

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

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・200mg

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ

デパケン[®]シロップ 5%

デパケン[®]細粒 20%・40%

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠A

デパケン[®]R錠 100mg・200mg

バルプロ酸ナトリウム製剤

*注意—医師等の処方箋により使用すること

2024年8-9月

協和キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記及び変更)

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>8. 重要な基本的注意 省略(変更なし)</p> <p>8.2 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うこと。[10.2、11.1.2参照] 省略(変更なし)</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 省略(変更なし)</p> <p>9.1.2 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 自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。 [15.1.1参照] 省略(変更なし)</p>	<p>8. 重要な基本的注意 省略</p> <p>8.2 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うこと。[11.1.2参照] 省略</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 省略</p> <p>9.1.2 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 自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。 [15.1参照] 省略</p>

改訂後(下線部)	← 改訂前						
<p>10. 相互作用 省略(変更なし)</p> <p>10.2 併用注意(併用に注意すること) 省略(変更なし)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2参照]</td> <td>バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table> <p>省略(変更なし)</p> <p>11. 副作用 11.1 重大な副作用 省略(変更なし)</p> <p>11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害(頻度不明) [8.2、9.1.3、<u>10.2</u>参照] 省略(変更なし)</p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 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1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]</p> <p>15.1.2 <u>本剤との因果関係は明らかではないが、北欧で実施された観察研究において、受胎前の3ヵ月間に本剤に曝露した父親の児は、ラモトリギン又はレベチラセタムに曝露した父親の児と比較して、神経発達症リスクの増加を示唆する報告がある(調整ハザード比1.50 [95%信頼区間:1.09-2.07])⁷⁾。一方で、てんかんを有する父親を対象とした海外で実施された観察研究において、受胎前の120日間に本剤に曝露した父親の児は、本剤に曝露していない父親の児と比較して、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められないとする報告もある⁸⁾。</u></p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2参照]	バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	機序は不明である。	<p>10. 相互作用 省略</p> <p>10.2 併用注意(併用に注意すること) 省略 (新設)</p> <p>11. 副作用 11.1 重大な副作用 省略</p> <p>11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害(頻度不明) [8.2、9.1.3参照] 省略</p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照] (新設)</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2参照]	バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	機序は不明である。					

7) PASS -Paternal exposure to valproate -Updated Abstract Following Reanalysis of Norway Data of Corrigendum to Final Study Report Version 1.1 and Addendum Version 2 Valproate EU consortium Stand Alone Abstract V2.0: https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf

8) Christensen J, et al.: JAMA Netw Open. 2024; 7: e2414709

「使用上の注意」の全文は、6～11ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「15. その他の注意」の項

令和6年8月27日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（医薬安通知）に基づき、「その他の注意」の「臨床使用に基づく情報」の項を改訂しました。

EMA（European Medicines Agency：欧州医薬品庁）のPRAC（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：ファーマコビジランス・リスク評価委員会）の評価結果に基づき、本剤に曝露した父親の児における神経発達症に関する海外疫学調査文献の評価が行われました。

北欧観察研究^{文献1)}において、受胎前の3ヵ月間に本剤に曝露した父親の児における神経発達症リスクの増加が示唆されました。ただし、本研究においては、適応症による交絡の可能性、対照群よりもバルプロ酸群でフォローアップ期間が長い等、研究の限界があることを考慮し、欧州ではさらなる検討のため新たな試験の実施が求められています[†]。一方、海外観察研究（JAMA Netw Open. 2024; 7: e2414709^{文献2)}において、受胎前の120日間に本剤に曝露したてんかんを有する父親の児では、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められませんでした。

以上より、現時点では本剤を投与した父親の児の神経発達症の発症リスクに関する評価は確立していないものの、父親曝露による児の神経発達症リスク増加の可能性が否定できないため、「その他の注意」の項を改訂して情報提供を行うこととしました。

