

1. 品目の概要

一般名	バルプロ酸ナトリウム
販売名	①デパケン錠 100mg、同錠 200mg、同 R 錠 100mg、同 R 錠 200mg、同シロップ 5%、同細粒 20%、同細粒 40% ②セレンカ R 錠 200mg、同 R 錠 400mg、同 R 顆粒 40%
承認取得者	①協和発酵キリン株式会社 ②興和株式会社
承認年月	① デパケン錠 100mg：昭和 56 年 1 月 14 日（デパケン錠 100） デパケン錠 200mg：昭和 49 年 5 月 24 日（デパケン錠） デパケン細粒 20%：昭和 61 年 4 月 17 日（デパケン細粒 200） デパケン細粒 40%：昭和 59 年 2 月 7 日（デパケン細粒 400） デパケンシロップ 5%：昭和 49 年 5 月 24 日（デパケンシロップ） デパケン R 錠 100mg・200mg：平成 2 年 9 月 28 日（デパケン R 錠 100・200） ② セレンカ R 顆粒 40%：平成 3 年 9 月 4 日 セレンカ R 錠 200mg：平成 16 年 2 月 27 日 セレンカ R 錠 400mg：平成 18 年 2 月 3 日
効能・効果	1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 3. 片頭痛発作の発症抑制

2. 「禁忌」への移行を検討する「原則禁忌」の記載状況

記載状況	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
------	--

3. 海外添付文書における関連記載

米国	別添①参照 ●複雑部分発作及び欠伸発作の単剤又は併用療法 妊婦への投与は禁忌ではない ●双極性障害の躁病の治療 妊婦への投与は禁忌ではない ●片頭痛の予防 妊婦への投与は禁忌
欧州	別添①参照 ●各種てんかん（全般てんかん、部分てんかん、その他のてんかん） 代替療法がある場合、妊婦への投与は禁忌 ●リチウムが禁忌又は忍容できない双極性障害の躁病の治療 妊婦への投与は禁忌 ●片頭痛の予防 妊婦への投与は禁忌

4. その他の関連情報（ガイドライン、文献等）

別添②参照

●日本神経学会監修てんかん診療ガイドライン 2018

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して、本剤の使用方法は記載されていない。

●日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害 2017

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して、本剤の使用方法は記載されていない。

●日本神経学会・日本頭痛学会監修慢性頭痛ガイドライン 2013

「妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ酸の服用を中止して主治医と連絡を取るよう指導する」と記載されている。

5. 「禁忌」とする理由

効能・効果のうち、躁病および躁うつ病の躁状態の治療及び片頭痛発作の発症抑制については、海外添付文書で「禁忌」とされていることから、「禁忌」に改訂することが適切と判断した。

6. 改訂案

現行	改訂案
原則禁忌 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	禁忌 〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療および片頭痛発作の発症抑制の場合〉 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療の場合は除く)

7. 関係学会の意見

<p>【一般社団法人日本てんかん学会】</p> <p>○各種てんかんについて 上記意見に賛同する。</p>
<p>【公益社団法人日本精神神経学会】</p> <p>○各種てんかんについて 上記意見に賛同する。</p> <p>○躁病および躁うつ病の躁状態について 各種てんかんの場合と同様、「特定の背景を有する患者に関する注意」とするに留め、「禁忌」とすべきでない。理由は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 諸外国においても、一律禁忌とされているわけではないこと。・ 本邦においても、てんかんも含めて双極性障害は若年で発症される方が非常に多く、必然的に発症後に妊娠や出産を迎えるケースが多々あり、そういった場合に、妊娠が判明したからといって急に薬剤を切り替えることが不可能な場合が多いこと。 <p>○片頭痛発作について 上記意見に賛同するが、関連他学会からの意見を参照する。</p>
<p>【一般社団法人日本神経学会】</p> <p>○片頭痛発作について 上記意見に賛同する。</p>
<p>【一般社団法人日本頭痛学会】</p> <p>○片頭痛発作について 上記意見に賛同する。</p>

8. 関係学会の意見を踏まえた改訂案

現行	改訂案
<p>禁忌</p> <p>1) ～3) 略 (新設)</p> <p>原則禁忌 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合 には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>2) ～8) 略</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性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。[二分脊椎児を・・・略]</p>	<p>2. 禁忌 〈全効能共通〉</p> <p>2.1～2.3 略 〈片頭痛発作の発症抑制の場合〉 妊婦又は妊娠している可能性のある女性</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する患者 妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。本剤で催奇形性が認められている。</p> <p>9.5 妊婦 〈片頭痛発作の発症抑制〉</p> <p>9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤で催奇形性が認められている。</p> <p>〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉</p> <p>9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。二分脊椎児を・・・略。</p>

(別添①)

3. 海外添付文書における関連記載

米国	<p>Depakote (divalproex sodium) :</p> <p>WARNING: LIFE THREATENING ADVERSE REACTIONS</p> <p>Fetal Risk</p> <p>Valproate can cause major congenital malformations, particularly neural tube defects (e.g., spina bifida). In addition, valproate can cause decreased IQ scores following in utero exposure.</p> <p>Valproate is therefore contraindicated in pregnant women treated for prophylaxis of migraine [see Contraindications (4)]. Valproate should only be used to treat pregnant women with epilepsy or bipolar disorder if other medications have failed to control their symptoms or are otherwise unacceptable.</p> <p>Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless the drug is essential to the management of her medical condition. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death (e.g., migraine). Women should use effective contraception while using valproate [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4)].</p> <p>A Medication Guide describing the risks of valproate is available for patients [see Patient Counseling Information (17)].</p> <p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Depakote is an anti-epileptic drug indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none">• Treatment of manic episodes associated with bipolar disorder (1.1)• Monotherapy and adjunctive therapy of complex partial seizures and simple and complex absence seizures; adjunctive therapy in patients with multiple seizure types that include absence seizures (1.2)• Prophylaxis of migraine headaches (1.3) <p>1.4 Important Limitations</p> <p>Because of the risk to the fetus of decreased IQ, neural tube defects, and other major congenital malformations, which may occur very early in pregnancy, valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless the drug is essential to the management of her medical condition [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4), Use in Specific Populations (8.1), and Patient Counseling Information (17)].</p> <p>Depakote is contraindicated for prophylaxis of migraine headaches in women who are pregnant.</p> <p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none">• Depakote is contraindicated for use in prophylaxis of migraine headaches in pregnant women [see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1)]. <p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.2 Birth Defects</p> <p>Valproate can cause fetal harm when administered to a pregnant</p>
----	---

	<p>woman. Pregnancy registry data show that maternal valproate use can cause neural tube defects and other structural abnormalities (e.g., craniofacial defects, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). The rate of congenital malformations among babies born to mothers using valproate is about four times higher than the rate among babies born to epileptic mothers using other anti-seizure monotherapies. Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population.</p> <p>5.3 Decreased IQ Following in utero Exposure Valproate can cause decreased IQ scores following in utero exposure. Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate in utero have lower cognitive test scores than children exposed in utero to either another antiepileptic drug or to no antiepileptic drugs. The largest of these studies¹ is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94-101]) than children with prenatal exposure to the other antiepileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105–110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102–108]), and phenytoin (108 [95% C.I. 104–112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to antiepileptic drugs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed. Although all of the available studies have methodological limitations, the weight of the evidence supports the conclusion that valproate exposure in utero can cause decreased IQ in children. In animal studies, offspring with prenatal exposure to valproate had malformations similar to those seen in humans and demonstrated neurobehavioral deficits [see Use in Specific Populations (8.1)]. Valproate use is contraindicated during pregnancy in women being treated for prophylaxis of migraine headaches. Women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant should not be treated with valproate unless other treatments have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. In such women, the benefits of treatment with valproate during pregnancy may still outweigh the risks.</p> <p>5.4 Use in Women of Childbearing Potential Because of the risk to the fetus of decreased IQ and major congenital malformations (including neural tube defects), which may occur very early in pregnancy, valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless the drug is essential to the management of her medical condition. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death (e.g., migraine). Women should use effective contraception while using valproate. Women who are planning a pregnancy should be counseled regarding the relative risks</p>
--	--

	<p>and benefits of valproate use during pregnancy, and alternative therapeutic options should be considered for these patients [see Boxed Warning and Use in Specific Populations (8.1)]. To prevent major seizures, valproate should not be discontinued abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life. Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended for patients using valproate.</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Pregnancy Category D for epilepsy and for manic episodes associated with bipolar disorder [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)].</p> <p>Pregnancy Category X for prophylaxis of migraine headaches [see Contraindications (4)].</p> <p>Pregnancy Registry</p> <p>To collect information on the effects of in utero exposure to Depakote, physicians should encourage pregnant patients taking Depakote to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling toll free 1-888-233-2334, and must be done by the patients themselves. Information on the registry can be found at the website, http://www.aedpregnancyregistry.org/.</p> <p>Fetal Risk Summary</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defects (about 3%), pregnancy loss (about 15%), or other adverse outcomes regardless of drug exposure. Maternal valproate use during pregnancy for any indication increases the risk of congenital malformations, particularly neural tube defects, but also malformations involving other body systems (e.g., craniofacial defects, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). The risk of major structural abnormalities is greatest during the first trimester; however, other serious developmental effects can occur with valproate use throughout pregnancy. The rate of congenital malformations among babies born to epileptic mothers who used valproate during pregnancy has been shown to be about four times higher than the rate among babies born to epileptic mothers who used other anti-seizure monotherapies [see Warnings and Precautions (5.3)].</p> <p>Several published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate in utero have lower IQ scores than children exposed to either another antiepileptic drug in utero or to no antiepileptic drugs in utero [see Warnings and Precautions (5.3)].</p> <p>An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy may increase the risk of autism spectrum disorders. In this study, children born to mothers who had used valproate products during pregnancy had 2.9 times the risk (95% confidence interval [CI]: 1.7-4.9) of developing autism spectrum disorders compared to children born to mothers not exposed to valproate products during pregnancy. The absolute risks for autism</p>
--	--

