

primidone (JP)

プリミドン

パリビツール酸系抗てんかん剤

113

【基本電子添文】 日医工2024年11月改訂**【製品】 規制等：[処方]**

プリミドン 細粒99.5% 錠250mg (日医工)

【組成】 [細粒] : 99.5%

[錠剤] : 1錠中250mg

【効能・効果】 ①てんかんの痙攣発作：強直間代発作（全般痙攣発作、大発作）、焦点発作（ジャクソン型発作を含む） ②精神運動発作 ③小型（運動）発作〔ミオクロニー発作、失立（無動）発作、点頭てんかん（幼児痙攣発作、BNS痙攣等）〕

【用法・用量】 プリミドンとして ①成人：治療初期3日間は1日0.25gを就寝前経口投与。以後3日ごとに0.25gずつ增量し、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回に分服。必要によっては1日量2.0gまで增量できる ②小児：治療初期3日間は1日0.125gを就寝前経口投与。以後3～4日ごとに0.125gずつ增量して、次の標準投与量まで漸増し2～3回に分服。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、更に增量してもよい

【禁忌】 ①本剤の成分又はパリビ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〕 ③ミフェブリストン・ミソプロストールを投与中の患者（相互作用①参照）

【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中止により、てんかん重積状態が現れることがあるので、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う（特定背景関連注意①④⑥⑦参照） 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徵候であることが多いので、このような症状が現れた場合には、至適有効量まで徐々に減量する（過量投与①参照） 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（特定背景関連注意②③、重大な副作用⑤参照） ④眼気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、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 ⑤複視、眼振が現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 ⑥連用により、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現れた場合には、減量又はビタミンDの投与など適切な処置を行う（相互作用②参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④虚弱者：呼吸抑制を起こすおそれがある。また、連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、てんかん重積状態が現れることがある（重要な基本的注意①参照） ⑤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 ⑥頭部外傷後遺症又は

進行した動脈硬化症のある患者：本剤の作用が強く現れるおそれがある ④心障害のある患者：血圧低下や心拍数減少を起すおそれがある ⑤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 ⑥腎機能障害患者：症状の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある（重要な基本的注意③参照）

⑦肝機能障害患者：症状の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある（重要な基本的注意③参照） ⑧妊娠 ⑨妊娠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（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、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。妊娠中に本剤を投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある ⑩妊娠中にやむを得ず投与する場合には、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 ⑪妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある ⑫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）が現れることがある ⑬妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある ⑭授乳婦：授乳を避けさせる。母乳中に移行し、乳児に過度の眠気を起こすおそれがある（薬物動態②⑬参照） ⑮高齢者 ⑯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。呼吸抑制を起こすことがある ⑰連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、てんかん重積状態が現れることがある（重要な基本的注意①参照）

【相互作用】 ①併用禁忌

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミフェブリストン・ミソプロストール（メフィゴ） (禁忌③参照)	ミフェブリストンの血中濃度が低下し、効果が减弱するおそれがあるので、本剤の影響がなくなるまで投与しない	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による

②併用注意

薬剤名	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	本剤又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ロン酸抱合を促進する
ルフィナミド	ルフィナミドの血中濃度が低下する可能性がある	機序は不明である
スチリベントール	本剤の血中濃度上昇や薬理学的相互作用により中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。併用する場合には、必要に応じて本剤を減量する、血中濃度を測定するなど、注意して投与する	スチリベントールは本剤の肝代謝酵素を阻害する。また、本剤とスチリベントールは共に中枢神経抑制作用を有する
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
エンシトレルビル フマル酸 ベルモスジルメシル酸塩 レボノルゲストレル	これら薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、これら薬剤の代謝が促進されるおそれがある

