

— 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

処方せん医薬品*

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%

デパケン[®]R錠 100mg・200mg

バルプロ酸ナトリウム製剤

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

2014年1－2月

協和発酵キリン株式会社

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)

改訂後	←	改訂前
<p>4. 副作用</p> <p>1) 重大な副作用 (1)～(10) 省略(変更なし)</p> <p>(11) <u>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。</u></p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1)～4) 省略(変更なし)</p> <p>5) <u>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。</u></p>		<p>4. 副作用</p> <p>1) 重大な副作用 (1)～(10) 省略</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1)～4) 省略</p>

改訂後(下線部)	←	改訂前
<p>6) <u>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)〕。</u></p> <p>7)、8) 省略〔現行の5)、6) (記載内容の変更なし)〕</p>	←	<p>5)、6) 省略</p>

「使用上の注意」の全文は、5～8ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 「副作用」の「重大な副作用」の項

国内において本剤投与後に間質性肺炎、好酸球性肺炎を発現した症例が集積されたため、「重大な副作用」の項に追記することといたしました。

(2014年1月7日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発0107第1号)

2. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項

本剤を服用した妊婦から出生した児のIQ低下¹⁾及び自閉症²⁾について、本剤との関連性を示唆する研究結果が報告されました。

これを受けて、FDAは「本剤を服用した妊婦から出生した児のIQ低下」について添付文書に追記するよう要求しました。また、欧州医薬品庁(EMA)はこれらの新たな研究報告結果についてレビューを開始しています。

これらの文献報告及び、海外での状況も踏まえ、本邦においても「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「IQ低下」と「自閉症」について追記することといたしました。(自主改訂)

〈参考文献〉

1) Meador K. J., et al.: Lancet Neurol., 12, 244-252, (2013)

2) Christensen J., et al.: JAMA, 309, 1696-1703, (2013)

【症例概略】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女 40代	適応障害 (原田病)	200mg 72日間	間質性肺炎	原田病に対し、眼科でステロイド治療中に、不眠、家庭内のトラブルなどから精神科紹介となる。
			100mg 2日間	投与開始日	精神科にて適応障害と診断され、本剤200mg/日およびその他向精神薬の投与開始。
				投与51日目	乾性咳嗽が出現。
				投与57日目	頭痛で当院受診時、胸部CTにて両側びまん性に小葉間隔壁肥厚、スリガラス影及び網状影を認め、間質性肺炎疑いで入院となる。KL-6：840U/mL。
				投与58日目	経気管支肺生検 (TBLB) にて肺組織に著変は認めず。気管支肺胞洗浄液 (BALF) ではマクロファージ：54.5%、リンパ球：32.0%、好中球：12.0%、好酸球：1.5% (細胞収量 490×10^3 /mL)、細菌・ウイルス検査ともに陰性であった。検査終了時、酸素化不良あり人工呼吸管理となる。
				投与59日目	血液培養：陰性、尿培養：陰性。自己抜管。
				投与61日目	胸部CT上、両側肺のスリガラス影は前回と同様ないし一部縮小、小葉間隔壁肥厚は前回と同様であった。
				投与65日目	呼吸不全進行(PaCO ₂ :52mmHg、PaO ₂ :63mmHg)、O ₂ 4L/min投与。ステロイドハーフパルス開始 (メチルプレドニゾン500mg/日×3日間)。
				投与68日目	プレドニゾン40mg/日投与開始。
				投与69日目	頭痛に対し、ロキソプロフェンナトリウム水和物の投与開始。
				投与71日目	感染予防の為、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与開始。
				投与72日目	本剤100mg/日に減量。
				投与74日目 (本剤中止日)	本剤投与中止。ステロイド投与中のためDLSTは実施せず。KL-6：1582U/mL。
				中止1日後	胸部CT上、両側スリガラス影、小葉間隔壁肥厚は顕著に改善。両上葉、右下葉の一部に線維化を思わせる索状影や収縮性変化、軽度のスリガラス影が残存。
				中止27日後	KL-6：850U/mL。
	中止29日後	間質性肺炎は軽快。 退院時、プレドニゾン20mg/日に漸減、5mg/月ペースで減量。			
	中止76日後	KL-6：330U/mL。			
	中止165日後	プレドニゾン投与中止。			
併用薬：ランソプラゾール、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩 (外用)、ソルピデム酒石酸塩、ハロペリドール、ロラゼパム、ロルメタゼパム、フルニトラゼパム、プレドニゾン					