	<p>spectrum disorders were 4.4% (95% CI: 2.6%-7.5%) in valproate-exposed children and 1.5% (95% CI: 1.5%-1.6%) in children not exposed to valproate products. Because the study was observational in nature, conclusions regarding a causal association between in utero valproate exposure and an increased risk of autism spectrum disorder cannot be considered definitive.</p> <p>In animal studies, offspring with prenatal exposure to valproate had structural malformations similar to those seen in humans and demonstrated neurobehavioral deficits.</p> <p>Clinical Considerations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neural tube defects are the congenital malformation most strongly associated with maternal valproate use. The risk of spina bifida following in utero valproate exposure is generally estimated as 1-2%, compared to an estimated general population risk for spina bifida of about 0.06 to 0.07% (6 to 7 in 10,000 births). • Valproate can cause decreased IQ scores in children whose mothers were treated with valproate during pregnancy. • Because of the risks of decreased IQ, neural tube defects, and other fetal adverse events, which may occur very early in pregnancy: <ul style="list-style-type: none"> • Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless the drug is essential to the management of her medical condition. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death (e.g., migraine). • Valproate is contraindicated during pregnancy in women being treated for prophylaxis of migraine headaches. • Valproate should not be used to treat women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant unless other treatments have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. In such women, the benefits of treatment with valproate during pregnancy may still outweigh the risks. When treating a pregnant woman or a woman of childbearing potential, carefully consider both the potential risks and benefits of treatment and provide appropriate counseling. • To prevent major seizures, women with epilepsy should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life. Even minor seizures may pose some hazard to the developing embryo or fetus. However, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy in individual cases if the seizure disorder severity and frequency do not pose a serious threat to the patient. • Available prenatal diagnostic testing to detect neural tube and other defects should be offered to pregnant women using valproate. • Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended
--	--

	<p>for patients using valproate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregnant women taking valproate may develop clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death [see Warnings and Precautions (5.8)]. If valproate is used in pregnancy, the clotting parameters should be monitored carefully in the mother. If abnormal in the mother, then these parameters should also be monitored in the neonate. • Patients taking valproate may develop hepatic failure [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]. Fatal cases of hepatic failure in infants exposed to valproate in utero have also been reported following maternal use of valproate during pregnancy. • Hypoglycemia has been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. <p>Data</p> <p>Human</p> <p>There is an extensive body of evidence demonstrating that exposure to valproate in utero increases the risk of neural tube defects and other structural abnormalities. Based on published data from the CDC's National Birth Defects Prevention Network, the risk of spina bifida in the general population is about 0.06 to 0.07%. The risk of spina bifida following in utero valproate exposure has been estimated to be approximately 1 to 2%.</p> <p>The NAAED Pregnancy Registry has reported a major malformation rate of 9-11% in the offspring of women exposed to an average of 1,000 mg/day of valproate monotherapy during pregnancy. These data show up to a five-fold increased risk for any major malformation following valproate exposure in utero compared to the risk following exposure in utero to other antiepileptic drugs taken in monotherapy. The major congenital malformations included cases of neural tube defects, cardiovascular malformations, craniofacial defects (e.g., oral clefts, craniosynostosis), hypospadias, limb malformations (e.g., clubfoot, polydactyly), and malformations of varying severity involving other body systems.</p> <p>Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate in utero have lower IQ scores than children exposed to either another antiepileptic drug in utero or to no antiepileptic drugs in utero. The largest of these studies is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94-101]) than children with prenatal exposure to the other anti-epileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105–110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102–108]) and phenytoin (108 [95% C.I. 104–112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to antiepileptic drugs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed.</p> <p>Although all of the available studies have methodological limitations,</p>
--	--

	<p>the weight of the evidence supports a causal association between valproate exposure in utero and subsequent adverse effects on cognitive development.</p> <p>There are published case reports of fatal hepatic failure in offspring of women who used valproate during pregnancy.</p> <p>Animal</p> <p>In developmental toxicity studies conducted in mice, rats, rabbits, and monkeys, increased rates of fetal structural abnormalities, intrauterine growth retardation, and embryo-fetal death occurred following treatment of pregnant animals with valproate during organogenesis at clinically relevant doses (calculated on a body surface area basis). Valproate induced malformations of multiple organ systems, including skeletal, cardiac, and urogenital defects. In mice, in addition to other malformations, fetal neural tube defects have been reported following valproate administration during critical periods of organogenesis, and the teratogenic response correlated with peak maternal drug levels. Behavioral abnormalities (including cognitive, locomotor, and social interaction deficits) and brain histopathological changes have also been reported in mice and rat offspring exposed prenatally to clinically relevant doses of valproate.</p> <p>17 PATIENT COUNSELING INFORMATION</p> <p>Birth Defects and Decreased IQ</p> <p>Inform pregnant women and women of childbearing potential that use of valproate during pregnancy increases the risk of birth defects and decreased IQ in children who were exposed.</p> <p>Advise women to use effective contraception while using valproate. When appropriate, counsel these patients about alternative therapeutic options. This is particularly important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death. Advise patients to read the Medication Guide, which appears as the last section of the labeling [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]. Advise women of childbearing potential to discuss pregnancy planning with their doctor and to contact their doctor immediately if they think they are pregnant.</p> <p>Encourage patients to enroll in the NAAED Pregnancy Registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy. To enroll, patients can call the toll free number 1-888-233-2334 [see Use in Specific Populations (8.1)].</p>
欧州	<p>Depakote(2018/5/11)</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Treatment of manic episode in bipolar disorder when lithium is contraindicated or not tolerated. The continuation of treatment after manic episode could be considered in patients who have responded to Depakote for acute mania.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Female children and women of childbearing potential</p> <p>Valproate must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of bipolar disorder. Valproate should not be used in female children or women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not</p>

	<p>tolerated (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).</p> <p>Valproate is prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (see sections 4.3 and 4.4). The benefit and risk should be carefully reconsidered at regular treatment reviews (see section 4.4).</p> <p>Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).</p> <p>4.3 Contraindications Depakote is contraindicated in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> · In pregnancy (see section 4.4 and 4.6). · In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.4 and 4.6). <p>4.4 Special warnings and precautions for use 4.4.1 Special Warnings Female children, women of childbearing potential and pregnant women: Pregnancy Prevention Programme Valproate has a high teratogenic potential and children exposed in utero to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).</p> <p>Depakote is contraindicated in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> · In pregnancy (see sections 4.3 and 4.6). · In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 4.3 and 4.6). <p>Conditions of Pregnancy Prevention Programme: The prescriber must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Individual circumstances should be evaluated in each case. Involving the patient in the discussion to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks. · The potential for pregnancy is assessed for all female patients. · The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero. · The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed. · The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate. · The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of bipolar disorder. · The patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception and before contraception is discontinued. · The patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> · The patient has received the Patient Guide. · The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form). <p>These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.</p> <p>Female children</p> <p>The prescriber must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche. · The parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero. <p>In patients who have experienced menarche, the prescribing specialist must annually reassess the need for valproate therapy and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of the pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch female children to alternative treatment before they reach adulthood.</p> <p>Pregnancy test</p> <p>Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.</p> <p>Contraception</p> <p>Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case when choosing the contraception method, involving the patient in the discussion to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception.</p> <p>Annual treatment reviews by a specialist</p> <p>The specialist should review at least annually whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the Annual Risk Acknowledgement Form at initiation and during each annual review, and ensure that the patient has understood its content.</p> <p>Pregnancy planning</p> <p>If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of bipolar disorder must be consulted and treatment with valproate should be discontinued, and if needed switched to an alternative treatment prior</p>
--	---

	<p>to conception and before contraception is discontinued.</p> <p>In case of pregnancy If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative treatment options. The patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).</p> <p>Pharmacists must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Patient Card is provided with every valproate dispensation and that patients understand its content. • Patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy. <p>Educational materials In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings, provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and provide details of the Pregnancy Prevention Programme. A Patient Guide and Patient Card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.</p> <p>An Annual Risk Acknowledgement Form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.</p> <p>Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a specialist experienced in the management of bipolar disorder.</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valproate is contraindicated as treatment for bipolar disorder during pregnancy. • Valproate is contraindicated for use in women of childbearing potential unless the conditions of the Pregnancy Prevention Programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.4). <p>Pregnancy exposure risk related to valproate Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcomes. Available data suggest that anti-epileptic polytherapy including valproate is associated with a greater risk of congenital malformations than valproate monotherapy.</p> <p>Teratogenicity and developmental effects Congenital malformations Data derived from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown that 10.73% of children of epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy suffer from congenital malformations (95% CI: 8.16 – 13.29). This is a greater risk of major malformations than for the general population, for whom the risk is about 2 – 3%. The risk is dose dependent but a threshold dose below which no risk exists cannot be established.</p> <p>Available data show an increased incidence of minor and major malformations.</p>
--	--