ワルファリンカリウム	ワルファリンの作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与する	本剤がワルファリンの肝薬物代謝酵素を誘導する
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	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 ・バルビツール酸誘導体等 三環系抗うつ剤 抗ヒスタミン剤 アルコール 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	本剤とこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による
		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	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 (重要な基本的注意⑥参照)	クル病、骨軟化症が現れやすい	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 トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	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。また、トラマドールの血中濃度が低下し作用が減弱する可能性がある	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-ベンズキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。また、本剤の肝代謝酵素誘導作用により、トラマドールの代謝が促進される
コール酸	肝毒性のある胆汁酸異常代謝産物が増加することで、肝トランスアミナーゼの上昇が認められることがあるので、コール酸との併用は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとする	本剤の活性代謝物であるフェノバルビタールは、コレステロールから胆汁異常代謝産物の合成を促進する作用を有していると考えられることから、原疾患を悪化させるおそれがある

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) ③再生不良性貧血 (頻度不明) : (重要な基本的注意③参照) ④依存性 (頻度不明) : 連用により薬物依存を生じがあるので、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。また、連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、不安、不眠、痙攣、恶心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状が現れることが報告されている ⑤中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明)

②その他の副作用

	頻度不明
過敏症	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液	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	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、倦怠感、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	複視、眼振
消化器	恶心・嘔吐
骨・歯	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T ₄ 値等)の異常、ヘマトポリフィリン尿、流涎

【過量投与】 ①症状:嗜眠、構音障害、眼振、眼筋痙攣、運動失調、深部腱反射消失、意識消失、呼吸抑制、昏睡、結晶尿等が現れることがある(重要な基本的注意②参照) ②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 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常が現れることがある 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、自殺念慮及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 【保存等】 室温保存。有効期間: 3年

【薬物動態】 ①血中濃度 単回投与: 健康成人3例、空腹時600mg 1回投与

測定対象	T _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (h)
本剤	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分布 ③血液-脳関門通過性: ラットに本剤投与後の肝、血漿、脳内における本剤、フェノバルビタール濃度を測定した報告では、肝と脳において組織と血漿中濃度に相関関係が認められた ④血液-胎盤関門通過性: 出産時の女性10人に250mgを投与時の母体の血中濃度は0.3~7.2 μ g/mLで、その臍帯血中濃度は0~8.3 μ g/mL(外国人データ)。また、母体血清中濃度が4.8, 5.5 μ g/mLのとき、新生児の血清中濃度はそれぞれ5.4, 5.5 μ g/mLで、母体に対する比はそれぞれ112.5, 100.0% (母体血清中濃度を100とする) ⑤乳汁への移行性: 母乳中濃度が母体血清中濃度の約80%であったとの報告がある(特定背景関連注意⑥参照) ⑥髄液への移行性: 髄液/血清中濃度比が0.94 ± 0.04であるとの報告がある ⑦血漿蛋白結合率: 約20% ⑧代謝 ⑨主な代謝産物: フェノバルビタール及びフェニルエチルマロンアミドで、いずれも薬理活性を有する ⑩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 ⑪排泄 ⑫排泄経路: 主として尿中 ⑬排泄率: 投与後81時間の尿中排泄率は未変化体20%, フェノバルビタール4%, フェニルエチルマロンアミド

48%（ウサギ、400mg/kg 1回投与）
⑤特定の背景を有する患者
腎機能障害患者：血液透析を4時間受けている慢性腎不全患者4人で、透析2時間前に250又は500mgを1回投与時、血漿クリアランスは97.7mL/分、半減期は5.1時間
⑥その他 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、一般に本剤は3～12μg/mLが、フェノバルビタールは10～30μg/mLが目安として示されている
【薬効薬理】 ①作用機序：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痙攣作用があり、臨床効果には代謝物の作用も寄与していると考えられる
②痙攣抑制作用：フェノバルビタールに類似した抗痙

攣作用を示す。マウス及びラットの実験で、最大電撃痙攣の抑制、電撃痙攣閾値の上昇、ペンテトラゾール痙攣の抑制等の抗痙攣作用を示すが、最大電撃痙攣抑制作用が強いのが特徴で、この作用はフェノバルビタールやフェニトインよりも優れている

【性状】 プリミドンは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°C