（令和6年8月27日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 医薬安発0827第1号）

†：PRAC assessment report:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-psr-j-0043_en.pdf

【文献概略】

主要文献である海外観察研究の概要（本剤に関する記述）を以下に紹介いたします。

文献1)	<p>Title: A post-authorisation safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorder as well as congenital abnormalities in offspring - a population-based retrospective study (https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf)</p>
調査デザイン	<p>調査デザイン: デンマーク、スウェーデン、ノルウェーの各国のレジストリデータ*を用いたレトロスペクティブ研究 目的: 受胎前12週間にバルプロ酸（単剤療法）を受けた父親の児の、自閉症スペクトラム障害（ASD）を含む神経発達障害（NDD）のリスク（主要アウトカム）及び先天性奇形（CM）のリスク（副次的アウトカム）について、ラモトリギン/レベチラセタム療法を受けた父親の児を対照として調査する。 研究期間: デンマーク：1997年～2018年（副次的アウトカムは2004年4月～2018年）、スウェーデン：2007年～2019年、ノルウェー：2010年～2019年 調査追跡期間: デンマーク及びスウェーデン：児の年齢が0歳～最大12歳、ノルウェー：児の年齢が0歳～10歳、3ヵ国統合解析：児の年齢が0歳～最大10歳</p> <p>*レジストリデータ：デンマーク（Danish civil registration system, Register of medicinal product statistics, National patient registry, Cause of death register, Medical birth registry, The in vitro fertilization register）、スウェーデン（Multigenerational register, Cause of death register, National prescription registry, National patient registry, Medical birth registry）、ノルウェー（Central person register, Norwegian prescription database, Norwegian patient registry, Medical birth registry, Cause of death register）</p>
母集団／治療	<p>【主要アウトカム集団】 デンマークの2,031例（バルプロ酸及びラモトリギン/レベチラセタムに父親が曝露されたそれぞれ832例と1,199例）、スウェーデンの2,451例（それぞれ968例と1,483例）、ノルウェーの1,471例（それぞれ413例と1,058例）。子供1人当たりの平均追跡調査期間（年）は、デンマーク（それぞれ9.2年と6.6年）、スウェーデン（6.7年と5.1年）、ノルウェー（5.0年と4.8年）であった。</p>

