbody> </table>	Time	尿中排泄率 (% of dose) (mean±S. D.)		46mg/kg (n=7)	14mg/kg (n=4)	0-3	11.9±5.1	26.3±17	3-6	22.1±5.2	23.7±6.5	6-12	23.3±2.6	19.0±10	12-24	14.2±5.8	11.5±5.0	24-48	7.5±3.1	3.1±1.5	48-72	0.9±0.3	0.45±0.2	72-96	0.3±0.2	0.15±0.1	0-96	80.2±6	84.2±3
Time	尿中排泄率 (% of dose) (mean±S. D.)																													
	46mg/kg (n=7)	14mg/kg (n=4)																												
0-3	11.9±5.1	26.3±17																												
3-6	22.1±5.2	23.7±6.5																												
6-12	23.3±2.6	19.0±10																												
12-24	14.2±5.8	11.5±5.0																												
24-48	7.5±3.1	3.1±1.5																												
48-72	0.9±0.3	0.45±0.2																												
72-96	0.3±0.2	0.15±0.1																												
0-96	80.2±6	84.2±3																												
	注：本剤の承認用量は 1 回 20 mg/kg1 日 1～2 回である。																													
(3) 排泄速度	該当資料なし																													
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし																													
8. 透析等による除去率	腹膜透析：該当資料なし 血液透析：該当資料なし 直接血液灌流：該当資料なし																													

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

(原則禁忌を含む)^{3~5)}

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 有鉤囊虫（条虫）症患者 [寄生部位によっては、死滅虫体により回復困難な病変（失語症、片麻痺、脳梗塞等の中枢神経障害、眼障害等）を引き起こすことがある.]
- (3) リファンピシンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する

使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること.

4. 用法及び用量に関連する

使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること.

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害のある患者 [本剤の排泄が遅延する可能性がある. (「薬物動態」の項参照)]
- (2) 肝機能障害のある患者 [本剤の代謝が低下し、血中濃度が高くなる可能性がある. (「薬物動態」の項参照)]
- (3) 不整脈のある患者 [不整脈を助長することがある.]

6. 重要な基本的注意と

その理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は1錠に3本の割線があり、プラジカンテル150mgを含有する4個の錠片に分割することができ、投与量を患者の体重に応じて調整することができるので、できるだけ正確な用量を投与すること.
- (2) 高用量投与 (50mg/kg) で、用量の増加率以上に血中濃度が増加したとの報告があるので、用法・用量を厳守すること.
- (3) 1日2回投与の場合、昼食後及び夕食後に投与することが望ましい. 投与間隔は少なくとも4時間以上とすること.
- (4) 眠気があらわれることがあるので、自動車の運転、機械の操作等危険を伴う作業に注意させること.

7. 相互作用 ^{6~10)}

(1) 併用禁忌とその理由

相互作用

本剤は主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) によって代謝される。

1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファジン等	本剤の血中濃度が約100%低下することが報告されている。	リファンピシンにより代謝酵素 (CYP3A4) が誘導され, 本剤の代謝が促進されるためと考えられている。

(2) 併用注意とその理由

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
デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下することが報告されている。	これらの薬剤が代謝酵素 (CYP3A4) を誘導し, 本剤のクリアランスを上昇させるためと考えられている。
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	クロロキン (国内未発売) との併用により, 本剤の血中濃度が低下することが報告されている。クロロキンと類似の構造を有するヒドロキシクロロキン硫酸塩との併用においても同様に本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	発現機序の詳細は不明である。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。	これらの薬剤が代謝酵素 (CYP3A4) を阻害し, 本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。
イトラコナゾール	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 ケトコナゾール (経口剤: 国内未発売) との併用により, 本剤の血中濃度が上昇することが報告されている ²⁴⁾ 。	

