医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤
バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤
処方箋医薬品注）

セレニカ® R 顆粒 40%

SELENICA-R Granules 40%

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤
日本薬局方　バルプロ酸ナトリウム徐放錠B
処方箋医薬品注）

セレニカ® R 錠 200mg
セレニカ® R 錠 400mg

SELENICA-R Tablets 200mg・400mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	セレニカ R 顆粒 40%：顆粒剤（徐放性コーティング顆粒） セレニカ R 錠 200mg･錠 400mg：フィルムコーティング錠（徐放錠）	
製剤の規制区分	処方箋医薬品　　注意-医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	セレニカ R 顆粒 40%：1g 中バルプロ酸ナトリウム 400mg セレニカ R 錠 200mg：1 錠中バルプロ酸ナトリウム 200mg セレニカ R 錠 400mg：1 錠中バルプロ酸ナトリウム 400mg	
一般名	和　名：バルプロ酸ナトリウム（JAN） 洋　名：Sodium Valproate（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	セレニカ R 顆粒 40%	製造販売承認年月日：2005 年 9 月 15 日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2005 年 12 月 16 日(販売名変更による) 販売開始年月日：1991 年 12 月 6 日
	セレニカ R 錠 200mg	製造販売承認年月日：2004 年 2 月 27 日 薬価基準収載年月日：2004 年 7 月 9 日 販売開始年月日：2004 年 7 月 28 日
	セレニカ R 錠 400mg	製造販売承認年月日：2006 年 2 月 3 日 薬価基準収載年月日：2006 年 7 月 7 日 販売開始年月日：2006 年 7 月 19 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：興和株式會社	
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：	
問い合わせ窓口	興和株式会社　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・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/	

本 IF は 2026 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IF とは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
　１．開発の経緯 …… 1
　２．製品の治療学的特性 …… 1
　３．製品の製剤学的特性 …… 2
　４．適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
　６．ＲＭＰの概要 …… 2
Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
　１．販売名 …… 3
　２．一般名 …… 3
　３．構造式又は示性式 …… 3
　４．分子式及び分子量 …… 3
　５．化学名（命名法）又は本質 …… 3
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3
Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 4
　１．物理化学的性質 …… 4
　２．有効成分の各種条件下における安定性 …… 4
　３．有効成分の確認試験法、定量法 …… 4
Ⅳ．製剤に関する項目 …… 5
　１．剤形 …… 5
　２．製剤の組成 …… 6
　３．添付溶解液の組成及び容量 …… 7
　４．力価 …… 7
　５．混入する可能性のある夾雑物 …… 7
　６．製剤の各種条件下における安定性 …… 7
　７．調製法及び溶解後の安定性 …… 9
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 9
　９．溶出性 …… 9
　10．容器・包装 …… 10
　11．別途提供される資材類 …… 11
　12．その他 …… 11
Ⅴ．治療に関する項目 …… 12
　１．効能又は効果 …… 12
　２．効能又は効果に関連する注意 …… 12
　３．用法及び用量 …… 12
　４．用法及び用量に関連する注意 …… 13
　５．臨床成績 …… 13
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 22
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 22
　２．薬理作用 …… 22
Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 23
　１．血中濃度の推移 …… 23
　２．薬物速度論的パラメータ …… 26
　３．母集団（ポピュレーション）解析 …… 27
　４．吸収 …… 27
　５．分布 …… 28
　６．代謝 …… 28
　７．排泄 …… 29
　８．トランスポーターに関する情報 …… 29
　９．透析等による除去率 …… 29
　10．特定の背景を有する患者 …… 29
　11．その他 …… 29
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 30
　１．警告内容とその理由 …… 30
　２．禁忌内容とその理由 …… 30
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 30
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 30
　５．重要な基本的注意とその理由 …… 31
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 …… 32
　７．相互作用 …… 36
　８．副作用 …… 37
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 42
　10．過量投与 …… 43
　11．適用上の注意 …… 43
　12．その他の注意 …… 44
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 45
　１．薬理試験 …… 45
　２．毒性試験 …… 45
Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 46
　１．規制区分 …… 46
　２．有効期間 …… 46
　３．包装状態での貯法 …… 46

４．取扱い上の注意 …… 46
５．患者向け資材 …… 46
６．同一成分・同効薬 …… 46
７．国際誕生年月日 …… 47
８．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、
販売開始年月日 …… 47
９．効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 ‥ 47
10．再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 …… 47
11．再審査期間 …… 47
12．投薬期間制限に関する情報 …… 47
13．各種コード …… 48
14．保険給付上の注意 …… 48
Ⅺ．文献…… 49
１．引用文献 …… 49
２．その他の参考文献 …… 51
Ⅻ．参考資料…… 52
１．主な外国での発売状況 …… 52
２．海外における臨床支援情報 …… 52
ⅩⅢ．備考 …… 57
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 …… 57
２.その他の関連資料…… 57

本文中各項目について、セレニカ R 顆粒 40%、セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg の記載のないものについては、2 剤共通の内容である。

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

バルプロ酸ナトリウムは、1963 年に H.Meunier[1] によって抗痙攣作用が確認され、各種てんかん発作に広範な抑制作用を有する薬剤として本邦においても古くから製剤化されている。

バルプロ酸の有効血中濃度は、個体差があるものの一般に 40～120μg/mL とされているが、経口投与による生物学的半減期は、他の抗てんかん薬と比較すると短い。また疾病の性質上、抗てんかん薬は長期投与となり、就学中の患者又は有職患者にとっては、昼の服薬は精神的負担が大きく、結果的にてんかん患者のコンプライアンス（服薬履行）は、必ずしも良くないと言われている。[2]

以上の問題を考慮し、小児から高齢者[注 1] までの広範囲の患者に服薬しやすく、1 日 1 回投与で有効血中濃度を維持可能とした膜制御拡散型徐放性顆粒剤「セレニカ R 顆粒 40%[注 2]」が開発され、1991 年 9 月に承認を得た。

また、小学校就学以前の小児においてはシロップ剤、顆粒剤が好まれるが、就学等により外出する機会が増えてくると、錠剤が希望されることもある。そのため、弊社の製剤及び徐放性技術を応用し、小学校就学児童から高齢者までの患者の服用を想定して 1 日 1 回投与で、可能な限り小さい錠剤の開発に着手し、2004 年 2 月に膜制御型徐放性錠剤「セレニカ R 錠 200mg」の承認を得た。

さらに、1 錠中に含有する有効成分量を増やすことにより服薬錠数を減らすことは、20 歳以上の患者にとって大きな長所になると考えた。そして、セレニカ R 錠 200mg と生物学的に同等の溶出性を示す錠剤の開発に着手し、2006 年 2 月に 1 錠中にバルプロ酸ナトリウムを 400mg 含有する膜制御型徐放性錠剤「セレニカ R 錠 400mg」の承認を得た。

一方、バルプロ酸は、米国、英国、フランス等諸外国において双極性障害の躁状態治療の第一選択薬としてリチウムとともに使用され、欧米各国（フランス 1977 年、米国 1995 年、英国 2000 年ほか）で認可された。同様に、バルプロ酸は、欧米において片頭痛の予防の標準薬の一つに位置づけられており、米国では 1996 年に認可された。

そのため本邦においても、1999 年 2 月 1 日付厚生省通知「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）」に基づいて、「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能又は効果が 2002 年 9 月に、「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果が公知申請により 2011 年 6 月にそれぞれ追加承認された。

注 1）本剤を「小児」又は「高齢者」へ投与する際は、「VIII.6.（7）小児等」又は「VIII.6.（8）高齢者」の項参照

注 2）セレニカ R 顆粒 40%は、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」に基づき、販売名を変更した品目である（旧販売名：セレニカ R 顆粒）。

２．製品の治療学的特性

(1) セレニカ R 顆粒 40%及びセレニカ R 錠 200mg・錠 400mg は「各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害※」に効能を有する。

※効能又は効果（抜粋）：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。

①セレニカ R 顆粒 40%は各種てんかん患者 76 例を対象とした臨床試験において、発作改善度、行動並びに精神症状改善度、EEG（脳波）改善度を勘案した全般改善度 74.7%（改善以上）を示した。 （21 頁参照）

②セレニカ R 錠 200mg と顆粒 40%は各種てんかん患者 49 例を対象とした無作為化クロスオーバー比較臨床試験において、有効性に有意差は認められなかった。 （14 頁参照）

(2) セレニカ R 顆粒 40%及びセレニカ R 錠 200mg・錠 400mg は「躁病および躁うつ病の躁状態」、「片頭痛発作の発症抑制」にも効能を有する。

1999 年 2 月 1 日付厚生省通知「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）」に基づいて「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」の効能又は効果が追加承認された。 （16、17 頁参照）

(3) 重大な副作用として、劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等、高アンモニア血症を伴う意識障害、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、急性膵炎、

間質性腎炎、ファンコニー症候群、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）、過敏症症候群、脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状、横紋筋融解症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがある。（皮膚粘膜眼症候群は 0.1%未満、他は頻度不明）

（38 頁参照）

３．製品の製剤学的特性

(1) セレニカ R 顆粒 40%及びセレニカ R 錠 200mg・錠 400mg はバルプロ酸ナトリウムの徐放性製剤（二重コーティングによる膜制御型）であり、1 日 1 回投与で有効血中濃度の維持が期待できる。 （5、23 頁参照）

①セレニカ R 顆粒 40%は世界初のバルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒であり、年齢、体重、症状にあわせた投与量の細かい調整が可能で、TDM に適している。

②セレニカ R 錠 200mg は服用感を考慮したコンパクトな徐放性錠剤である。

③セレニカ R 錠 400mg は国内初のバルプロ酸ナトリウム 400mg 含有徐放性錠剤である。

(2) セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg の PTP シートには製品名・含量を 1 錠ごとの定位置に表示している。

４．適正使用に関して周知すべき特性

1999 年 2 月 1 日付厚生省通知「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）」に基づいて、「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能又は効果が 2002 年 9 月に、「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果が公知申請により 2011 年 6 月にそれぞれ承認された。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

該当しない

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）和名

セレニカ®R 顆粒 40%
セレニカ®R 錠 200mg
セレニカ®R 錠 400mg

（2）洋名

SELENICA-R Granules 40%
SELENICA-R Tablets 200mg
SELENICA-R Tablets 400mg

（3）名称の由来

脳 Cerebrum（セレブラム）の表音に由来する「セレニカ」と Retard（徐放性）の略である「R」に剤形及び含量を付した。

２．一般名

（1）和名（命名法）

バルプロ酸ナトリウム（JAN）

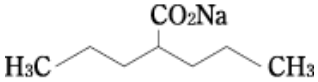
（2）洋名（命名法）

Sodium Valproate（JAN）

（3）ステム

不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_8H_{15}NaO_2$
分子量：166.19

５．化学名（命名法）又は本質

Sodium propyl valerate
Sodium dipropyl acetate
Sodium 2-propylpentanoate
Monosodium 2-propylpentanoate（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略　　号：VPA-Na
開発記号　セレニカ R 顆粒 40%：NIK-240
　　セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg：NIK-317・313

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

（2）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。

（3）吸湿性

吸湿性である。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 360℃（分解）

（5）酸塩基解離定数

pKa＝4.6

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

水溶液（1→20）の pH は 7.0～8.5

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム」の確認試験法による。
定量法：日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム」の定量法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（1）剤形の区別

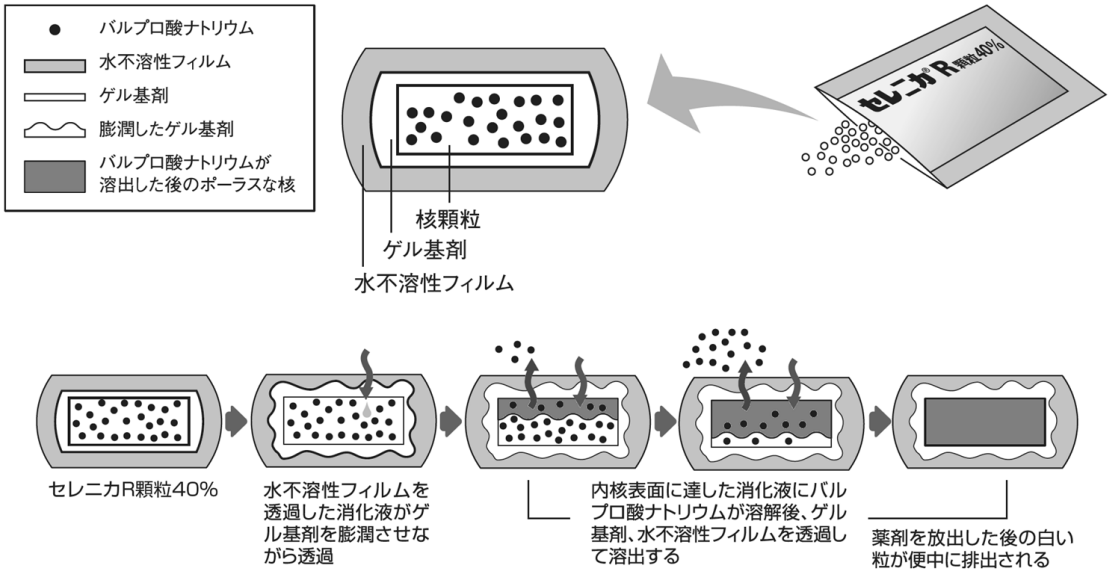
セレニカ R 顆粒 40%：顆粒剤（徐放性コーティング顆粒）

セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg：フィルムコーティング錠（徐放錠）

（解説）

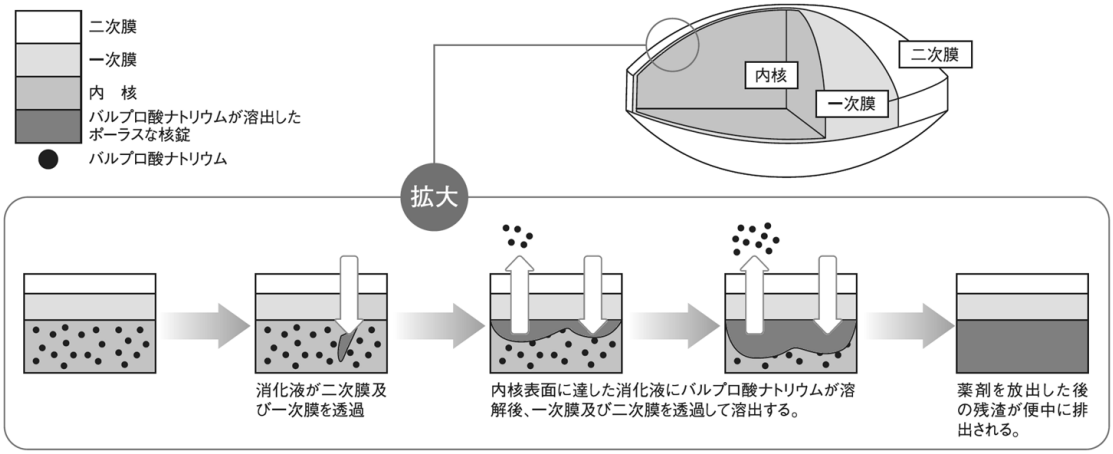
セレニカ R 顆粒 40%は、バルプロ酸ナトリウムを含む核顆粒のまわりを水によりゲル化する高分子（ゲル基剤）でコーティングし、更にそのまわりを水不溶性フィルムでコーティングした膜制御拡散型の徐放性顆粒剤である。

消化管内において、消化液が顆粒内に浸透し、第 1 段階でゲル基剤が、第 2 段階で水不溶性フィルムがそれぞれバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御する。



セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg は、バルプロ酸ナトリウムを含む内核（マトリックス）を、水不溶性高分子膜（一次膜、二次膜）で二重コーティングした膜制御型の徐放性錠剤である。

消化管内において、消化液が内核へ浸透し、第 1 段階で一次膜が、第 2 段階で二次膜がそれぞれバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御する。

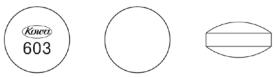
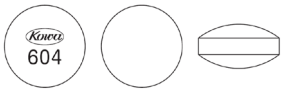


（2）製剤の外観及び性状

セレニカ R 顆粒 40%

販売名	セレニカ R 顆粒 40%
性状	白色の顆粒剤（徐放性コーティング顆粒）である。

セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg

販売名	セレニカ R 錠 200mg	セレニカ R 錠 400mg
性　状	白色のフィルムコーティング錠（徐放錠）である。	
外　形	 直径：9.2mm 厚さ：5.0mm 重量：250mg	 直径：11.2mm 厚さ：6.5mm 重量：490mg

