

資料 4-2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
バルプロ酸ナトリウム
片頭痛の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：バルプロ酸ナトリウム	
	販売名： デパケン 100mg 錠、同 200mg 錠、同細粒 20%、同細粒 40%、同シロップ 5%、 デパケン R 100mg 錠、同 200mg 錠	
	会社名：協和発酵キリン株式会社	
要望者名	日本頭痛学会、日本神経学会	
要望内容	効能・効果	片頭痛の予防（米国）
	用法・用量	500～1,000mg/日 1日1回（Depakote ER） 1回250mg、1日2回投与から開始し、1,000mg/日まで増量する（Depakote）
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤型追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾患の重篤性：ウ（日常生活に著しい影響を及ぼす疾患）

片頭痛は、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生じさせる慢性的な疾患であり、発作中は仕事や家事等の日常生活に支障をきたす疾患である。また、発作発現時の苦痛のみならず、日常的な発作への不安も無視できない。以上より、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、本剤の適応疾患は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であると考えます。

2) 医療上の有用性：ア（既存の療法が国内にない）

国内で「片頭痛の予防」での使用が認められている薬剤は、ロメリジン塩酸塩*であるが、日本頭痛学会の慢性頭痛診療ガイドライン¹⁾では、片頭痛予防効果に対するエビデンスの評価及び推奨度はロメリジン塩酸塩よりもバルプロ酸の方が高く、欧米においても標準薬の一

つとして位置付けられている。また、バルプロ酸による片頭痛予防効果は、抗けいれん作用と同様に、神経細胞の興奮抑制によると考えられており²⁾、ロメリジン塩酸塩のカルシウム拮抗作用とは作用機序が異なることから、ロメリジン塩酸塩で有効性あるいは忍容性が認められない患者において、バルプロ酸が有用となる可能性があると考え。以上より、検討会議は、バルプロ酸の片頭痛の予防に関する有用性は「ア：既存の療法が国内にない」に該当すると考える。

*：ロメリジン塩酸塩の本邦における「効能・効果」は「片頭痛」となっているが、月2回以上の片頭痛発作により日常生活に支障をきたしている患者に対し、発作の予防目的で使用が可能である。なお、ロメリジン塩酸塩は、海外では未承認である。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	片頭痛の予防、てんかん、双極性障害の躁状態
用法・用量	<p>《片頭痛》</p> <p>① Depakote Tablets (divalproex sodium 腸溶錠) の用法・用量： 250mg (バルプロ酸換算、以下同様) を1日2回投与から開始し、1日1,000mg 投与まで増量可能。</p> <p>② Depakote ER (divalproex sodium 徐放錠) の用法・用量： 500mg を1日1回投与から開始し、1日1,000mg まで増量可能。</p> <p>《てんかん》</p> <p>① Depakote Tablets (divalproex sodium 腸溶錠) の用法・用量： i) 複雑部分発作：成人及び10歳以上の小児 単剤療法： 1日量として10～15mg/kg から開始し、最大効果に達するまでは5～10mg/kg/週で増量する。</p> <p>併用療法から単剤療法への切替え： 1日量として10～15mg/kg から開始し、最大効果に達するまでは5～10mg/kg/週で増量する。</p> <p>併用療法： 1日量として10～15mg/kg を追加し、最大効果に達するまで5～10mg/kg/週で増量する。</p>

	<p>ii) 単純性及び複雑性欠伸発作： 1 日量として 15mg/kg から開始し、5～10mg/kg/週で増量する。最大推奨用量は 1 日量として 60mg/kg である。</p> <p>② Depakote ER (divalproex sodium 徐放錠) の用法・用量： i) 複雑部分発作：成人及び 10 歳以上の小児 単剤療法、併用療法から単剤療法への切替え、併用療法のいずれにおいても、Depakote Tablets と同様。</p> <p>ii) 単純性及び複雑性欠伸発作 Depakote Tablets と同様。</p> <p>③ Depakote Sprinkle Capsules (divalproex sodium スプリンクルカプセル) の用法・用量 i) 複雑部分発作：成人及び 10 歳以上の小児 単剤療法、併用療法から単剤療法への切替え、併用療法のいずれにおいても、Depakote Tablets と同様。</p> <p>ii) 単純性及び複雑性欠伸発作 Depakote Tablets と同様。</p> <p>④ Depakene (バルプロ酸カプセル、液剤) の用法・用量 i) 複雑部分発作：成人及び 10 歳以上の小児 単剤療法、併用療法から単剤療法への切替え、併用療法のいずれにおいても、Depakote Tablets と同様。</p> <p>ii) 単純性及び複雑性欠伸発作 Depakote Tablets と同様。</p> <p>⑤ Depacon (バルプロ酸注射液) の用法・用量 経口剤を使用できない場合の代替手段として一時的に使用する。 i) 複雑部分発作：成人及び 10 歳以上の小児 単剤療法、併用療法から単剤療法への切替え、併用療法のいずれにおいても、Depakote Tablets と同様。</p> <p>ii) 単純性及び複雑性欠伸発作 Depakote Tablets と同様。</p>
--	--