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	男 70代	てんかん (なし)	1200mg 50日間	好酸球性肺炎	<p>投与開始日 てんかんの診断で本剤投与開始。</p> <p>投与8日目頃 息苦しさを自覚し、前病院を数回受診。胸部聴診上、喘鳴を聴取し、喘息として点滴加療（ステロイド剤）を受けた。</p> <p>投与36日目 喘鳴の原因として肺気腫や喘息を考え、定期吸入（ステロイド）開始。</p> <p>投与50日目（本剤中止日） 症状の改善見られず、胸部X線で肺炎像を認め、本剤投与中止。</p> <p>中止3日後 当院へ紹介来院。白血球：15060/μL、CRP：4.41mg/dL、好酸球：65.5%、胸部CTで末梢側優位の非区域性的浸潤影あり。本剤による薬剤性好酸球性肺炎と考え、プレドニゾン40mg内服開始。DLSTは陰性。</p> <p>中止10日後 喘鳴消失し、肺炎像は改善。白血球：10230/μL、CRP：0.46mg/dL、好酸球：0.4%に低下し、プレドニゾン30mgへ減量。</p> <p>中止17日後 症状なし。白血球：10690/μL、CRP：1.58mg/dL、好酸球：0.2%。プレドニゾン20mgへ減量。</p> <p>中止25日後 症状なし。白血球：8380/μL、CRP：0.98mg/dL、好酸球：2.4%。プレドニゾン15mgへ減量。好酸球性肺炎は回復。</p> <p>中止221日後 プレドニゾン投与中止。</p>
併用薬：なし					

〔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)

【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的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、ドリベネム水和物、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〕
- 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]

〈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・シラスタチンナトリウム(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。	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。
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 フルフェランカリウム	左記薬剤の作用が増強されることがある。	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	アプサンス重積(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、赤芽球癆、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 ^{注)}
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、Al-P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剤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。
- 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)]。
- 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、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(錠剤のみ)

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(シロップ、細粒は「9. 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。

〔使用上の注意〕全文

デパケンR錠100mg・200mg

(下線部分：改訂箇所)

【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的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・ベタミブロン、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、ドリベネム水和物、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〕
- 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〕

〈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、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	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・ベタミブロン (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 (フィニボックス) 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。	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。
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されることがある。	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**
承認時及び使用成績調査において、3,919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は254例(発現率6.5%)で、341件であった。主な副作用は高アンモニア血症35件(0.9%)、傾眠・眠気34件(0.9%)、悪心・嘔吐29件(0.7%)、Al-P上昇14件(0.4%)、白血球減少・好中球減少17件(0.4%)、血小板減少11件(0.3%)、好酸球増多11件(0.3%)、体重増加・肥満11件(0.3%)、失調10件(0.3%)等であった。(再審査終了時)
- **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、赤芽球瘻、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 ヶ月で回復している。
- (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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明注)
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(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、高アンモニア血症、体重増加	血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫	月経異常(月経不順、無月経)、多嚢胞性卵巣、肉肉肥厚、尿失禁、発熱、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、鼻根偏平、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剤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。
- 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)]。
- 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 (使用経験が少なく)。
- 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。徐放性製剤の場合、症状が遅れてあらわれることがある。

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) 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。
- 2) 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。
- 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。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書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。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒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