（3）識別コード

セレニカ R 顆粒 40%	該当しない
セレニカ R 錠 200mg	Kowa 603（錠剤表面に印刷、PTP シートにも表示）
セレニカ R 錠 400mg	Kowa 604（錠剤表面に印刷、PTP シートにも表示）

（4）製剤の物性

セレニカ R 顆粒 40%

製剤の粒度の試験法により試験を行うとき、10 号のふるいを通過し、12 号ふるいに残留するものは全量の 5%以下であり、また、42 号ふるいを通過するものは全量の 15%以下である。

セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg

徐放性製剤の設計及び評価に関するガイドラインに準じた。

（5）その他

該当しない

２．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

セレニカ R 顆粒 40%

販売名	セレニカ R 顆粒 40%
有効成分	1g 中　バルプロ酸ナトリウム　400mg
添加剤	ステアリン酸 Ca、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース

セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg

販売名	セレニカ R 錠 200mg	セレニカ R 錠 400mg
有効成分	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
添加剤	エチルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Ca、メタクリル酸コポリマーL、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ	

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

類縁物質

６．製剤の各種条件下における安定性

セレニカ R 顆粒 40%

長期安定性、加速試験において変化は認められなかった（規格内）。しかし、無包装では40℃,75%RH の条件下において 1 日で変化が認められており、吸湿しやすくなることが予想される高温多湿期は開封後の保存に注意が必要である。

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期安定性	25℃ 60%RH	100g 樹脂瓶	36 ヵ月	規格内
		1g アルミ分包品	36 ヵ月	規格内
	室温	500g 樹脂瓶	36 ヵ月	規格内
		1.5g アルミ分包品	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃75%RH	100g 瓶	6 ヵ月	規格内
		1g アルミ分包品	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	室温	無包装	28 日	規格内
	40℃75%RH	無包装	3 日	1 日で溶出率の増加、含量の低下、粒度の変化 参考試験項目である乾燥減量の増加が認められた。
	直射日光下	無包装	7 日	規格内
	蛍光灯下	無包装	28 日	規格内

試験項目：性状、確認試験、溶出試験、含量、粒度、製剤均一性 a)

（参考測定項目：乾燥減量、平均質量 a)、ガスクロマトグラフィー b)）

a）分包品の長期安定性でのみ実施した。　b）加速試験、苛酷試験でのみ実施した。

セレニカ R 顆粒 40%の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。（「X.管理的事項に関する項目」の項参照）

セレニカ R 錠 200mg

長期安定性、加速試験において変化は認められなかった（規格内）。しかし、PTP 包装＋アルミ包装では 60℃,60%RH の条件下において 2 ヵ月、PTP 包装のみでは 40℃,75%RH の条件下において 2 ヵ月、無包装では 25℃,60%RH の条件下において 24 時間で変化が認められており、保存時は高温や多湿に対する注意が必要である。

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期安定性	25℃ 60%RH	PTP 包装 +アルミ包装	36 ヵ月	規格内
	室温	PTP 包装 +アルミ包装	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装 +アルミ包装	6 ヵ月	溶出率の低下傾向（規格内）
苛酷試験	60℃ 60%RH	PTP 包装 +アルミ包装	3 ヵ月	1 ヵ月までは規格内、2 ヵ月で溶出率の低下
	25℃ 60%RH	PTP 包装	6 ヵ月	規格内 参考測定項目である乾燥減量の経時的な増加が認められた。
	25℃ 60%RH	無包装	48 時間	12 時間までは規格内、24 時間で溶出率の増加、48 時間で性状の変化（錠剤表面に付着水を認めた） 参考測定項目である乾燥減量の急速な増加が認められた。
	40℃ 75%RH	PTP 包装	6 ヵ月	1 ヵ月までは規格内、2 ヵ月で性状の変化（皮膜が透明を帯び、白い斑点が観察された）、3 ヵ月で溶出率の増加 参考測定項目である乾燥減量の経時的な増加が認められた。
	25℃ 35%RH 1000lx	無包装	50 日間 （120 万 lx･hr）	規格内 参考測定項目である乾燥減量の経時的な増加が認められた。

試験項目：性状、確認試験 a)、溶出試験、類縁物質、製剤均一性 b)、含量、（参考測定項目：乾燥減量 c)）

a）苛酷試験（25℃、60%RH、PTP 包装、6 ヵ月）では実施せず。

b）苛酷試験（25℃、60%RH、PTP 包装、6 ヵ月）のみ実施した。

c）加速試験、苛酷試験でのみ実施した。

セレニカ R 錠 200mg の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。（「X.管理的事項に関する項目」の項参照）

セレニカ R 錠 400mg

長期安定性、加速試験において変化は認められなかった（規格内）。しかし、PTP 包装のみでは 40℃,75%RH の条件下において 2 ヵ月で変化が認められており、保存時は高温や多湿に対する注意が必要である。

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期安定性	室温	PTP 包装 +アルミ包装	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装 +アルミ包装	6 ヵ月	溶出率の低下傾向（規格内）
苛酷試験	25℃ 60%RH	PTP 包装	6 ヵ月	規格内 参考測定項目である乾燥減量の経時的な増加が認められた。
	40℃ 75%RH	PTP 包装	6 ヵ月	1 ヵ月までは規格内、2 ヵ月で性状の変化（皮膜が透明を帯び、白い斑点が観察された）、6 ヵ月で溶出率の増加参考測定項目である乾燥減量の経時的な増加が認められた。

試験項目：性状、確認試験 a)、溶出試験、含量、製剤均一性 b)（参考測定項目：類縁物質 c)、乾燥減量 c)）

a）苛酷試験では実施せず。　b）長期安定性及び苛酷試験でのみ実施した。

c）加速試験及び苛酷試験でのみ実施した。

セレニカ R 錠 400mg の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。（「X.管理的事項に関する項目」の項参照）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

「XIII.2.その他の関連資料：セレニカ R 顆粒 40%の配合変化試験結果」の項参照

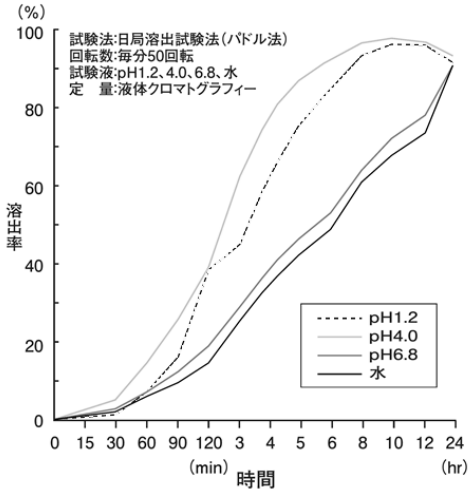
９．溶出性

溶出規格

セレニカ R 顆粒 40%

セレニカ R 顆粒 40%は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたバルプロ酸ナトリウム徐放顆粒の溶出規格に適合した。

セレニカ R 顆粒 40%の溶出曲線



セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg

（方法）日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数　毎分 50 回転

試験液　水 900mL

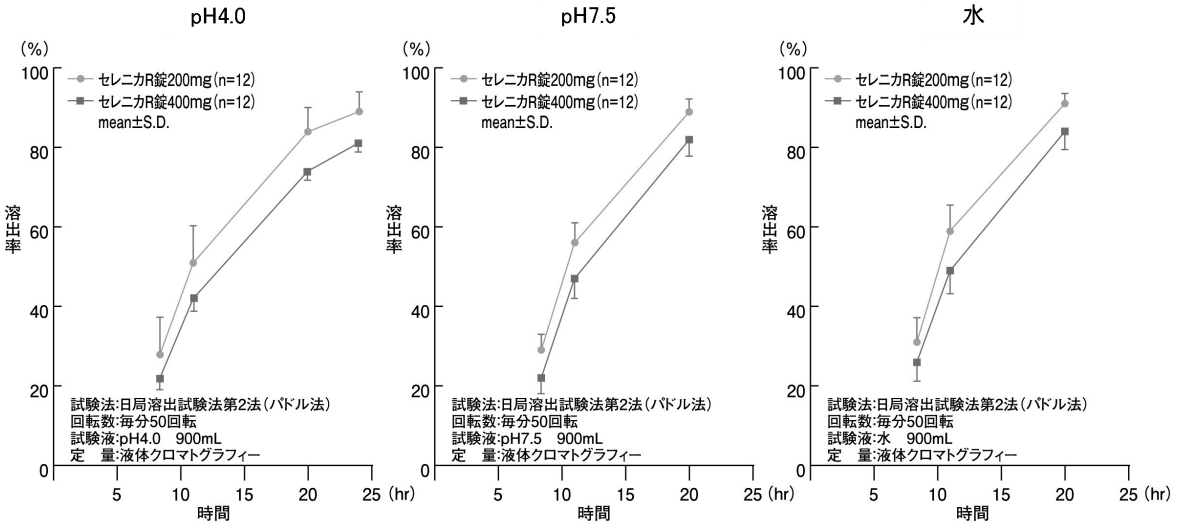
（結果）本剤は、日本薬局方に定められたバルプロ酸ナトリウム徐放錠 B の溶出規格に適合する。

セレニカ R 錠 200mg とセレニカ R 錠 400mg の比較

セレニカ R 錠 200mg とセレニカ R 錠 400mg の溶出率を測定し、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（2000 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）に基づいて錠 200mg に対する錠 400mg の同等性を評価したところ、両剤の溶出挙動は同等[注)]であり、生物学的に同等であることが示された。

注）・錠 400mg の平均溶出率は錠 200mg の平均溶出率の±10%の範囲であった。

・最終比較時点における錠 400mg の個々の溶出率は、錠 400mg の平均溶出率の±15%の範囲を超えるものはなかった。



セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg の溶出試験は処方変更（カルナウバロウ追加）前の製剤で実施した。

なお処方変更前後の製剤は、規格に示す溶出試験で溶出挙動は同等であることが確認されている。

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

〈セレニカ R 顆粒 40%〉

バラ：100g、500g（プラスチックボトル）

分包：1g×100 包（2 包×10×5）、1.5g×100 包（2 包×10×5）

〈セレニカ R 錠 200mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10）

〈セレニカ R 錠 400mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10）

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

セレニカ R 顆粒 40%

バラ包装

樹脂瓶：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

分包品

分包フィルム：セロハン、ポリエチレン、アルミニウム

セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg

PTP シート：ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、アルミ箔

アルミピロー：アルミニウム、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○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。

２．効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）
「片頭痛発作の発症抑制」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加承認に伴い、2011 年 6 月に改訂した。
慢性頭痛の診療ガイドライン（日本頭痛学会 2013, 医学書院）では、「急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合」等に片頭痛発作の予防療法を行うことが推奨されている。

３．用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈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。

（解説）

バルプロ酸ナトリウム投与量とセレニカ R 顆粒 40%・錠 200mg・錠 400mg 換算表

バルプロ酸ナトリウム投与量	セレニカ R 顆粒 40%	セレニカ R 錠 200mg	セレニカ R 錠 400mg
400mg	1g	2 錠	1 錠
500mg	1.25g		
600mg	1.5g	3 錠	
700mg	1.75g		
800mg	2g	4 錠	2 錠
900mg	2.25g		
1000mg	2.5g	5 錠	
1100mg	2.75g		
1200mg	3g	6 錠	3 錠

処方又は調剤の際、バルプロ酸ナトリウム投与量とセレニカ R 顆粒 40%投与量を取り違えないよう注意すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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〉

本剤は、既承認のバルプロ酸ナトリウム速放性製剤の剤形を薬剤学的に変更した徐放性製剤である。

本剤の臨床試験に際しては、1 日の投与量を速放性製剤と同一とし、1 日 1 回経口投与として実施した。その結果、定常状態において速放性製剤と同様に有効血中濃度を維持し、速放性製剤と同等の有効性が認められた。

以上より、本剤の各種てんかんに対する用法及び用量を、バルプロ酸ナトリウム速放性製剤と同じ 1 日量（400～1200mg）を 1 日 1 回経口投与することとし、「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。」とした。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

外国における承認状況、日本における使用実績、安全性の観点から、躁病及び躁うつ病の躁状態に対する本剤の用法及び用量を「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。」とした。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

米国において片頭痛予防に対するバルプロ酸の適応は、1 日 500～1000mg で承認されていること、欧州神経学会のガイドラインでは、1 日 500～1800mg が推奨用量とされていること、及び日本でバルプロ酸ナトリウムを海外での使用法と投与量が重なる 1 日 400～800mg（最大 1000mg）投与した使用実態があり、有効性及び安全性が確認されていることから、片頭痛に対する本剤の用法及び用量を「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。」とした。

４．用法及び用量に関連する注意

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[3)、4)]。

（解説）

2017 年 6 月 8 日付の厚生労働省医薬・生活衛生局長通知　薬生発 0608 第 1 号及び厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知　薬生安発 0608 第 1 号に基づき、添付文書を新記載要領に改訂した際に、旧記載要領に基づく添付文書の臨床成績の項に記載されていた内容を本項に移行した。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

セレニカ R 顆粒 40%承認申請時の評価資料一覧を以下に示す。投与量はバルプロ酸ナトリウム（VPA-Na）としての量である。

試験名	対象	概要
単回経口投与試験（対照薬とのクロスオーバー法による比較）[5)]	健康成人男性 12 例	本剤 1200mg 又は対照薬 400mg 単回経口投与
食事の影響試験（クロスオーバー法による比較）[5)]	健康成人男性 12 例	1200mg 絶食時又は食後 30 分に単回経口投与
血中及び尿中の代謝物[6)]	健康成人男性 6 例	本剤 1200mg 又は対照薬 400mg 単回経口投与

試験名	対象	概要
予備臨床試験	小児てんかん患者 14 例	400～800mg 1 日 1 回 2 週間連続投与
比較臨床試験（対照薬とのクロスオーバー法による比較）[7]	小児てんかん患者 98 例	本剤：10～30mg/kg 1 日 1 回 12 週間投与 対照薬：10～30mg/kg 1 日 2～3 回 12 週間投与
一般臨床試験[8) 9) 10) 11)]	てんかん患者 76 例（小児科領域 36 例、神経精神科領域 40 例）	300～2400mg 1 日 1 回 4～48 週間投与（2 日間で投与中止した 1 例を除く）
難治性試験[12) 13)]	難治性てんかん患者 29 例（小児科領域 9 例、神経精神科領域 20 例）	対照薬を 400～1800mg まで漸増して 1 日 3 回 1 週間～1 ヵ月間連続投与した後、本剤 400～1800mg を 1 日 2 回 1 週間～2 ヵ月間連続投与
		本剤 600～2000mg を 1 日 1～3 回 2～4 週間投与
長期投与試験[14) 15)]	小児てんかん患者 7 例	300～800mg 1 日 1 回 11 ヵ月間～2 年 6 ヵ月間投与

セレニカ R 錠 200mg 承認申請時の評価資料一覧を以下に示す。投与量はバルプロ酸ナトリウム（VPA-Na）としての量である。

試験名	対象	概要
第 I 相臨床試験－200mg 錠薬物動態試験－	健康成人男性 6 例	200mg 単回経口投与
第 I 相臨床試験－セレニカ R 顆粒 40%とのクロスオーバー単回投与薬物動態比較－	健康成人男性 10 例	400mg 単回経口投与
第 I 相臨床試験－200mg 錠連続投与試験－[16)]	健康成人男性 5 例	800mg 1 日 1 回 6 日間投与
第 III 相試験－セレニカ R 顆粒 40%とのクロスオーバー比較試験－[17)]	6 歳以上のてんかん患者 49 例	400～1200mg 1 日 1 回 12 週間投与
第 III 相試験－てんかんに対する有効性及び安全性の検討－[18)]	成人てんかん患者 18 例	400～1200mg 1 日 1 回 12 週間投与

（2）臨床薬理試験

該当資料なし

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

○てんかんに対するセレニカ R 錠 200mg とセレニカ R 顆粒 40%の比較臨床試験（第Ⅲ相試験）[17)]

目的	てんかんの治療におけるセレニカ R 錠 200mg の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設、非盲検、無作為化クロスオーバー法
対象	バルプロ酸ナトリウム単剤継続治療により 12 週間以上臨床発作が抑制されているてんかん患者 49 例 年齢　13.8±6.5 歳（mean±S.D.） てんかん分類　局在関連性てんかん：14 例、全般てんかん：34 例、未決定てんかん：1 例 試験開始前治療歴　バルプロ酸ナトリウム製剤 1 日投与量 400mg：16 例、600mg：16 例、800mg：13 例、1000mg：2 例、1200mg：2 例