	<p>The most common types of malformations include neural tube defects, facial dysmorphism, cleft lip and palate, craniostenosis, cardiac, renal and urogenital defects, limb defects (including bilateral aplasia of the radius), and multiple anomalies involving various body systems.</p> <p>Developmental disorders Data have shown that exposure to valproate in utero can have adverse effects on mental and physical development of the exposed children. The risk seems to be dose-dependent but a threshold dose below which no risk exists, cannot be established based on available data. The exact gestational period of risk for these effects is uncertain and the possibility of a risk throughout the entire pregnancy cannot be excluded.</p> <p>Studies in preschool children exposed in utero to valproate show that up to 30 – 40% experience delays in their early development such as talking and walking later, lower intellectual abilities, poor language skills (speaking and understanding) and memory problems.</p> <p>Intelligence quotient (IQ) measured in school aged children (age 6) with a history of valproate exposure in utero was on average 7 – 10 points lower than those children exposed to other anti-epileptics. Although the role of confounding factors cannot be excluded, there is evidence in children exposed to valproate that the risk of intellectual impairment may be independent from maternal IQ.</p> <p>There are limited data on the long term outcomes. Available data show that children exposed to valproate in utero are at increased risk of autistic spectrum disorder (approximately three-fold) and childhood autism (approximately five-fold) compared with the general study population.</p> <p>Limited data suggests that children exposed to valproate in utero may be more likely to develop symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).</p> <p>Female children and woman of childbearing potential (see above and section 4.4)</p> <p>If a woman plans a pregnancy If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of bipolar disorder must be consulted and treatment with valproate should be discontinued, and if needed switched to an alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued.</p> <p>Pregnant women Valproate as treatment for bipolar disorder is contraindicated for use during pregnancy (see sections 4.3 and 4.4). If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to consider alternative treatment options.</p> <p>All patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy. Specialised prenatal monitoring should take place to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Folate supplementation before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects common to all pregnancies. However the available evidence does not suggest it prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure.</p>
--	--

	<p>epilim (2018/5/16)</p> <p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>In the treatment of generalized, partial or other epilepsy.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Female children and women of childbearing potential</p> <p>Valproate must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy. Valproate should not be used in female children and women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not tolerated (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).</p> <p>Valproate is prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (see sections 4.3 and 4.4). The benefits and risks should be carefully reconsidered at regular treatment reviews (see section 4.4).</p> <p>Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).</p> <p>4.3 Contraindications</p> <p>Epilim is contraindicated in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> · In pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see section 4.4 and 4.6). · In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.4 and 4.6). <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>4.4.1 Special warnings</p> <p>Female children, women of childbearing potential and pregnant women: Pregnancy Prevention Programme</p> <p>Valproate has a high teratogenic potential and children exposed in utero to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).</p> <p>Epilim is contraindicated in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> · In pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.6). · In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 4.3 and 4.6). <p>Conditions of Pregnancy Prevention Programme:</p> <p>The prescriber must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Individual circumstances should be evaluated in each case. Involving the patient in the discussion to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks. · The potential for pregnancy is assessed for all female patients. · The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> · The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed. · The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate. · The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy. · The patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception and before contraception is discontinued. · The patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy. · The patient has received the Patient Guide. · The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form). <p>These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.</p> <p>Female children The prescriber must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche. · The parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero. <p>In patients who have experienced menarche, the prescribing specialist must annually reassess the need for valproate therapy and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of the pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch female children to alternative treatment before they reach adulthood.</p> <p>Pregnancy test Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.</p> <p>Contraception Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case when choosing</p>
--	--

	<p>the contraception method, involving the patient in the discussion to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception.</p> <p>Annual treatment reviews by a specialist The specialist should review at least annually whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the Annual Risk Acknowledgement Form at initiation and during each annual review, and ensure that the patient has understood its content.</p> <p>Pregnancy planning If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued (see section 4.6). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the risks of valproate for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.</p> <p>In case of pregnancy If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative treatment options. The patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).</p> <p>Pharmacists must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The Patient Card is provided with every valproate dispensation and that patients understand its content. · Patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy. <p>Educational materials In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings, provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and provide details of the Pregnancy Prevention Programme. A Patient Guide and Patient Card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.</p> <p>An Annual Risk Acknowledgement Form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.</p> <p>Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a specialist experienced in the management of epilepsy.</p> <p>Female children, women of childbearing potential and pregnant women:</p> <p>Pregnancy Prevention Programme Valproate has a high teratogenic potential and children exposed in utero to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).</p>
--	---

	<p>Epilim is contraindicated in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> · In pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.6). · In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 4.3 and 4.6). <p>Conditions of Pregnancy Prevention Programme:</p> <p>The prescriber must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Individual circumstances should be evaluated in each case. Involving the patient in the discussion to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks. · The potential for pregnancy is assessed for all female patients. · The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero. · The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed. · The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate. · The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy. · The patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception and before contraception is discontinued. · The patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy. · The patient has received the Patient Guide. · The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form). <p>These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.</p> <p>Female children</p> <p>The prescriber must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche. · The parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero. <p>In patients who have experienced menarche, the prescribing specialist must annually reassess the need for valproate therapy and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of the pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to</p>
--	--

	<p>switch female children to alternative treatment before they reach adulthood.</p> <p>Pregnancy test Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.</p> <p>Contraception Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case when choosing the contraception method, involving the patient in the discussion to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception.</p> <p>Annual treatment reviews by a specialist The specialist should review at least annually whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the Annual Risk Acknowledgement Form at initiation and during each annual review, and ensure that the patient has understood its content.</p> <p>Pregnancy planning If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued (see section 4.6). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the risks of valproate for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.</p> <p>In case of pregnancy If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative treatment options. The patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).</p> <p>Pharmacists must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The Patient Card is provided with every valproate dispensation and that patients understand its content. · Patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy. <p>Educational materials In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings, provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and provide details of the</p>
--	---

	<p>Pregnancy Prevention Programme. A Patient Guide and Patient Card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.</p> <p>An Annual Risk Acknowledgement Form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.</p> <p>Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a specialist experienced in the management of epilepsy.</p> <p>「New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed」 Annex III¹ (Last up date:2018/6/7) (EMA 公表資料)</p> <p>Section 4.2 Posology and method of administration</p> <p>[...]</p> <p>Female children and women of childbearing potential</p> <p>Valproate must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy, bipolar disorder or <migraine>. Valproate should not be used in female children and women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not tolerated.</p> <p>Valproate is prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (sections 4.3 and 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).</p> <p>[...]</p> <p>Section 4.3 Contraindications</p> <p>[...]</p> <p><Invented name> is contraindicated in the following situations:</p> <p>[...]</p> <p>Treatment of epilepsy</p> <ul style="list-style-type: none"> • in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see section 4.4 and 4.6). • in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see section 4.4 and 4.6). <p>Treatment of bipolar disorder <and prophylaxis of migraine attacks></p> <ul style="list-style-type: none"> • in pregnancy (see section 4.4 and 4.6). • in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy
--	---

¹ Changes to the summary of product characteristics, labelling or package leaflet - available when the CHMP or CMDh recommends changes to the product information. Also includes conditions for lifting of suspensions, if applicable

	<p>prevention programme are fulfilled (see section 4.4 and 4.6).</p> <p>[...]</p> <p>Section 4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>[...]</p> <p>[This section should be amended to include the following box]</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p>Pregnancy Prevention Programme</p> <p>Valproate has a high teratogenic potential and children exposed in utero to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).</p> <p><Invented name> is contraindicated in the following situations:</p> <p>Treatment of epilepsy</p> <ul style="list-style-type: none"> • in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.6). • in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.6). <p>Treatment of bipolar disorder <and prophylaxis of migraine attacks></p> <ul style="list-style-type: none"> • in pregnancy (see sections 4.3 and 4.6). • in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.6). <p>Conditions of Pregnancy Prevention Programme:</p> <p>The prescriber must ensure that</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individual circumstances should be evaluated in each case, involving the patient in the discussion, to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks. • the potential for pregnancy is assessed for all female patients. • the patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero. • the patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed. • the patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate. • the patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy, or </div>
--	---

	<p>bipolar disorders <or migraine>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • the patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception, and before contraception is discontinued. • the patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy. • the patient has received the patient guide. • the patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form). <p>These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.</p> <p>Female children</p> <ul style="list-style-type: none"> • The prescribers must ensure that parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche. • The prescriber must ensure that parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate in utero. • In patients who experienced menarche, the prescribing specialist must reassess the need for valproate therapy annually and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch the female children to alternative treatment before they reach adulthood. <p>Pregnancy test</p> <p>Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate.</p> <p>Treatment with valproate must not be initiated in women of child bearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a health care provider, to rule out unintended use in pregnancy.</p> <p>Contraception</p>
--	--

	<p>Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception, without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case, when choosing the contraception method involving the patient in the discussion, to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea she must follow all the advice on effective contraception.</p> <p>Annual treatment reviews by a specialist</p> <p>The specialist should at least annually review whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the annual risk acknowledgement form, at initiation and during each annual review and ensure that the patient has understood its content.</p> <p>Pregnancy planning.</p> <p>For the indication epilepsy, if a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy, must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued (see section 4.6). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the valproate risks for the unborn child to support her informed decision making regarding family planning.</p> <p>For the indication(s) <bipolar disorder> <and> <migraine> if a woman is planning to become pregnant a specialist experienced in the management of <bipolar disorder> <migraine> must be consulted and treatment with valproate should be discontinued and if needed switched to an alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued.</p> <p>In case of pregnancy</p> <p>If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative options. The patients with a valproate exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in <teratology> {to be adapted depending on health care system} for evaluation and counselling</p>
--	--