母集団／治療	<p>主要アウトカム集団のうち、てんかんの診断を受けている、あるいは抗てんかん薬（AED）の投与を受けている、あるいはてんかんの母親から出生している、あるいは胎内でAED（バルプロ酸、ラモトリギン、レベチラセタムを含む）に曝露されている、あるいは受胎前3カ月の期間中にAEDに曝露された児232例を除外し、デンマークの1,950例（それぞれ793例と1,157例）、スウェーデンの2,355例（それぞれ930例と1,425例）、ノルウェーの1,416例（それぞれ398例と1,018例）を比較解析のための主要アウトカム集団とした。また、0～10年の追跡期間における3カ国統合解析では、デンマークの1,796例（それぞれ678例と1,118例）、スウェーデンの2,175例（それぞれ841例と1,334例）、ノルウェーの1,235例（それぞれ325例と910例）の児を解析対象集団とした。</p> <p>【副次的アウトカム集団】 デンマークの1,655例の児（バルプロ酸及びラモトリギン／レベチラセタムに父親が曝露されたそれぞれ549例と1,106例）、ノルウェーの1,476例の児（それぞれ416例と1,060例）のうち、てんかんの診断を受けている、及び／又はAEDの投与を受けている、及び／又はてんかんの母親から生まれた、及び／又は子宮内、又は受胎3ヵ月後にAED（バルプロ酸、ラモトリギン、レベチラセタムを含む）に曝露された、及び／又は母親が妊娠3ヵ月前又は妊娠中に催奇形性薬物に曝露された、及び／又は父親が妊娠3ヵ月前に催奇形性薬物に曝露された児1,970例を除外し、デンマークの648例の児（それぞれ259例と389例）、ノルウェーの513例の児（それぞれ169例と344例）を比較解析の副次的アウトカム集団とした。</p>
曝露	<p>受胎前12週間にバルプロ酸単剤療法（対照群：ラモトリギン／レベチラセタム療法）を受けた父親の児と定義した。</p>
結果概要	<p>【主要アウトカム】 追跡期間中の各国におけるNDDの発症は、デンマークではバルプロ酸単剤療法群及びラモトリギン／レベチラセタム治療群でそれぞれ678例中35例（5.6%）及び1,118例中36例（3.2%）、スウェーデンではそれぞれ841例中47例（5.6%）及び1,334例中34例（2.5%）、ノルウェーではそれぞれ325例中13例（4.0%）及び910例中21例（2.3%）であった。傾向スコア（PS）重み付けCox回帰モデルで解析した結果、デンマークではaHRは1.34（95%CI：0.79、2.25）、スウェーデンではaHR：1.54（95%CI：0.95、2.51）、ノルウェーではaHR：1.76（95%CI：0.83、3.71）であり、いずれの国においても統計学的に有意な差は認められなかった。一方、3カ国統合解析の結果、父親がバルプロ酸に曝露された場合の児のNDDリスクが有意に高いことが示された（aHR：1.50（95%CI：1.09、2.07））。</p> <p>【副次的アウトカム】 調査追跡期間中（デンマークでは0～12年、ノルウェーでは0～10年）に報告されたCM診断（重度および軽症の複合評価）の全累積罹患率は、デンマークではバルプロ酸に父親が曝露された児はラモトリギン／レベチラセタムに父親が曝露された児と比較して低かったが（9.3%（95%CI：6.9、11.7）対14.1%（95%CI：12.1、16.2））、ノルウェーでは2つの父親曝露群間で同程度であった（15.1%（95%CI：11.7、18.6）対14.5%（95%CI：12.4、16.7））。本研究では、デンマークとノルウェーにおいて、妊娠前3ヵ月間の父親のバルプロ酸単剤への曝露と父親のラモトリギン／レベチラセタムへの曝露との比較で児のCM（重度および軽症の複合評価）のリスク増加は認められなかった（OR：0.81（95%CI：0.48、1.36、I²=49.6%））。ただし、これらの結果は他の変数について調整されていない粗データであり、観察された中程度から高度の異質性の影響を受けている可能性もあるため、結果は慎重に解釈する必要がある。なお、調整ロジスティック回帰モデルが収束しなかったため、プールされたPS加重調整ORは推定できなかった。</p>
PRAC評価	<p>受胎前12週間のバルプロ酸の父親曝露による児のNDDの発症について、本研究では、北欧3カ国統合解析において統計学的に有意なリスク増加が認められたものの、レトロスペクティブ観察研究のため、適応症の潜在的な交絡や曝露群間の追跡期間の違いによるNDD診断率への影響及び限られた情報源等の多くの研究の限界が存在していることや、生物学的、薬理学的メカニズムも説明できないことから、因果関係が確立されていない「潜在的なリスク」と判断した。ただし、潜在的なリスク増加の重大性を考慮して、医師が患者と避妊について話し合うことの重要性を認め、新たな追加分析結果を待つ間にも予防的アプローチが必要である。</p>

AED：anti-epileptic drug、PS：Propensity Score（傾向スコア）、aHR：adjusted hazards ratio（調整ハザード比）、OR：Odd ratio（プールオッズ比）、CI：Confidence Interval（信頼区間）