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び使用成績調査での調査症例 699 例中 129 例 (18.45%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ, 主な副作用は嘔気 20 件 (2.86%), 下痢 17 件 (2.43%), 頭痛 15 件 (2.15%), 腹痛 14 件 (2.00%) 等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症	発疹		アレルギー反応（多発性漿膜炎等）、瘙癢
肝 臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, LDH 上昇, Al-P 上昇, 血清ビリルビン上昇		
血 液	赤血球減少, 血小板減少, 好酸球増多, 白血球増加		
消化器	嘔気・嘔吐, 腹痛, 食欲不振, 下痢		
精 神 神経系	頭痛・頭重感, 眠気, めまい	脳波の徐波増加	痙攣, 眩暈
その他	倦怠感, 発熱		無力症（脱力感）, 筋肉痛, 不整脈

※自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一覧

副作用の発現頻度及び症状

	承認時	使用成績調査	合計
調査症例	143 例	556 例	699 例
副作用発現症例数	70 例	59 例	129 例
副作用発現件数	138 件	99 件	237 例
副作用発現症例率	48.95%	10.61%	18.45%

使用成績調査の期間：1988年9月20日～1998年9月19日

副作用の種類別発現症例（件数）率（%）

副作用の種類	承認時	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	5 (3.50)	4 (0.72)	9 (1.29)
尋常性ざ瘡		1 (0.18)	1 (0.14)
蕁麻疹	1 (0.70)		1 (0.14)
そう痒（症）		1 (0.18)	1 (0.14)
発疹	4 (2.80)	2 (0.36)	6 (0.86)
中枢・末梢神経系障害	21 (14.69)	4 (0.72)	25 (3.58)
神経痛	1 (0.70)		1 (0.14)
頭痛	15 (10.49)		15 (2.15)
頭重（感）	3 (2.10)	1 (0.18)	4 (0.57)
めまい	3 (2.10)	3 (0.54)	6 (0.86)
精神障害	7 (4.90)		7 (1.00)
眠気	5 (3.50)		5 (0.72)
もの忘れ	1 (0.70)		1 (0.14)
不眠（症）	1 (0.70)		1 (0.14)
消化管障害	28 (19.58)	36 (6.47)	64 (9.16)
嘔気	11 (7.69)	9 (1.62)	20 (2.86)
悪心		2 (0.36)	2 (0.29)
嘔吐	1 (0.70)	5 (0.90)	6 (0.86)
ゲップ		1 (0.18)	1 (0.14)
下痢	5 (3.50)	12 (2.16)	17 (2.43)
胸やけ		1 (0.18)	1 (0.14)
食欲不振	6 (4.20)	3 (0.54)	9 (1.29)
流涎	1 (0.70)		1 (0.14)
腹痛	4 (2.80)	9 (1.62)	13 (1.86)
胃不快感	1 (0.70)	1 (0.18)	2 (0.29)
上腹部痛	2 (1.40)	1 (0.18)	3 (0.43)
腹部不快感		1 (0.18)	1 (0.14)
心窩部痛（心窩部の疼痛）		1 (0.18)	1 (0.14)
便秘	2 (1.40)	1 (0.18)	3 (0.43)
腹部膨満感	2 (1.40)		2 (0.29)
便意		1 (0.18)	1 (0.14)