	<p>iii) 置換療法 経口バルプロ酸からの変更時は、1日用量を経口製剤と同用量にする。 1日投与量が250mgを超えた場合には分割投与を行うこと。</p> <p>《双極性障害》</p> <p>① Depakote Tablets (divalproex sodium 腸溶錠) の用法・用量： 初回用量としては、1日量として750mgを分割投与することが推奨される。最大推奨用量は1日量として60mg/kgである。</p> <p>② Depakote ER (divalproex sodium 徐放錠) の用法・用量： 初回用量としては、25mg/kgを1日1回投与することが推奨される。最大推奨用量は1日量として60mg/kgである。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>《てんかん》</p> <p>① Depakote Tablets³⁾：1983年3月* ② Depakote ER⁴⁾：2000年9月** ③ Depakote Sprinkle Capsules⁵⁾：1989年11月** ④ Depakene⁶⁾：1978年2月** ⑤ Depacon⁷⁾：1997年5月**</p> <p>《双極性障害》</p> <p>① Depakote Tablets³⁾：1995年5月* ② Depakote ER⁴⁾：2000年9月**</p> <p>《片頭痛》</p> <p>① Depakote Tablets³⁾：1996年3月* ② Depakote ER⁴⁾：2000年9月**</p>
備考	<p>Divalproex sodium は、バルプロ酸ナトリウムとバルプロ酸を1:1の割合で含む複合塩である。</p> <p>*：FDA ホームページ **：MIDAS Copyright IMS Health. All rights reserved. (禁無断転載)</p>
2) 英国	
効能・効果	てんかん、双極性障害の躁状態
用法・用量	<p>《てんかん》</p> <p>① Epilim (バルプロ酸ナトリウム錠、腸溶錠、シロップ剤、液剤) の用法・用量： i) 成人： 1日量として600mg、分割投与から開始し、3日間おきに1日200mgずつ1日量として1,000～2,000mg (20～30mg/kg) まで増量する。最</p>

	<p>大用量は1日あたり 2,500mg とする。</p> <p>ii) 小児 (体重 20kg 以上) : 1 日量として 400mg、分割投与から開始し、効果が得られるまで間隔をあけて、1 日量として 20~30mg/kg まで増量する。最大用量は1日量として 35mg/kg とする。</p> <p>iii) 小児 (体重 20kg 未満) : 1 日量として 20mg/kg 投与する。</p> <p>② Epilim Chrono (バルプロ酸ナトリウムおよびバルプロ酸含有徐放錠) の用法・用量 :</p> <p>i) 成人 : Epilim と同様。</p> <p>ii) 小児 (体重 20kg 以上) : Epilim と同様。</p> <p>iii) 小児 (体重 20kg 未満) : シロップ剤、液剤等の他の Epilim 製剤を使用すること。</p> <p>③ Epilim Chronosphere MR (バルプロ酸ナトリウムおよびバルプロ酸含有顆粒) の用法・用量 :</p> <p>i) 成人 : Epilim と同様。</p> <p>ii) 小児 (体重 20kg 以上) : Epilim と同様。</p> <p>iii) 小児 (体重 20kg 未満) : Epilim と同様。</p> <p>④ Epilim Intravenous (バルプロ酸ナトリウム注射液) の用法・用量 経口剤を使用できない場合の代替手段として一時的に使用する。</p> <p>i) Epilim 投与患者 1 日用量を経口製剤と同用量にする。</p>
--	--

	<p>ii) その他の患者</p> <p>1回 400～800mg (最大 10mg/kg) を投与し、最大 1日 2,500mg までとする。</p> <p>《双極性障害》</p> <p>① Depakote (divalproex sodium 腸溶錠) の用法・用量： 1日量として 750mg を 2～3 回の分割投与から開始し、効果が得られるまで速やかに増量する。</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	<p>《てんかん》</p> <p>① Epilim⁸⁾ : 1974 年 7 月*</p> <p>② Epilim Chrono⁹⁾ : 1993 年 9 月*</p> <p>③ Epilim Chronosphere MR¹⁰⁾ : 2008 年 7 月*</p> <p>④ Epilim Intravenous¹¹⁾ : 1988 年 6 月*</p> <p>《双極性障害》</p> <p>① Depakote¹²⁾ : 2001 年 1 月*</p>
備考	<p>Divalproex sodium は、バルプロ酸ナトリウムとバルプロ酸を 1:1 の割合で含む複合塩である。</p> <p>* : MIDAS Copyright IMS Health. All rights reserved. (禁無断転載)</p>
3) 独国	
効能・効果	てんかん、双極性障害の躁状態
用法・用量	<p>《てんかん》</p> <p>① Ergenyl (バルプロ酸ナトリウム腸溶フィルムコート錠、溶液) の用法・用量： 単独もしくは他の抗てんかん薬による治療が奏功しない場合に併用して使用する。 投与量は漸増しながら、患者ごとに決定し、1日量 2～4 回に分割して投与してもよい。一般的な用量は以下の通り。 小児：30mg/kg 若年者：25mg/kg 成人：20mg/kg</p> <p>② Ergenyl chrono (バルプロ酸ナトリウムおよびバルプロ酸含有徐放錠) の用法・用量： 他の抗てんかん薬による治療が奏功しない場合に併用して使用する。 投与量は漸増しながら、患者ごとに決定し、1日量 1～2 回に分割して投与してもよい。一般的な用量は以下の通り。 小児：30mg/kg</p>

	<p>若年者：25mg/kg 成人：20mg/kg</p> <p>③ Ergenyl chronosphere（バルプロ酸ナトリウムおよびバルプロ酸含有徐放顆粒）の用法・用量： Ergenyl chrono と同様。</p> <p>④ Ergenyl intravenös（バルプロ酸ナトリウム注射液）の用法・用量： i）てんかん 経口剤では十分な治療効果が得られなかった場合、経口剤を一時的に使用できない場合に使用する。 成人では 5～10mg/kg を低速静脈内投与し、成人で最大 2,500mg/日とする。小児では 0.8～1.25mg/kg/時間で投与し、最大 20～30mg/kg/日とする。</p> <p>ii）てんかん重積状態 最初の 5～10 分以内に 10～20mg/kg をボラス投与し、続いて最大 6mg/kg/時間で持続投与する。</p> <p>⑤ Ergenyl vial（バルプロ酸ナトリウム注射液調製用バイアル入り粉末および溶解液）の用法・用量： Ergenyl intravenös と同様。</p> <p>《双極性障害》</p> <p>① Ergenyl chrono（バルプロ酸ナトリウムおよびバルプロ酸含有徐放錠）の用法・用量： 1 日量として 20mg/kg で開始し、維持用量（1,000～2,000mg）まで増量する。</p> <p>② Ergenyl chronosphere（バルプロ酸ナトリウムおよびバルプロ酸含有徐放顆粒）の用法・用量： Ergenyl chrono と同様。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	<p>《てんかん》</p> <p>① Ergenyl^{13,14)}：1973 年 4 月*</p> <p>② Ergenyl chrono^{15,16)}：1995 年 4 月*</p> <p>③ Ergenyl chronosphere^{17,18)}：2005 年 7 月*</p> <p>④ Ergenyl intravenös^{19,20)}：2000 年 12 月*</p>