	<p>regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).</p> <p>Pharmacist must ensure that</p> <ul style="list-style-type: none"> • the patient card is provided with every valproate dispensing and that the patients understand its content. • the patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy. <p>Educational materials</p> <p>In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings and provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and the details of the pregnancy prevention programme. A patient guide and patient card should be provided to all women of childbearing potential using valproate. An annual risk acknowledgement form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.</p> <p>[...]</p>
	<p>[...]</p> <p>Section 4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>[...]</p> <p>[This section should be amended to include the following wording]</p> <p>Valproate is contraindicated as treatment for bipolar disorder <and migraine> during pregnancy. Valproate is contraindicated as treatment for epilepsy during pregnancy unless there is no suitable alternative to treat epilepsy. Valproate is contraindicated for use in women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>If a woman plans a pregnancy</p> <p>For the indication epilepsy, if a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy, must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued (see section 4.4). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the valproate risks for the unborn child to support her informed decision making regarding family planning.</p> <p>For the indication(s) <bipolar disorder> <and> <migraine> if a woman is</p>

	<p>planning to become pregnant a specialist experienced in the management of <bipolar disorder> <migraine> must be consulted and treatment with valproate should be discontinued and if needed switched to an alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued.</p> <p>Pregnant women</p> <p>Valproate as treatment for bipolar disorder <and prophylaxis of migraine attacks> is contraindicated for use during pregnancy. Valproate as treatment for epilepsy is contraindicated in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.4).</p> <p>If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to consider alternative treatment options. During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia may carry a particular risk of death for mother and the unborn child.</p> <p>If, despite the known risks of valproate in pregnancy and after careful consideration of alternative treatment, in exceptional circumstances a pregnant woman must receive valproate for epilepsy, it is recommended to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use the lowest effective dose and divide the daily dose of valproate into several small doses to be taken throughout the day. The use of a prolonged release formulation may be preferable to other treatment formulations in order to avoid high peak plasma concentrations (see section 4.2). <p>All patients with a valproate exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in <teratology> {to be adapted depending on health care system} for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy. Specialized prenatal monitoring should take place to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Folate supplementation before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects which may occur in all pregnancies.</p> <p>However the available evidence does not suggest it prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure.</p> <p>[...]</p>
--	--

4. その他の関連情報（ガイドライン、文献等）

・慢性頭痛ガイドライン 2013

CQII-2-11 妊娠中、授乳中の片頭痛治療（急性期・予防）はどうするか

妊婦における片頭痛急性期発作の治療薬で安全性が確立したものはないが、経験的にはアセトアミノフェンが汎用されており、これまでに刊行された頭痛ガイドラインで推奨されている。アスピリンは母体および新生児の出血傾向、NSAIDs は胎児の動脈管収縮・閉鎖などの報告があるため、特に妊娠後期には使用を控える。エルゴタミンには子宮収縮作用があり早産の危険性があるため、添付文書、米国 FDA の勧告では禁忌となっている。制吐薬では、メトクロプラミドは「有益性投与」で、妊娠悪阻に対しわが国では比較的広く使用されており、児への悪影響はほぼ否定されている。ドンペリドン は動物実験にて催奇形性が報告されており、添付文書上も妊婦への投与は禁忌となっている。トリプタンの安全性については、市販後調査でスマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタンの妊娠初期の使用で胎児期系発生の危険性を増加させなかったと報告されている。市販後調査以外ではスマトリプタンが妊娠中の使用については最も報告が多く、妊娠初期での使用が胎児奇形発生の危険性を増加させなかったとしている。その他のトリプタンについても、大規模なコホート研究で妊娠初期における使用が胎児奇形発生の危険性を大幅に増加させるものではなく、妊娠の転帰について重篤な影響を与えなかったと報告されている。

妊娠中の予防療法では、胎児に対する危険性が最も高いものは抗てんかん薬のバルプロ酸であり、妊娠可能年齢の女性患者に使用する場合には常に注意が必要である。アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬およびアンギオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）も妊娠中期後期では胎児循環障害が報告されている。カルシウム拮抗薬も妊娠初期は禁忌とされており、妊娠中に予防薬が必要な場合には、経験的にβ遮断薬、なかでもプロプラノロールが選択肢として挙げられている。

CQII-3-8 抗てんかん薬（バルプロ酸）は片頭痛の予防に有効か

バルプロ酸の妊娠可能年齢女性への投与は特に注意を要する。バルプロ酸と奇形の関連について、8つのコホート研究のまとめによると、バルプロ酸を服用していた1,565 妊娠中 118 で奇形がみられ、未使用群、染色体異常群に比べ有意に高頻度であった。バルプロ酸は、1,000 から 1,500mg/日を超えると催奇形率が高くなり、用量・血中濃度依存的に催奇形率が増すと考えられる、さらに、抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、バルプロ酸）の単剤治療を受けていたてんかん患者の妊娠女性を対象とした前向き研究では、3 歳児の認知機能検査で、胎児期にバルプロ酸 1,000mg/日以上を服用下群の児の IQ が、他の抗てんかん薬に比して有意に低かった。以上から、妊娠中のバルプロ酸服用は催奇形性と胎児の認知機能に影響を及ぼすと結論づけられた。2013 年 5 月 FDA は片頭痛予防薬としてのバルプロ酸投与はてんかん治療とは異なり、どのような利益より危険性の方が高いとして、妊娠中及び妊娠中の可能性のある患者には禁忌とした。妊娠可能年齢女性に投与する場合は、副作用、催奇形性について事前に説明を行い、血中濃度の上昇が緩やかな徐放薬を使用する。また、抗てんかん薬は多剤服用により催奇形性の頻度が高くなるため、他の抗てんかん薬との併用を控える。患者には月経期間・基礎体温のチェックを勧め、妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ酸の服薬を中止して主

治医と連絡をとるよう指導する。神経管閉鎖障害の発症リスク低減のため、葉酸 0.4mg/日の摂取を促すことも重要である。

・慢性頭痛ガイドライン 2013 付録バルプロ酸による片頭痛治療ガイドライン（暫定版）
CQ3 片頭痛治療に用いるバルプロ酸の用量はどの程度か。バルプロ酸投与時の注意点は何か

バルプロ酸投与時の特に重要な注意点は、妊娠可能年齢の女性への投与である。バルプロ酸と奇形の関連について、8つのコホート研究のまとめによると、バルプロ酸を服用していた1,565例の妊娠中、118例で奇形が見られ、未使用群に比べて有意に高頻度であった。またバルプロ酸は、1,000～1,500mg/日を超えると催奇形率が高くなり、用量・血中濃度依存的に催奇形率が増すと考えられる。さらに、抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、バルプロ酸）の単剤治療を受けていたてんかん患者の妊娠女性を対象とした前向き研究では、3歳児の認知機能検査で、胎児期にバルプロ酸1,000mg/日以上を服用した群の児のIQは、他の抗てんかん薬に比して有意に低かった。以上のことから、妊娠中のバルプロ酸服用は催奇形性と胎児の認知機能に影響を及ぼすと結論づけられた。2013年5月FDAは片頭痛予防薬としてのバルプロ酸投与はてんかん治療とは異なり、どのような利益より危険性の方が高いとして、妊娠中及び妊娠中の可能性のある患者には禁忌とした。妊娠可能年齢の女性に投与する場合は、副作用、催奇形性について事前に説明を行い、血中濃度の上昇が緩やかな徐放剤を使用する。また、抗てんかん薬は多剤服用により催奇形性の頻度が高くなるため、他の抗てんかん薬の併用は控える。患者には月経期間・基礎体温のチェックをすすめ、妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ酸の服用を中止して主治医と連絡を取るよう指導する。神経管閉鎖障害の発症リスク低減のため葉酸0.4mg/日の摂取を促すことも重要である。

・日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害 2017

第1章 躁病エピソードの治療

薬剤ごとのエビデンス

I.気分安定薬

バルプロ酸

催奇性も比較的高い。

第3章 維持療法の治療

6.妊娠・出産

気分安定薬であるリチウム、バルプロ酸は、妊娠の最初の3ヶ月に服用した場合、危険性を示す確かな証拠がある。したがって、これらの薬を服用中は原則として避妊することが必要である。カルバマゼピン、ラモトリギン、および非定型抗精神病薬も、安全性は確立していない。

患者が妊娠・出産を希望する場合には、そのままの投薬を続ける、投薬内容を変更する、薬を完全に中止して再開する、といった方法のリスク・ベネフィットを、患者および配偶者と共に、十分に検討する必要がある。

・てんかん診療ガイドライン 2018

第 13 章 てんかんと女性

CQ13-1 女性のでんかん患者において、妊娠・出産に関してどのような基本的な対応が必要か

妊娠・出産時における抗てんかん薬 (antiepileptic drug:AED) の留意点としては、□単剤投与を原則とし、□投与量は必要最低限にすること、□できるだけ催奇形性の少ない AED を選択する、□妊娠期間中の AED の血中濃度の変動に注意する事などが挙げられる。妊娠・出産の各時期のてんかん発作発現頻度の変化に注意し、発作抑制と妊娠・出産へのリスクを減らすための両面からのバランスを考慮した最適な AED 療法を目指す。さらに、妊娠・出産に関わる一般的な注意事項、胎児・新生児への AED の影響、出産後の経過、てんかんの遺伝、児の発達などについても事前に十分な説明を行う。妊娠・出産に関する対応について表 1 にまとめて示した。