文献2)	<p>Title: Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring Author: Jakob Christensen, DrMedSci; Betina B. Trabjerg, MSc; Julie Werenberg Dreier, PhD Date: June 4, 2024 Christensen J, et al.: JAMA Netw Open. 2024; 7: e2414709</p>
調査デザイン	<p>調査デザイン: デンマークのレジストリデータ (Medical birth Register) を用いた population-based コホート研究 目的: 父親が精子形成期にバルプロ酸を使用することと、児の先天性奇形及び神経発達障害のリスクの関連を検討すること。 研究期間: 1997年1月1日～2017年12月31日の間に出生した単胎児を対象とした。 調査追跡期間: 先天性奇形は生後1年間、神経発達障害は生後1年から2018年12月31日までとした。</p>
母集団／治療	<p>出生児1,235,353例 (男児634,415例 [51.4%]、女児600,938例 [48.6%])。うち、父親が精子形成期にバルプロ酸の処方箋を受け、父親を介して曝露した1,336例の児 (0.1%) を同定した。追跡期間中央値は、バルプロ酸に曝露した父親の児で10.1年 (IQR, 5.1-14.8年)、バルプロ酸に曝露していない父親の児で10.3年 (IQR, 5.2-15.6年) であった。</p>
曝露	<p>父親のバルプロ酸への曝露は、受胎前120日 (母親の最終月経周期の初日) から受胎 (母親の最終月経周期の初日+14日) までの期間に、バルプロ酸を1回以上処方された父親と定義された。これは、受胎前の3ヵ月の精子形成期間に30日間を加えて、精子形成直前にバルプロ酸の処方を受けたケースを考慮するために設定された。</p>
結果概要	<p>出生数1,235,353例のうち、43,903例 (3.6%) が生後1年間に主要な先天性奇形の診断を受け、51,633例 (4.2%) が調査追跡期間中に神経発達障害の診断を受けた。バルプロ酸に曝露した児と曝露していない児のリスクを比較すると、主要な先天性奇形の調整相対リスク (aRR) は0.89 (95%CI, 0.67-1.18)、神経発達障害の調整ハザード比 (aHR) は1.10 (95%CI, 0.88-1.37)、自閉症スペクトラム障害のaHRは0.92 (95%CI, 0.65-1.30) であった。父親のバルプロ酸使用と主要な先天性奇形や自閉症スペクトラム障害を含む神経発達障害のリスクとの関連は認められなかった。</p>
結論	<p>このデンマークの大規模コホート研究に基づくすべての解析において、精子形成期のバルプロ酸への曝露は、先天性奇形や自閉症スペクトラム障害を含む神経発達障害の子孫リスクとは関連しないことが示唆された。EMAのPRACが報告した研究の結果を支持するものではなく、さらなる研究が必要である。</p>

IQR: Interquartile Range (四分位範囲)、aRR: adjusted relative risk (調整相対リスク)

2. 「8. 重要な基本的注意」、「10. 相互作用」及び「11. 副作用」の項

フェニトイン、ホスフェニトイン及びフェノバルビタールの添付文書との整合性を図るために、「相互作用」の「併用注意」の項に追記しました。

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において、本剤を使用する全ての方を対象とした高アンモニア血症の発現に関する注意喚起を行っていることから、これらの項を相互参照として記載整備しました。

(自主改訂)

〔使用上の注意〕全文

デパケン錠100mg・200mg
デパケンシロップ5%
デパケン細粒20%・40%

(下線部分:改訂箇所)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

- 2.1 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.2 カルバペネム系抗生物質を投与中の患者 [10.1参照]
- 2.3 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。〕

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1参照]

5. 効能又は効果に関連する注意

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

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、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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。[11.1.1参照]
- 8.2 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うこと。[10.2、11.1.2参照]
- 8.3 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。[11.1.3、11.1.5参照]
- 8.4 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。

〈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〉

- 8.5 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。[9.1.4、9.8.2参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 8.6 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。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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

- 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 9.1.2 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
自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1.1参照]
- 9.1.3 尿素サイクル異常症が疑われる患者
以下のような患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析

等の検査を考慮するとともに、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。重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

- ・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
- ・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

〈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〉

9.1.4 虚弱者

投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.5参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者