	<p>⑤ Ergenyl vial^{21,22)} : 2002 年 11 月*</p> <p>《双極性障害》</p> <p>① Ergenyl chrono^{15,16)} : 2003 年 1 月**</p> <p>② Ergenyl chronosphere^{17,18)} : 2003 年 1 月**</p>
備考	<p>* : MIDAS Copyright IMS Health. All rights reserved. (禁無断転載)</p> <p>** : EU での上市</p>
4) 仏国	
効能・効果	てんかん、双極性障害の躁状態
用法・用量	<p>《てんかん》</p> <p>① DÉPAKINE200 mg (バルプロ酸ナトリウム腸溶錠) の用法・用量 :</p> <p>i) 乳幼児および小児 :</p> <p>1 日量として平均 30mg/kg を 2~3 回に分割して投与する。</p> <p>ii) 若年者および成人 :</p> <p>1 日量として平均 20~30mg/kg を 2~3 回に分割して投与する。</p> <p>② DÉPAKINE 500 mg (バルプロ酸ナトリウム腸溶錠) の用法・用量 : DÉPAKINE200 mg と同様。</p> <p>③ DÉPAKINE 200 mg/ml (バルプロ酸ナトリウム経口服液) の用法・ 用量 :</p> <p>DÉPAKINE200 mg と同様。</p> <p>④ DÉPAKINE 57.64 mg/ml (バルプロ酸ナトリウムシロップ) の用 法・用量 :</p> <p>DÉPAKINE200 mg と同様。</p> <p>⑤ DÉPAKINE CHRONO 500 mg (バルプロ酸ナトリウム徐放錠) の 用法・用量 :</p> <p>i) 成人および 17kg 以上の小児 :</p> <p>初回 1 日量として 10~15mg/kg を 1~2 回の分割投与で開始し、至適 量 (成人 : 平均 20~30mg/kg、小児 30mg/kg) に達するまで増量する。</p> <p>ii) DÉPAKINE からの切り替え :</p> <p>DÉPAKINE と同じ用量を維持する。</p> <p>⑥ DÉPAKINE 400mg/4 ml (バルプロ酸ナトリウム注射液) の用法・</p>

	<p>用量：</p> <p>経口剤を使用できない場合の代替手段として一時的に使用する。</p> <p>i) 経口剤からの切り替え： 経口剤と同一用量を投与する。</p> <p>ii) 早急に有効血漿中濃度を確保し維持する必要がある場合： 15mg/kg を5分で急速静脈内投与する。次いで1mg/kg/時間の速度で血中濃度が75mg/L前後になるようにする。</p> <p>《双極性障害》</p> <p>① DÉPAKOTE 250 mg (divalproex sodium 腸溶錠) の用法・用量： 1日量として750mgを2～3回の分割投与から開始し、1週間で最小有効量に達するよう段階的に増量する。</p> <p>② DÉPAKOTE 500mg (divalproex sodium 腸溶錠) の用法・用量： DÉPAKOTE 250mgと同様。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>《てんかん》</p> <p>① DÉPAKINE 200mg^{23,24)}：1967年10月*</p> <p>② DÉPAKINE 500mg^{25,26)}：1967年6月*</p> <p>③ DÉPAKINE 200mg/ml^{27,28)}：1967年10月*</p> <p>④ DÉPAKINE 57,64mg/ml^{29,30)}：1984年3月*</p> <p>⑤ DÉPAKINE 400mg/4 ml^{31,32)}：1992年8月*</p> <p>⑥ DÉPAKINE CHRONO 500mg^{33,34)}：1989年1月*</p> <p>《双極性障害》</p> <p>① DÉPAKOTE 250mg^{35,36)}：2000年10月*</p> <p>② DÉPAKOTE 500mg^{37,38)}：2000年10月*</p>
備考	<p>Divalproex sodium は、バルプロ酸ナトリウムとバルプロ酸を1:1の割合で含む複合塩である。</p> <p>*：MIDAS Copyright IMS Health. All rights reserved. (禁無断転載)</p>