主な登録基準	①バルプロ酸ナトリウムによる治療開始前に臨床発作が 2 回以上あり、その最終 2 回の発作間隔が 12 週以内であった患者。 ②発作抑制期間が 2 年以内の患者、もしくは 2 年以内に脳波上てんかん発射（突発性発射）が認められている患者。 ③同意取得時の年齢が 6 歳以上である患者。
試験方法	セレニカ R 錠 200mg 又はセレニカ R 顆粒 40%を、既に投与されていたバルプロ酸ナトリウム 1 日量を変更せずに 12 週間ずつ投与
評価方法	試験開始前 12 週（バルプロ酸ナトリウム製剤投与中）と比べた臨床発作、性格行動障害、脳波所見（てんかん発射）について、「不変」「悪化」又は「改善又は不変」「悪化」の 2 段階で評価し、セレニカ R 錠 200mg とセレニカ R 顆粒 40%を比較検討した。

結果

有効性

臨床発作、性格行動障害及び脳波所見（てんかん発射）の改善度について、セレニカ R 錠 200mg とセレニカ R 顆粒 40%は有意差を認めなかった。

臨床発作		セレニカ R 錠 200mg			McNemar 検定
		不変	悪化	合計	
セレニカ R 顆粒 40%	不変	43 例	0 例	43 例	P=0.3173
	悪化	1 例	2 例	3 例	
	合計	44 例	2 例	46 例	

性格行動障害		セレニカ R 錠 200mg			McNemar 検定
		改善又は不変	悪化	合計	
セレニカ R 顆粒 40%	改善又は不変	46 例	0 例	46 例	-
	悪化	0 例	0 例	0 例	
	合計	46 例	0 例	46 例	

脳波所見（てんかん発射）		セレニカ R 錠 200mg			McNemar 検定
		改善又は不変	悪化	合計	
セレニカ R 顆粒 40%	改善又は不変	40 例	2 例	42 例	-
	悪化	2 例	2 例	4 例	
	合計	42 例	4 例	46 例	

両薬剤の評価が完備した症例について集計

安全性

副作用として、軽度の血中アンモニア値上昇が 5 例 6 件（セレニカ R 錠 200mg 投与期 1 件、セレニカ R 顆粒 40%投与期 5 件）認められた。投与中止に至った副作用は認められなかった。

服薬状況及び服用感

セレニカ R 錠 200mg とセレニカ R 顆粒 40%の服薬状況は良好であった。

	100%	90%以上	90%未満	データ欠損	合計
セレニカ R 錠 200mg	30 例 (62.5%)	17 例 (35.4%)	1 例 (2.1%)	1 例	49 例
セレニカ R 顆粒 40%	27 例 (57.4%)	18 例 (38.3%)	2 例 (4.3%)	2 例	49 例

服用感については、以下のような結果が得られた。

錠剤の方が服用し易い	余り変わらない	顆粒剤の方が服用し易い	符号検定（p 値）
37 例（80.4%）	4 例（8.7%）	5 例（10.9%）	＜0.0001

「錠剤の方が服用し易い」とそれ以外で符号検定を実施

注）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（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.5」の項参照）。

○躁病および躁うつ病の躁状態に対する臨床成績

1999 年 2 月 1 日付厚生省通知「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）」に基づいて「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能又は効果が追加されたため、国内において本効能又は効果に対する臨床試験は実施していない。

なお、以下の試験成績は、「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能又は効果の追加申請の際、審査資料として用いられた。

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。

米国における臨床試験成績①（海外データ）[3)]

目的	双極性障害の躁状態の治療におけるバルプロ酸の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験
対象	18～65 歳の双極性障害（躁状態）患者 179 例 （バルプロ酸群 69 例、リチウム群 36 例、プラセボ群 74 例）
主な登録基準	①感情病及び統合失調症用面接基準（SADS：Schedule for affective disorders and schizophrenia）に基づいた研究用診断基準（RDC：Research Diagnostic Criteria）により双極性障害の躁状態と診断された入院患者 ②ウォッシュアウト期間最終日に MRS スコアが 14 以上（最低 4 項目で 2 以上）の患者 ③割付け前の時点で血清中リチウム濃度が検出限界未満の患者
主な除外基準	過去にバルプロ酸による治療を受けたことのある患者
試験方法	バルプロ酸、リチウム又はプラセボを 21 日間投与 バルプロ酸は 750mg/日、リチウムは 900mg/日を初回投与量とし、3 日目にバルプロ酸は 1000mg/日、リチウムは 1200mg/日まで増量後、規定の血清中濃度（バルプロ酸：150μg/mL、リチウム：1.5mmol/L）を超えるまで増量
主要評価項目	躁病評価尺度（MRS：Mania Rating Scale）の変化
副次的評価項目	総合評価尺度（GAS：Global Assessment Scale）他
結果	主要評価 投与 5 日目に、バルプロ酸群はプラセボ群より Manic Syndrome Subscale 値[注)] で有意な改善を示した。10 日目に、主要評価尺度である MRS 値でも有意な改善がみられ、この差は治験終了時まで続いた（p＜0.05、Van Elteren 検定）。また Manic Syndrome subscale 値で少なくとも 50%の改善を著明改善とすると、著明改善を示した割合は、バルプロ酸群 48%、リチウム群 49%であり、いずれもプラセボ群 25%に比べ有意に優れていた（バルプロ酸群との比較：p＝0.004、リチウム群との比較：p＝0.025、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。 注）Manic Syndrome Subscale 値：MRS 値を構成する 2 つのサブスケール値のうちの 1 つ。上昇した気分、睡眠の必要のなさ、過剰なエネルギー、過剰な活動及び誇張の 5 項目の合計であり、取りうるスコアは 0～25 である。
	副次的評価 GAS 平均値の変化はプラセボ群 3.8 点、バルプロ酸群 7.6 点であった（p＝0.06、Van Elteren 検定）。
	安全性 有害事象はプラセボ群で 74 例中 58 例、バルプロ酸群で 69 例中 58 例、リチウム群で 36 例中 33 例に認められた。バルプロ酸群で認められた有害事象は、悪心、頭痛、疼痛、傾眠、めまい、嘔吐、無力症、下痢及び便秘等であった。

注）本邦で「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」に対して承認されている本剤の用法及び用量（抜粋）は「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。」である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

米国における臨床試験成績②（海外データ）[4)]

目的	双極性障害の一般的治療（例：リチウム）に対して効果又は忍容性がない患者におけるバルプロ酸の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験
対象	18～65 歳の双極性障害（躁状態）患者 43 例（バルプロ酸群 20 例、プラセボ群 23 例） うち有効性解析対象症例数 36 例（バルプロ酸群 17 例、プラセボ群 19 例）
主な登録基準	①精神障害の診断と統計の手引き（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders：DSM-III-R）により双極性障害の躁状態と診断された患者 ②リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない患者 ③女性患者については、閉経後あるいは不妊手術を受けた女性（試験開始 4 ヵ月後に規定を追加）
主な除外基準	過去に 250mg 以上のバルプロ酸投与を受けたことのある患者
試験方法	バルプロ酸又はプラセボを 7～21 日間投与 バルプロ酸は 3×250mg/日を初回投与量とし、目標血中濃度（50～100μg/mL）に達するまで投与量を調整
主要評価項目	躁病評価尺度（YMRS：Young Mania Rating Scale）の変化割合
副次的評価項目	総合評価尺度（GAS : Global Assessment Scale）及び精神症状評価尺度（BPRS-A : Brief Psychiatric Rating Scale, Augmented）の点数の差
結果	有効性 YMRS 総合点の中央値はバルプロ酸群で 54%改善し、プラセボ群の 5%改善と比べ有意に高かった（p=0.003、Wilcoxon 順位和検定）。また、GAS 総合点及び BPRS-A 総合点の中央値は、各々、バルプロ酸群で 20 点改善及び 17 点改善、プラセボ群で 0 点改善及び 3 点改善であり、いずれの評価尺度でも両群間で有意差が認められた（p=0.002 及び p=0.001、Wilcoxon 順位和検定）。
	安全性 有害事象はバルプロ酸群 20 例、プラセボ群 23 例の全例に認められた。バルプロ酸群で認められた主な有害事象は胃腸不快感又は悪心、頭痛、鎮静又は疲労感、運動失調であった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 23 例中 2 例、バルプロ酸群で 20 例中 3 例に認められた。バルプロ酸群において投与中止に至った有害事象は悪心/嘔吐、鎮静、うつ状態各 1 例であった。

注）本邦で「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」に対して承認されている本剤の用法及び用量（抜粋）は「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。」である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

○片頭痛発作の発症抑制に対する臨床成績

1999 年 2 月 1 日付厚生省通知「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）」に基づいて「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果が追加されたため、国内において本効能又は効果に対する臨床試験は実施していない。

なお、以下の試験成績は、「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果の追加申請（公知申請）に先立ち、公知申請の該当性が検討された際[注)]の引用資料として用いられた。

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

米国での承認取得の際に評価対象となった 3 種の二重盲検比較試験の成績概要は次の通りである。

米国における臨床試験成績①（海外データ）[19)]

目的	片頭痛の治療におけるバルプロ酸の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	平均月 2 回以上の片頭痛発作がある片頭痛患者 176 例（プラセボ群 44 例、バルプロ酸 500mg/日群 45 例、バルプロ酸 1000mg/日群 43 例、バルプロ酸 1500mg/日群 44 例）
主な登録基準	①治療開始 6 ヵ月以上前から片頭痛発作があり、治療開始前 3 ヵ月で平均月 2 回以上の片頭痛発作があった患者 ②これまで片頭痛発作の予防療法を受けていない、又は 2 回以内の予防療法で効果が得られなかった患者
主な除外基準	①15 日/月以上の頻度で片頭痛以外の頭痛を発症する患者 ②頭痛を伴わない片頭痛を発症する患者、又は群発頭痛の患者 ③過去にバルプロ酸による片頭痛発作治療を受けたことのある患者
試験方法	観察期：すべての被験者にプラセボを 4 週間投与 治療期：プラセボ、バルプロ酸 500mg/日、1000mg/日、又は 1500mg/日を 12 週間投与（投与開始量 250mg/日）
評価項目	・観察期から、治療期における 4 週間あたりの平均発作回数の変化 ・発作回数が投与前と比較して 50%以上減少した患者の割合
結果	有効性 ・治療期における平均発作回数は、観察期と比較して、プラセボ群（42 例）で 0.5 回、バルプロ酸 500mg/日群（45 例）で 1.7 回、1000mg/日群（40 例）で 2.0 回、1500mg/日群（44 例）で 1.7 回減少し、プラセボ群に比べ各バルプロ酸群で有意に減少した（p≦0.05、共分散分析）。 ・発作回数が投与前と比較して 50%以上減少した患者の割合は、バルプロ酸群で 44%であり、プラセボ群の 21%と比較し有意に高かった（p≦0.05、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。
	安全性 有害事象は、プラセボ群で 44 例中 35 例、バルプロ酸 500mg/日群で 45 例中 34 例、1000mg/日群で 43 例中 32 例、1500mg/日群で 44 例中 38 例に認められた。バルプロ酸群で認められた有害事象は、悪心、感染、消化不良、無力症、浮動性めまい、傾眠、下痢、疼痛、背部痛、振戦及び嘔吐等であった。投与中止に至った有害事象はプラセボ投与群で 44 例中 2 例、バルプロ酸 500mg/日群で 45 例中 6 例、バルプロ酸 1000mg/日群で 43 例中 6 例、バルプロ酸 1500mg/日群で 44 例中 11 例に認められた。バルプロ酸群において投与中止に至った有害事象は、バルプロ酸 500mg/日群で悪心、嘔吐、便秘、脱毛、無力症、肺炎各 1 例、バルプロ酸 1000mg/日群で抑うつ 3 例、悪心、腹痛、咽頭炎各 1 例、バルプロ酸 1500mg/日群で悪心 4 例、嘔吐、下痢、傾眠、情動不安定、思考異常、脱毛、背部痛/体重増加各 1 例であった。

注）本邦で「片頭痛発作の発症抑制」に対して承認されている本剤の用法及び用量は「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。」である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

米国における臨床試験成績②（海外データ）[20)]

目的	片頭痛の治療におけるバルプロ酸の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	平均月 2 回以上の片頭痛発作がある片頭痛患者 107 例（プラセボ群 37 例、バルプロ酸群 70 例）
主な登録基準	①治療開始 6 ヵ月以上前から片頭痛発作があり、治療開始前 3 ヵ月で平均月 2 回以上の片頭痛発作があった患者 ②これまで片頭痛発作の予防療法を受けていない、又は 2 回以内の予防療法で効果が得られなかった患者
主な除外基準	①頭痛を伴わない片頭痛の患者 ②15 日/月以上の頻度で慢性頭痛又は緊張性頭痛を発症する患者 ③群発頭痛の患者 ④過去にバルプロ酸による片頭痛発作治療を受けたことのある患者

試験方法	観察期：すべての被験者にプラセボを 4 週間投与 治療期：プラセボ、又はバルプロ酸（250mg/日から投与開始し、血中濃度が 70～120μg/mL になるまで漸増、平均最低血中濃度：66μg/mL）を 12 週間投与
主要評価項目	12 週間の治療期における 4 週間あたりの平均発作回数
副次的評価項目	発作回数が投与前と比較して 50%以上減少した患者の割合
結果	主要評価 治療期における平均発作回数は、プラセボ群 5.7 回（観察期：6.4 回）、バルプロ酸群 3.5 回（観察期：6.0 回）であり、プラセボ群と比較し、バルプロ酸群で有意に低かった（p≦0.001、Van Elteren 検定）。
	副次的評価 発作回数が投与前と比較して 50%以上減少した患者の割合は、バルプロ酸群で 48%であり、プラセボ群の 14%と比較し有意に高かった（p＜0.01、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。
	安全性 バルプロ酸群で認められた有害事象は、悪心 32 例、無力症 22 例、傾眠 21 例、嘔吐 13 例、振戦 9 例、脱毛 9 例等であった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 37 例中 2 例、バルプロ酸群で 70 例中 9 例に認められた。バルプロ酸群において投与中止に至った有害事象は悪心 2 例、発疹、嘔吐、知能低下、倦怠感、肝機能検査異常、胸痛及び体重増加各 1 例であった。

注）本邦で「片頭痛発作の発症抑制」に対して承認されている本剤の用法及び用量は「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。」である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

米国における臨床試験成績③（海外データ）[21)]

目的	片頭痛の治療におけるバルプロ酸の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	平均月 2 回以上の片頭痛発作がある片頭痛患者 237 例（プラセボ群 115 例、バルプロ酸群 122 例）
主な登録基準	①治療開始 6 ヵ月以上前から片頭痛発作があり、治療開始前 3 ヵ月で平均月 2 回以上の片頭痛発作があった患者 ②これまで片頭痛発作の予防療法を受けていない、又は 2 回以内の予防療法で効果が得られなかった患者
主な除外基準	①15 日/月以上の頻度で頭痛を発症する患者 ②群発頭痛の患者 ③過去にバルプロ酸による片頭痛発作治療を受けたことのある患者
試験方法	観察期：バルプロ酸投与前 4 週間（薬剤無投与期） 治療期：プラセボ、又はバルプロ酸 500mg～1000mg/日（投与開始量：500mg/日、平均投与量：871mg/日）を 12 週間投与
主要評価項目	観察期から、治療期における 4 週間あたりの平均発作回数の変化
副次的評価項目	・投与前と比較した発作回数の減少率、並びに発作回数が 50%以上減少した患者の割合 ・観察期から、治療期における 4 週間あたりの平均発作発現日数の変化
結果	主要評価 治療期における平均発作回数は、観察期と比較して、プラセボ群（115 例）で 0.6 回、バルプロ酸群（119 例）で 1.2 回減少し、プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に減少した（p＝0.006、Van Elteren 検定）。

結果	副次的評価 ・治療期における発作回数は、投与前と比較して、プラセボ群で 22%、バルプロ酸群で 32%減少し、プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に減少した（p＝0.013、Van Elteren 検定）。一方、発作回数が投与前と比較して 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群で 24%、バルプロ酸群で 30%であり、有意差は認められなかった（p=0.251、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。 ・治療期における平均発作発現日数は、観察期と比較して、プラセボ群で 0.7 日、バルプロ酸群で 1.7 日減少し、プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に減少した（p＝0.009、Van Elteren 検定）。
	安全性 有害事象は、プラセボ群で 115 例中 81 例、バルプロ酸群で 122 例中 83 例に認められた。バルプロ酸群で認められた有害事象は、感染、悪心、無力症、インフルエンザ症候群、腹痛、消化不良、下痢、傾眠及び嘔吐等であった。重篤な有害事象はプラセボ群で 115 例中 4 例、バルプロ酸群で 122 例中 2 例に認められた。バルプロ酸群で因果関係が否定できない重篤な有害事象は悪心 1 例であった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 115 例中 10 例、バルプロ酸群で 122 例中 10 例に認められた。バルプロ酸群において投与中止に至った有害事象は傾眠 3 例、悪心 2 例及び心室性不整脈、胆のう炎、激越、非蛋白性窒素上昇、無力症各 1 例であった。このうち傾眠/悪心 1 例及び無力症 1 例については治験薬とほぼ確実に関連ありと判定された。激越/非蛋白性窒素上昇/悪心 1 例についてはおそらく関連ありと判定された。

