

貯 法：錠は室温保存，細粒は気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること
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）

	錠250mg	細粒99.5%
承認番号	21600AMZ00011000	21600AMZ00012000
薬価収載	2011年3月	2011年3月
販売開始	2011年4月	2011年4月

再評価結果 1975年6月

抗てんかん剤

プリミドン錠250mg「日医工」
プリミドン細粒99.5%「日医工」
PRIMIDONE
プリミドン製剤

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分またはバルピツール酸系化合物に対し過敏症の患者
2. 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し，症状が悪化するおそれがある。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (2) 虚弱者，呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
 - (3) 頭部外傷後遺症または進行した動脈硬化症のある患者〔本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。〕
 - (4) 心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕
 - (5) 肝障害，腎障害のある患者〔これらの症状の悪化，また，血中濃度上昇のおそれがある。〕
 - (6) 薬物過敏症の患者
 - (7) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，てんかん重積状態があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。
なお，高齢者，虚弱者の場合は特に注意すること。
 - (2) 眼振，構音障害，運動失調，眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので，このような症状があらわれた場合には，至適有効量まで徐々に減量すること。
 - (3) 連用中は定期的に肝・腎機能，血液検査を行うことが望ましい。
 - (4) 眠気，注意力・集中度・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

【組成・性状】

販売名	プリミドン錠 250mg「日医工」	プリミドン細粒 99.5%「日医工」
剤形・色調	白色の割線入り素錠	白色の細粒剤
有効成分の名称	プリミドン	
含量	1錠中 250mg	1g中 995mg
添加物	カルメロースカルシウム，ポビドン，ゼラチン，ステアリン酸マグネシウム，ステアリン酸	ヒドロキシプロピルセルロース
* 外形	表面	 質量：0.28g
	裏面	 直径：9.5mm
	側面	 厚さ：4.6mm
* 本体コード	n525	
包装コード	@525	

【効能・効果】

てんかんのけいれん発作
強直間代発作（全般けいれん発作，大発作）
焦点発作（ジャクソン型発作を含む）
精神運動発作
小型（運動）発作〔ミオクローニー発作，失立（無動）発作，点頭てんかん（幼児けい縮発作，BNSけいれん等）〕

【用法・用量】

プリミドンとして，通常成人は治療初期3日間は1日0.25gを就寝前に経口投与する。以後3日間毎に0.25gずつ増量して，症状によっては発作の消長を考慮して，1日量1.5gまで漸増し，2～3回に分割経口投与する。なお，必要によっては1日量2.0gまで増量することができる。
小児に対しては，治療初期3日間は1日0.125gを就寝前に経口投与する。以後3～4日間毎に0.125gずつ増量して，次の標準投与量まで漸増し2～3回に分割経口投与する。
2歳まで 0.25～0.50g
3～5歳まで 0.50～0.75g
6～15歳まで 0.75～1.00g
症状によっては発作の消長を考慮して，さらに増量してもよい。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン	相互に血中濃度が低下することがある。	本剤またはカルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用により，代謝が促進される。
ラモトリギン	ラモトリギンの血中濃度が低下することがある。	本剤がラモトリギンのグルクロン酸抱合を促進する。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により，ドキシサイクリンの代謝が促進される。
メチルフェニデート	本剤の作用が増強されることがあるので，このような場合には，減量するなど慎重に投与すること。	メチルフェニデートにより本剤の肝代謝が抑制されると考えられている。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルピツール酸誘導体等 三環系抗うつ剤 抗ヒスタミン剤 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので，このような場合には，減量するなど慎重に投与すること。	本剤とこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤	相互に作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。	機序は不明である。
チアジド系降圧利尿剤	起立性低血圧が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与すること。	機序は不明であるが、高用量のフェノバルビタールは血圧を低下させると考えられている。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔副作用〕(3)の項参照	本剤によるビタミンD分解促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノインミンへの代謝が促進されると考えられている。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 再生不良性貧血

再生不良性貧血があらわれることがあるので、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**3) 依存性

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑うつ状態等の離脱症状があらわれることが報告されている。

** (2) 類薬による重大な副作用

中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、剥脱性皮膚炎

フェノバルビタールで、これらの症状があらわれることが報告されている。

(3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液 ^{注2)}	巨赤芽球性貧血、白血球減少、血小板減少
肝臓	肝機能検査値の異常
腎臓 ^{注3)}	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、眩暈、頭痛、けん怠感、錯乱、妄想、情動変化、神経過敏、酩酊状態、記憶障害、構音障害、性格変化、運動失調
循環器	心悸亢進
眼 ^{注4)}	複視、眼振
消化器	悪心・嘔吐
骨・歯 ^{注5)}	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
その他	甲状腺機能検査値（血清T4値等）の異常、ヘマトポルフィリン尿 ^{注3)} 、流涎