表 1 | 妊娠の可能性のあるてんかん患者に対する対応のポイント

妊娠前	妊娠中
①本人・家族とのアドヒアランス構築 妊娠前からの十分なカウンセリングの実施 カウンセリング項目 ・てんかんをもつ女性の出産と妊娠の基礎知識 ・生活および服薬指導 ・計画的な妊娠・出産の勧め ・妊娠、出産が現実的か否か：家族の協力の重要性の説明 ・必要に応じて心理面での専門的サポートも考慮	定期的な通院および服薬 ・ AED 投与量の増量は服薬が規則的にもかかわらず発作が悪化したときにのみ検討する ・ 妊娠前に最低 1 回は α フェトプロテイン、葉酸濃度を測定し、その後適宜測定する ・ 妊娠 16 週を目途に α フェトプロテイン測定 ・ 妊娠 18 週で超音波診断など胎児モニタリングを行う ・ 全般性強直間代発作を起こす症例では切迫流・早産に注意
②患者と相談のうえで医師が行うべき判断 ・ 抗てんかん薬 (AED) の減量・整理もしくは中止の可能性 ・ 服用継続の場合、できるかぎり単剤で必要最小限の用量 ・ 多剤併用の際は薬剤の組み合わせに注意する 避けるべき AED の組み合わせ：バルプロ酸＋カルバマゼピンあるいはフェニトイン＋プリミドン＋フェノバルビタール バルプロ酸の投与はなるべく避け、投与が必要な場合は徐放剤を用い、服用量 600 mg/日以下を目指す ・ 非妊娠時からの葉酸の補充 (目安として 0.4 mg/日程度) ・ 産婦人科、小児科との連携 (妊娠前～出産後までの全経過における連携が望ましい)	出産時および産褥期 ・ 一般的には自然分娩が可能である ・ 分娩前後の不規則な服薬による発作の増悪に注意する
	出産後 ・ 産後に AED 血中濃度が変動する場合は投与量を調整する ・ 授乳は原則的に可能 (母子双方の要因について総合的に判断する)

AED を服用していない女性てんかん患者では一般人口との差は明確でないというデータもあるが、妊娠中に AED を服用している女性から出生した時の奇形発現頻度は 4～10% 程度であり、一般人口の場合の頻度 2～5% と比べておよそ 2～3 倍高い。その際の催奇形性リスクは、服用している AED によって差がある。また、非妊娠時の AED 服用や、談背患者の服用は胎児への影響はほとんどない。

奇形の種類については一般人口にみられる奇形と同様で、口唇裂、口蓋裂、心奇形の頻度が高い。バルプロ酸、カルバマゼピンと二分脊椎の関連が指摘されているが、小奇形については、各薬剤で明らかな差はない。

計画的な妊娠などのため、経口避妊薬を使用する場合は抗てんかん薬との相互作用について説明し (フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリギンなどは避妊薬の効果を減ずることなど)、50 μ g 以上のエストロゲン含有ピルの服用あるいはその他の避妊手段などについても産婦人科専門医の適切な指導を受けるように勧める。

CQ13-2 妊娠可能な女性における抗てんかん薬療法の注意点はなにか

母親の抗てんかん薬服用による出生児の奇形発現リスクは単剤服用時よりも他剤併用で高くなり、併用する薬剤の種類によってもリスクの程度は異なる。妊娠中抗てんかん薬服用が必要な場合は、妊娠前から出来るだけ単剤服用を目指し、催奇形性リスクの低い薬剤を選択する。各抗てんかん薬の大奇形発現頻度に関する調査結果を表 1 に示した。レベチラセタム、ラモトリギンは単剤使用の場合は奇形発現率が低い。カルバマゼピンも比較的奇形発現率は低い。フェニトイン、フェノバルビタール、トピラマートは奇形発現率がやや高く、バルプロ酸は他剤より奇形発現率が高い。

表 1 | 抗てんかん薬服用による大奇形 (major congenital malformation) 発現率

	VPA	CBZ	LTG	PB	PHT	LEV	OXC	TPM
EURAP	9.7% (98/1,010)	5.6% (79/1,402)	2.9% (37/1,280)	7.4% (16/217)	5.8% (6/103)	1.6% (2/126)	3.3% (6/184)	6.8% (5/73)
NAAPR	9.3% (30/323)	3.0% (31/1,033)	1.9% (31/1,562)	5.5% (11/199)	2.9% (12/416)	2.4% (11/450)	2.2% (4/182)	4.2% (15/359)
UKIre	6.7% (82/1,220)	2.6% (43/1,657)	2.3% (49/2,098)		3.7% (3/82)	0.7% (2/304)		4.3% (3/70)
AUS	13.8% (35/253)	5.5% (19/346)	4.6% (14/307)		2.4% (1/41)	2.4% (2/84)	5.9% (1/17)	2.4% (1/42)
NMBR	6.3% (21/333)	2.9% (20/685)	3.4% (28/833)	7.4% (2/27)		1.7% (2/118)	1.8% (1/57)	4.2% (2/48)
SNBR	4.7% (29/619)	2.7% (38/1,430)	2.9% (32/1,100)		6.7% (8/119)	0/61	3.7% (1/27)	7.7% (4/52)

〔略語は以下の通り。VPA：バルプロ酸、CBZ：カルバマゼピン、LTG：ラモトリギン、PB：フェノバルビタール、PHT：フェニトイン、LEV：レベチラセタム、OXC：オクスカルバゼピン(2018 年 1 月時点で国内では未承認)、TPM：トピラマート〕
 〔EURAP(European and international registry of antiepileptic drugs in pregnancy)：ヨーロッパおよび国際的調査、NAAPR(North American antiepileptic drugs and pregnancy registry)：北米での調査、UKIre(UK and Irish epilepsy and pregnancy registry)：英国およびアイルランドでの調査、AUS(Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy)：オーストラリアでの調査、NMBR(Medical birth registry of Norway)：ノルウェーでの調査、SNBR(Swedish medical birth register)：スウェーデンでの調査〕
 〔Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. Seizure. 2015；28：46-50. より引用改変〕

単剤の場合に催奇形性リスクが低い抗てんかん薬であっても、多剤併用の場合は薬剤の組み合わせによっては催奇形性リスクが高まることに注意が必要である。多剤療法の際に、併用によって催奇形性リスクが高まる薬剤としてはバルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタールがあげられている。また、抗てんかん薬の組み合わせで、バルプロ酸+カルバマゼピンあるいはフェニトイン+プリミドン+フェノバルビタールのように、フェニトインまたはカルバマゼピンとバルビツール系薬剤などの特定の薬剤との組み合わせも、催奇形性リスクを増加させることが示されている。

バルプロ酸を妊娠中に服用した母親から生まれた小児の IQ (全般性 IQ、特に言語性 IQ) の低下が用量依存性 (特に 1,000mg/日以上の高用量で著明) にみられること、自閉症スペクトラムの発症リスクが高いことが報告されている。バルプロ酸は催奇形性リスクが高い事に加えて、児の認知機能障害および行動障害の発症リスクについても十分留意すべきである。やむを得ず服用する場合は、可能な限り 600mg/日程度以下の服用量にすべきである。血中濃度の安定化を図るため徐放剤使用が望ましい。国際的にも妊娠可能な女性へのバルプロ酸の投与に際しては慎重な判断を要することが提言されている。

2019 年 1 月 23 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課
課長 関野秀人殿

一般社団法人日本てんかん学会
理事長 池田昭夫



謹啓

平素は日本てんかん学会の活動に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、先般当学会に対しご指示いただきました、添付文書記載要領改正におけるバルプロ酸ナトリウムの取り扱いに関する見解提示の依頼に対しまして、本学会薬事委員会、ならびに本学会理事会において審議し、日本てんかん学会として以下の改正は妥当であると判断したのでご報告申し上げます。

バルプロ酸ナトリウム添付文書改正案

現在、原則禁忌である“妊婦又は妊娠している可能性のある婦人”の禁忌への移行に関し、「各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性 等)の治療」の効能・効果については、「禁忌」ではなく「特定の背景を有する患者」の項に移行する。

よろしくお取り計らいのほどお願い申し上げます。

謹白



2019年1月19日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

公益社団法人日本精神神経学会

理事長 神庭重信



「原則禁忌」の廃止に対する意見回答書について

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、医療用医薬品の添付文書における原則禁忌の廃止につき、先般審議を依頼いただきました薬剤について以下の通り回答申し上げます。

記

1. アモバルビタール、セコバルビタールナトリウム、ペントバルビタールカルシウム
・・・改訂案に対して異議なし

2. バルプロ酸ナトリウム
・・・改訂案に対して異議あり

諸外国での当該薬品の取扱いを比較確認した上で、以下の内容とするのが妥当であるとする。

(改訂案)

※「各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）および躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の場合は「特定の背景を有する患者に関する注意」とするにとどめ、「禁忌」とはしない。

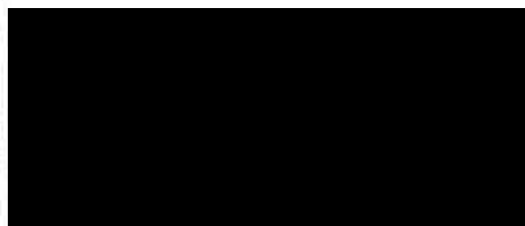
双極性障害についても、てんかんの場合と同様に「特定の背景を有する患者に関する注意」とするにとどめ、完全な禁忌とすべきではないとする。

一方、片頭痛発作の発症抑制の場合、妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照への投与は「禁忌」でいいと考えるが、関連他学会からの意見を参照のこと。

以上

<お問い合わせ先>

公益社団法人 日本精神神経学会 事務局



2019年2月12日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、先般提出いたしました「原則禁忌」の廃止に対する意見回答書につき、貴課ご担当者様より追加説明の要請を受けたことから本状を送付する次第であります。