副作用の種類	承認時	使用成績調査	合計
肝臓・胆管系障害	21 (14.69)	14 (2.52)	35 (5.01)
A1-P 上昇	3 (2.10)	1 (0.18)	4 (0.57)
LDH 上昇	2 (1.40)	2 (0.36)	4 (0.57)
AST (GOT) 上昇	5 (3.50)	6 (1.08)	11 (1.57)
ALT (GPT) 上昇	4 (2.80)	9 (1.62)	13 (1.86)
チモール混濁反応異常	1 (0.70)	2 (0.36)	3 (0.43)
ビリルビン値上昇	3 (2.10)	1 (0.18)	4 (0.57)
硫酸亜鉛混濁反応異常	1 (0.70)	1 (0.18)	2 (0.29)
γ-GTP 上昇	6 (4.20)	3 (0.54)	9 (1.29)
代謝・栄養障害	1 (0.70)		1 (0.14)
CPK 上昇	1 (0.70)		1 (0.14)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		1 (0.18)	1 (0.14)
心膜滲出液		1 (0.18)	1 (0.14)
血管 (心臓外) 障害		1 (0.18)	1 (0.14)
顔面発赤		1 (0.18)	1 (0.14)
呼吸器系障害	1 (0.70)	1 (0.18)	2 (0.29)
咽頭発赤		1 (0.18)	1 (0.14)
息切れ	1 (0.70)		1 (0.14)
赤血球障害	5 (3.50)		5 (0.72)
赤血球減少	5 (3.50)		5 (0.72)
ヘマトクリット値減少	1 (0.70)		1 (0.14)
ヘモグロビン減少	2 (1.40)		2 (0.29)
白血球・網内系障害	10 (6.99)	5 (0.90)	15 (2.15)
好酸球増多 (症)	4 (2.80)	1 (0.18)	5 (0.72)
単球増多 (症)		2 (0.36)	2 (0.29)
白血球減少 (症)	1 (0.70)	1 (0.18)	2 (0.29)
白血球増多 (症)	3 (2.10)	1 (0.18)	4 (0.57)
好中球増多	1 (0.70)		1 (0.14)
リンパ球減少	1 (0.70)		1 (0.14)
血小板・出血凝血障害	4 (2.80)		4 (0.57)
血小板減少	4 (2.80)		4 (0.57)
泌尿器系障害	1 (0.70)	1 (0.18)	2 (0.29)
BUN 上昇	1 (0.70)	1 (0.18)	2 (0.29)
一般的全身障害	18 (12.59)	7 (1.26)	25 (3.58)
赤血球沈降速度亢進	3 (2.10)		3 (0.43)
顔面浮腫		1 (0.18)	1 (0.14)
胸部不快感		2 (0.36)	2 (0.29)
体重増加		1 (0.18)	1 (0.14)
背 (部) 痛		1 (0.18)	1 (0.14)
腰痛	2 (1.40)		2 (0.29)
発熱	1 (0.70)	1 (0.18)	2 (0.29)
倦怠 (感)	12 (8.39)	2 (0.36)	14 (2.00)
ほてり	1 (0.70)		1 (0.14)

(再審査時評価資料)

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度
及び手術の有無等背景別の
副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する
注意及び試験法

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	妊婦，産婦，授乳婦への使用 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない.] 2) 授乳中の婦人には投与当日及びその後 72 時間は授乳を中止させること。 [ヒト母乳中へ移行することがある.]
11. 小児等への投与	該当資料なし
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	該当しない
14. 適用上の注意	該当しない
15. その他の注意 ^{26~29)}	成虫の住血吸虫と比較し，幼虫の住血吸虫は本剤に対する感受性が低いとの報告があり，幼虫ステージでは，十分な効果が得られないことがある（最新の寄生虫薬物治療の手引き等を参照すること）。また本剤の投与により，住血吸虫の抗原に対する炎症性の免疫応答と思われる重篤な事象（呼吸不全，脳症，脳血管炎等）があらわれるとの報告がある。
16. その他	特になし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量 (投与経路)	試験成績
中 枢 神 経 系	自発運動に対する作用		マウス	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで自発運動抑制作用なし。
	探索行動に対する作用		マウス	(p. o.)	高用量で探索行動抑制作用が認められた。 ED ₅₀ =884mg/kg
	鎮静及び筋弛緩作用	平衡能 懸垂能	マウス	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで作用なし。
	抗痙攣作用	電撃ショック ペンテトラゾールショック	マウス	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで作用なし。
	カタレプシー作用		マウス	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで作用なし。
	麻酔増強作用	ヘキソバルビタール麻酔	マウス	10, 30, 100mg/kg (p. o.)	100mg/kg まで作用なし。
	麻酔作用		マウス	40, 63, 71, 80, 90, 100, 125, 160, 250mg/kg (i. v.)	90mg/kg 以上で麻酔深度Ⅳ度に相当する行動の変化が認められた。LD ₅₀ =141mg/kg
			ウサギ	10, 25, 40, 63mg/kg (i. v.)	25mg/kg 以上で麻酔深度Ⅲ度に以上に相当する行動の変化が認められた。
	脳波に及ぼす影響		ウサギ	250, 1000mg/kg (p. o.) 250, 500mg/kg (i. p.) 25, 40, 63mg/kg (i. v.)	1000mg/kg まで影響なし。 500mg/kg まで影響なし。 25mg/kg 以上で投薬直後、短い痙攣相に続く部分的な徐波化、同期化が認められたが、鎮静状態や麻酔状態を示唆する脳波特性は見られなかった。
	舌下顎反射に対する作用		麻酔ネコ	1, 5, 10, 20, 40, 63, 100mg/kg (i. v.)	5mg/kg 以上で有意な抑制作用が認められた。
	屈筋反射に対する作用		麻酔ネコ	5, 10, 20, 40, 63mg/kg (i. v.)	63mg/kg まで作用なし。
	膝蓋腱反射に対する作用		麻酔ネコ	5, 10, 20, 40, 100mg/kg (i. v.)	100mg/kg まで作用なし。
	神経筋伝達に対する作用	脛骨神経－前脛骨筋	麻酔ネコ	1, 5, 10, 20, 40, 63, 100mg/kg (i. v.)	100mg/kg まで作用なし。

