

(別添様式 1 - 1)

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

## 1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	プリミドン
	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」
	会 社 名	日医工株式会社
	国内関連学会	日本神経治療学会  (選定理由) 本要望にかかる疾患である本態性振戦の標準的治療法を編纂・公開しているため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	本態性振戦
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	25mg 眠前投与より開始し、約 3 週間かけて 150mg まで漸増する。その後症状の消長を考慮し、最大 750mg まで増量できる。
	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品	約 _____ 人 <推定方法>	

の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>【効果・効能】</p> <p>○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[ミオクロニー発作、失立(無動)発作、點頭てんかん(幼児けい縮発作、BNS けいれん等)]</p> <p>【用法・用量】</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 手の震えにより署名が出来ないなど、社会的な不利益が著しい。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 本邦で本態性振戦に適応があるのはアロチノロール(アルマール®)のみである。アロチノールはβ遮断薬であるため、喘息などのβ遮断薬を禁</p>

	忌とする疾患を合併している場合、利用可能な薬が存在しない状況である。欧米では、同じく $\beta$ 遮断薬であるプロプラノールと並んで evidence level A にて推奨されているのが本剤であり、臨床実績も多数存在する。本邦においても適応外ながら本剤が本態性振戦に対し使用されている実態があり、現時点ですでに、国内における有用性が確認されていると考える。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可  (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	MYSOLINE- primidone tablet (Bausch Health US, LLC)
		効能・効果	抗てんかん薬
		用法・用量	
		備考	本態性振戦に対してはオフラベル使用
	英国	販売名 (企業名)	Mysoline 50mg Tablets (SERB)
		効能・効果	大発作性てんかん、心理運動性 (側頭葉) てんかん、部分発作、ジャクソン型発作、ミオクロニー痙攣、無動発作 <u>本態性振戦</u>
		用法・用量	最初、1 日 50mg の用量を眠前投与する。その後 2~3 週間かけて、1 日用量 (2 回に分割投与) を、症状の改善または最高用量 (最大 1 日 750mg) に達するまで漸増する。
備考			
独国	販売名 (企業名)		

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	本態性振戦に対してはオフラベル使用
	仏国	販売名（企業名）	Mysoline 50mg Tablets (SERB)
		効能・効果	抗てんかん薬
		用法・用量	
		備考	本態性振戦に対してはオフラベル使用
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	本態性振戦に対してはオフラベル使用
	豪州	販売名（企業名）	MYSOLINE primidone 250mg tablet
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	本態性振戦に対してはオフラベル使用
	<div><input checked="" type="checkbox"/> 米国    <input type="checkbox"/> 英国    <input checked="" type="checkbox"/> 独国    <input type="checkbox"/> 仏国    <input type="checkbox"/> 加国    <input type="checkbox"/> 豪州</div> <div>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</div>		
米国	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	ガイドライン名	Practice Parameter: Therapies for essential tremor (2005) <sup>[1]</sup> Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor (2011) <sup>[2]</sup>	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	50% Mean improvement by CRS and accelerometry CRS および加速度計による評価で平均 50%の改善 (2005)  Results and Recommendations: Conclusions and recommendations for the use of propranolol, primidone (Level A, established as effective) ... are unchanged from the previous guideline. 結果と推奨：プロプラノロール、プリミドン（レベル A：有効性が確立している）の使用に関する結論と推奨は、前回のガイドラインから変更はない。(2011)	
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	Four class I studies found that primidone effectively reduced limb tremor in ET, using doses from 50 to 1,000 mg/day. Only three studies provided mean doses of primidone, which averaged 481.7 mg/day. クラス I 研究 4 件では、プリミドンが ET の四肢	

			振戦を有効に軽減することが示され、用量は 50～1,000 mg/日であった。プリミドンの平均投与量を報告した研究は 3 件のみで、その平均は 481.7 mg/日であった。(2005)
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. <i>Neurology</i>. 1989;39:1587–1588.</li> <li>• Sasso E, Perucca E, Fariello RG. Primidone in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Neurology</i>. 1988;38:808–810.</li> <li>• Sasso E, Perucca E, Tassinari CA. Treatment of essential tremor with primidone: a controlled clinical trial. <i>Clin Neuropharmacol</i>. 1989;12:178–182.</li> <li>• Findley LJ, Cleeves L, Calzetti S, Perucca E. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double-blind controlled clinical study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 1985;48:911–915.</li> </ul>
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	Tremor - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie <sup>[3]</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Medikamente erster Wahl zur Behandlung des essentiellen Tremors sind: Propranolol (30-240 mg), Primidon (62,5-750 mg) (off label) und Topiramate (200-400 mg) (off label). Die Antitremor-Wirksamkeit liegt für die 3