蛋白結合率の低下等の要因により、遊離型薬物濃度が上昇するおそれがある。

9.2.2 血液透析患者

血液透析による本剤の除去や蛋白結合能の変化により遊離型薬物濃度が低下するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。[2.1参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)

肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。[11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

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。[9.5.4、9.5.8参照]

9.5 妊婦

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 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。[2.4参照]

〈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〉

- 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。
- 9.5.3 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合、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)と併用時に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与時と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

〈効能共通〉

- 9.5.4 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の報告がある。[9.4参照]

- 9.5.5 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、低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)等があらわれるとの報告がある。

- 9.5.6 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。

9.5.7 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)]。

9.5.8 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關与する可能性があるとの報告がある。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

〈効能共通〉

9.8.1 用量に留意して慎重に投与すること。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。

〈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〉

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.5参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.8.3 高齢者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 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(カルベニン) 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) レレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチン(レカルプリオ) 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(オラペネム) [2.2参照]	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。

10.2 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。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2参照]	バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	機序は不明である。
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。
ロラゼパム	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 リトナビル ニルマトレルビル・リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤等	バルプロ酸の作用が減弱することがある。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 フルファリン	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。
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。
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。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等(いずれも頻度不明)

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。[8.1、9.3.2参照]

11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害(頻度不明)

[8.2、9.1.3、10.2参照]

11.1.3 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少(いずれも頻度不明)

[8.3参照]

11.1.4 急性膵炎(頻度不明)

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。

11.1.5 間質性腎炎、ファンコニー症候群(いずれも頻度不明)

[8.3参照]

11.1.6 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) (いずれも頻度不明)

11.1.7 過敏症候群 (頻度不明)

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。

11.1.8 脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状 (いずれも頻度不明)

認知症様症状として健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等があらわれることがある。パーキンソン様症状として静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等があらわれることがある。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。

11.1.9 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.10 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)

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。

11.1.11 間質性肺炎、好酸球性肺炎 (いずれも頻度不明)

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	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上昇、ALT上昇、Al-P上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
泌尿器		夜尿・頻尿		血尿、尿失禁
生殖器			月経異常(月経不順、無月経)	多嚢胞性卵巣、精子数減少 ^{注2)} 、精子運動性低下 ^{注2)}

	5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
その他		倦怠感、鼻血	口渇、浮腫、発熱	高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、カルシウム減少

注1) 発現頻度は副作用頻度調査を含む。

注2) 本剤の投与中止後に、改善されたとの報告がある。

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進させる。また、必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキシンの投与が有効であったとする報告がある。

14. 適用上の注意(錠剤のみ)

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は一包化調剤を避けること。[20.参照]

14.2 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1.1 臨床使用に基づく情報

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1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]

15.1.2 本剤との因果関係は明らかではないが、北欧で実施された観察研究において、受胎前の3ヵ月間に本剤に曝露した父親の児は、ラモトリギン又はレベチラセタムに曝露した父親の児と比較して、神経発達症リスクの増加を示唆する報告がある(調整ハザード比1.50 [95%信頼区間:1.09-2.07])。一方で、てんかんを有する父親を対象とした海外で実施された観察研究において、受胎前の120日間に本剤に曝露した父親の児は、本剤に曝露していない父親の児と比較して、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められないとする報告もある。

〔使用上の注意〕全文

デパケンR錠100mg・200mg

(下線部分：改訂箇所)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

- 2.1 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.2 カルバペネム系抗生物質を投与中の患者 [10.1参照]
- 2.3 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。〕

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1参照]

5. 効能又は効果に関連する注意

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

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、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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。[11.1.1参照]
- 8.2 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うこと。[10.2、11.1.2参照]
- 8.3 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。[11.1.3、11.1.5参照]
- 8.4 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。
- 8.5 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、血中濃度を測定することが望ましい。

〈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〉

- 8.6 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。[9.1.6、9.8.2参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 8.7 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。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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