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量 (投与経路)	試験成績
自律神経および平滑筋	散瞳作用	瞳孔径	マウス	250mg/kg (p.o.)	作用なし.
	摘出大動脈条片に対する作用	Magnus 法	ウサギ	$3.2 \times 10^{-8} \sim 3.2 \times 10^{-5} M$ (<i>in vitro</i>)	KCl, noradrenaline 収縮軽度抑制： $3.2 \times 10^{-5} M$
	摘出回腸に対する作用	Magnus 法	モルモット	$5 \times 10^{-6} \sim 10^{-4} M$ (<i>in vitro</i>)	Acetylcholine, histamine, BaCl ₂ 収縮抑制： $\geq 9.6 \times 10^{-7} M$ (濃度非依存的) 軽度収縮： $10^{-4} M$
循環器系	摘出心房に対する作用	Magnus 法	ラット	$10^{-6} \sim 5 \times 10^{-4} M$ (<i>in vitro</i>)	陽性変力作用*： $\geq 5 \times 10^{-6} M$. 不整脈・不全収縮： $5 \times 10^{-4} M$ *収縮力, 収縮・弛緩速度の増加
			モルモット	$\sim 3.2 \times 10^{-5} M$ (<i>in vitro</i>)	変力及び変時作用なし
	収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数, 平均動脈圧, 脈圧に対する作用		イヌ	10, 31.5, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg で血圧の過性の低下と心拍数の増加が認められた.
血液凝固線溶系	血小板凝集に対する作用	コラーゲン誘発	ラット	10, 30, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg まで作用なし.
	血液凝固時間に対する作用	トロンビン時間, トロンボプラスチン時間	ラット	10, 30, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg まで作用なし.
	トロンボエラストグラム		ラット	10, 30, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg まで作用なし.
その他の	血糖値に対する作用		絶食ラット	10, 30, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg まで作用なし.
	血清トリグリセリド値に対する作用		絶食ラット	10, 30, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg まで作用なし.
	耐糖能に対する作用	グルコース負荷	絶食ラット	10, 30, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg まで作用なし.
	腎機能に対する作用	尿量 Na ⁺ , K ⁺ 排泄	ラット	10, 31.5, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg まで尿量, Na ⁺ , K ⁺ 排泄に対する作用なし.
	血液学的パラメーター (ヘモグロビン値, ヘマトクリット値, フィブリノーゲン量, 血小板数, 赤血球沈降速度) に対する作用		ラット	10, 30, 100mg/kg (p.o.)	100mg/kg まで作用なし.
	血球 (赤血球, 白血球, 血小板) 膜に対する作用		ヒト	$10^{-6} \sim 10^{-4} M$ (<i>in vitro</i>)	$10^{-4} M$ まで作用なし.