注）本邦で「片頭痛発作の発症抑制」に対して承認されている本剤の用法及び用量は「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。」である（「V.3.用法及び用量」の項参照）。

2）安全性試験

該当資料なし

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

○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 顆粒 40%再審査申請時の使用成績調査

有効性/全般改善度

本剤の再審査期間中に 558 施設から 5,147 例を収集した。この内、適応外の 12 例を除外した新規投与 1,906 例について製造承認時との比較を行った。

再審査時の改善以上は 76.8%であり、製造承認時の 74.7%と比べて有意差は認められなかった。

てんかん分類別及び発作型別では製造承認時と有意差は認められなかった。

有効性/性格行動障害改善度

性格行動障害改善度については、製造承認時と再審査時で有意差は認められず、発作の抑制に比べて性格行動障害は治り難い傾向がうかがえた。

安全性

再審査期間において 5,147 例を収集し、副作用症例は 301 例で、副作用発現症例率は 5.85%であった。製造承認時の 8.68%に比べて、発現率に有意差は認められなかった。

○躁病および躁うつ病の躁状態

＜参考＞セレニカ R 顆粒 40%を含むバルプロ酸製剤の特別調査 [22)]

本剤は、臨床試験を実施せず、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（1999 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき効能追加の承認を取得したため、セレニカ R 顆粒 40%を含むバルプロ酸ナトリウム製剤について共同で特別調査が実施された。

その結果、副作用発現率は 15.63%（30/192 例）、主治医判定に基づく全般改善度による改善率（改善以上）は 67.93%（125/184 例）であった。また、バルプロ酸血中濃度測定は 64.62%（126/195 例）で実施されており、平均血中濃度は 52.80±25.06μg/mL（mean±S.D.）であった。

本調査の結果は、それまでの国内外の成績とほぼ同様であることが確認された。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（7）その他

〈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〉

セレニカ R 顆粒 40%を用いた国内一般臨床試験

小児を含むてんかん患者を対象にセレニカ R 顆粒 40%を投与した一般臨床試験の結果は以下のとおりであった。全般改善度は、発作改善度、行動並びに精神症状改善度及び EEG（脳波）改善度を総合的に判断した。

・小児てんかん患者 16 例を対象に、セレニカ R 顆粒 40% 0.75～3g（バルプロ酸ナトリウム 300～1200mg）を 1 日 1 回 4～48 週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が 15/16 例（93.8%）であった。副作用は認められなかった。[8)]

・小児てんかん患者 20 例を対象に、セレニカ R 顆粒 40% 0.75～2g（バルプロ酸ナトリウム 300～800mg）を 1 日 1 回 4～34 週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が 17/20 例（85.0%）であった。副作用は認められなかった。[9)]

・てんかん患者 21 例を対象に、セレニカ R 顆粒 40% 1～4g（バルプロ酸ナトリウム 400～1600mg）を 1 日 1 回 4～36 週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が 9/21 例（42.8%）であった。副作用は 5/21 例（23.8%）に認められ、胃腸症状 2 例（9.5%）、軟便・下痢/脱毛 1 例（4.8%）、AL-P 上昇 1 例（4.8%）、蛋白尿 1 例（4.8%）であった。[10)]

・てんかん患者 19 例を対象に、セレニカ R 顆粒 40% 1～6g（バルプロ酸ナトリウム 400～2400mg）を 1 日 1 回 2 日間～13 週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が 15/18 例（83.3%）であった。副作用は 2/18 例（11.1%）に認められ、血中アンモニア値上昇 1 例（5.6%）、胃部不快感 1 例（5.6%）であった。[11)]

以上一般臨床試験 4 試験を集計した結果、全般改善度は改善以上が 56/75 例（74.7%）であった。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フェナセミド系：アセチルフェネトライド
ヒダントイン系：フェニトイン、エトトイン
オキサゾリジン系：トリメタジオン
バルビツール酸系：フェノバルビタール、プリミドン
スルホンアミド系：スルチアム
その他：カルバマゼピン、クロナゼパム、ゾニサミド、エトスクシミド等
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（1）作用部位・作用機序

作用部位

海馬及び扁桃核を中心とする皮質下

作用機序（マウス、ラット）

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。[23) 24) 25) 26) 27)]

抗躁作用[28)]及び片頭痛発作の発症抑制作用[29)]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。

（2）薬効を裏付ける試験成績

1）急性痙攣モデルに対する作用

マウスの最大電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣、ピクロトキシン痙攣、ビククリン痙攣、ストリキニーネ痙攣、イソニアジド痙攣を抑制する。[23) 30)]

2）痙攣準備状態を備えたモデルに対する作用

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。[24) 25) 31) 32)]

3）躁病の動物モデルに対する作用

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）。[33)]

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

〈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〉

有効血中濃度は 40～120μg/mL と報告されているが、各種の報告があり、その下限は 50μg/mL を示唆する報告や上限は 150μg/mL とする報告もある。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

有効血中濃度は 40～120μg/mL と報告されているが、各種の報告があり、その下限は 50μg/mL を示唆する報告や上限は 150μg/mL とする報告もある。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。

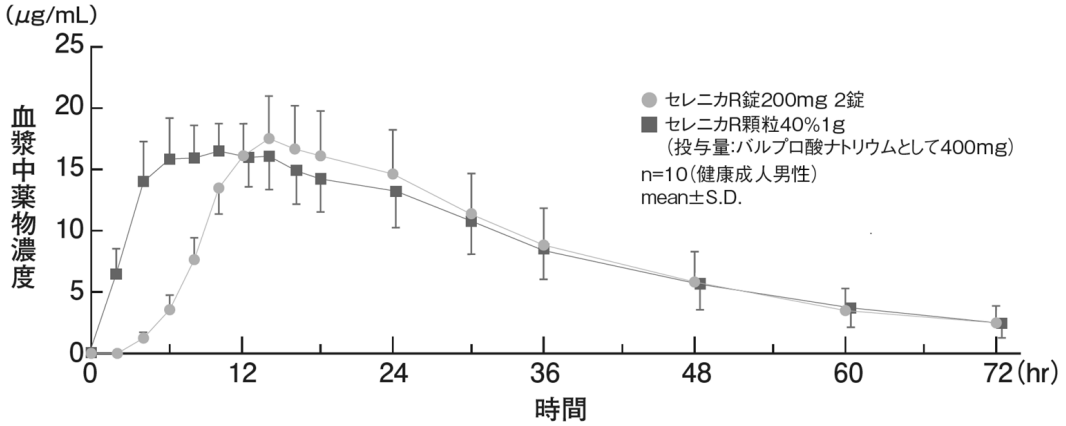
〈片頭痛発作の発症抑制〉

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) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与：セレニカ R 錠 200mg とセレニカ R 顆粒 40%の比較：第Ⅰ相臨床試験－セレニカ R 顆粒とのクロスオーバー単回投与薬物動態比較－

健康成人男性 10 名にセレニカ R 錠 200mg×2 錠及びセレニカ R 顆粒 40% 1g（バルプロ酸ナトリウムとして 400mg）をクロスオーバー法にて単回経口投与した場合の血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを評価した。セレニカ R 顆粒 40%と比べてセレニカ R 錠 200mg では T_{max} の遅延が認められたものの、両製剤は類似した血漿中薬物濃度推移を示した。血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}72hr}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の対数変換値を用いた平均値の差の 90%信頼区間は、log（$AUC_{0\text{-}72hr}$）83.1～99.1%、log（C_{max}）97.6～111.3%であり、いずれも同等性の判定基準（80～125%）を満たしており、両製剤は生物学的に同等であると判断された。[34)]



単回投与時の血漿中薬物濃度推移

単回投与時の薬物動態パラメータ

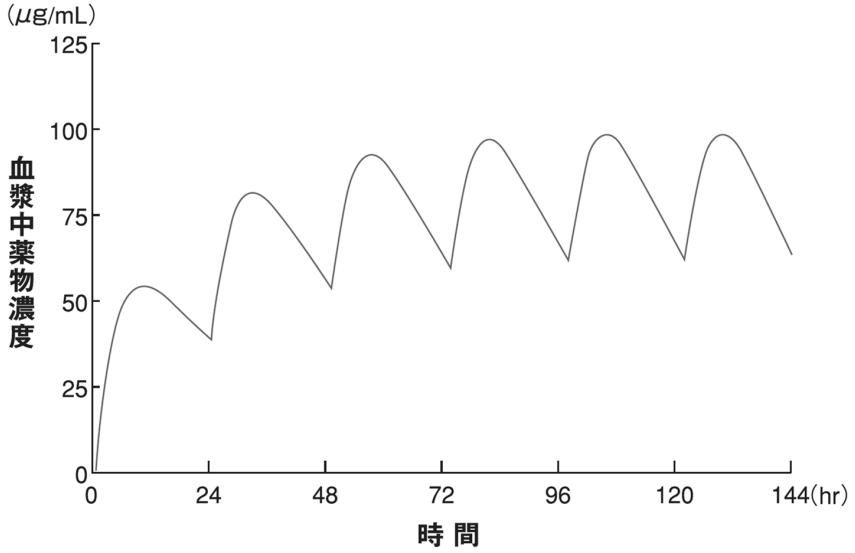
	$AUC_{0\text{-}72hr}$（μg･hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$T_{1/2}$（hr）
セレニカ R 錠 200mg	585.08±146.80	18.18±2.80	15.8±3.5	16.8±3.1
セレニカ R 顆粒 40%	634.25±126.56	17.48±3.14	10.4±3.5	17.8±3.1

（mean±S.D.，n=10）

2）連続投与

セレニカ R 顆粒 40%：単回経口投与試験（対照薬とのクロスオーバー法による比較）

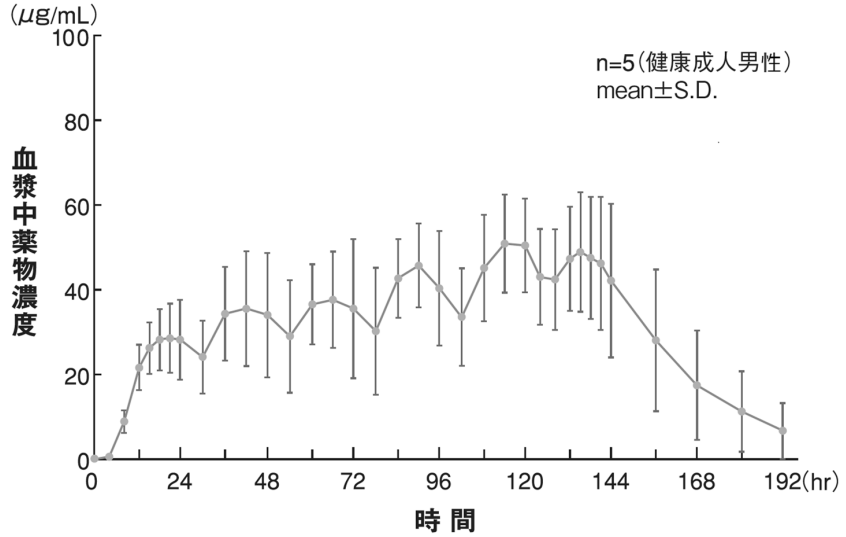
健康成人男性 12 名にセレニカ R 顆粒 40% 3g（バルプロ酸ナトリウム 1200mg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを元に、バルプロ酸ナトリウムとして 1000mg を 1 日 1 回、6 日間連続経口投与した場合をシミュレーションした。その結果、投与開始後 6～7 日間で定常状態に達すると判断された。[5)]



連続投与時の血漿中薬物濃度推移（シミュレーション）（投与量：バルプロ酸ナトリウムとして 1000mg）

セレニカ R 錠 200mg：第Ⅰ相臨床試験－200mg 錠連続投与試験－

健康成人男性 5 名にセレニカ R 錠 200mg×4 錠（バルプロ酸ナトリウムとして 800mg）を 1 日 1 回、6 日間連続経口投与した場合、投与開始後 5 日目に定常状態に達した。[16)]



連続投与時の血漿中薬物濃度推移（投与量：バルプロ酸ナトリウムとして 800mg）

注）本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである（「V.3.用法及び用量」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。

(3) 中毒域

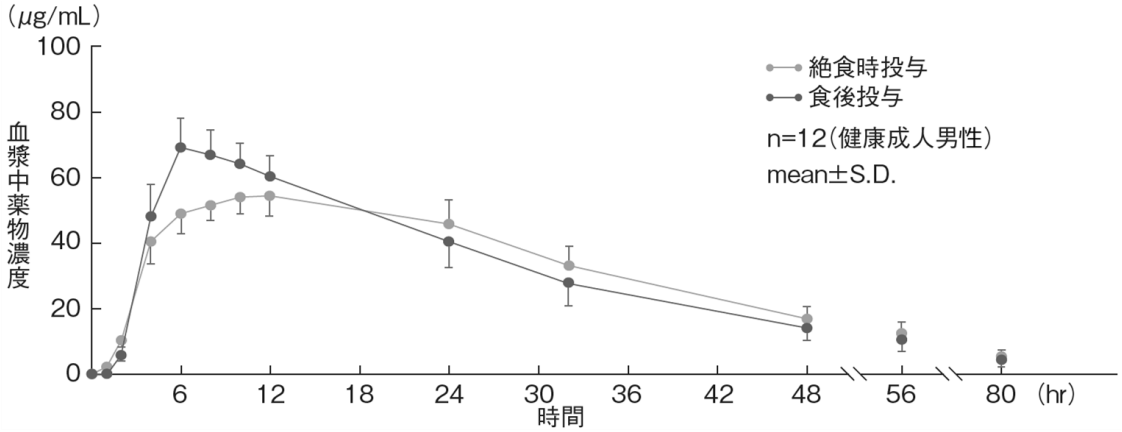
該当資料なし

個人差があり、はっきりしていないが、150 ないし 200μg/mL 以上と言われている。いらいら、不穏、興奮などの精神症状や振戦が発現する。意識障害や嗜眠状態に陥ることもある。

(4) 食事・併用薬の影響

セレニカ R 顆粒 40%：食事の影響試験（クロスオーバー法による比較）

健康成人男性 12 名に、セレニカ R 顆粒 40% 3g（バルプロ酸ナトリウム 1200mg）をクロスオーバー法にて絶食時及び食後に単回経口投与した場合の $AUC_{0\text{-}80hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $T_{1/2}$ は、それぞれ次表の通りであった。$AUC_{0\text{-}80hr}$ 及び C_{max} の平均値の差は $AUC_{0\text{-}80hr}$3.4%、C_{max}24.8%であり、C_{max} が生物学的同等性の基準（±20%以内）外であり僅かではあるが食事の影響が認められた。なお、算出した薬物動態パラメータに基づいて 1 日 1 回 1000mg 6 日間連続投与をシミュレーションした結果、絶食投与時及び食後投与時において定常状態における C_{max} はほぼ同じ値を示し、C_{min} は各々 63.2μg/mL 及び 52.1μg/mL と違いがみられたが、いずれもほぼ有効血中濃度の範囲内であった。[5)]



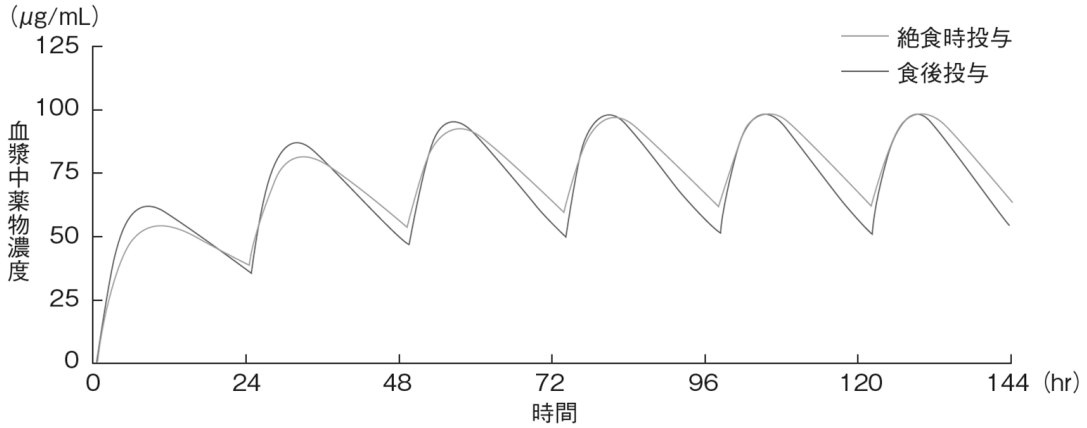
単回投与時の血漿中薬物濃度推移（投与量：バルプロ酸ナトリウムとして 1200mg）