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

1) 海外における成績

海外において、片頭痛を対象としたバルプロ酸経口投与時の有効性及び安全性を評価した無作為化プラセボ対照試験の概要を以下に示す。

《米国承認申請時に実施した臨床試験》

- ① 【二重盲検並行群間比較試験³⁹⁾】 平均月 2 回以上の発作がある 16 歳以上の片頭痛患者 176 例を対象に、valproate 及び valproic acid の合剤である divalproex sodium をバルプロ酸換算した量として、バルプロ酸 500mg/日、1,000mg/日、1,500mg/日、又はプラセボを 12 週間投与（漸増期を 4 週間、維持期を 8 週間とし、250mg/日から投与を開始し、500mg/日群は 250mg/8 日、1,000mg/日群及び 1,500mg/日群は 250mg/4 日で漸増する。）し、有効性及び安全性を評価した。頭痛に関するデータが得られなかった 5 例を除く 171 例で有効性の評価が可能であった。12 週間の治療期における 4 週間あたりの平均発作発現回数は、4 週間のベースライン期における発作発現回数と比較し、プラセボ群（42 例）で 0.5 回、バルプロ酸 500mg 群（45 例）で 1.7 回、1,000mg 群（40 例）で 2.0 回、1,500mg 群（44 例）で 1.7 回減少し、プラセボ群と比較し、各バルプロ酸群では、平均発作発現回数が有意に減少した。また、発作発現率が投与前と比較して 50%以下に達した患者の割合は、プラセボ群 21%、バルプロ酸群 44%であり、プラセボ群と比較し、バルプロ酸群で有意に高かった。安全性について、有害事象の発現率はプラセボ群 80%（35/44 例）、バルプロ酸 500mg 群 76%（34/45 例）、1,000mg 群 74%（32/43 例）、1,500mg 群 86%（38/44 例）であった。悪心の発現率は、プラセボ群、バルプロ酸 500 及び 1,500mg 群で 16%（7/44 例）、60%（27/45 例）及び 77%（34/44 例）であり、プラセボ群と比較して各バルプロ酸群で有意に高く、めまい及び振戦の発現率は、プラセボ群で 11%（5/44 例）及び 11%（5/44 例）、及びバルプロ酸 1,500mg 群で、45%（20/44 例）及び 36%（16/44 例）であり、バルプロ酸 1,500mg 群で有意に高かったが、発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。また、有害事象の発現で投与中止に至った症例は、プラセボ群、バルプロ酸 500、1,000 及び 1,500mg 群で 2/44 例、6/45 例、6/43 例、11/44 例であった。
- ② 【二重盲検並行群間比較試験⁴⁰⁾】 平均月 2 回以上の発作がある片頭痛患者（前兆の有無は問わない）107 例を対象に、divalproex sodium 又はプラセボを 12 週間投与（バルプロ酸換算した量として 250mg/日から開始し、血中濃度が 70~120µg/mL になるまで 250mg ずつ 2~3 日おきに増量し、5 週目以降から維持用量投与）し、有効性及び安全性を評価した。バルプロ酸の平均投与量は 1,087mg/日であり、平均血中濃度は 66µg/mL であった。有効性について、12 週間の治療期における、4 週間あたりの発作回数は、バルプロ酸群 3.5 回（4 週間のベースライン期：6.0 回）、プラセボ群 5.7 回（4 週間のベースライン期：6.4 回）であり、プラセボ群と比較し、バルプロ酸群で有意に低かった。また、発作発現率が投与前と比較して 50%以下に達した患者の割合は、バルプロ酸群で 48%であり、プラセボ群の 14%と比較し、有意に高かった。安全性について、中止例はバルプロ酸群で 12 例（有害事象：9 例、観察不能：2 例、効果なし 1 例）、プラセボ群で 5 例（有害事象：2 例、他疾患への罹患：1 例、コンプライアンス不良：1 例、管理上の問題：1 例）あっ

た。バルプロ酸群で認められた主な有害事象は、悪心、無力症、傾眠、嘔吐、振戦、脱毛であったが、いずれも軽度又は中等度であった。有害事象により中止した9例（悪心2例、発疹、嘔吐、知能低下、倦怠感、肝機能検査異常、胸痛、体重増加 各1例）は、いずれも投与中止後に回復した。

- ③ 【二重盲検並行群間比較試験⁴¹⁾】 平均月2回以上の発作がある片頭痛患者（前兆の有無は問わない）237例を対象に、divalproex sodium 又はプラセボを12週間投与（バルプロ酸換算した量として500mg/日から投与を開始し、1週間後に1,000mg/日まで増量するが、忍容性を考慮し500mg/日に減量することも可能とする）し、有効性及び安全性を評価した。有効性について、12週間の治療期における4週間あたりの平均発作発現回数は、4週間のベースライン期における発作発現回数と比較し、プラセボ群（115例）で0.6回、バルプロ酸群（122例）で1.2回減少し、バルプロ酸群で平均発作発現回数の減少幅が有意に大きかった。発作発現率の低下及び頭痛処置薬服用回数の減少においてもバルプロ酸の有効性が示唆された。安全性について、重篤な有害事象がバルプロ酸投与群で2例、プラセボ群で4例認められた。また、因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群における胃腸出血及びバルプロ酸群における悪心であった。有害事象による投与中止例は、バルプロ酸群及びプラセボ群において各10例認められた。全ての有害事象及び副作用の発現頻度について、両群間に有意差は認められなかった。

《公表文献》

- ① 【二重盲検クロスオーバー比較試験⁴²⁾】 罹病期間が2年以上で、かつ月4回以上の発作がある片頭痛患者32例を対象に、バルプロ酸ナトリウム（以下、「バルプロ酸Na」）800mg/日又はプラセボを各8週間投与し、頭痛発作回数、持続時間、頭痛強度を評価した。有効性の解析対象となった29例について、8週間あたりの平均頭痛発作回数はバルプロ酸Na投与期で8.8回、プラセボ投与期で15.5回であり、バルプロ酸Na投与期で有意に少なかった。発作強度、発作持続時間についても、バルプロ酸Na投与期で改善が認められた。安全性については、バルプロ酸Na投与期に消化不良、悪心、疲労感が各2例、プラセボ投与期に便秘、めまいが各1例認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。
- ② 【二重盲検クロスオーバー比較試験⁴³⁾】 前兆のない片頭痛のある患者43例を対象に、バルプロ酸Na（1000mg/日から投与を開始し、投与1週間後に血中濃度が50µg/mLを超えていない被験者は1500mg/日に増量し、50µg/mL以下の被験者は1000mg/日を継続投与する）又はプラセボを各12週間投与し、発作発現日数、日常生活支障度、随伴症状、持続時間、副作用発現回数を評価した。有効性の解析対象となった34例における4週間あたりの平均頭痛発作発現回数は、プラセボ投与期6.1回、バルプロ酸Na投与期3.5回であり、プラセボ投与期と比較し、バルプロ酸Na投与期において有意に少なかった。また、発作発現率が投与前と比較して50%以下に達した患者の割合は、バルプロ酸Na投与期50%（17/34例）、プラセボ投与期18%（6/34例）であった。なお、バルプロ酸Na投与期に4例、プラセボ投与期に14例が悪化した。安全性については、バルプロ酸Na投与

期の有害事象の発現率は33% (14例/43例)、プラセボ投与期は16% (7例/43例)であり、主な有害事象は悪心、消化不良、疲労感、食欲増進、体重増加であった。投与中止例は9例 (バルプロ酸 Na 投与期6例、プラセボ投与期3例)であり、有害事象によるものは6例 (バルプロ酸 Na 投与期4例、プラセボ投与期2例)であったが、投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。