まず、先般の回答書にて「諸外国での当該薬品の取扱いを比較確認した上で、以下の内容とするのが妥当である」と考えた。と申し上げた諸外国でのバルプロ酸ナトリウムの取り扱いについて別添の資料1をご参照ください。ご覧になればおわかりになるかと存じますが、本邦の従来の添付文書に記載されている「原則禁忌」と同様の扱いも複数あり、諸外国の規定においても禁忌とされているものばかりではありません。

てんかん治療においてはニュージーランド保健省(MEDSAFE)を除いて条件付きで妊婦または妊娠可能な女性への使用を認めており、双極性障害の治療についても複数の団体において条件付きでの使用が認められております。本邦においても、てんかんも含めて双極性障害は若年で発症される方が非常に多く、必然的に発症後に妊娠、出産を迎えるというケースが多々あります。そうした場合に妊娠が判明したからといって急に薬剤を切り替えるということは事実上不可能な場合も多く、妊婦または妊娠している可能性のある婦人への使用については原則禁忌とされてきた経緯があります。

今回貴省より提示された改訂案では躁病および躁うつ病の躁状態の治療では妊婦または妊娠している可能性がある婦人に対しての使用を禁忌とされていますが、この改訂によって治療が中断する事例が発生したり、やむを得ず投与を続けることで責任問題に発展することが予見されます。ひいては患者の健康を害することとなり、そうした事態を避けるためには条件付きでの使用を認める記述としていただくことを強く希望します。

以上が日本精神神経学会における意見であり、審議会の参加者各位におかれましては慎重なる議論を切にお願いする所存であります。

敬具

公益社団法人日本精神神経学会
理事長 神庭 重信
薬事委員会委員長 三村 将



諸外国におけるバルプロ酸ナトリウム（VPA）の取り扱い

欧州医薬品庁（EMA）Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 2018

- ・偏頭痛または双極性障害に対して
VPA は妊娠中に使用してはならない
女性患者においては、挙児可能となった時から妊娠予防プログラムが行われていなければ VPA を使用してはならない
- ・てんかんに対して
VPA は妊娠中に使用してはならない。しかしながら、一部のてんかん女性患者においては VPA を中止することが困難なことがあると認識されており、妊娠中に専門家の適切なケアの下に治療を継続しなければならないことがある

英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）2018

- ・VPA は挙児可能女性において他の治療法が無効な場合にのみ使用されるべきである
- ・ただこの対象は妊娠予防プログラムを受けなければならない

フランス国立医薬品・医療製品安全管理機構（ANSM）2017

- ・VPA は双極性障害で有効な避妊が出来ない挙児可能な女性には禁止である
- ・てんかんについて
児童期、思春期、挙児可能年齢、妊婦には治療失敗例を除いて投与を避ける

米国食品医薬品局（FDA）2016

- ・てんかんと双極性障害について
カテゴリーD
強力なリスクがありながらも妊婦に強力な利点があれば受容される
他剤では症状がコントロール不能、さもなければ受容できない場合に
- ・偏頭痛について
カテゴリーX
妊婦に対してリスクがいかなる利点を上回る

欧州の神経学会などによる Joint Task Force of International League Against Epilepsy 2016

- ・挙児可能な女性において可能な限り VPA を避けるべきである
- ・催奇形性の危険、てんかんのコントロールの重要性、けいれんに伴う患者及び胎児への危険性と VPA や他の治療選択肢の有用性と比較することを要する
- ・臨床医と患者、場合によっては患者の代理人との間で決定を共有する

ニュージーランド保健省（MEDSAFE）2014

- ・VPA は妊婦には禁忌である
- ・VPA は他の治療が無効あるいは忍容性不良でないと挙児可能な女性に使用すべきでない

2019年1月29日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬安全対策課長 殿

一般社団法人日本神経学会
代表理事 戸田達史



原則禁忌の廃止に係る協力のお願い（回答）

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。また、日ごろから本学会に活動に対するご支援に感謝申し上げます。

ところで、平成30年12月21日付薬生安第発1221第4号でご依頼がありました標記の件につきましては、禁忌への移行につきまして了承致します。

ただし、つぎの点についてご配慮をお願い致します。

- (1) 移行により片頭痛について禁忌となるのは、「妊婦および妊娠している可能性のある女性」であり、「妊娠可能な女性全般」ではないことを再確認していただければと思います。
- (2) また、この変更により片頭痛の有病率が高い若年女性へのバルプロ酸使用のハードルがやや高くなりますので、抗てんかん薬で片頭痛に海外で有効性が確立している薬剤（トピラマート等）についての適応の拡大にもご配慮いただきたいと存じます。

以上



厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

一般社団法人日本頭痛学会
代表理事 平田 幸一

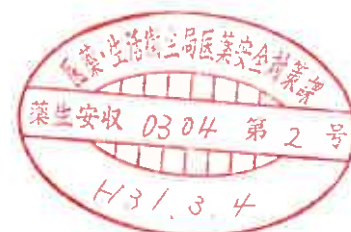


『原則禁忌』の廃止に係る協力をお願い」について（回答）

平素より本学会の活動にご理解、ご協力賜り厚く御礼申し上げます。

『原則禁忌』の廃止に係る協力をお願い」（薬生安発 1221 第 5 号）につきましては、日本神経学会とも協議し、この変更に対抗しないという結論に至りましたので、ご連絡申し上げます。

今後ともご指導、ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。



抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

※※ 処方箋医薬品*

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

デパケン[®]錠 100mg
デパケン[®]錠 200mg

DEPAKENE[®] Tablets

※※ *注意—医師等の処方箋により使用すること

	100mg錠	200mg錠
承認番号	22400AMX00867	22400AMX00868
薬価収載	2012年12月	2012年12月
販売開始	1981年 9月	1975年 3月
再評価結果	1989年12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態：2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制：2011年 6月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ致死になるおそれがある。〕
- 2) 本剤投与中はカルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ピアペネム、ドリペネム水和物、テピペネム ピボキシル）を併用しないこと。〔「相互作用」の項参照〕
- 3) 尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組 成・性 状】

1. 組成

品 名	デパケン錠100mg	デパケン錠200mg
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添 加 物	エチルセルロース、黄色三酸化鉄、日局カルナウパロウ、日局カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース（置換度タイプ：2910）、日局D-マンニトール	

2. 製剤の性状

品 名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表 面	側 面	色調、剤皮	識別記号
デパケン錠100mg	8.2	4.2	0.19			黄色、フィルムコーティング錠	KH102 (PTPシートに表示)
デパケン錠200mg	9.2	4.9	0.26			黄色、フィルムコーティング錠	KH103 (PTPシートに表示)

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mgを1日2～3回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療	
3. 片頭痛発作の発症抑制	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。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

【片頭痛発作の発症抑制】

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

【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) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕
- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者

3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕

- (1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
- (2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか

慎重に判断すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

- 2) てんかん患者においては、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。
- 3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- 4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- 5) **重篤な肝障害**（投与初期6ヵ月以内に多い。）があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに**急激な意識障害**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
- 7) **尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
- 8) 眠気、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、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン (カルベニン) メロペネム水和物(メロベン) イミペネム水和物・シラス チンナトリウム(チエナム) ピアペネム(オメガシン) ドリベネム水和物 (フィニバックス) テビベネム ビボキシル (オラベネム)	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠（200mg）、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例（発現率14.5%）で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件（5.5%）、失調・ふらつき383件（3.6%）、嘔気・悪心・嘔吐274件（2.6%）、食欲不振182件（1.7%）、胃腸障害157件（1.5%）、全身倦怠感73件（0.7%）等であった。

○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（研第4号・医薬審第104号）」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

1) 重大な副作用

- (1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **高アンモニア血症を伴う意識障害**があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **溶血性貧血、赤芽球瘕、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少**があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) **急性膵炎**があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **間質性腎炎、ファンコニー症候群**があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) **過敏症症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の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。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

- (8) **脳の萎縮、認知症様症状**(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、**パーキンソン様症状**(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)があらわ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投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。
- (9) **横紋筋融解症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- ※(11) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわ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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※)
血液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘	口内炎、下痢	食欲亢進、腹痛
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
その他		倦怠感、夜尿・頻尿、鼻血	口渇、浮腫、月経異常(月経不順、無月経)、発熱	血尿、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁、多嚢胞性卵巣、カルシウム減少

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5. 高齢者への投与

- 1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- 2) てんかん患者においては、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やすいので慎重に投与すること。
- 3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性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。〔二分育椎児を出産した母親の中に、本剤

の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根扁平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。〕

- 2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。〔他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、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、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。
- 4) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。
- ※5) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。¹⁾
- ※6) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある[調整ハザード比:2.9(95%信頼区間:1.7-4.9)]。²⁾
- 7) 動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。
- 8) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8. 過量投与

症状: 誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。

処置: 意識の低下、嘔下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

9. 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、更には穿孔をお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。〕

10. その他の注意

海外で実施された本剤を含む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1000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1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 ³⁾	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 ³⁾	>90%(およそ100 μ g/mL以上の濃度では結合が飽和する。4))
分布容積 ³⁾	0.1 ~ 0.4 L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス* ⁵⁾	6 ~ 8 mL/hr/kg(健康成人:16 ~ 60歳) 13 ~ 18 mL/hr/kg(小児てんかん患者:3 ~ 16歳、単剤投与時) (高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。6)
尿中排泄率 ⁷⁾	1 ~ 3%(未変化体)

*吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。5)8) バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる9)ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。8)10)