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験^{19, 20)}

(1) 単回投与毒性試験

		[LD ₅₀ (mg/kg)]			
投与経路	動物	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
経口		5,560	4,730	5,720	5,390
腹腔内		390	376	600	586
筋肉内		>2,000	>2,000	>2,000	>2,000
皮下		>2,000	>2,000	>2,000	>2,000

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラットに 30, 100, 300, 1,000mg/kg/日を 4 週間, イヌに 20, 60, 180mg/kg/日を 13 週間経口投与した実験では, 最大無影響量はそれぞれ 100mg/kg/日, 60mg/kg/日である。ラットの 300mg/kg/日以上で甲状腺, 肝臓重量の増加及び脾臓重量の減少, 1,000mg/kg/日で心臓, 腎臓, 副腎重量の増加が認められている。イヌの 180mg/kg/日で摂餌量及び体重の減少, 肝臓重量の増加が認められている。

2) 慢性毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの器官形成期に 30, 100, 300mg/kg/日, ウサギの器官形成期に 100, 300mg/kg/日を経口投与した実験では, ウサギの母獣で摂餌量及び体重の減少がみられる以外, 胎仔毒性, 催奇形性作用は認められていない。また, 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット), 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) では 300mg/kg/日までの投与量で特に異常は認められていない。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

サルモネラを用いた復帰突然変異試験, 宿主としてマウスを用いた宿主経由復帰突然変異試験, *in vitro* 試験としてマウスによる小核試験・優性致死試験及びチャイニーズ・ハムスターによる精原細胞染色体試験によって検討した結果, いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

2) 抗原性

モルモット及びヒトによるアレルギー誘発試験によって検討した結果, いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

3) 依存性

該当資料なし

4) がん原性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	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
2. 有効期間又は使用期限	使用期限 5年
3. 貯法・保存条件	室温, 気密容器に保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	くすりのしおり: 有り
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	本剤は希少疾病用医薬品である.
6. 包装	錠 剤 600mg パラ包装 6錠
7. 容器の材質	キャップ: PP (ポリプロピレン) 瓶: ガラス
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬: なし 同 効 薬: なし
9. 国際誕生年月日	1980年5月1日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日: 2009年5月8日 (販売名変更に伴う再承認) 旧販売名「ビルトリシド錠」として1988年9月20日に承認 承認番号: 22100AMX00735000 旧販売名「ビルトリシド錠」として (63AM 輪) 第0152号