単回投与時の薬物動態パラメータ（投与量：バルプロ酸ナトリウムとして 1200mg）

	$AUC_{0\text{-}80hr}$（μg･hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）*	$T_{1/2}$（hr）*
絶食時投与	2141.8±299.4	56.9±5.5	10.2±2.1	18.3±3.56
食後投与	2069.4±349.9	71.0±7.6	7.5±2.5	15.3±3.03

*：参考パラメータ

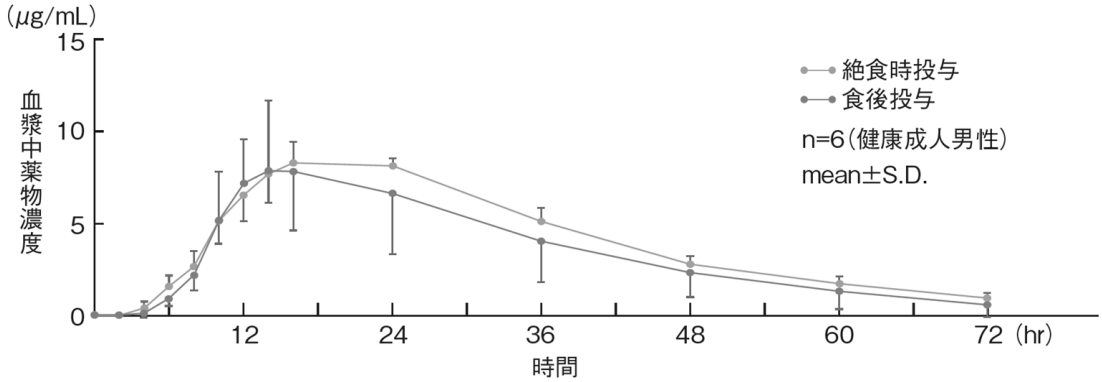
（mean±S.D.、n=12）



連続投与時の血漿中薬物濃度推移（シミュレーション）（投与量：バルプロ酸ナトリウムとして 1000mg）

セレニカ R 錠 200mg：第Ⅰ相臨床試験－200mg 錠薬物動態試験

健康成人男性 6 名に、セレニカ R 錠 200mg 1 錠（バルプロ酸ナトリウム 200mg）をクロスオーバー法にて絶食時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与した場合の $AUC_{0\text{-}72hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $T_{1/2}$ は、それぞれ次表の通りであり、摂食条件投与時において低薬物血漿中濃度を示した 2 名の被験者を除いた 4 名における $AUC_{0\text{-}72hr}$ 及び C_{max} の対数変換値を用いた平均値の差の 90%信頼区間は log（$AUC_{0\text{-}72hr}$）98.8～121.9%、log（C_{max}）98.4～121.7%であり、いずれも同等性の判定基準（80～125%）を満たしており、食事による影響はないと考えられた。[35)]



単回投与時の血漿中薬物濃度推移（投与量：バルプロ酸ナトリウムとして 200mg）

セレニカ R 錠 200mg（1 錠単回投与時）の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}72hr}$（μg･hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）*	$T_{1/2}$（hr）*
絶食時投与	296.29±23.93	8.82±0.52	18.0±4.7	15.7±1.8
食後投与	249.91±117.76	8.13±2.78	14.7±1.6	15.6±1.8

（mean±S.D., n=6）*：参考パラメータ

２．薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

該当資料なし

（2）吸収速度定数

セレニカ R 顆粒 40%[5)]

Ka（hr^{-1}）：0.21（絶食時）、0.27（食後）

（セレニカ R 顆粒 40% 3g を健康成人男性 12 名に単回経口投与）

セレニカ R 錠 200mg

Ka（hr^{-1}）：0.072（絶食時）、0.221（食後）

（セレニカ R 錠 200mg×1 錠を健康成人男性 6 名に単回経口投与）

（3）消失速度定数

セレニカ R 顆粒 40%[5)]

Ke（hr^{-1}）：0.039（絶食時）、0.047（食後）

（セレニカ R 顆粒 40% 3g を健康成人男性 12 名に単回経口投与）

セレニカ R 錠 200mg

Ke（hr^{-1}）：0.073（絶食時）、0.046（食後）

（セレニカ R 錠 200mg×1 錠を健康成人男性 6 名に単回経口投与）

(4) クリアランス

セレニカ R 顆粒 40%[5)]

$CL_{0\text{-}80}$（L/hr）：0.57（絶食時）、0.60（食後）
（セレニカ R 顆粒 40% 3g を健康成人男性 12 名に単回経口投与）

セレニカ R 錠 200mg

CL（L/hr）：0.64（絶食時）、0.76（食後）
（セレニカ R 錠 200mg×1 錠を健康成人男性 6 名に単回経口投与）

＜バルプロ酸としての外国人のデータ＞
全身クリアランス*[36)]
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。[37)]）
*吸収率を 100%と仮定

(5) 分布容積

セレニカ R 顆粒 40%[5)]

Vd（L）：12.5（絶食時）、11.2（食後）
（セレニカ R 顆粒 40% 3g を健康成人男性 12 名に単回経口投与）

セレニカ R 錠 200mg

Vd（L）：8.84（絶食時）、16.58（食後）
（セレニカ R 錠 200mg×1 錠を健康成人男性 6 名に単回経口投与）

＜バルプロ酸としての外国人のデータ＞
0.1～0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当）[38)]

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

胃から大腸までの消化管で吸収される。

動物（ラット）における吸収

ラット消化管のループからのバルプロ酸ナトリウムの吸収を次に示す。薬物の吸収部位として知られている小腸上部での吸収が最も良好であり、その他はほぼ同じくらいの吸収率を示した。胃においても高い吸収率を示したのは、0.1mol/L 塩酸中ではバルプロ酸ナトリウムのそのほとんどが脂溶性の高いバルプロ酸となっており、良好な吸収を示したものと思われる。この結果バルプロ酸ナトリウムは溶出速度を律速とした徐放性製剤としても生物学的利用率の低下はないものと思われる。

バルプロ酸ナトリウムの吸収率

	胃	小腸上部 a)	小腸下部 b)	大　腸 c)
消失率（%）	83.0±3.2	94.5±1.1	85.5±8.3	85.4±3.3
蓄積率（%）	3.8±2.3	2.2±0.6	1.5±0.7	2.3±1.5
吸収率（%）	79.2±2.9	92.3±1.4	84.0±8.8	83.1±4.1

a）幽門以下 20cm　b）回盲腸以上 20cm　c）盲腸以下 10cm　（mean±S.D., n＝5）

生物学的利用率

バルプロ酸ナトリウム 800mg を外国人健康成人男性 6 名にクロスオーバー法で経口（錠剤）又は静脈内投与したとき、血清中バルプロ酸の AUC_{∞}の比（経口/静脈内）は 1.00±0.10（mean±S.D.）であり [39]、生物学的利用率は 100%であることが報告されている。また、Zaccara らの総説では、バルプロ酸はカプセル剤、液剤、腸溶性製剤及び徐放性製剤ともに約 90～100%の生物学的利用率を示すことが報告されている。[38]

５．分布

（1）血液－脳関門通過性

脳内濃度は血漿中濃度の 6.8～27.9%との報告 [40] がある。

（2）血液－胎盤関門通過性

臍帯血/母体血漿の濃度比が 1.71±0.23（mean±S.E.）との報告 [41] がある。

（3）乳汁への移行性

乳汁中の濃度は血漿中濃度の 3～6%との報告 [42] がある。

（4）髄液への移行性

髄液中の濃度は血清中濃度の 12%との報告 [43] がある。

（5）その他の組織への移行性

該当資料なし

（6）血漿蛋白結合率

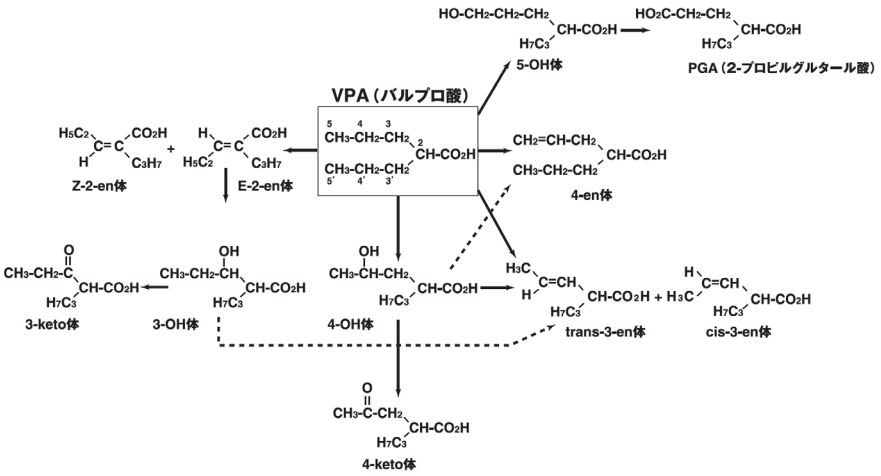
＜バルプロ酸としての外国人のデータ＞

＞90%[37]（およそ 100μg/mL 以上の濃度では結合が飽和する [44]）

６．代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

バルプロ酸の大半は肝臓で代謝され、主に、グルクロン酸抱合、β-酸化、ω、$ω_1$ 及び $ω_2$-酸化を受けることが報告されている。[38] 推定代謝経路 [45] を下図へ示す。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

関与する代謝酵素の割合は CYP（チトクローム P-450）が 10%、UGT（グルクロン酸転移酵素）が 40%、β-酸化が 30～35%程度であることが報告されている。[46)]

また、4-en 体の生成には主に CYP2A6、2B6、2C9 分子種が [47)]、バルプロ酸のグルクロン酸抱合体の生成には UGT2B7 分子種が関与することが報告されている（*in vitro*）。[48)]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ほとんどないと推定される。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性代謝物としては特に E-2-en 及び 4-en 体がバルプロ酸と比較して 0.84 及び 0.87 倍の抗痙攣作用を有するとの報告がある（マウス）。[49)] また、4-en 体は肝毒性及び胎児毒性（催奇形性）に関与するものと考えられている。[50) 51)]

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎臓、少量は糞便中及び呼気中に排泄されると報告されている。[52)]

(2) 排泄率

健康成人男性 6 名にセレニカ R 顆粒 40%、3g（バルプロ酸ナトリウム 1200mg）を単回経口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-\infty}$328.15±94.73μg･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、以下バルプロ酸、3-OH 体、4-OH 体、PGA、5-OH 体、4-keto 体、Z-2-en 体、E-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。[6)]

尿中排泄におけるバルプロ酸ナトリウム代謝物の割合（%、56 時間尿）

VPA	Z-2-en 体	E-2-en 体	3-OH 体	4-OH 体	5-OH 体	3-keto 体	4-keto 体	PGA	TOTAL
14.36 ±5.56	0.49 ±0.12	0.32 ±0.10	4.02 ±0.66	3.21 ±1.21	1.38 ±0.57	34.05 ±2.57	0.78 ±0.46	2.59 ±0.97	61.20 ±5.59

代謝物はバルプロ酸に換算した（mean±S.D.、n=6）

＜バルプロ酸としての外国人のデータ＞

尿中排泄率：1～3%（未変化体）[53)]

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

＜参考＞

慢性腎不全の幼児に対して CAPD（持続的腹膜透析法）を試みた結果、バルプロ酸血清総濃度は低値を示したが、遊離型の割合は減少しなかったとの報告がある。[54)]

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない。

２．禁忌内容とその理由

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］

（解説）

2.1 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。
バルプロ酸製剤による死亡例を含めた肝障害の増悪が報告されているために禁忌とした。

2.2「VIII.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照

2.3 2002 年 9 月 20 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に基づく。
バルプロ酸製剤による高アンモニア血症の発現が報告されていることより尿素サイクルに異常のある患者では高アンモニア血症発現リスクが高まり、重篤な症状につながることが考えられるため、尿素サイクル異常症の患者への本剤の投与は禁忌とした。[55) 56) 57) 58)]

2.4 2019 年 3 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発 0328 第 1 号に基づく。
医療用医薬品の添付文書等の記載要領の改正（2019 年 4 月 1 日適用）に伴い、「原則禁忌」の項目が廃止されることから、本剤の「原則禁忌」の取扱いについて、2018 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて審議が行われた結果、禁忌とすることが適切と判断された。（「VIII.6.（5）妊婦」の項参照）

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

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 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〉

8.5 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。自動車の運転等危険を伴う機械操作の適否は、関連学会の留意事項 [59] を十分理解の上、医師が慎重に判断し、危険を伴う機械操作を行う場合には十分な注意が必要であることを適切に患者に指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。

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。

〈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〉

8.8 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。

（解説）

8.1 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。
バルプロ酸の投与により死亡例を含む重篤な肝障害の症例が報告されている。致死的肝障害は投与開始後 6 ヵ月以内に発生している例が多いので、投与初期 6 ヵ月以内は特に定期的な肝機能のモニター等十分な注意が必要である。

8.2 以下の項参照
・VIII.2.禁忌内容とその理由 2.3
・VIII.6.（1）合併症・既往歴等のある患者 9.1.3

8.3 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。
本剤を含め抗てんかん剤は、長期投与される薬剤であるため、安全性に対しては十分な注意が必要である。したがって、連用中は前述の肝機能検査（AST、ALT、Al-P 等）を含め、定期的に腎機能検査（BUN、血清クレアチニン等）、血液検査（赤血球、白血球、血小板等）を実施して、十分な観察のもとに投与することが望ましい。

8.4 本剤が膜制御型徐放性製剤であることによる留意事項である。

8.5 2026 年 3 月 17 日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知　医薬安発 0317 第 1 号に基づく。

8.6 本剤の同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意に基づき、それまで「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載していた内容を、「片頭痛発作の発症抑制」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加承認に伴い、2011 年 6 月に「重要な基本的注意」として記載した。

8.7「片頭痛発作の発症抑制」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加承認に伴い、2011 年 6 月に改訂した。

8.8 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参

考として設定した。
中枢神経抑制作用に基づく副作用発現を懸念した注意事項である。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

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／製剤共通〉
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ので、血中濃度が十分に上昇しない可能性がある。
〈効能共通／セレニカＲ錠〉
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／製剤共通〉
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］

（解説）
9.1.1 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。
薬物に過敏な患者では薬剤投与により過敏症を引き起こす可能性があるため、設定した。
9.1.2「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」への投与に関する適応を取得した際に米国の添付文書の記載事項を参考に、2002 年 10 月に記載した。自殺念慮はある種の精神症状の発現である事が多く、それは精神症状の軽減が認められるまで継続すると考えられている。そこで自殺の危険性を有する患者には慎重に投与を行う必要がある。（「VIII.12.（1）臨床使用に基づく情報 15.1.1」の項参照）
9.1.3 2002 年 9 月 20 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に基づく。
バルプロ酸は高アンモニア血症を起こすことが知られている。また、尿素サイクルに関与する酵素の活性が低下し、アンモニアの代謝能力が低下している尿素サイクル異常症のある患者では、バルプロ酸による高アンモニア血症発現リスクが高まり、重篤な症状につながることが考えられるため、尿素サイクル異常症の患者への本剤の投与は禁忌であり、その疑いがある患者には注意して投与を行う必要がある。
9.1.4 本剤が膜制御型徐放性製剤であることによる留意事項である。
9.1.5 2023 年 7 月自主改訂に基づく。
他のバルプロ酸ナトリウム徐放性錠剤での国内副作用報告の集積に基づき追記した。
9.1.6 本剤の同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意に基づき、それまで「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載していた内容を、「片頭痛発作の発症抑制」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加承認に伴い、2011 年 6 月に「重要な基本的注意」として記載した。

（2）腎機能障害患者

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。

（解説）

9.2.1, 9.2.2 2023 年 7 月自主改訂に基づく。

欧州の CMDh（Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human）がバルプロ酸含有製剤の欧州添付文書を対象に、腎機能障害患者及び血液透析患者へバルプロ酸含有製剤を投与する際には患者の状態を踏まえて投与量を調整する必要がある旨を追記するよう通知したことに基づき追記した。