○有効血中濃度: 40 ~ 120 μ g/mL

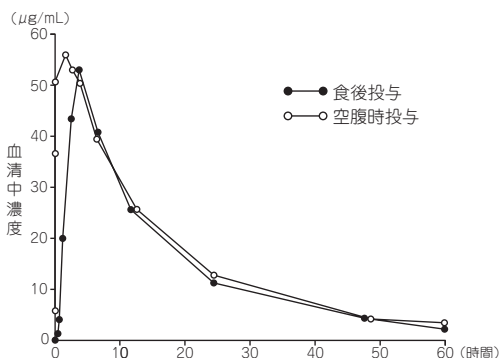
(各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告もあり、上限は150 μ g/mLとする報告もある。

躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

1. 吸収¹¹⁾

健康成人8名にデパケン錠(200mg)を1回3錠(600mg)経口投与した場合の血漿中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法:ガスクロマトグラフィー)



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	V _d (L)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964 ±236	0.73*
食後投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868 ±195	0.83*

*CLはV_d、K_{el}より算出した。 mean±S.D., n=8

2. 分布

●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)¹²⁾

ラットに¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 ¹³⁾	脳内濃度: 6.8 ~ 27.9%(対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 ¹⁴⁾	臍帯血中濃度: 1.7倍(対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 ¹⁵⁾	母乳中濃度: 3 ~ 6%(対血中濃度比)
髄液への移行性 ¹⁶⁾	髄液中濃度: 12%(対血清中濃度比)

●蛋白結合率

添加濃度 (μ g/mL)	20	50	100	150	200
結合率(%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37℃ 3時間)による

mean±S.D.

3. 代謝・排泄^{17) 18)}

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害^{19) 20)}

(錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例 有効率(有効例/症例数)	他剤併用例 有効率(有効例/症例数)
全般てんかん	87.7% (128/146)	69.1% (414/599)
部分てんかん	75.7% (28/ 37)	65.4% (134/205)
その他*	80.4% (37/ 46)	70.5% (189/268)

* 混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態^{21) 22)}

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

- 米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。
- 米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意)バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{23) ~ 27)}

- 最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロシアゼボキンドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット)

2. 作用機序²⁸⁾～30)

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。
抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

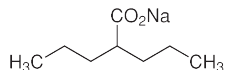
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate

化学名：Monosodium 2-propylpentanoate

分子式：C₈H₁₅NaO₂ = 166.19

化学構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。

本品は吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する）。

溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。

分配係数：log P_{OCT} = 0.26

〔測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

【取扱い上の注意】

本剤は吸湿性が強いので、服用直前までPTPシートから取り出さないで下さい。また、保存に際してPTPシートを破損しないようご留意下さい（本剤をPTPシートから取り出し一包装調剤することは避けて下さい）。

【包 装】

デパケン錠100mg：[PTP]100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

デパケン錠200mg：[PTP]100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) Meador K. J., et al.: Lancet Neurol., 12 , 244, (2013)	024-340
2) Christensen J., et al.: JAMA, 309 , 1696, (2013)	023-637
3) Zaccara G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 15 , 367, (1988)	015-385
4) Gómez B. M. J., et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., 18 , 191, (1993)	015-349
5) Levy R. H., Shen D. D.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)	014-970
6) Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17 , 665, (1984)	005-329
7) Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 12 , 125, (1977)	000-777
8) 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本宜明: 臨床薬物動態学—薬物治療の適正化のために—, 125, (2000)	024-234
9) Riva R., et al.: Clin. Pharmacokinet., 31 , 470, (1996)	015-350
10) Scheyer R. D., Mattson R. H.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)	024-236
11) 武田明夫, 他: てんかん研究, 6 , (2), 196, (1988)	009-204
12) 久木野和暁, 他: 久留米医学会雑誌, 34 , (4), 369, (1971)	000-743
13) Vajda F. J. E., et al.: Neurology, 31 , 486, (1981)	000-661
14) Ishizaki T., et al.: Pediatr. Pharmacol., 1 , 291, (1981)	012-092
15) 前田共秀, 他: 九州薬学会会報, 40 , 27, (1986)	008-582
16) 武田明夫, 他: 脳と発達, 8 , (5), 401, (1976)	000-568
17) 龍原 徹, 他: 臨床薬理, 19 , (4), 749, (1988)	009-152
18) Löscher W., et al.: Neuropharmacology, 24 , (5), 427, (1985)	012-093
19) 青木恭規, 他: 脳と神経, 21 , (11), 1297, (1969)	003-404
20) 鈴木昌樹, 他: 医学のあゆみ, 82 , (7), 470, (1972)	000-500
21) Bowden C. L., et al.: JAMA, 271 , 918, (1994)	014-380
22) Pope H. G., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 48 , 62, (1991)	014-381
23) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, 20 , (4), 317, (1969)	000-739
24) 石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, 60 , (11), 806, (1969)	000-741
25) 周藤勝一, 他: 応用薬理, 4 , (6), 937, (1970)	000-740
26) 渋谷 健, 他: 東京医科大学雑誌, 30 , (3), 275, (1972)	005-014
27) Cao B.-J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 237 , 177, (1993)	014-382
28) Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull., 25 , (9), 2257, (1977)	000-522
29) Emrich H. M., et al.: Arch. Psychiat. Nervenkr., 229 , 1, (1980)	014-384
30) Cutrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol., 116 , 3199, (1995)	019-643

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03 (3282) 0069 FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

抗てんかん剤・躁状態治療剤・片頭痛治療剤

セレニカ® R錠 200mg

セレニカ® R錠 400mg

SELENICA-R Tab. 200mg・400mg

（バルプロ酸ナトリウム徐放性錠剤）

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

貯 法：気密容器、室温保存

「取扱い上の注意」の項参照

使用期限：外箱に表示

	錠200mg	錠400mg
承認番号	21600AMZ00426	21800AMZ10040
薬価収載	2004年7月	2006年7月
販売開始	2004年7月	2006年7月
効能追加	片頭痛発作の発症抑制：2011年6月	

禁忌¹⁾（次の患者には投与しないこと）







- (1) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。〕
- (2) 本剤投与中はカルパペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチン、ピアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル）を併用しないこと。（「相互作用」の項参照）¹⁾
- (3) 尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。〕

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

**組成・性状

本剤は錠剤に水不溶性高分子を二重コーティングした膜制御型の徐放性製剤である。

	セレニカR錠200mg			セレニカR錠400mg		
成分・含量	1錠中 バルプロ酸ナトリウム 200mg			1錠中 バルプロ酸ナトリウム 400mg		
添 加 物	エチルセルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸Ca、 メタクリル酸共重合体L、クエン酸トリエチル、 <u>カル</u> <u>ル</u> ナウバロウ					
剤 形	徐放性錠剤					
色	白色					
に お い	無臭					
外 形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
	直径 9.2mm	厚さ 5.0mm	重量 0.25 g	直径 11.2mm	厚さ 6.5mm	重量 0.49 g
識 別 コ ー ド	Kowa 603			Kowa 604		

効能・効果

各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療。

躁病および躁うつ病の躁状態の治療。

片頭痛発作の発症抑制。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

○片頭痛発作の発症抑制

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

用法・用量

- 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療
通常、バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日1回経口投与する。ただし、年齢、症状に応じ適宜増減する。
- 片頭痛発作の発症抑制
通常、バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1日量として1000mgを超えないこと。

使用上の注意^{1)～9)}

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕
 - 1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
 - 2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) てんかん患者においては、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、虚弱者の場合には特に注意すること。
- (3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- (4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- (5) 重篤な肝障害（投与初期6ヵ月以内に多い。）があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。

- (7)尿素サイクル異常症が疑われる患者においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
- (8)**眠気、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、本剤投与中の患者には自動車の運転等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。
- (9)本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
- (10)他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

3. 相互作用

(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
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン (カルペニン) メロペネム水和物 (メロペン) イミペネム水和物・シラスタチン (チエナム) ピアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニバックス) テビペネム ピボキシル (オラベネム)	てんかんの発作が再発することがある ¹⁾ 。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

(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
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠伸発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

セレニカR錠200mgの承認時の臨床試験²⁾³⁾により報告された症例66例中、2例(3.0%)に4件の副作用が認められ、アンモニア増加1件(1.5%)、傾眠1件(1.5%)、無為1件(1.5%)、振戦1件(1.5%)であった。

○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

(1)重大な副作用

1)劇症肝炎等の**重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等(頻度不明)を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**高アンモニア血症を伴う意識障害**(頻度不明)があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)**溶血性貧血、赤芽球瘍、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少**(頻度不明)があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと⁴⁾。

4)**急性膵炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**間質性腎炎、ファンコニー症候群**(頻度不明)があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6)**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)**(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(0.1%未満)があらわ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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)**過敏症症候群**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の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。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

8)**脳の萎縮、認知症様症状(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)**(頻度不明)があらわ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投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している⁵⁾⁶⁾。

9)**横紋筋融解症**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

*11)**間質性肺炎、好酸球性肺炎**(頻度不明)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1～5 %未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注)
皮 膚		脱毛	
精神神経系	めまい、傾眠、振戦	頭痛、不眠	失調、不穏、視覚異常、感覚変化、抑うつ
消 化 器	悪心・嘔吐、胃部不快感	口内炎、食欲不振、腹痛、下痢	便秘、食欲亢進
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇		
血 液	貧血、白血球減少	低フィブリノーゲン血症、好酸球増多	血小板凝集能低下
過 敏 症	発疹		
そ の 他	夜尿・頻尿、高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常(月経不順、無月経)、多嚢胞性卵巣、血尿、鼻血、口渴、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、カルニチン減少

