

使用上の注意改訂のお知らせ

2012年8月

製造販売元 興和株式会社

販売元 興和創薬株式会社

抗てんかん剤・躁状態治療剤・片頭痛治療剤

セレニカ[®]R 顆粒 40%

セレニカ[®]R 錠 200mg

セレニカ[®]R 錠 400mg

(バルプロ酸ナトリウム徐放性製剤)

この度、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたので、ご案内申し上げます。なお、新しい添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容（下線部：自主改訂）

改訂後 (2012年8月改訂)				改訂前			
4. 副作用 (2) その他の副作用				4. 副作用 (2) その他の副作用			
	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明		0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明
その他	夜尿・頻尿、高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常(月経不順、無月経)、 <u>多嚢胞性卵巣</u> 、血尿、鼻血、口渇、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、 <u>カルニチン減少</u>	その他	夜尿・頻尿、高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常(月経不順、無月経)、血尿、鼻血、口渇、歯肉肥厚、尿失禁、発熱

2. 改訂理由

本剤を含むバルプロ酸製剤において、「多嚢胞性卵巣」および「カルニチン減少」の副作用症例が集積したことから「その他の副作用」の項の「その他」に追記致しました。なお、本剤の副作用報告は全て自発報告であり、発現頻度は算出できないため「頻度不明」と致しました。

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報 (DSU) No. 212 (2012年8月発送) に掲載される予定です。

次頁より改訂後の「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご参照下さい。

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

- (8) **眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下**が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (9) 本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
- (10) 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン （カルベニン） 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） ピアペネム（オメガシン） ドリペネム水和物 （フィニックス） テビペネム ビボキシ ル（オラペネム）	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）

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

＜セレニカ R 顆粒 40%＞

承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査により報告された症例 5,366 例中、320 例 (5.96%) に 414 件の副作用が認められている。その主なものは高アンモニア血症 75 件 (1.40%)、AST (GOT) 上昇・ALT (GPT) 上昇等の肝臓胆管系障害 78 件 (1.45%)、眠気 47 件 (0.88%)、血小板減少 39 件 (0.73%)、A1-P 上昇 19 件 (0.35%)、白血球減少 17 件 (0.32%) 等であった。(再審査終了時)

＜セレニカ R 錠 200mg、同錠 400mg＞

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

○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

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

(1) 重大な副作用

- 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等 (頻度不明) を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 高アンモニア血症を伴う意識障害 (頻度不明) があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 急性膵炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性腎炎、ファンコニー症候群 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 過敏症症候群 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 脳の萎縮、認知症様症状 (健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状 (静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等) (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが 1~2 ヶ月で回復している。
- 横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

＜セレニカ R 顆粒 40%＞

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚		脱毛	
精神神経系	めまい	傾眠、頭痛、不眠、振戦	失調、不穩、視覚異常、感覚変化、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感	口内炎、食欲不振、腹痛、下痢	便秘、食欲亢進
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A1-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		
その他	夜尿・頻尿、高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常 (月経不順、無月経)、 <u>多嚢胞性卵巣</u> 、血尿、鼻血、口渇、歯肉肥厚、尿失禁、 <u>発熱</u> 、 <u>カルニチン減少</u>

＜セレニカ R 錠 200mg、同錠 400mg＞

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
皮膚		脱毛	
精神神経系	めまい、傾眠、振戦	頭痛、不眠	失調、不穩、視覚異常、感覚変化、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感	口内炎、食欲不振、腹痛、下痢	便秘、食欲亢進
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A1-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		
その他	夜尿・頻尿、高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常 (月経不順、無月経)、 <u>多嚢胞性卵巣</u> 、血尿、鼻血、口渇、歯肉肥厚、尿失禁、 <u>発熱</u> 、 <u>カルニチン減少</u>

このような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5. 高齢者への投与

- 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。
- 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ため慎重に投与すること。
- 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

- 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、可能な限り単独投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤（特にカルバマゼピン）と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]
- (3) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。
- (4) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）があらわれるとの報告がある。
- (5) 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。
- (6) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

- (1) 保存時：
本剤は徐放性製剤であり、製剤の吸湿により溶出が加速されることがあるので、吸湿しないように保存させること。

<セレニカ R 顆粒 40%>

- (2) 服用時：
 - 1) 本剤は徐放性製剤であり、製剤をかみ砕くことにより溶出が加速されることがあるので、薬剤をかみ砕かないで服用させること。
 - 2) 本剤投与後に白色の粒子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 200mg、同錠 400mg>

- (2) 服用時：
 - 1) 本剤は徐放性製剤であり、製剤をかみ砕くことにより溶出が加速されることがあるので、薬剤をかみ砕かないで服用させること。
 - 2) 錠剤の嚥下能力が低いと考えられる小児等には、事前に本剤が服用可能なことを確認して十分注意し服用させること。また、本剤（錠剤）の服用が困難な小児等には、本剤以外の剤型を選択すること。
 - 3) 本剤投与後に白色の残渣が糞便中に排泄されるが、これは賦形剤の一部である。
- (3) 薬剤交付時：
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

10. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

（下線 部：改訂箇所）

製品情報お問い合わせ先 興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00~17:00（土・日・祝日を除く）
--