注1) このような場合には、投与を中止すること。

注2) このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

注3) 連用により、これらの症状があらわれることがある。

注4) これらの症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。

注5) 連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリホスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量またはビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、呼吸抑制を起すことがある。〕〔重要な基本的注意〕(1)の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻度を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕

(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤（特にフェニトイン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕

(3) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起すことがある。

(4) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。

(5) 母乳中に移行し、乳児に過度の眠気を起すおそれがある。

(6) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

7. 過量投与

症状

嗜眠、構音障害、眼振、眼筋麻痺、運動失調、深部腱反射消失、意識消失、呼吸抑制、昏睡、結晶尿等があらわれることがある。

処置

特異的な解毒剤は知られていないので、胃洗浄、活性炭や下剤を投与し、尿のアルカリ化、強制利尿により薬物の排泄を促進させる。また、呼吸管理を行うなどの適切な処置を行う。重症の場合は血液透析を考慮する。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

(1) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。

(2) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】

1. 血清中濃度¹⁾

（健康成人3例、空腹時600mg 1回投与）

測定対象	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	t1/2 (h)
プリミドン	12±0	8.99±1.18	19.4±2.2
フェノバルビタール	52±11	0.30±0.05	125±20
フェニルエチルマロンアミド	36±0	0.35±0.06	26.5±1.0

平均値±標準誤差

2. 血漿蛋白結合率²⁾

約20%

3. 主な代謝産物および代謝経路^{3,4)}

(1) 主な代謝産物

フェノバルビタール（活性あり）

フェニルエチルマロンアミド（活性あり）

(2) 代謝経路

主として肝臓で一部が酸化を受けてフェノバルビタールとフェニルエチルマロンアミドになる。

4. 排泄経路および排泄率⁵⁾ (参考)

(1) 排泄経路

主として尿中

(2) 排泄率

投与後81時間における尿中排泄率はプリミドンとして20%、フェノバルビタールとして4%、フェニルエチルマロンアミドとして48%であった。(ウサギ、400mg/kg 1回投与)

5. 有効血中濃度

てんかんの重症度や症例によって違いはあるが、一般にプリミドンは3~12 μ g/mL⁶⁾が、フェノバルビタールは10~30 μ g/mL⁷⁾が目安として示されている。

【薬効薬理】

プリミドンはフェノバルビタールに類似した抗けいれん作用を示す。マウスおよびラットを用いた実験で、最大電撃けいれんの抑制、電撃けいれん閾値の上昇、ペンテトラゾールけいれんの抑制等の抗けいれん作用を示す^{8,9)}が、最大電撃けいれん抑制作用が強いのが特徴で、この作用についてはフェノバルビタールやフェニトインよりもすぐれている⁹⁾。

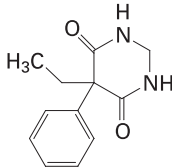
プリミドンは、一部、体内で酸化を受けてフェノバルビタールとフェニルエチルマロンアミドに変化するが、この二つの代謝物も抗けいれん作用を有する^{3,4)}ことから、プリミドンの臨床効果には代謝物の作用も寄与していると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プリミドン (Primidone)

化学名：5-Ethyl-5-phenyl-2,3-dihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione

構造式：



分子式：C₁₂H₁₄N₂O₂

分子量：218.25

性状：白色の結晶性の粉末又は粒で、においはなく、味は僅かに苦い。

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ピリジンにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：279~284℃

【包装】

プリミドン錠250mg「日医工」

100錠(バラ)

1,000錠(10錠×100)

プリミドン細粒99.5%「日医工」

100g(バラ)

500g(バラ)

【主要文献】

- 1) Sato, J., et al. : J. Pharmacobio-Dyn., 15 : 467, 1992
- 2) Houghton, G. W., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 9 : 73, 1975
- 3) Baumel, I. P., et al. : Arch. Neurol., 27 : 34, 1972
- 4) Frey, H. H. & Hahn, I. : Arch. Int. Pharmacodyn., 128 : 281, 1960
- 5) Fujimoto, J. M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 159 : 379, 1968
- 6) 清野昌一：臨床精神医学, 7 : 269, 1978
- 7) Buchthal, F., et al. : Arch. Neurol., 19 : 567, 1968
- 8) Goodman, L. S., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 108 : 428, 1953
- 9) Bogue, J. Y., et al. : Br. J. Pharmacol., 8 : 230, 1953

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120) 517-215

Fax (076) 442-8948