- ③ 【小児を対象とした二重盲検並行群間比較試験⁴⁴⁾】 平均月3～12回の発作発現がある12～17歳の片頭痛患者305例を対象に、divalproex sodium をバルプロ酸換算した量として250mg/日 (83例)、500mg/日 (74例)、1,000mg/日 (75例)、又はプラセボ (73例) を12週間 (投与開始2週間は、250mg/日及び500mg/日群は250mg/日を投与し、1000mg/日群は500mg/日を投与し、忍容性を確認後、治療期を10週間とする) 投与し、有効性及び安全性を評価した。有効性について、12週間の治療期における4週間あたりの平均発作発現回数は、4週間のベースライン期における発作発現回数と比較し、バルプロ酸250mg/日、500mg/日及び1,000mg/日群で1.7、2.0及び1.8回減少し、プラセボ群の1.9回減少との間に有意差は認められなかった。若年の片頭痛患者で認められる高いプラセボ効果がバルプロ酸のプラセボに対する有効性が認められなかった原因と考えられた。安全性について、有害事象の発現頻度は、バルプロ酸の投与量間で差はなかったが、250及び1,000mg群では、プラセボ群と比較して体重増加の発現率が有意に高かった。主な有害事象は、上気道感染、悪心、鼻咽頭炎、体重増加、傾眠、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、倦怠感であった。有害事象による投与中止例はプラセボ群1例、250mg群2例、1,000mg群7例であり、主な中止理由は血中アンモニア増加、悪心、注意力障害であった。

2) 本邦における成績

- ① 「migraine に対する valproic acid の有効性とその評価」小穴ら⁴⁵⁾

国際頭痛学会における片頭痛の診断基準に基づき片頭痛 (前兆の有無は問わない) と診断された76例 (男性25例: 16～61歳、女性51例: 7～74歳) の患者に対し、バルプロ酸 Na 単独投与 (50例)、バルプロ酸 Na とイフェンプロジル酒石酸塩併用投与 (18例)、フェノバルビタール坐剤投与 (8例) の効果を検討した。バルプロ酸 Na は1回400mgを1日2回、イフェンプロジル酒石酸塩は1回20mgを1日2回、原則3ヵ月間連続経口投与し、フェノバルビタール坐剤は50mgを激痛発作による受診に対して急性期治療として使用した。有効性は投与前後の頭痛強度の変化を「著効: 頭痛が服薬前と比較して30%以下に減じたもの、有効: 50%に減じたもの、やや有効: 70%残存するもの、無効: 変化がないもの」の4段階で評価した。

バルプロ酸 Na 投与例 (68例) における有効性は、著効56例 (82.4%)、有効11例 (16.2%)、やや有効1例 (1.5%)、無効0例であった。バルプロ酸 Na 単独投与例における有効性は、著効41例 (82%)、有効9例 (18%) であり、バルプロ酸 Na とイフェンプロジル酒石酸塩併用投与例における有効性は、著効15例 (83.3%)、有効2例 (11.1%)、やや有効1例 (5.6%) であった。また、悪心、嘔吐は39例に認められたが、

バルプロ酸 Na の投与による頭痛強度の減弱に伴い消失した。フェノバルビタール坐剤では、8 例全てが著効であった。安全性については、バルプロ酸 Na の副作用として挙げられる悪心、嘔吐、ふらつき等が 2 例で認められた。

②その他の症例報告

文献番号	例数(例)	年齢(歳)	性別	バルプロ酸用量(/日)	効果
46	1	9	女性	-	部分的
47	1	27	女性	-	無効
48	3	71	女性	600mg	無効
		77	女性	400mg	無効→有効
		75	女性	200mg	有効
49	1	10	女性	400mg→600mg	有効
50	1	12	女性	-	(第一選択)
51	1	72	女性	200mg→400mg	不十分→有効
52	1	30	女性	800mg	不十分
53	1	10	女性	400mg	無効
54	1	54	女性	400mg	一定せず
55	2	32	女性	-	無効
		35	女性	-	無効
56	1	19	男性	800mg	消失
57	1	52	男性	600mg→1,000mg	著効
58	2	10	女性	400mg	消失
		5	女性	400mg	軽減
59	1	6	女性	-	完全消失
60	1	7	女性	-	-
61	1	6	女性	-	無効
62	1	29	男性	-	有効
63	1	47	女性	-	経過観察中
64	1	10	男性	400mg →休止 →200mg	悪化 →軽快 →コントロール可能
65	1	8	男性	200mg→400mg	完全消失
66	1	不明	同左	-	有効
67	1	14	男性	-	コントロール良好
68	2	41	女性	800mg	完全消失
		34	女性	800mg	消失
69	2	14	女性	-	改善
		8	女性	-	軽減
70	1	23	女性	-	有効

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

- 1) Chronicle&Mulleners による抗てんかん薬の片頭痛予防効果に関するコクランレビューにおいて、バルプロ酸の有効性は確実であると結論されている⁷¹⁾。
- 2) 1) のコクラン・システマティックレビュー以後のデータを追加して解析した結果においても、バルプロ酸の有効性は確実であると結論されている⁷²⁾。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) The Headache, 3rd ed⁷³⁾
バルプロ酸は片頭痛の予防に有用で、第一選択薬のひとつである。1日 250mg～500mg から開始し、血中濃度をモニターしながら漸増する。最高投与量は 60mg/kg/日とする。
- 2) Merritt's Neurology. 10th ed.⁷⁴⁾
片頭痛の予防に用いられる主要な薬剤はプロプラノロール (60～240mg)、アミトリプチリン (30～100mg)、バルプロ酸 (500～2,000mg)、ベラパミル (120～480mg)、メチセルジド (4～12mg) などである。
- 3) Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. 9th Edition.⁷⁵⁾
バルプロ酸は片頭痛の予防に用いられる第一選択薬として有効である。
- 4) 臨床神経内科学. 改訂 5 版⁷⁶⁾
片頭痛の予防的治療では Ca 拮抗薬、β ブロッカー、抗うつ薬、バルプロ酸等の有効性が確認されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- 1) 日本神経学会治療ガイドラインの評価 (2002 年)⁷⁷⁾
バルプロ酸 Na 及び divalproex (valproate 及び valproic acid の合剤) は 500～2,000mg/日の用量を用いた 5 つ以上の試験でプラセボに対する有効性が示されていること、難治性の片頭痛の治療に有効と報告されていること、プロプラノロール、フルナリジンとの比較では、いずれとも同等の効果であったことが記載されている。バルプロ酸の片頭痛の予防薬としての、エビデンスの質は A (複数のランダム化試験で一定の結果を示す)、科学的評価は「+++」(統計学的に有意かつ臨床的にも意味のある治療効果がある)、臨床的効果の印象は「+++」(著効:大部分の患者で臨床的に有意な改善)とされ、副作用は「時々～頻繁」とされている。
- 2) 厚生省研究班及び日本頭痛学会の「慢性頭痛診療ガイドライン」⁷⁸⁾
「月に 2 回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にバルプロ酸 1,000mg を経口投与すると、8