（3）肝機能障害患者

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］

（解説）

9.3.1 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。

バルプロ酸製剤による死亡例を含めた肝障害の増悪が報告されているために禁忌とした。

9.3.2 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。

バルプロ酸製剤服用時に肝障害が生じることが死亡例を含めて多く報告されている。そのため肝機能障害やその既往歴のある患者には注意して投与を行う必要がある。

（4）生殖能を有する者

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］

（解説）

「片頭痛発作の発症抑制」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」が 2011 年 6 月に追加承認されたことに伴い、妊娠する可能性のある女性に対する本剤の使用機会が増加すると考えられるため、さらに注意喚起を促すことを目的として設定した。

併せて「VIII.6.（5）妊婦」の項参照

（5）妊婦

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[60]。

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）］[61]。

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[62]。［9.4 参照］

（解説）

9.5.1 2019 年 3 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発 0328 第 1 号に基づく。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.4」の項参照）

9.5.2, 9.5.3 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した後、2019 年 3 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発 0328 第 1 号に基づき改訂した。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.4」の項参照）

9.5.4 二分脊椎児を出産：本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。
心室中隔欠損等の心奇形：1996 年 5 月 10 日付厚生省薬務局安全課長通知　薬安第 53 号に基づく。
多指症、口蓋裂等の外表奇形、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）：1997 年 12 月 12 日付厚生省医薬安全局安全対策課長通知　医薬安第 51 号に基づく。
尿道下裂：2010 年 10 月自主改訂に基づく。[63]

9.5.5 肝障害、低フィブリノーゲン血症等：本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。
呼吸障害：2002 年 6 月自主改訂に基づく。
低血糖、退薬症候：2001 年 6 月自主改訂に基づく。[64]

9.5.6 2014 年 1 月自主改訂に基づく。
海外において、妊娠中にバルプロ酸製剤を投与された母親から出生した児の知能指数テストのスコアが、他の抗てんかん薬を投与された母親から出生した児に比べて低くなったという観察研究（NEAD study）の結果が報告[60]されたため追記した。

9.5.7 2014 年 1 月自主改訂に基づく。
海外で実施された観察研究において、妊娠中にバルプロ酸製剤を投与された母親から出生した児は、本剤を投与されていない母親から出生した児と比較して、「自閉症発症リスク」が高かったという報告[61]に基づき追記した。

9.5.8 1994 年 6 月 15 日付厚生省薬務局安全課長通知　薬安第 43 号に基づく。[62]

（6）授乳婦

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。

（解説）

1995 年 9 月 1 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

（7）小児等

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。

（解説）

9.7.1 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。

9.7.2「片頭痛発作の発症抑制」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加承認に伴い、2011 年 6 月に改訂した。なお、第 5 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて追記する必要があると考えられた事項である（2010 年 10 月 29 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知　薬食審査発 1029 第 8 号・薬食安発 1029 第 2 号、2010 年 10 月 29 日付厚生労働省保険局医療課長通知　保医発 1029 第 4 号）。

（8）高齢者

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。

（解説）

9.8.1 1993 年 9 月自主改訂に基づく。

9.8.2 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。

9.8.3「片頭痛発作の発症抑制」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加承認に伴い、2011 年 6 月に改訂した。なお、第 5 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて追記する必要があると考えられた事項である（2010 年 10 月 29 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知　薬食審査発 1029 第 8 号・薬食安発 1029 第 2 号、2010 年 10 月 29 日付厚生労働省保険局医療課長通知　保医発 1029 第 4 号）。

7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

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 （レカルブリオ） ビアペネム （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。

（解説）

「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.2」の項参照

パニペネム・ベタミプロン、メロペネム水和物：1996 年 5 月 10 日付厚生省薬務局安全課長通知薬安第 53 号に基づく。[65)]

イミペネム水和物・シラスタチン：1996 年 12 月 16 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。[66)]

レレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチン：2021 年 11 月自主改訂に基づく。

ビアペネム：2002 年 10 月自主改訂に基づく。[67)]

ドリペネム水和物：2005 年 11 月自主改訂に基づく。[68)]

動物実験（サル、ラット）において、バルプロ酸とドリペネム水和物との併用によりバルプロ酸の消失が促進し、バルプロ酸の血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）等が低下する傾向が認められると報告されている。

テビペネム ピボキシル：2009 年 7 月自主改訂に基づく。[69)]

（2）併用注意とその理由

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[46)]。
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[46)]。
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リスクが増加するとの報告がある。	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 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。
クロザピン	左記薬剤の副作用（心筋炎および好中球減少症）が増強する可能性がある。	機序は不明である。
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。

（解説）

バルビツール酸剤、フェニトイン、カルバマゼピン、エトスクシミド：本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。

フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール：2024年8月自主改訂に基づく。

アミトリプチリン、ノルトリプチリン[70) 71)]、クロナゼパム[72)]：2002年10月自主改訂に基づく。

クロバザム：2002年6月自主改訂に基づく。[73)]

ラモトリギン：2009年2月自主改訂に基づく。[74) 75) 76) 77)]

ロラゼパム：2020年2月及び2023年7月自主改訂に基づく。

グルクロン酸抱合を誘導する薬剤：2023年7月自主改訂に基づく。

ベンゾジアゼピン系薬剤、ワルファリン、サリチル酸系薬剤、シメチジン：1994年6月15日付厚生省薬務局安全課長通知　薬安第43号に基づく。

クロザピン：2025年10月自主改訂に基づく。

エリスロマイシン：1996年2月自主改訂に基づく。[78) 79)]

＜参考＞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。[78) 80)] 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[46)]ので併用には注意が必要である。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では平均総血漿中濃度は低下すると考えられるが、平均遊離型濃度は低下しないとされている。[80) 81)]

８．副作用

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。

（1）重大な副作用と初期症状

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）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（0.1%未満[注1)]）

11.1.7 過敏症症候群（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[82)、83)]。

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。

注 1）発現頻度は使用成績調査を含む。

（解説）

11.1.1 本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照）

11.1.2 以下の項参照
- VIII.2.禁忌内容とその理由 2.3
- VIII.6.（1）合併症・既往歴等のある患者 9.1.3

11.1.3 溶血性貧血：1992 年 6 月 25 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。
赤芽球癆：1995 年 9 月 1 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。
汎血球減少：1996 年 12 月 16 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。
血小板減少、顆粒球減少：本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定した。

11.1.4 急性膵炎：本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として「膵炎」を設定していたが、2000 年 8 月 23 日付厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡に基づき「急性膵炎」を設定した。

11.1.5 1994 年 6 月 15 日付厚生省薬務局安全課長通知　薬安第 43 号に基づく。

11.1.6 1995 年 9 月 1 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき設定し、その後 2010 年 10 月に自主改訂により記載整備した。

11.1.7 2005 年 7 月 20 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知　薬食安第 0720001 号に基づく。

11.1.8 脳の萎縮、認知症：1996 年 5 月 10 日付厚生省薬務局安全課長通知　薬安第 53 号に基づき設定した。[82)]

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）：1997 年 12 月 12 日付厚生省医薬安全局安全対策課長通知　医薬安第 51 号に基づく。[83)]

11.1.9 2002 年 6 月 5 日付厚生労働省医薬局安全対策課長通知　医薬安発第 0605001 号に基づく。

11.1.10 2005 年 7 月 20 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知　薬食安第 0720001 号に基づく。

11.1.11 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 号に基づく。

（2）その他の副作用

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
皮膚		脱毛	
精神神経系	めまい、傾眠	頭痛、不眠、振戦	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 上昇、ALT 上昇、Al-P 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		
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)]
呼吸器			胸膜炎、胸水（好酸球性を含む）
その他	高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	鼻血、口渇、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。

（解説）

脱毛、めまい、傾眠、頭痛、不眠、失調、不穏、視覚異常、感覚変化、悪心・嘔吐、胃部不快感、口内炎、食欲不振、便秘、貧血、血小板凝集能低下、発疹、夜尿、高アンモニア血症、倦怠感、浮腫、鼻血：本剤の承認申請時に同一成分薬であるバルプロ酸ナトリウムの速放性製剤の使用上の注意を参考として設定し、その後、本剤の承認時の臨床試験及び使用成績調査の結果を踏まえて頻度の分類を改めた。

月経異常（月経不順、無月経）：1992 年 6 月 25 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

好酸球増多：1992 年 9 月自主改訂に基づく。

振戦、腹痛、下痢、Al-P 上昇、低フィブリノーゲン血症、血尿、口渇：1995 年 9 月 1 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

AST 上昇、ALT 上昇、白血球減少：1997 年 12 月自主改訂に基づく。

歯肉肥厚：2002 年 6 月自主改訂に基づく。

抑うつ：2002 年 10 月自主改訂に基づく。

食欲亢進、頻尿、体重増加、尿失禁：2009 年 2 月自主改訂に基づく。

発熱：2010 年 10 月自主改訂に基づく。

多嚢胞性卵巣、カルニチン減少：2012 年 8 月自主改訂に基づく。

精子数減少、精子運動性低下：2023 年 7 月自主改訂に基づく。
胸膜炎、胸水（好酸球性を含む）：2025 年 10 月自主改訂に基づく。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 [84)]

○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 顆粒 40%

時　期 対　象	承認時までの調査	使用成績調査の累計 （1991 年 9 月 28 日 ～1994 年 9 月 27 日）
調査施設数	34	558
調査症例数(A)	219	5,147
副作用発現症例数(B)	19	301
副作用発現件数	23	391
副作用発現症例率 （B／A×100）（%）	8.68	5.85

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査の累計
	副作用発現件数（%）	
皮膚・皮膚付属器障害	1（0.46）	13（0.25）
薬疹	－	3（0.06）
皮疹	－	2（0.04）
発疹	－	4（0.08）
蕁麻疹様発疹	－	1（0.02）
皮膚そう痒症	－	1（0.02）
小丘疹	－	2（0.04）
スティーブンス・ジョンソン症候群	－	1（0.02）
脱毛（症）	1（0.46）	2（0.04）
筋・骨格系障害	－	1（0.02）
関節痛（増強）	－	1（0.02）
中枢・末梢神経系障害	3（1.37）	21（0.41）
舌のしびれ	－	1（0.02）
頭痛	2（0.91）	2（0.04）
めまい	－	1（0.02）
ふらつき（感）	－	6（0.12）
手指振戦	－	1（0.02）
筋緊張低下	－	1（0.02）
運動障害	－	1（0.02）
活動低下	－	1（0.02）
歩行障害	－	1（0.02）
筋緊張亢進	－	1（0.02）
夜尿症	1（0.46）	6（0.12）
自律神経系障害	－	1（0.02）
流涎	－	1（0.02）

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査の累計
	副作用発現件数（%）	
精神障害	2（0.91）	52（1.01）
眠気	2（0.91）	45（0.87）
眠りすぎ	―	1（0.02）
睡眠困難	―	1（0.02）
ぼんやり	―	1（0.02）
精神集中困難	―	2（0.04）
もの忘れ	―	1（0.02）
不機嫌	―	1（0.02）
譫妄	―	1（0.02）
興奮性	―	1（0.02）
消化器障害	5（2.28）	31（0.60）
口内炎	―	1（0.02）
悪心	1（0.46）	2（0.04）
嘔気	―	6（0.12）
嘔吐	―	5（0.10）
胸やけ	―	1（0.02）
胃腸症状	3（1.37）	1（0.02）
胃部不快感	―	6（0.12）
腹痛	―	4（0.08）
心窩部痛	―	1（0.02）
軟便	―	1（0.02）
下痢	1（0.46）	1（0.02）
食欲不振	―	5（0.10）
機能性イレウス	―	1（0.02）
肝臓・胆管系障害	2（0.91）	55（1.07）
ZTT 値上昇	2（0.91）	―
TTT 値上昇	1（0.46）	―
AST 上昇	―	27（0.52）
ALT 上昇	―	26（0.51）
γ-GTP 上昇	―	5（0.10）
肝機能障害	―	10（0.19）
肝機能異常	―	5（0.10）
ウロビリノーゲン陽性	―	1（0.02）
ビリルビン値上昇	―	1（0.02）
代謝・栄養障害	3（1.37）	94（1.83）
高血糖	―	1（0.02）
高アンモニア血症	2（0.91）	73（1.42）
低カルシウム血症	―	1（0.02）
血清アミラーゼ上昇	―	2（0.04）
Al-P 上昇	1（0.46）	18（0.35）
LDH 上昇	―	1（0.02）
赤血球障害	1（0.46）	7（0.14）
貧血	1（0.46）	7（0.14）
ヘモグロビン減少	―	1（0.02）
白血球・網内系障害	1（0.46）	17（0.33）
白血球減少（症）	1（0.46）	16（0.31）
白血球増多（症）	―	1（0.02）
血小板・出血凝血障害	2（0.91）	39（0.76）
血小板減少（症）	2（0.91）	37（0.72）
血漿フィブリノーゲン減少	―	3（0.06）

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査の累計
	副作用発現件数（%）	
泌尿器系障害	1（0.46）	11（0.21）
蛋白尿	1（0.46）	4（0.08）
顔面浮腫	－	1（0.02）
BUN 上昇	－	5（0.10）
尿閉	－	1（0.02）
一般的全身障害	1（0.46）	15（0.29）
倦怠（感）	－	2（0.04）
下肢脱力	－	2（0.04）
脱力	－	1（0.02）
薬物濃度上昇	－	4（0.08）
体重増加	1（0.46）	2（0.04）
肥満（症）	－	4（0.08）

セレニカ R 錠 200mg

時　期 対　象	承認時までの調査
調査症例数（A）	66
副作用発現症例数（B）	2
副作用発現件数	4
副作用発現症例率（B／A×100）（%）	3.0

副作用の種類		承認時までの調査
		副作用発現件数（%）
代謝	アンモニア増加	1（1.5%）
精神神経系	傾眠	1（1.5%）
	無為	1（1.5%）
	振戦	1（1.5%）

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

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。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈セレニカ R 錠〉

本剤は一包化調剤を避けること。［20.2 参照］

14.2 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 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。［20.1、20.2 参照］

14.2.2 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。

14.2.3 本剤投与後に白色の粒子又は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。

〈セレニカ R 錠〉

14.2.4 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。

（解説）

14.1 吸湿により本剤の徐放性が損なわれるおそれがある。（「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」「X.4.取扱い上の注意 20.2」の項参照）

14.2.1 苛酷条件下における安定性試験において、本剤を高温高湿下に無包装で保存すると、吸湿により溶出が速まることが認められたため設定した。（「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」「X.4.取扱い上の注意 20.1」「X.4.取扱い上の注意 20.2」の項参照）

14.2.2 本剤はバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御した徐放性製剤であり、服用時に薬剤をかみ砕くことにより、溶出が加速されることが考えられることから設定した。

14.2.4 1996 年 3 月 27 日付　日薬連発第 240 号に基づく。（日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項）

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

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］

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］）[85]。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[86]。

（解説）

15.1.1 2009 年 7 月 3 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づく。

2008 年 1 月 31 日付で米国食品医薬品局（FDA）が抗てんかん薬服用患者において自殺関連行為のリスクが有意に増加するとのメタアナリシスの結果を公表した。この公表を受け、2008 年 2 月 1 日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課の指示により、本剤を含む抗てんかん薬について FDA の公表内容を医療機関へ伝達した。しかし、この時点では添付文書改訂等の措置については引き続き協議検討するとしていた。

2008 年 12 月 16 日付で FDA は先に公表していた暫定結果の解析を完了し、改めて抗てんかん薬による自殺念慮及び自殺企図のリスク増加に関するメタアナリシスの結果を公表した。同時に FDA は米国内で販売されている抗てんかん薬の添付文書の改訂及び Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）の作成を指示し、バルプロ酸を含む抗てんかん薬の添付文書が改訂された。

また、2008 年 12 月 18 日付で欧州医薬品庁（EMA）でも、EU で承認された抗てんかん薬について自殺念慮及び自殺企図のリスクに関する入手可能なエビデンスについて情報提供し、治療中の患者に対し自殺念慮及び自殺企図についての観察をアドバイスするよう勧告した。

これらの背景を踏まえて、2009 年 7 月 3 日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課の指示（事務連絡）により、本剤を含む抗てんかん薬について使用上の注意に自殺念慮及び自殺企図に関する追記を行った。

15.1.2 2024 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 号に基づく。

欧州医薬品庁（EMA）の PRAC（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee）よりバルプロ酸製剤による治療を受けた男性患者を親とする児における神経発達症のリスクに関して勧告が出された。これを受けて独立行政法人 医薬品医療機器総合機構にてバルプロ酸製剤を対象として使用上の注意改訂の必要性が審議された結果、バルプロ酸製剤を投与した父親の児における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、父親曝露による児における神経発達症の発症の可能性が否定できないため、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（1）薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

（2）安全性薬理試験

バルビツール酸系化合物、ヒダントイン系化合物より弱い鎮静作用を示すが、体重当たりの成人常用量換算では、自発運動に対する作用は認められない。

（3）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（1）単回投与毒性試験

バルプロ酸ナトリウムとして以下のような報告がある。[52)]