			<p>Interventionen im Bereich zwischen 35% und 60%. Die Kombination von Primidon (250 mg) und Propranolol (80 mg) war besser wirksam als jede Behandlung für sich.</p> <p>本態性振戦の治療における第一選択薬は以下である：プロプラノロール（30–240 mg）、プリミドン（62.5–750 mg、適応外使用）、トピラマー（200–400 mg、適応外使用）。抗振戦効果はこれら3つの介入で35～60%の範囲にある。プリミドン（250 mg）とプロプラノロール（80 mg）の併用は、それぞれ単独よりも有効であった。</p>
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<p>Anwender empfehlen dies durch sehr niedrige Anfangsdosierungen (&lt;62,5 mg) mit langsamer Steigerung aufzufangen...</p> <p>使用者は、きわめて低用量（&lt;62.5 mg）から開始し、ゆっくりと漸増することで副作用を抑制できると推奨している。</p> <p>Medikamente erster Wahl zur Behandlung des essentiellen Tremors sind: Propranolol (30-240 mg), Primidon (62,5-750 mg) (off label) und Topiramamat (200-400 mg) (off label).</p> <p>本態性振戦の治療における第一選択薬は以下である：プロプラノロール（30–240 mg）、プリミドン（62.5–750 mg、適応外使用）、トピラマー（200–400 mg、適応外使用）。</p>
		ガイドラインの根拠論文	<p>A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis.</p> <p>(J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49(1):64-68)</p>
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1)

＜海外における臨床試験等＞

1)

＜日本における臨床試験等※＞

1) 伊藤ら, 本態性振戦に対する Primidone(Mysoline®)投与の効果. 臨床薬理, 15 巻 3 号, 1984, 417-423.<sup>[4]</sup>

本文献においては、primidone 服用に同意した本態性振戦患者 13 例にたいし、100～1000 mg/day を投与し、日常生活動作、平行線・渦巻書、および著者らが開発した定量方法(tremor score)を用い、振戦の改善量を評価した。結果、全 13 例中著効が 2 例、有効 3 例、やや有効 5 例、無効 3 例と

なり、有効率は 77%であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1) 中島健二, 花島律子, 宇川義一, 近藤智善, 中村雄作, 永井将弘. 標準的神経治療:本態性振戦. 神経治療.2011;28:297-325.<sup>[5]</sup>

以下、本要望に関連する箇所を抜粋する。

「治療の開始は、まずストレス対策などの生活指導が考えられるが、十分な効果のある対処法がない場合、軽症の段階では必要時のみ薬物を服用する。精神的な緊張で悪化する場合には、抗不安薬を服用する。また、振戦軽減効果が証明されている propranolol あるいは primidone を服用する。症状が強く、日常生活、労働や社会生活に常時障害がある場合に、薬物を定期的に服用する。…(中略)…第一選択薬は、β交感神経遮断薬の propranolol, arotinolol と抗てんかん薬の primidone である。」

「Primidone は、四肢振戦に有効で、propranolol と同等の有効性が得られており、両者の間に効果の差異はなかった。Primidone は、12.5mg あるいは 25mg 眠前投与より開始する。通常効果がなければ 1 日量 250mg まで増やすことができる。副作用は、投与開始時に比較的多く見られ、吐き気、嘔吐、ふらつき、めまい感、認知機能障害の悪化などがあるため、少量から開始することが必要である。Propranolol と primidone のどちらの薬剤を最初に投与すべきかについては、…(中略)…短期の副作用は primidone に多く、長期の副作用は propranolol に多いため、その点を考慮して選択する。Propranolol, propranololLA および primidone などの第一選択薬の振戦への効果が不十分な場合、propranolol と primidone の併用療法がより効果的と考えられるが、報告数は十分でない。」



(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 古和ら, 本態性振戦(重症)に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)) 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班(分担)研究報告書.<sup>[6]</sup>

2017～2019 年度日本神経学会代議員 560 名に対して、本態性振戦の診療実態に関するアンケート調査を行った。結果、アロチノール、クロナゼパム、プロプラノールに次いで、プリミドンが 4 番目に処方例の多い薬剤であった。維持投与量の平均は 196mg/day で、最小量は 0.5mg/day, 最大量は 1000mg/day と広い幅を持っていた。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本剤は英国において「本態性振戦」の効能・効果で承認されている。

また承認こそされていないものの、米国、独国において本剤はβ遮断薬と並んで本態性振戦に対する第一選択薬としてガイドライン中で示されており、エビデンスレベルの高い根拠文献が複数示されている。

さらに、ガイドラインは整備されていないが、文献[7]によれば、仏国においても本態性振戦に対する本剤の処方実態があるとされる。

国内においても、日本神経治療学会治療指針作成委員会による「標準的神経治療：本態性振戦（2011 年）」において、本剤がプロプラノールと並んで本態性振戦に対する第一選択薬として示されている。国内における有効性を評価した研究は多くないが、(1)に示した伊藤らの報告によれば、日本においてもプリミドンは本態性振戦に対し有効であった。

<要望用法・用量について>

本要望において、要望用法・用量を「25mg 眠前投与より開始し、約 3 週間かけて 150mg まで漸増する。その後症状の消長を考慮し、最大 750mg まで増量できる。」と設定した。その設定理由を以下に述べる。