週後には片頭痛発作を平均 4.4 回/月から平均 3.2 回/月に減少させることが期待できる。本邦では片頭痛予防にはバルプロ酸 500～600mg/日の内服が勧められる」と記載されており、推奨のグレードは A（行うよう強くすすめられる）と評価されている。

3) 米国神経学会（AAN：American Academy of Neurology）頭痛コンソーシアムのガイドライン（2000 年）⁷⁹⁾

バルプロ酸はエビデンスの質は A、科学的評価は「+++」（統計学的に有意かつ臨床的にも意味のある治療効果がある）。臨床的効果の印象は「+++」（著効、大部分の患者で臨床的に有意な改善）とされている。

4) 欧州神経学会（EFNS：European Federation of Neurological Societies）のガイドライン（2009 年）⁸⁰⁾

バルプロ酸は片頭痛予防薬の第 1 選択薬（レベル A）として推奨されている。推奨用量は 500～1,800mg/日。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦においては開発されていない。

（2）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について

本邦において、バルプロ酸 Na が片頭痛の予防目的で投与された 99 例の片頭痛患者⁴⁵⁻⁷⁰⁾のうち、85 例（86%）に効果が認められた。このうち、投与量が不明である 7 例を除く 78 例の投与量は、200～1,000 mg/日の範囲であった。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

《外国人におけるエビデンス》

- ・海外で実施された無作為化プラセボ対照試験において、片頭痛患者に対し、1 日あたり 500～1,500mg、又は血中濃度が 70～120µg/mL となるようにバルプロ酸を 8～12 週間投与した結果、頭痛発作発現回数の減少等の評価項目において、有効性が認められている。
- ・欧州神経学会のガイドラインでは、1 日 500～1,800mg が推奨用量とされている。

《日本人における有効性》

- ・日本神経学会治療ガイドラインにおいて、片頭痛に対するバルプロ酸の投与が推奨されている。
- ・慢性頭痛の診療ガイドラインにおいて、片頭痛に対するバルプロ酸 Na の投与が推奨されている。
- ・本邦においては、片頭痛患者（7～74 歳）68 例に 1 日 800mg のバルプロ酸 Na を投与した際の有効性が確認され、その他の症例報告も合わせて計 99 例の使用報告があり、概ね 1 日 400～800mg（最大 1,000mg）で有効性が報告されている。
- ・健康成人に対しバルプロ酸 Na の徐放性製剤であるデパケン R を 400 及び 1,200mg 単回投与した際の C_{max} がそれぞれ 21.0 及び 62.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であること、1 日 1,200mg（600mg \times 2 回）を反復投与した際の C_{max} が 103.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 C_{min} が 85.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、バルプロ酸 Na の血中動態が 400～1,200mg の間で線形を示すこと⁸¹⁾等から、1 日 400～1,000mg を投与した場合の血中濃度は 20～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲にあると推測される。

以上より、検討会議は、片頭痛に対するバルプロ酸 Na の有効性に関する情報は十分にあるものと判断した。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

《外国人におけるエビデンス》

- ・海外における無作為化比較試験で報告されているバルプロ酸を投与した片頭痛患者に認められた有害事象は、傾眠、悪心、嘔吐、倦怠感、脱毛、振戦、めまい、抑うつ、食欲亢進、腹痛、体重増加、発疹、肝機能検査異常であり、てんかん及び双極性障害患者で認められた事象と同様であった。

《日本人における安全性》

- ・本邦においては、片頭痛患者（7～74 歳）68 例に 1 日 800mg のバルプロ酸 Na を投与した結果、悪心、嘔吐、ふらつきが認められたと報告されており⁴⁵⁾、その他、少数例のバルプロ酸 Na 投与患者を対象にした報告で、倦怠感、肝機能検査異常が認められている。
- ・本邦において、バルプロ酸 Na はてんかん及び双極性障害の適応があり、当該疾患患者に対しては、長期投与時の安全性が示されており、片頭痛患者に投与することによる疾患固有の安全性の懸念も報告されていない。

以上より、検討会議は、片頭痛患者におけるバルプロ酸 Na の安全性に関する情報は十分にあるものと判断した。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

- ・ 米国において、片頭痛の予防に対するバルプロ酸の適応は、1日 500～1,000mg で承認されていること。
- ・ 欧米の神経内科学教科書や頭痛診療ガイドラインが、片頭痛の予防に関してバルプロ酸の使用を強く推奨していること（レベル A）。
- ・ 欧州神経学会のガイドラインでは、1日 500～1,800mg が推奨用量とされていること。
- ・ 片頭痛の診断及び治療薬の選択基準が欧米と本邦でほぼ統一されており、本邦における片頭痛の診療環境は欧米と類似していること。
- ・ 本邦の神経内科学教科書や頭痛診療ガイドラインでも、片頭痛の予防に対してバルプロ酸の使用が強く推奨されていること（レベル A）。
- ・ 日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン」において、片頭痛の予防に対するバルプロ酸の投与が推奨されていること。
- ・ 本邦において、片頭痛の予防を目的にバルプロ酸 Na が海外での使用法と投与量が重なる 1日 400～800mg（最大 1,000mg）で投与された報告等から、有効性及び安全性が概ね確認できたこと。