バルプロ酸ナトリウムの LD_{50}

動物種	経口	腹腔内
マウス	1,700	1,060
ラット	1,530	790

（mg/kg）

（2）反復投与毒性試験

該当資料なし

（3）遺伝毒性試験

該当資料なし

（4）がん原性試験

該当資料なし

（5）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（6）局所刺激性試験

該当資料なし

（7）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：セレニカ R 顆粒 40%、セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：バルプロ酸ナトリウム

該当しない

２．有効期間

セレニカ R 顆粒 40%

有効期間：3 年

セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

〈セレニカ R 顆粒〉

20.1 本剤は吸湿することがあるので、開封後は湿気を避けて保存すること。［14.2.1 参照］

〈セレニカ R 錠〉

20.2 本剤は吸湿性が強いので、アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存し、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。［14.1、14.2.1 参照］

（解説）

20.1 吸湿により本剤の徐放性が損なわれるおそれがある。（「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」「VIII.11.適用上の注意 14.2.1」の項参照）

20.2 吸湿により本剤の徐放性が損なわれるおそれがある。（「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」「VIII.11.適用上の注意 14.1」「VIII.11.適用上の注意 14.2.1」の項参照）

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

お薬の注意事項カード

「XIII.2.その他の関連資料」の項参照

セレニカ R 顆粒・錠 てんかん・躁病および躁うつ病の躁状態の治療を受けられる女性の方へ

「XIII.2.その他の関連資料」の項参照

セレニカ R 顆粒・錠 自動車運転や危険を伴う機械操作を医師より許可されたてんかん患者様へ

「XIII.2.その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分薬

デパケン錠 100mg・錠 200mg・シロップ 5%・細粒 20%・細粒 40%、デパケン R 錠 100mg・R 錠 200mg 等

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

セレニカ R 顆粒 40%

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 セレニカ R 顆粒	1991 年 9 月 4 日	（03AM）673	1991 年 12 月 6 日	1991 年 12 月 6 日
販売名変更 セレニカ R 顆粒 40%	2005 年 9 月 15 日 （代替新規承認）	21700AMX00085000	2005 年 12 月 16 日	2005 年 12 月 16 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2007 年 7 月 1 日

セレニカ R 錠 200mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
セレニカ R 錠 200mg	2004 年 2 月 27 日	21600AMZ00426000	2004 年 7 月 9 日	2004 年 7 月 28 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2007 年 7 月 1 日

セレニカ R 錠 400mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
セレニカ R 錠 400mg	2006 年 2 月 3 日	21800AMZ10040000	2006 年 7 月 7 日	2006 年 7 月 19 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2007 年 7 月 1 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

セレニカ R 顆粒 40%

2002 年 9 月 20 日

「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能又は効果追加

セレニカ R 顆粒 40%・錠 200mg・錠 400mg

2011 年 6 月 16 日

「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果追加及び用法及び用量変更追加

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

セレニカ R 顆粒 40%

再審査結果公表年月日：1996 年 12 月 12 日

内容：薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11．再審査期間

セレニカ R 顆粒 40%

1991 年 9 月 4 日～1994 年 9 月 27 日

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
セレニカ R 顆粒 40%	1139004D1052	1139004D1052	100649003	620003156
セレニカ R 錠 200mg	1139004G2039	1139004G2039	116356803	620002054
セレニカ R 錠 400mg	1139004G3027	1139004G3027	117446503	620003976

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

１．引用文献

1）Meunier H, et al.: Therapie. 1963; 18: 435-8.（PMID：13935231）
2）日本てんかん協会.: てんかん患者の就労状況 - 就労実状調査報告書 - . 東京: ぶどう社; 1985. p92-5.
3）Bowden CL, et al.: JAMA. 1994; 271: 918-24.（PMID：8120960）
4）Pope HG Jr, et al.: Arch Gen Psychiatry. 1991; 48: 62-8.（PMID：1984763）
5）細谷健一他.: 薬剤学. 1994; 54: 55-60.
6）室秀輝他.: TDM 研究. 1991; 8: 35-44.
7）三牧孝至他.: 小児科臨床. 1991; 44: 183-201.
8）有泉基水他.: 小児科臨床. 1990; 43: 2977-87.
9）小松幹夫他.: 小児科臨床. 1991; 44: 417-29.
10）山内俊雄他.: 臨床と研究. 1991; 68: 1873-8.
11）久郷敏明他.: 臨床と研究. 1991; 68: 892-6.
12）今泉友一他.: 小児科臨床. 1991; 44: 621-30.
13）牧野吉眞他.: 臨床と研究. 1991; 68: 1209-16.
14）高橋寛他.: 小児科臨床. 1991; 44: 408-10.
15）山野恒一他.: 小児科臨床. 1991; 44: 411-6.
16）興和（株）社内資料：薬物動態（反復投与試験）
17）三浦寿男他.: 小児科臨床. 2004; 57: 1729-38.
18）羽場篤嗣他.: 新薬と臨床. 2004; 53: 378-86.
19）Klapper J.: Cephalalgia. 1997; 17: 103-8.（PMID：9137847）
20）Mathew NT, et al.: Arch Neurol. 1995; 52: 281-6.（PMID：7872882）
21）Freitag FG, et al.: Neurology. 2002; 58: 1652-9.（PMID：12058094）
22）手塚里美他.: 臨床精神薬理. 2008; 11: 1909-20.
23）Löscher W, et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1977; 296: 263-9.（PMID：840320）
24）Simler S, et al.: Biochem Pharmacol. 1973; 22: 1701-8.（PMID：4351900）
25）Anlezark G, et al.: Biochem Pharmacol. 1976; 25: 413-7.（PMID：779794）
26）Godin Y, et al.: J Neurochem. 1969; 16: 869-73.（PMID：5822629）
27）Sawaya MC, et al.: Epilepsia. 1975; 16: 649-55.（PMID：9890792）
28）Emrich HM, et al.: Arch Psychiatr Nervenkr (1970). 1980; 229: 1-16.（PMID：6778456）
29）Cutrer FM, et al.: Br J Pharmacol. 1995; 116: 3199-204.（PMID：8719796）
30）Frey HH, et al.: Arzneimittelforschung. 1976; 26: 299-301.（PMID：779804）
31）Leviel V, et al.: Epilepsia. 1977; 18: 229-34.（PMID：326547）
32）Patry G, et al.: Can J Physiol Pharmacol. 1971; 49: 568-72.（PMID：4996709）
33）Cao BJ, et al.: Eur J Pharmacol. 1993; 237: 177-81.（PMID：8103460）
34）興和（株）社内資料：薬物動態（セレニカ R 顆粒とのクロスオーバー試験）
35）興和（株）社内資料：薬物動態（単回投与試験）
36）Levy RH, et al.: Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p605-19.
37）Perucca E, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1984; 17: 665-9.（PMID：6430313）
38）Zaccara G, et al.: Clin Pharmacokinet. 1988; 15: 367-89.（PMID：3149565）
39）Perucca E, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1978; 5: 313-8.
40）Vajda FJ, et al.: Neurology. 1981; 31: 486-7.（PMID：6783980）
41）Ishizaki T, et al.: Pediatr Pharmacol (New York). 1981; 1: 291-303.（PMID：6810293）
42）前田共秀他.: 九州薬学会会報. 1986; 第 40 号: 27-30.
43）武田明夫他.: 脳と発達. 1976; 8: 401-8.
44）Gómez Bellver MJ, et al.: J Clin Pharm Ther. 1993; 18: 191-7.（PMID：8345004）
45）Kochen W, et al.: J Clin Chem Clin Biochem. 1984; 22: 309-17.（PMID：6429268）
46）Riva R, et al.: Clin Pharmacokinet. 1996; 31: 470-93.（PMID：8968658）

47）Anari MR, et al.: J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000; 742: 217-27.（PMID：10901126）
48）Jin C, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1993; 264: 475-9.（PMID：8423545）
49）Löscher W, et al.: Neuropharmacology. 1985; 24: 427-35.（PMID：3927183）
50）Eadie MJ.: Clin Pharmacokinet. 1991; 21: 27-41. （PMID：1914340）
51）Rettie AE, et al.: Science. 1987; 235: 890-3.（PMID：3101178）
52）Pinder RM, et al.: Drugs. 1977; 13: 81-123.（PMID：402258）
53）Gugler R. et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1977; 12: 125-32.（PMID：336377）
54）星順他.: 小児科臨床. 1986; 39: 987-90.
55）三宅進他.: 小児科臨床. 1998; 51: 454-8.
56）川越温代他.: 大阪警察病院医学雑誌. 1992; 16: 169-74.
57）小貫純一他.: 肝臓. 2000; 41: 555-60.
58）Horiuchi M, et al.: J Inherit Metab Dis. 1993; 16: 39-45.（PMID：8487502）
59）日本てんかん学会：抗てんかん発作薬を服用しているてんかんのある人において、自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留意事項（2026 年 3 月 17 日）
60）Meador KJ, et al.: Lancet Neurol. 2013; 12: 244-52.（PMID：23352199）
61）Christensen J, et al.: JAMA. 2013; 309: 1696-703.（PMID：23613074）
62）Delgado-Escueta AV, et al.: Neurology. 1992; 42: 149-60.（PMID：1574171）
63）Jentink J, et al.: N Engl J Med. 2010; 362: 2185-93.（PMID：20558369）
64）Ebbesen F, et al.: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 83. F124-9.（PMID：10952707）
65）長井健祐他.: 第 43 回日本化学療法学会 西日本支部総会. 1995: 74.
66）平井孝長他.: 日本小児科学会雑誌. 1997; 101: 116.
67）Noguchi H, et al.: Jpn J Pharmacol. 1999; 79: 294.
68）Nakajima Y, et al.: Drug Metab Dispos. 2004; 32: 1383-91.（PMID：15345660）
69）厚生省薬務局.: 医薬品副作用情報. 1996; No.137: 2-4.
70）Vandel S, et al.: Ther Drug Monit. 1988; 10: 386-9.（PMID：3144066）
71）Wong SL, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1996; 60: 48-53.（PMID：8689811）
72）Jeavons PM, et al.: Dev Med Child Neurol. 1977; 19: 9-25.（PMID：403104）
73）三牧孝至他.: TDM 研究. 1993; 10: 237-9.
74）Wolf P.: J Epilepsy. 1992; 5: 73-9.
75）Jawad S, et al.: Epilepsy Res. 1987; 1: 194-201.（PMID：3504397）
76）Anderson GD, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1996; 60: 145-56.（PMID：8823232）
77）Morris RG, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1998; 46: 547-51.（PMID：9862243）
78）Redington K, et al.: Ann Intern Med. 1992; 116: 877-8.（PMID：1567109）
79）Sánchez Romero A, et al.: An Esp Pediatr. 1990; 32: 78-9.（PMID：2109560）
80）緒方宏泰他.: 臨床薬物動態学‐薬物治療の適正化のために‐. 東京: 丸善株式会社; 2000. p125-8.
81）Scheyer RD, et al.: Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p621-31.
82）Papazian O, et al.: Ann Neurol. 1995; 38: 687-91.（PMID：7574471）
83）Armon C, et al.: Neurology. 1996; 47: 626-35.（PMID：8797455）
84）厚生省医薬安全局.: 医薬品等安全性情報別冊. 1997; 10: 3-5.
85）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
86）Christensen J, et al.: JAMA Netw Open. 2024; 7: e2414709.（PMID：38833248）

２．その他の参考文献

薬物動態に関する参考文献

Perucca E, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1978; 5: 495-9.（PMID：350251）
Klotz U, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1977; 21: 736-43.（PMID：324695）
Schobben F, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1975; 8: 97-105.（PMID：786678）
山脇英範.: 慶應医学. 1983; 60: 17-30.
Bruni J, et al.: Clin Pharmacol Ther. 1978; 24: 324-32.（PMID：357068）
Bryson SM, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1983; 16: 104-5.（PMID：6411107）

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2026 年 3 月時点）

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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[60]。

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）］[61]。

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[62]。［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。

FDA（米国添付文書*の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

For use in prophylaxis of migraine headaches, valproate is contraindicated in women who are pregnant and in women of childbearing potential who are not using effective contraception.

For use in epilepsy or bipolar disorder, valproate should not be used to treat women who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable.Women with epilepsy who become pregnant while taking valproate should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life.

Maternal valproate use during pregnancy for any indication increases the risk of congenital malformations, particularly neural tube defects including spina bifida, but also malformations involving other body systems (e.g., craniofacial defects including oral clefts, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). This risk is dose-dependent; however, a threshold dose below which no risk exists cannot be established. *In utero* exposure to valproate may also result in hearing impairment or hearing loss. Valproate polytherapy with other AEDs has been associated with an increased frequency of congenital malformations compared with AED monotherapy. 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.

Epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate *in utero* have lower IQ scores and a higher risk of neurodevelopmental disorders compared to children exposed to either another AED *in utero* or to no AEDs *in utero*.

An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy increases the risk of autism spectrum disorders.

In animal studies, valproate administration during pregnancy resulted in fetal structural malformations similar to those seen in humans and neurobehavioral deficits in the offspring at clinically relevant doses.

There have been reports of hypoglycemia in neonates and fatal cases of hepatic failure in infants following maternal use of valproate during pregnancy.

Pregnant women taking valproate may develop hepatic failure or clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death.

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 for patients using valproate.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

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.

Maternal adverse reactions
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. 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. 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.

Data
Human
Neural tube defects and other structural abnormalities
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% (6 to 7 in 10,000 births) compared to the risk following *in utero* valproate exposure estimated to be approximately 1 to 2% (100 to 200 in 10,000 births).

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 an 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 AEDs taken as 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 other malformations of varying severity involving other body systems.

Effect on IQ and neurodevelopmental effects
Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate *in utero* have lower IQ scores than children exposed to either another AED *in utero* or to no AEDs *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 AEDs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed.

Although the available studies have methodological limitations, the weight of the evidence supports a causal association between valproate exposure *in utero* and subsequent adverse effects on neurodevelopment, including increases in autism spectrum disorders and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy increases 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 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. Another observational study found that children who were exposed to valproate *in utero* had an increased risk of ADHD (adjusted HR 1.48; 95% CI, 1.09-2.00) compared with the unexposed children. Because these studies were observational in nature, conclusions regarding a causal association between *in utero* valproate exposure and an increased risk of autism spectrum disorder and ADHD cannot be considered definitive.

Other
There are published case reports of fatal hepatic failure in offspring of women who used valproate during pregnancy.

8.2 Lactation
Risk Summary
Valproate is excreted in human milk. Data in the published literature describe the presence of valproate in human milk (range: 0.4 mcg/mL to 3.9 mcg/mL), corresponding to 1% to 10% of maternal serum levels.

Valproate serum concentrations collected from breastfed infants aged 3 days postnatal to 12 weeks following delivery ranged from 0.7 mcg/mL to 4 mcg/mL, which were 1% to 6% of maternal serum valproate levels. A published study in children up to six years of age did not report adverse developmental or cognitive effects following exposure to valproate via breast milk.

There are no data to assess the effects of Depakote on milk production or excretion.

Clinical Considerations

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Depakote and any potential adverse effects on the breastfed infant from Depakote or from the underlying maternal condition.

Monitor the breastfed infant for signs of liver damage including jaundice and unusual bruising or bleeding. There have been reports of hepatic failure and clotting abnormalities in offspring of women who used valproate during pregnancy.

Data

Human

In a published study, breast milk and maternal blood samples were obtained from 11 epilepsy patients taking valproate at doses ranging from 300 mg/day to 2,400 mg/day on postnatal days 3 to 6. In 4 patients who were taking valproate only, breast milk contained an average valproate concentration of 1.8 mcg/mL (range: 1.1 mcg/mL to 2.2 mcg/mL), which corresponded to 4.8% of the maternal plasma concentration (range: 2.7% to 7.4%). Across all patients (7 of whom were taking other AEDs concomitantly), similar results were obtained for breast milk concentration (1.8 mcg/mL, range: 0.4 mcg/mL to 3.9 mcg/mL) and maternal plasma ratio (5.1%, range: 1.3% to 9.6%).

A published study of 6 breastfeeding mother-infant pairs measured serum valproate levels during maternal treatment for bipolar disorder (750 mg/day or 1,000 mg/day). None of the mothers received valproate during pregnancy, and infants were aged from 4 weeks to 19 weeks at the time of evaluation. Infant serum levels ranged from 0.7 mcg/mL to 1.5 mcg/mL. With maternal serum valproate levels near or within the therapeutic range, infant exposure was 0.9% to 2.3% of maternal levels. Similarly, in 2 published case reports with maternal doses of 500 mg/day or 750 mg/day during breastfeeding of infants aged 3 months and 1 month, infant exposure was 1.5% and 6% that of the mother, respectively.