日本神経治療学会発行のガイドライン「標準的神経治療：本態性振戦」によれば、III 章 治療・総論の a.薬物療法の項に、primidone の用法・用量として「12.5mg あるいは 25mg 眠前投与より開始する。通常効果がなければ 1 日量 250mg まで増やすことができる。」と記載されている。一方、IV 章 治療：薬物療法の Table 1 には米国ガイドラインの記載を引用する形で、primidone の 1 日用量を～750mg と記載している。同章内の 2.抗てんかん薬 a.Primidone の項にその用法が詳述されており、米国ガイドラインに記載の臨床試験(エビデンスレベル I)においては本剤の平均用量が 480mg/day であると述べつつ、本剤の忍容性の低さから、250mg/day 以下で用いるのが妥当としている。

一方、(1)に示した伊藤らの報告によれば、その有効投与量は個体差があり、多くの症例では約 400 mg/day 以内程度である一方、1000mg/day まで増量した事例もあった。

一方(5)にて示した古和らの報告によれば、臨床実態として維持投与量の平均値は約 200mg/day である一方、1000mg まで増量している事例もあり、有効投与量の個体差はかなり広いとする伊藤らの報告を裏付ける結果となっている。

以上の通り、日本における臨床上の投与量は現状定まっていないが、有効量の個体差が大きく、患者それぞれの症状の消長に応じて投与量を増減すべきことが見て取れる。このため、多くの事例では日本神経治療学会発行のガイドラインのとおり、最大 250mg/day までの投与で十分な効果が得られるものの、米国のガイドライン(平均用量 480mg/day)や(1)に示した伊藤らの報告(約 400mg/day 以内)のとおり、それ以上の投与量を必要とする症例も少なからず存在すると考えられる。

そこで、本要望における最大用量を、米国ガイドライン記載量(~750mg/day)および、日本神経治療学会ガイドライン中の記述「250mg/ 日投与群と 750mg/ 日投与群の抗振戦効果は同等」との記述に基づき、750mg/day に設定した。

また、使用開始時の投与方法についてであるが、日本神経治療学会ガイドラインによれば、本剤開始時に副作用が頻発するとしており、脱落回避のために、投与開始時は少量(25mg)から開始してゆっくり漸増すべきとしている。「ゆっくり」の基準は示されていないが、二重盲検試験において、25mg の 1 日 1 回就寝前投与で開始し、3 週間かけて 150mg/day まで漸増した事例が同ガイドライン中で紹介されている。

この記述にのっとり、本要望においては導入方法を「25mg 眠前投与より開始し、約 3 週間かけて 150mg まで漸増する。」と設定した。

#### <臨床的位置づけについて>

現状、本態性振戦に対する承認薬はβ遮断薬であるアロチノールのみである。β遮断薬を禁忌とする疾患(喘息など)を持っている患者にとっては、本剤の適応拡大により、初めて有効な治療手段にアクセスできるようになる。

また、日本神経治療学会ガイドラインにおいて、「短期の副作用は primidone に多く、長期の副作用は propranolol に多いため、その点を考慮して選択する」と紹介されているが、実際には本邦においてプリミドンは承認されていないため、多くの医療者は長期副作用の懸念を抱きながら、β遮断薬であるアロチノールを処方せざるを得ない状況にあると思われる。この点、β遮断薬とはまったく異なる作用機序を持つ本剤を保険適用とすることで、選択の幅が広がり、より有効で安全な治療に資するものと考えられる。

さらに、本剤の適応拡大は、従来β遮断薬で十分な効果を得られなかった患

者にとっても福音となる。エビデンスレベル II ではあるが、米国ガイドライン(2005)において、 $\beta$  遮断薬との併用が有効であったと記載されており、日本神経治療学会ガイドラインにも「 $\beta$  遮断薬のみでは効果不十分の場合は **primidone** の併用を検討する」と記載されている。

以上の通り、従来の  $\beta$  遮断薬に加えて本剤を適応することは、臨床的意義が大きいと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

特になし

#### 6. 参考文献一覧

- [1] T.A. Zesiewicz, MD et.al. Practice Parameter: Therapies for essential tremor. NEUROLOGY 64, **2005**, 2008-2020.
- [2] T.A. Zesiewicz, MD et.al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor. Neurology 77, **2011**, 1752-1755.
- [3] Günther Deuschl, Kiel et.al. Tremor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie **2022**
- [4] 伊藤ら, 本態性振戦に対する Primidone(Mysoline®)投与の効果. 臨床薬理, 15 巻 3 号, 1984, 417-423.
- [5] 中島健二, 花島律子, 宇川義一, 近藤智善, 中村雄作, 永井将弘. 標準的神経治療:本態性振戦. 神経治療.2011;28:297-325.
- [6] 古和ら, 本態性振戦(重症)に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)) 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班(分担)研究報告書.
- [7] Treatment patterns in essential tremor: Real-world evidence from a United Kingdom and France primary care database. Eur J Neurol. 2024;31:e16064. <https://doi.org/10.1111/ene.16064>