以上より、検討会議は、片頭痛の予防を目的に、バルプロ酸 Na を 1日 400～1,000mg の用量で投与する用法・用量について、医学薬学上の公知に該当すると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

検討会議は、バルプロ酸 Na が片頭痛発作により日常生活に支障をきたしている患者に対して、片頭痛の発作を抑制する目的で使用されることを踏まえ、効能・効果を「片頭痛の発症抑制」とすることが妥当であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意として、以下の内容を記載する必要があると考える。

- ・ 片頭痛発作により日常生活に支障をきたしている患者に投与する旨
- ・ 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではない旨

（2）用法・用量について

検討会議は、本邦における片頭痛の予防に関し、米国において片頭痛予防に対するバルプロ酸の適応は、1日 500～1,000mg で承認されていること、欧州神経学会のガイドラインでは、1日 500～1,800mg が推奨用量とされていること、及び本邦でバルプロ酸 Na を海外での使用法と投与量が重なる 1日 400～800mg（最大 1,000mg）投与した使用実態があり、有効性及び安全性が確認されていることから、バルプロ酸 Na の片頭痛に対する用法・用量を以下のようにすることが妥当であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意には、症状の経過観察により投与継続の必要性を検討し、漫然と投与を継続しない旨を記載する必要がある

あると考える。

《用法・用量》

デパケン錠・細粒

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

デパケンR錠

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日1～2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

デパケンシロップ

通常1日量8～16mL（バルプロ酸ナトリウムとして400～800mg）を1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として20mL（バルプロ酸Naとして1,000mg）を超えないこと。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

片頭痛の適応追加にあたり、添付文書に以下の内容を追記する必要があると考える。

- ・片頭痛の発症抑制のための安全性と有効性は16歳以下の患者では検討されていない旨
- ・片頭痛の発症抑制のための安全性と有効性は65歳以上の患者では十分検討されていない旨

11. 参考文献一覧

- 1) 清水俊彦 片頭痛の予防療法のオーバービュー. Brain and Nerve 2009; 61:1107-1115.
- 2) 国際頭痛分類第2版日本語版、日本頭痛学会誌. 31 : 13-188. 2004.)
- 3) DEPAKOTE[®] Tablets 添付文書. Abbott Laboratories
- 4) DEPAKOTE[®] ER 添付文書. Abbott Laboratories
- 5) DEPAKOTE[®] Sprinkle Capsules 添付文書. Abbott Laboratories
- 6) DEPAKENE[®] 添付文書. Abbott Laboratories
- 7) DEPACON[®] 添付文書. Abbott Laboratories
- 8) Epilium[®] 添付文書. Sanofi-aventis
- 9) Epilium[®] Chrono 添付文書. Sanofi-aventis
- 10) Epilium[®] Chronosphere MR 添付文書. Sanofi-aventis
- 11) Epilium[®] Intravenous 添付文書. Sanofi-aventis
- 12) Depakote[®] 添付文書. Sanofi-aventis
- 13) Ergenyl[®] 添付文書. Sanofi-aventis
- 14) Ergenyl[®] 添付文書. 和訳
- 15) Ergenyl[®] chrono 添付文書. Sanofi-aventis
- 16) Ergenyl[®] chrono 添付文書. 和訳
- 17) Ergenyl[®] chronosphere 添付文書. Sanofi-aventis
- 18) Ergenyl[®] chronosphere 添付文書. 和訳
- 19) Ergenyl[®] intravenös 添付文書. Sanofi-aventis
- 20) Ergenyl[®] intravenös 添付文書. 和訳
- 21) Ergenyl[®] vial 添付文書. Sanofi-aventis
- 22) Ergenyl[®] vial 添付文書 和訳
- 23) DÉPAKINE[®] 200 mg 添付文書. Sanofi-aventis
- 24) DÉPAKINE[®] 200 mg 添付文書. 和訳
- 25) DÉPAKINE[®] 500 mg 添付文書. Sanofi-aventis
- 26) DÉPAKIN^{E®} 500 mg 添付文書. 和訳
- 27) DÉPAKINE[®] 200 mg/ml 添付文書. Sanofi-aventis
- 28) DÉPAKINE[®] 200 mg/ml 添付文書. 和訳
- 29) DÉPAKINE[®] 57.64 mg/ml 添付文書. Sanofi-aventis
- 30) DÉPAKIN^{E®} 57.64 mg/ml 添付文書. 和訳
- 31) DÉPAKINE[®] 400 mg/4 ml 添付文書. Sanofi-aventis
- 32) DÉPAKINE[®] 400 mg/4 ml 添付文書. 和訳
- 33) DÉPAKINE[®] CHRONO 500 mg 添付文書. Sanofi-aventis
- 34) DÉPAKINE[®] CHRONO 500 mg 添付文書. 和訳
- 35) DÉPAKOTE[®] 250 mg 添付文書. Sanofi-aventis
- 36) DÉPAKOTE[®] 250 mg 添付文書. 和訳
- 37) DÉPAKOTE[®] 500 mg 添付文書. Sanofi-aventis