A prospective observational multicenter study evaluated the long-term neurodevelopmental effects of AED use on children. Pregnant women receiving monotherapy for epilepsy were enrolled with assessments of their children at ages 3 years and 6 years. Mothers continued AED therapy during the breastfeeding period. Adjusted IQs measured at 3 years for breastfed and non-breastfed children were 93 (n=11) and 90 (n=24), respectively. At 6 years, the scores for breastfed and non-breastfed children were 106 (n=11) and 94 (n=25), respectively (p=0.04). For other cognitive domains evaluated at 6 years, no adverse cognitive effects of continued exposure to an AED (including valproate) via breast milk were observed.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Women of childbearing potential should use effective contraception while taking valproate. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death such as prophylaxis of migraine headaches.

Infertility

There have been reports of male infertility coincident with valproate therapy.

In animal studies, oral administration of valproate at clinically relevant doses resulted in adverse reproductive effects in males.

*米国の添付文書（Depakote ER [注)]、2025 年 5 月改訂）より

注）Depakote ER の有効成分は divalproex sodium（バルプロ酸とバルプロ酸 Na が 1：1 で結合）である。

	分類
オーストラリアの分類（Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	D（2025 年 12 月）**

**Prescribing medicines in pregnancy database（24 December 2025）より

参考：分類の概要
オーストラリアの分類：（Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）
D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

米国の添付文書*記載内容（抜粋）

8.4 Pediatric Use

Experience has indicated that pediatric patients under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those with the aforementioned conditions. When Depakote ER is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of therapy should be weighed against the risks. Above the age of 2 years, experience in epilepsy has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups.

Younger children, especially those receiving enzyme inducing drugs, will require larger maintenance doses to attain targeted total and unbound valproate concentrations. Pediatric patients (i.e., between 3 months and 10 years) have 50% higher clearances expressed on weight (i.e., mL/min/kg) than do adults. Over the age of 10 years, children have pharmacokinetic parameters that approximate those of adults.

The variability in free fraction limits the clinical usefulness of monitoring total serum valproic acid concentrations. Interpretation of valproic acid concentrations in children should include consideration of factors that affect hepatic metabolism and protein binding.

Pediatric Clinical Trials

Depakote was studied in seven pediatric clinical trials.

Two of the pediatric studies were double-blinded placebo-controlled trials to evaluate the efficacy of Depakote ER for the indications of mania (150 patients aged 10 to 17 years, 76 of whom were on Depakote ER) and migraine (304 patients aged 12 to 17 years, 231 of whom were on Depakote ER). Efficacy was not established for either the treatment of migraine or the treatment of mania. The most common drug-related adverse reactions (reported >5% and twice the rate of placebo) reported in the controlled pediatric mania study were nausea, upper abdominal pain, somnolence, increased ammonia, gastritis and rash.

The remaining five trials were long term safety studies. Two six-month pediatric studies were conducted to evaluate the long-term safety of Depakote ER for the indication of mania (292 patients aged 10 to 17 years). Two twelve-month pediatric studies were conducted to evaluate the long-term safety of Depakote ER for the indication of migraine (353 patients aged 12 to 17 years). One twelve-month study was conducted to evaluate the safety of Depakote Sprinkle Capsules in the indication of partial seizures (169 patients aged 3 to 10 years).

In these seven clinical trials, the safety and tolerability of Depakote in pediatric patients were shown to be comparable to those in adults.

*米国の添付文書（Depakote ER [注)]、2025 年 5 月改訂）より

注）Depakote ER の有効成分は divalproex sodium（バルプロ酸とバルプロ酸 Na が 1：1 で結合）である。

XIII．備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

「VIII.11.適用上の注意 14.2.2」の項を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2．その他の関連資料

セレニカ R 顆粒 40%の配合変化試験結果

検体：バルプロ酸ナトリウムの小児 1 日常用量約 400mg（セレニカ R 顆粒 40%として 1g）と配合薬剤のそれぞれ小児 1 日常用量を量りグラシンポリラミネート紙を用いて分包した。対照としてセレニカ R 顆粒 40%及び配合薬剤のそれぞれ単味を同様に分包した。

保存条件：20℃、75%RH の恒温恒湿器に保存した。

試験項目：外観変化：内容物の変化の有無を肉眼的に観察した。

［判定基準］　－：変化の全く認められないもの

±：変化の有無の疑わしいもの

分類	配合薬剤（販売名）	外観変化			
		1 週間	2 週間	3 週間	1 ヵ月
抗てんかん剤	カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」※	－	－	－	－
	エピレオプチマル散 50%※	－	－	±*1	±*2
	アレビアチン散 10%※	－	－	－	±*2
	プリミドン細粒 99.5%「日医工」	－	－	－	±*2
	ダイアモックス末	－	－	－	±*2
	テグレトール細粒 50%※	－	－	－	±*2
	エクセグラン散 20%	－	－	±*1	±*2
	ミノアレ散 66.7%	－	－	－	－
	ランドセン細粒 0.1%※	－	－	－	±*2
精神神経用剤	ヒルナミン細粒 10%	－	－	－	±*2
	ホリゾン散 1%※	－	－	－	±*2
	ベンザリン細粒 1%※	－	－	－	±*2
	レキソタン細粒 1%※	－	－	－	±*2
	アーテン散 1%	－	－	－	±*2
消化器用剤	S･M 配合散	－	－	－	－
	ビオフェルミン配合散	－	－	－	－
	乾燥酵母エビオス	－	±*1	±*1	±*1
ビタミン剤	調剤用パンビタン末	－	－	±*1	±*1
	シナール配合顆粒	－	－	－	±*2

配合薬剤名は 2026 年 3 月時点の名称　　（社内実施試験:1991 年 9 月）

※相互作用において「併用注意」であるので、「VIII.7.相互作用」の項参照

*1：わずかに凝集、セレニカ R 顆粒 40%単味は変化なし、配合薬剤単味は凝集。

*2：吸湿による外観変化（透明感のある顆粒）が認められた。

なお、高温多湿時には吸湿に注意又は別包とする。

本試験は一定条件下において実施されており、条件等により異なる結果が現れることがある。

お薬の注意事項カード

本剤は吸湿性が強い製剤ですので、保管に注意するよう患者さんへのご指導をお願いします。

セレニカ R 顆粒 40%

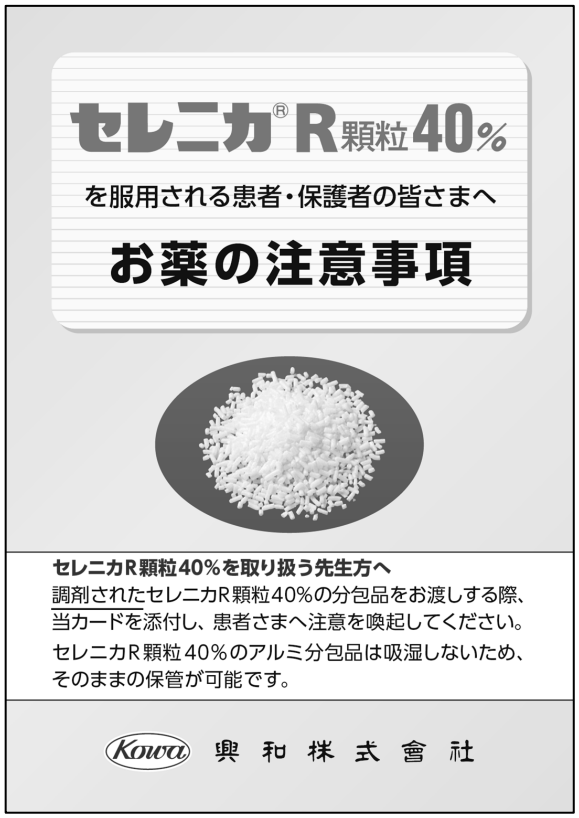
アルミ分包品以外をお渡しする際は、下記の点に注意して保管いただくよう患者さんへご指導ください。

（アルミ分包品は吸湿しないため、そのままの保管が可能です）

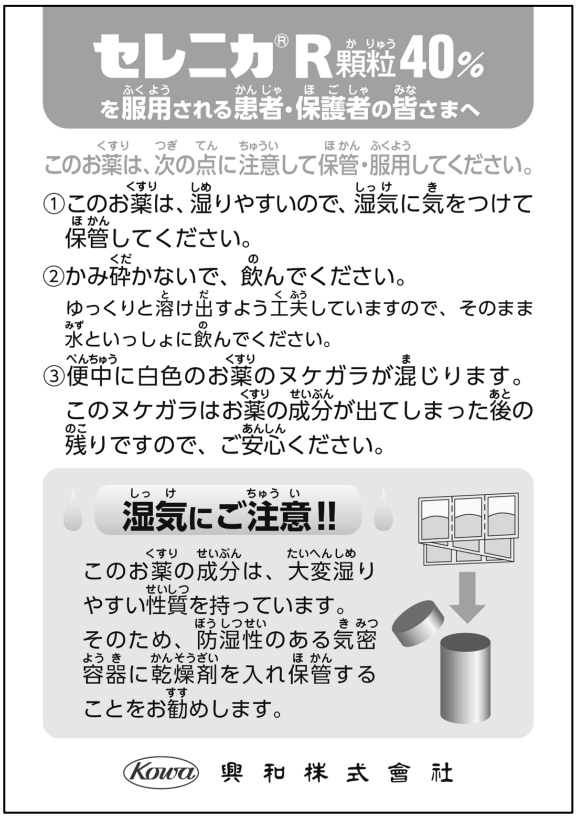
①このお薬は、湿りやすいので、湿気に気を付けて保管してください。

②防湿性のある気密容器に乾燥剤を入れ保管することをお勧めします。

（表紙）



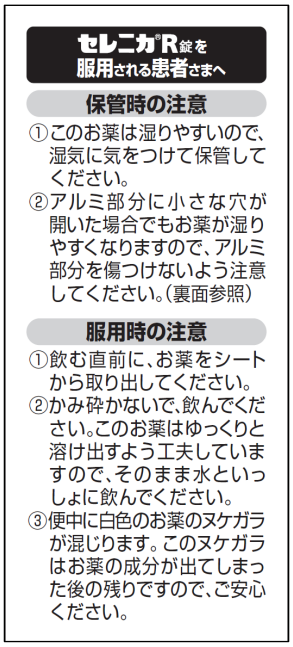
（内容）

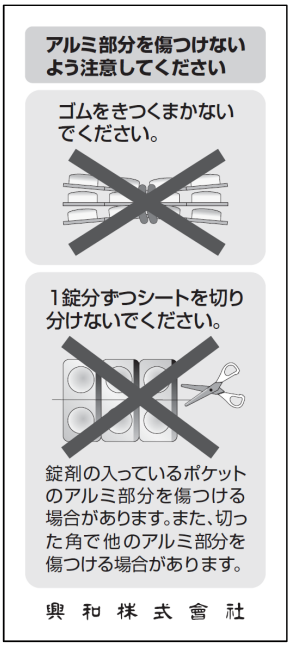


（A7 版表裏 2 頁 1 冊 30 枚綴り）

ご希望の場合は興和（株）医薬情報担当者（MR）にご請求ください。

セレニカ R 錠 200mg・錠 400mg





製品に封入しています。

下記の点に注意して保管・服用いただくよう患者さんへご指導ください。

①このお薬は湿りやすいので、湿気に気を付けて保管してください。

②アルミ部分に小さな穴が開いた場合でもお薬が湿りやすくなりますので、アルミ部分を傷つけないよう注意してください。

③飲む直前に、お薬をシートから取り出してください。

セレニカＲ顆粒・錠 てんかん・躁病および躁うつ病の躁状態の治療を受けられる女性の方へ

（表）

セレニカ®R顆粒・錠

てんかん・躁病および躁うつ病の躁状態の治療を受けられる女性の方へ

妊娠を希望される場合

- この薬の服用をこれから開始する方や現在継続中の方で、妊娠を希望される場合には、事前に必ず主治医に相談してください。リスクの少ない妊娠・出産のためには、妊娠前の準備と計画的な妊娠・出産が重要です。
- この薬を妊娠中に服用すると、子供に先天異常や発達障害が生じる可能性があるので、妊娠を希望される方やそのご家族は、先天異常や発達障害について、十分に理解できるまで説明を受けてください。
- 病気が悪化することがあるので、医師に相談しないでこの薬の量を減らしたり、この薬の服用をやめたりしないでください。

先天異常について

この薬による先天異常発生のリスクについて

- 妊娠中にこの薬を服用した場合、神経管閉鎖障害（二分脊椎症）※、心奇形、多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形の発症が、抗てんかん薬を服用していない場合および他の抗てんかん薬を服用している場合と比べて多かったことが報告されています[1]。また、特有の顔貌のある子供を出産した例も報告されています。
- 神経管閉鎖障害の発生リスクを軽減するために、適量（0.4～0.6mg/日程度）の葉酸を摂取することが望ましいとされています[2]。

1) Jentink, J., et al. ： N. Engl. J. Med., 362, 2185（2010）
2) てんかん診療ガイドライン2018　日本神経学会監修

※**神経管閉鎖障害（二分脊椎症）**：
本来ならば脊椎の管の中にあるべき脊髄が脊椎の外に出て癒着や損傷しているために起こるさまざまな神経障害の状態を言います。

（裏）

発達障害について

この薬による知能指数低下のリスクについて

- 海外では、妊娠中に抗てんかん薬を服用していたてんかんを持つ女性から産まれた子供の6歳時の知能指数（IQ）を調査したところ、この薬を服用していたてんかんを持つ女性から産まれた子供（平均IQ値：98）は、他の抗てんかん薬を服用していたてんかんを持つ女性から産まれた子供（ラモトリギン：108、フェニトイン：109、カルバマゼピン：106）と比べて低かったことが報告されています[3]。

この薬による自閉症のリスクについて

- 海外では、妊娠中にこの薬を服用していたてんかんを持つ女性から産まれた子供は、この薬を服用していない女性から産まれた子供と比べて、自閉症を発症する割合が高かったことが報告されています[4]。

3) Meador K. J., et al. ： Lancet Neurol., 12, 244,（2013）
4) Christensen J., et al. ： JAMA, 309, 1696,（2013）

治療に際しての注意点

- この薬の服用による子供へのリスクと服用継続による治療のベネフィットについて十分に説明を受けてください。
- 病気が悪化することがあるので、医師に相談しないでこの薬の量を減らしたり、この薬の服用をやめたりしないでください。
- 病気を安定した状態に保つため、定期的に受診してください。

医療機関名／連絡先

興和株式會社

2020年4月作成（No.1606）

（B6版表裏2頁）

ご希望の場合は興和（株）医薬情報担当者（MR）にご請求ください。

セレニカＲ顆粒・錠 自動車運転や危険を伴う機械操作を医師より許可されたてんかん患者様へ

（表）

セレニカR顆粒・錠

自動車運転や危険を伴う機械操作を医師より許可されたてんかん患者様へ

セレニカR顆粒・錠は、脳内の神経の過剰な興奮をしずめて、てんかん発作を抑える薬です。
この薬は、副作用として眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることが知られています。
この薬をてんかんの治療で服用される患者様が、医師の許可のもと自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際は、裏面の留意事項をご確認ください。

この薬についてご不明な点がある場合は、医師または薬剤師にご相談ください。

（裏面につづく）

連絡先（医療機関名）

製造販売元　興和株式會社

（裏）

自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留意事項：一般社団法人日本てんかん学会

1. てんかんと診断され、抗てんかん発作薬による治療が施されている者で、自動車運転等を希望する際には、医師により十分な発作抑制効果と運転等に支障を来す副作用がないことが確認され、かつ許可されなくてはならない。
2. ストレス、睡眠不足、発熱、疲労に代表される個別のてんかん発作誘発要因を回避できない際には、自動車運転等は行わないこと。
3. 医師の処方通りに服薬すること。また服薬に際しては医師や薬剤師による指導の内容を遵守すること。
4. 抗てんかん発作薬の服用により、めまい、眠気、運動失調に代表される自動車運転等に影響を与える副作用が発生する事があるので、これらの自覚症状が生じた際には、自動車運転等を絶対に行わないこと。運転中にその様な状態になった際には、運転を速やかに中断すること。
5. てんかん以外の疾患や症状に対して処方を受ける際や市販薬を購入する際は、処方されている抗てんかん発作薬の効果や副作用に対する影響について、医師や薬剤師に確認すること。

2026年3月作成

（A6版表裏2頁）

ご希望の場合は興和（株）医薬情報担当者（MR）にご請求ください。