11. 薬価基準収載年月日
2009年9月25日
(旧販売名)「ビルトリシド錠」として1988年11月16日
(2010年6月30日経過措置期間終了)
12. 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
13. 再審査結果, 再評価結果
公表年月日及びその内容
再審査申請 1998年12月18日, 再審査結果通知 2000年3月8日
再審査結果: 効能・効果, 用法・用量等いずれの承認内容も変更の必要はなし
14. 再審査期間
10年: 1988年9月20日~1998年9月19日 (希少疾病用医薬品)
15. 投薬期間制限医薬品に
関する情報
本剤は厚生労働省告示第99号 (平成14年3月18日付) による「投与期間
に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
16. 各種コード
- | 販売名 | HOT (9桁)
番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト
電算コード |
|---------------|----------------|-----------------------|---------------|
| ビルトリシド錠 600mg | 111681601 | 6429006F1039 | 621168101 |
17. 保険給付上の注意
該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 田辺清勝 他：基礎と臨床 20(16), 8309-8315(1986) B060572
- 2) 横川宗雄 他：寄生虫学雑誌 35(3), 165-170(1986) B060573
- 3) 遠藤一博 他：臨床神経学 35(4), 408-413(1995) B060587
- 4) Woo E et al. : Trop. Gerogr. Med. 46, 143(1988) B060588
- 5) Marback RL et al. : Rev. Bras. Oftalmal. 47(1), 5
(1988) B060589
- 6) Vazquez ML et al. : Neurology 37(9), 1561-1562(1987) B060590
- 7) Gonzalez-esquivel DF et al. : Pharmacol. commun.
4(4), 301-305(1994) B060591
- 8) Bittencort PRM et al. : Neurology 42, 492-496(1992) B060592
- 9) Jung H et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 41(6),
1256-1259(1997) B060594
- 10) Dachman WD et al. : J. Infect. Dis. 169(March),
689-691(1994) B060593
- 11) Mehlhorn H et al. : Arzneimittel-Forsch. 33(I), Nr. 1,
91-98(1983) B060574
- 12) Andrews P : Arzneimittel-Forsch. 31(I), Nr. 3, 538-541
(1981) B060575
- 13) Mehlhorn H et al. : Arzneimittel-Forsch. 31(I), Nr. 3,
544-554(1981) B060576
- 14) Webbe G et al. : Z. Parasitenk. 52, 169-177(1977) B060577
- 15) Leopold G et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 14,
281-291(1978) B060578
- 16) Pütter J et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.
4, 193-198(1979) B060579
- 17) Bühring UK et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.
3, 179-190(1978) B060580
- 18) Patzschke K et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.
3, 149-156(1979) B060581
- 19) Obermeier J et al. : Arch. Toxicol. 38, 149-161(1977) B060582
- 20) Macheimer L et al. : Arch. Toxicol. 39, 187-197(1978) B060583
- 21) Steiner K et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.
2, 85-95(1976) B060584
- 22) Steiner K et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.
2, 97-106(1976) B060585
- 23) Diekmann HW et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.
2, 107-112(1976) B060586
- 24) Ridditid W et al. : J. Clin. Pharm. Ther. 32(6),
585-593(2007) B113978
- 25) Andrews P et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理]
(1978) B066581
- 26) Grandière-Pérez L et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 74,
814-818(2006) B102637
- 27) Azher M et al. : Chest 98, 241-243(1990) B102638
- 28) Houdon L et al. : J. Travel Med. 17, 274-277(2010) B102639

29) Jauréguiberry S et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 76,
964-966(2007)

B102640

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤はドイツ、アメリカ合衆国、フランス、カナダ等世界 29 カ国で販売されている (2018 年 4 月現在)。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

肝吸虫症、肺吸虫症、横川吸虫症

用法及び用量

肝吸虫症、肺吸虫症：プラジカンテルとして、1 回 20mg/kg を 1 日 2 回 2 日間経口投与する。

横川吸虫症：プラジカンテルとして、1 回 20mg/kg を 1 日 1～2 回 1 日経口投与する。

外国における発売状況 (2019 年 3 月現在)

国名	アメリカ合衆国
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
販売名	BILTRICIDE®
剤形・規格	錠剤
承認年	1982 年
効能又は効果	すべての住血吸虫 (例: <i>Schistosoma mekongi</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. mansoni</i> , <i>S. haematobium</i>) による感染症, 肝吸虫 (例: <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i>) による感染症
用法及び用量	下記の感染症治療に対して次の用量が推奨される。 ・住血吸虫症：20mg/kg×3 回の 1 日投与 ・肝吸虫症及びタイ肝吸虫症： 25mg/kg×3 回の 1 日投与 服用間隔は 4 時間以上、6 時間以下とすること。

国名	カナダ
会社名	Bayer Inc.
販売名	BILTRICIDE®
剤形・規格	錠剤
承認年	1997 年
効能又は効果	住血吸虫 (<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. mansoni</i> , <i>S. mekongi</i>) による感染症, 肝吸虫 (例: <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i>) による感染症
用法及び用量	下記の感染症治療に対して次の用量が推奨される。 ・住血吸虫症：20mg/kg×3 回の 1 日投与 ・肝吸虫症及びタイ肝吸虫症： 25mg/kg×3 回の 1 日投与 服用間隔は 4 時間以上、6 時間以下とすること。

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XIII. 備 考

その他の関連資料

特になし



Bayer

資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://byl.bayer.co.jp/>

PP-BILT-JP-0004-28-03

資料記号

BIL-19-9001