- 38) DÉPAKOTE® 500 mg 添付文書. 和訳
- 39) Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose- controlled study. *Cephalalgia*. 1997; 17:103-108
- 40) Mathew NT. Saper JR. Silberstein SD. Rankin L. Markley HG. Solomon S. Rapoport AM. Silber CJ. Deaton RL. Migraine prophylaxis with divalproex. *Archives of Neurology*. 1995; 52:281-286
- 41) Freitag FG. Collins SD. Carlson HA. Goldstein J. Saper J. Silberstein S. Mathew N. Winner PK. Deaton R. Sommerville K. Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002; 58:1652-1659
- 42) Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992 ;12(2):81-4
- 43) Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994; 44:647-651
- 44) Apostol G. Cady RK. Laforet GA. Robieson WZ. Olson E. Abi-Saab WM. Saltarelli M. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2008; 48:1012-1025
- 45) 小穴勝麿, 竹前紀樹. migraine に対する valproic acid の有効性とその評価. *日本頭痛学会誌*. 2007; 34:179-184.
- 46) 秋谷進ら. 絵画療法によって診断した,不思議の国のアリス症候群の9歳女児例. *小児内科* 2009 ; 41 (10) : 1529-1532
- 47) KAWAMURA S et al. Atypical depression as a premonitory symptom of migraine managed by an oral contraceptive. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008 ; 62 (3) : 365
- 48) 樋口真秀. エイコサペンタエン酸 (EPA) 製剤による片頭痛発作予防. *日本頭痛学会誌* 2008 ; 35(1) : 51-55
- 49) Fujita M et al. The efficacy of sodium valproate and a MRA finding in confusional migraine. *Brain & Development* 2007; 29(3): 178-181
- 50) 高橋剛夫. 突発性脳波異常をともなう片頭痛患者への処方. *Modern Physician* 2007 ; 27(1) : 102-103
- 51) 竹内賢. 繰り返す吐き気を主訴に受診した片頭痛に対して, バルプロ酸が奏功した1症例. *精神医学* 2006 ; 48(11) : 1255-1256
- 52) 西田博昭. 難治性の片頭痛に対し呉茱萸湯が著効した1症例. *痛みと漢方* 2006 ; 16 : 89-92
- 53) 竹谷徳雄. 慢性頭痛に半夏厚朴湯が有効であった1症例. *小児疾患の身近な漢方治療* 2005 ; 4 : 78-83
- 54) 五十嵐久佳. 更年期に頭痛が悪化し, ホルモン補充療法が有効であった片頭痛の一例. *こころのりんしょう A・LA・CARTE* 2003 ; 22(増刊) : 157-159
- 55) 濱田潤一. シンポジウム難治性慢性頭痛の治療 片頭痛. *日本頭痛学会誌* 2003 ; 30(1) : 15-16
- 56) 加登有紀ら. Xe-CT 上発作時に後頭葉の血流低下が証明された脳底型片頭痛の1例. 日

- 本頭痛学会誌 2002 ; 29(1) : 46-48
- 57) 牛込嘉美ら. 発作時に脳波異常を伴った片頭痛の 1 症例. ペインクリニック 1992 ; 13(3) : 397-400
 - 58) 佐藤和彦ら. 抗てんかん薬が奏効した, migraine の 3 例. 診療と新薬 1988 ; 25(4) : 623-630
 - 59) 中澤友幸ら. 遷延した頭痛・嘔吐発作に valproiate sodium 投与が奏功した幼児例. 脳と発達 2009 ; 41(4) : 308
 - 60) 安島英裕ら. 心身医学的対応を行った慢性連日性頭痛の 7 歳幼児例. 日本小児科学会雑誌 2009 ; 113(2) : 234
 - 61) 安島英裕. 片頭痛発作重積の 6 歳幼児例. 子どもの心とからだ 2009 ; 18(1) : 26
 - 62) 甲田亨ら. 椎骨・脳底動脈領域に脳梗塞を繰り返している脳底型片頭痛の 1 例. 臨床神経学 2008 ; 48(6) : 448
 - 63) 加野貴久ら. 片麻痺性片頭痛に線維筋痛症を伴ったと考えられる 1 例. 日本頭痛学会誌 2007 ; 34(1) : 114
 - 64) 森山一洋ら. 抗てんかん薬にて症状増悪したてんかん性片頭痛の一例. 日本頭痛学会誌 2007 ; 34(1) : 111
 - 65) 小林修一. バルプロ酸投与が奏功した小児錯乱型片頭痛の 1 例. 日本頭痛学会誌 2007 ; 34(1) : 122
 - 66) 渡辺明良. 当院における小児・青年期片頭痛の検討. 日本頭痛学会誌 2007 ; 34(1) : 121
 - 67) 石崎公郁子ら. 脳出血発症後片頭痛発作の悪化をきたした 1 小児例. 日本頭痛学会誌 2007 ; 33(2) : 116
 - 68) 小穴勝麿. 変容を示した migraine の 3 症例. 日本頭痛学会誌 2006 ; 33(2) : 54
 - 69) 益崎まゆみら. 小児特殊型片頭痛に対するバルプロ酸の治療効果. 脳と発達 2004 ; 36(S) : S388
 - 70) 濱野忠則ら. 発作時に硝酸薬が有効であった basilar artery migraine の 1 例. 臨床神経学 2002 ; 42(5) : 407
 - 71) Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD003226.
 - 72) Mulleners WM, Chronicle EP, Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. Cephalalgia. 2008 ; 28:585-597
 - 73) Silberstein SD, Tfelt-Hansen P. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headache, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:545-551
 - 74) Raskin NH. Migraine and Other Headaches. In: Rowland LP, ed. Merritt's Neurology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:807-813.
 - 75) Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:Chapter 52, p17
 - 76) 坂井文彦. 頭痛・顔面痛を主徴とする疾患. 平山恵造, 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹,

- 編. 臨床神経内科学. 改訂 5 版. 東京: 南山堂; 2006.
- 77) 日本神経学会治療ガイドライン：慢性頭痛治療ガイドライン 2002. 臨床神経学.42(4):330-362, 2002
- 78) 慢性頭痛診療ガイドライン：日本頭痛学会 2006. 医学書院
- 79) Silberstein SD, US Headache Consortium , Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache. Neurology 2000 ; 55: 754-62.
- 80) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009 ; 16:968-981.
- 81) 小林 智, 毛利郁二, 山地幸雄, 角尾道夫. バルプロ酸ナトリウム徐放性製剤 (KW-6066N) の健常人における薬物動態. 臨床薬理 1994;25:419-428.