- 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 9.1.2 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
自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1.1参照]

9.1.3 尿素サイクル異常症が疑われる患者

以下のような患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮するとともに、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。重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

- ・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
- ・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

9.1.4 重篤な下痢のある患者

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ため、血中濃度が十分に上昇しない可能性がある。

9.1.5 腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者

錠剤の通過が妨げられ、腸閉塞や潰瘍形成をきたすことがある。

〈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〉

9.1.6 虚弱者

投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者

蛋白結合率の低下等の要因により、遊離型薬物濃度が上昇するおそれがある。

9.2.2 血液透析患者

血液透析による本剤の除去や蛋白結合能の変化により遊離型薬物濃度が低下するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。[2.1参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)

肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。[11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

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。[9.5.4、9.5.8参照]

9.5 妊婦

〈片頭痛発作の発症抑制〉

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。[2.4参照]

〈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〉

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。

9.5.3 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合、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)と併用時に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与時と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

〈効能共通〉

9.5.4 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の報告がある。[9.4参照]

9.5.5 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、低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）等があらわれるとの報告がある。

9.5.6 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。

9.5.7 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)]。

9.5.8 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。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

〈効能共通〉

9.8.1 用量に留意して慎重に投与すること。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。

〈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〉

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.6参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.8.3 高齢者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 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
カルパペナム系抗生物質 パニペナム・ベタミブロン (カルベニン) メロペナム水和物 (メロベン) イミペナム水和物・シラスタチン (チエナム) レレバクタム水和物・イミペナム水和物・シラスタチン (レカルプリオ) ピアペナム (オメガシン) ドリペナム水和物 (フィニバックス) テピベナム ピボキシール (オラペナム) [2.2参照]	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。

10.2 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
バルビットール酸剤 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。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2参照]	バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	機序は不明である。
エトスクシמיד 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。
ロラゼパム	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 リトナビル ニルマトレルビル・リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤等	バルプロ酸の作用が減弱することがある。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
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。
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。
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。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等（いずれも頻度不明）

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。
[8.1、9.3.2参照]

11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害（頻度不明）

[8.2、9.1.3、10.2参照]

11.1.3 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少（いずれも頻度不明）

[8.3参照]

11.1.4 急性肺炎（頻度不明）

激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、腫瘍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。

11.1.5 間質性腎炎、ファンコニー症候群（いずれも頻度不明） [8.3参照]

11.1.6 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）（いずれも頻度不明）

11.1.7 過敏症候群（頻度不明）

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。

11.1.8 脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状（いずれも頻度不明）

認知症様症状として健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等があらわれることがある。パーキンソン様症状として静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等があらわれることがある。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。

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.10 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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。

11.1.11 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇		
皮膚		脱毛	
過敏症	発疹		
泌尿器		血尿、夜尿・頻尿	尿失禁
生殖器			月経異常（月経不順、無月経）、多嚢胞性卵巣、精子数減少 ^{注2)} 、精子運動性低下 ^{注2)}

	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	鼻血、口渇、浮腫	歯肉肥厚、発熱、カルニチン減少

注1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

注2) 本剤の投与中止後に、改善されたとの報告がある。

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進させる。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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。

14.1.2 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。

14.1.3 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ある。

15. その他の注意

15.1.1 臨床使用に基づく情報

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1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間:0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]

15.1.2 本剤との因果関係は明らかではないが、北欧で実施された観察研究において、受胎前の3ヵ月間に本剤に曝露した父親の児は、ラモトリギン又はレベチラセタムに曝露した父親の児と比較して、神経発達症リスクの増加を示唆する報告がある（調整ハザード比1.50 [95%信頼区間:1.09-2.07]）。一方で、てんかんを有する父親を対象とした海外で実施された観察研究において、受胎前の120日間に本剤に曝露した父親の児は、本剤に曝露していない父親の児と比較して、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められないとする報告もある。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/>)」に最新の電子添文並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150