このような副作用があらわ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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5. 高齢者への投与

- (1)本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- (2)てんかん患者においては、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やすいので慎重に投与すること。
- (3)片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性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。〔二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根扁平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。〕
 - (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。〔他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、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、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。
 - (4)妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。
- * (5)海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ)〔平均値(95%信頼区間)〕を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ

〔98(95-102)〕は、ラモトリギン〔108(105-111)〕、フェニトイン〔109(105-113)〕、カルバマゼピン〔106(103-109)〕を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は〔104(99-109)〕、1000mg/日を超える場合は〔94(90-99)〕であった⁷⁾。

- * (6)海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある〔調整ハザード比:2.9(95%信頼区間:1.7-4.9)〕⁸⁾。
- (7)動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある⁹⁾。
- (8)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (2)片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8. 過量投与

- (1)症 状 :
誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。本剤は徐放性製剤であるため、症状が遅れてあらわれることがある。
- (2)処 置 :
意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

9. 適用上の注意

- (1)保存時 :
本剤は徐放性製剤であり、製剤の吸湿により溶出が加速されることがあるので、吸湿しないように保存させること。
- (2)服用時 :
1)本剤は徐放性製剤であり、製剤をかみ砕くことにより溶出が加速されることがあるので、薬剤をかみ砕かないで服用させること。
2)錠剤の嚥下能力が低いと考えられる小児等には、事前に本剤が服用可能なことを確認して十分注意し服用させること。また、本剤(錠剤)の服用が困難な小児等には、本剤以外の剤型を選択すること。
3)本剤投与後に白色の残渣が糞便中に排泄されるが、これは賦形剤の一部である。
- (3)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、更には穿孔をお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。)

10. その他の注意

海外で実施された本剤を含む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1000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1000人あたり2.4人多いと計算されている。

1. バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

生物学的利用率 ¹⁰⁾	約100%（剤型の違いによらない）
血漿中蛋白結合率 ¹⁰⁾	>90%（およそ100 μ g/mL以上の濃度では結合が飽和する ¹¹⁾ ）
分布容積 ¹⁰⁾	0.1～0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当）
全身クリアランス ^{注12)}	6～8mL/hr/kg（健康成人：16～60歳） 13～18mL/hr/kg（小児てんかん患者：3～16歳、単剤投与時） （高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある ¹³⁾ 。）
尿中排泄率 ¹⁴⁾	1～3%（未変化体）

注）吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける¹²⁾¹⁵⁾。バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。

バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる¹⁶⁾ので併用には注意が必要である（「相互作用」の項参照）。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている¹⁵⁾¹⁷⁾。

○有効血中濃度：40～120 μ g/mL

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告もあり、上限は150 μ g/mLとする報告もある。

躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

2. 吸収（血中濃度）

健康成人6名にセレニカR錠200mg×1錠（バルプロ酸ナトリウム（以下VPA-Naと略）200mg）をクロスオーバー法により絶食時及び食後（高脂肪食）に単回投与した場合のAUC₀₋₇₂、Cmax及びTmaxは、それぞれ以下の通りで食事による影響をほとんど受けなかった¹⁸⁾。

	AUC ₀₋₇₂ (μ g・hr/mL)	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)
絶食時投与	296.29±23.93	8.82±0.52	18.0±4.7
食後投与	249.91±117.76	8.13±2.78	14.7±1.6

健康成人5名にセレニカR錠200mg×4錠（VPA-Na 800mg）を反復投与した場合、投与開始後約5日間で定常状態に達し、日内変動も少なかった¹⁹⁾。

3. 代謝・排泄

健康成人6名にセレニカR顆粒3g（VPA-Na 1200mg）を単回投与した場合の血中及び尿中代謝物は、血中では主に3-keto体（AUC_{0-∞} 328.15±94.73 μ g・hr/mL）が検出され、尿中でも主に3-keto体（投与後56hrまでの排泄率34.05±2.57%）が排泄され、以下VPA、3-OH体、4-OH体、PGA、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であった。また、尿中の総排泄率は投与後56hrまでで61.20±5.59%であった²⁰⁾。

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

セレニカR錠200mgの承認時のクロスオーバー法による比較試験及び一般臨床試験を国内16施設（17診療科）で実施した結果、臨床効果が認められた症例は、60/65例（92.3%）であった²³⁾。

セレニカR錠200mgとセレニカR顆粒の最低血漿中薬物濃度を比較した36例では、差の90%信頼区間は－9.72～13.95%であった²⁾。

○躁病および躁うつ病の躁状態²¹⁾²²⁾

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次の通りである。

- 1)米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善（躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合）を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。
- 2)米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意）バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスは得られていない。

薬効薬理^{23)～33)}

1. 薬理作用

- (1)急性痙攣モデルでは、マウスの最大電撃痙攣、ペンテトゾール痙攣、ピクロトキシン痙攣、ピククリン痙攣、ストリキニーネ痙攣、イソニアジド痙攣を抑制する²³⁾²⁴⁾。
- (2)痙攣準備状態を備えたモデルでは、ネコのキンドリング痙攣、マウスの聴原発作、ヒヒの光誘発痙攣に対し抑制作用を示す^{25)～28)}。
- (3)躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロルジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。（マウス、ラット）²⁹⁾

2. 作用機序

作用機序の1つとして、脳内のGABA・グルタミン酸の代謝経路においてGABA合成に関与しているグルタミン酸脱炭酸酵素活性の低下抑制やGABA分解に関与しているGABAトランスアミナーゼ及びコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素活性を阻害することにより、脳内GABA濃度を増加し、痙攣を抑制することが考えられている²⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾³⁰⁾³¹⁾。抗躁作用³²⁾及び片頭痛発作の発症抑制作用³³⁾についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

有効成分に関する理化学的知見

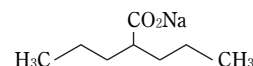
一般名：バルプロ酸ナトリウム（Sodium Valproate）

化学名：Monosodium 2-propylpentanoate

分子式：C₈H₁₅NaO₂

分子量：166.19

構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、
エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。
吸湿性である。

取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強いので、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。また、保存に際してPTPシートを破損しないよう注意すること（本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること）。

包装

セレニカR錠200mg PTP： 100錠（10錠×10）、
1000錠（10錠×100）
セレニカR錠400mg PTP： 100錠（10錠×10）、
1000錠（10錠×100）

主要文献

- 1) 荒木 敦他：第128回大阪小児科学会, **13**. 6 (1996)
- 2) 三浦寿男他：小児科臨床, **57**. 1729 (2004)
- 3) 羽場篤嗣他：新薬と臨床, **53**. 378 (2004)
- 4) 谷口義弘他：日本小児科学会雑誌, **100**. 1550 (1996)
- 5) Papazian, O. et al. : Ann. Neurol. , **38**. 687 (1995)
- 6) Armon, C. et al. : Neurology, **47**. 626 (1996)
- * 7) Meador, K. J. et al. : Lancet Neurol. , **12**. 244 (2013)
- * 8) Christensen, J. et al. : JAMA, **309**. 1696 (2013)
- 9) Delgado-Escueta, A. V. et al. : Neurology, **42** (Suppl. 5). 149 (1992)
- 10) Zaccara, G. et al. : Clin. Pharmacokinet. , **15**. 367 (1988)
- 11) Gómez, B. M. J. et al. : J. Clin. Pharm. Ther. , **18**. 191 (1993)
- 12) Levy, R. H. , Shen, D. D. : Antiepileptic Drugs 4th ed. , 605 (1995)
- 13) Perucca, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. , **17**. 665 (1984)
- 14) Gugler, R. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. , **12**. 125 (1977)
- 15) 緒方宏泰他：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－125 (2000)
- 16) Riva, R. et al. : Clin. Pharmacokinet. , **31**. 470 (1996)
- 17) Scheyer, R. D. , Mattson, R. H. : Antiepileptic Drugs 4th ed. , 621 (1995)
- 18) 興和株社内資料：薬物動態(単回投与試験)
- 19) 興和株社内資料：薬物動態(反復投与試験)
- 20) 室 秀輝他：TDM研究, **8**. 35 (1991)
- 21) Bowden, C. L. et al. : JAMA, **271**. 918 (1994)
- 22) Pope, H. G. Jr. et al. : Arch. Gen. Psychiatry, **48**. 62 (1991)
- 23) Frey, H. -H. et al. : Arzneimittelforschung, **26**. 299 (1976)
- 24) Löscher, W. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. , **296**. 263 (1977)
- 25) Leviet, V. et al. : Epilepsia, **18**. 229 (1977)
- 26) Simler, S. et al. : Biochem. Pharmacol. , **22**. 1701 (1973)
- 27) Anlezark, G. et al. : Biochem. Pharmacol. , **25**. 413 (1976)
- 28) Patry, G. et al. : Can. J. Physiol. Pharmacol. , **49**. 568 (1971)
- 29) Cao, B. -J. et al. : Eur. J. Pharmacol. , **237**. 177 (1993)
- 30) Godin, Y. et al. : J. Neurochem. , **16**. 869 (1969)
- 31) Sawaya, M. C. B. et al. : Epilepsia, **16**. 649 (1975)
- 32) Emrich, H. M. et al. : Arch. Psychiatr. Nervenkr. , **229**. 1 (1980)
- 33) Cutrer, F. M. et al. : Br. J. Pharmacol. , **116**. 3199 (1995)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00（土・日・祝日を除く）

製造販売元 興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元 興和創薬株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

14.01.14.23D 19