

## 審査報告書

平成 23 年 5 月 13 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	①セレニカ R 顆粒 40% ②セレニカ R 錠 200 mg、同 R 錠 400 mg
[一 般 名]	バルプロ酸ナトリウム
[申 請 者 名]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 19 日
[剤形・含量]	①1 g中、バルプロ酸ナトリウム400 mgを含有する徐放性顆粒剤 ②1錠中、バルプロ酸ナトリウム200 mg又は400 mgを含有する徐放性錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査発 1029 第 1 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

## 審査結果

平成 23 年 5 月 13 日

[販 売 名]           ①セレニカ R 顆粒 40%  
                      ②セレニカ R 錠 200 mg、同 R 錠 400 mg  
[一 般 名]           バルプロ酸ナトリウム  
[申 請 者 名]       興和株式会社  
[申請年月日]       平成 22 年 11 月 19 日  
[審査結果]

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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）」に関する事前評価及び提出された資料からバルプロ酸ナトリウムの「片頭痛発作の発症抑制」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]       各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療。  
躁病および躁うつ病の躁状態の治療。  
片頭痛発作の発症抑制。

[用法・用量]       各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療  
通常、バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200 mg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400～800 mg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1,000 mgを超えないこと。

（下線部今回追加）

## 審査報告

平成 23 年 5 月 13 日

### I. 申請品目

[販売名]	①セレニカ R 顆粒 40% ②セレニカ R 錠 200 mg、同 R 錠 400 mg
[一般名]	バルプロ酸ナトリウム
[申請者名]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 19 日
[申請時効能・効果]	各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療。 躁病および躁うつ病の躁状態の治療。 <u>片頭痛の発症抑制。</u>
[申請時用法・用量]	<u>各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態</u> 通常、バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200 mg 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。  <u>片頭痛の発症抑制</u> <u>通常、バルプロ酸ナトリウムとして 400～800 mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> <u>なお、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 1,000 mg を超えないこと。</u>

(下線部今回追加)

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

バルプロ酸（以下、「本薬」）は GABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸) 神経伝達系の促進等により、神経細胞の過興奮を抑制する。本薬ナトリウム塩が 1967 年にフランスではじめて抗てんかん薬として承認され、以降世界各国で広く用いられている。本邦では、1974 年に協和醸酵工業株式会社（現：協和発酵キリン株式会社）が本薬ナトリウム塩の非徐放性製剤の承認を取得したが、本薬は他の抗てんかん薬と比較して半減期が短く、1 日数回の分割投与を要することから、1991 年に日研化学株式会社（現：興和株式会社）が 1 日 1 回投与で有効血中濃度の維持を可能とした徐放性製剤であるセレニカ R 顆粒 40% の承認を取得し、その後 2004 年にセレニカ R 錠 200 mg、2006 年にセレニカ R 錠 400 mg の承認を取得した（以下、各既承認製剤を「本剤」という）。また、双極性障害の躁状態に対す

る治療薬として、米国で 1995 年に承認され、本邦でも 2002 年に「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能・効果が追加されている。

片頭痛は、発作時の激しい痛みのために仕事や家事等の日常生活に支障をきたす上、日常的に片頭痛発作への不安を抱えるという点も無視できず、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。本薬は、米国では、1996 年に片頭痛発作の予防の適応が承認されており、欧米の診療ガイドラインにも片頭痛発作の予防薬として記載されている。本邦においては、ロメリジン塩酸塩が「片頭痛」の効能・効果で承認され、片頭痛の予防薬として使用されているが、慢性頭痛診療ガイドライン（日本頭痛学会 2006, 医学書院）では、国内外の文献等に基づき、片頭痛の予防療法におけるエビデンスの質はロメリジン塩酸塩よりも本薬の方が高く評価されており、推奨グレードも高い。

このような状況を踏まえ、本薬ナトリウム塩の片頭痛発作の予防の適応を追加する必要性が認められたため、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本薬及び本薬ナトリウム塩の既存データの収集及び評価が行われ、平成 22 年 10 月 6 日開催の第 5 回検討会議において「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）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

公知申請の該当性報告書を基に平成 22 年 10 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬ナトリウム塩の「片頭痛の発症抑制」の適応について、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本薬ナトリウム塩 400～1,000 mg を 1 日 2～3 回又は 1 日 1～2 回にわけて投与する用法・用量について、医学薬学上の公知に該当すると判断された。

本剤は 1 日 1 回投与の徐放性製剤であるが、申請者は、片頭痛発作の予防における有効性及び安全性に 1 日の投与回数による差はないと判断し、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断した。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年10月29日付 薬食審査発1029第1号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出されている。

### <審査の概略>

#### (1) 審査方針について

機構は、本剤は 1 日 1 回投与の徐放性製剤であるが、1 日投与量が同じであれば 1 日 2～3 回又は 1 日 1～2 回の分割投与を行う本薬ナトリウム塩製剤と同様に使用できていると考えられること

から、公知申請の該当性報告書に基づき、本剤の承認事項一部変更承認申請を行うことに特段の問題はないと考え、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書(案)の妥当性等を検討した。なお、公知申請の該当性報告書では、効能・効果は「片頭痛の発症抑制」とされたが、本剤は片頭痛の疾患自体の発症を抑制するものではなく、片頭痛患者における発作の予防を目的として使用するものであることから、効能・効果を「片頭痛発作の発症抑制」とすることが適切と判断した。

## (2) 添付文書(案)について

提出された資料より、本剤は片頭痛発作の発症抑制効果を有することが示唆されているものの、機構は、本剤により高アンモニア血症を伴う意識障害、汎血球減少、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)等の重篤な副作用が生じるリスクがあることを考慮し、本剤の投与が適切であるか慎重に判断した上で使用される必要があると考える。慢性頭痛診療ガイドライン(日本頭痛学会 2006, 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ことも踏まえ、機構は、添付文書(案)の「効能・効果に関連する使用上の注意」において「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。」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

また、本剤には催奇形性が認められており、現行の添付文書では「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を「原則禁忌」とし、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において注意喚起しているが、片頭痛患者には若年の女性が多いこと、及び片頭痛が本剤の対象になると、本剤の催奇形性について認識されて使用されている、てんかん等の治療を専門とする医療機関・診療科とは異なる医療機関・診療科においても本剤が使用されるようになることを踏まえ、機構は、「妊娠する可能性のある婦人」に本剤の催奇形性を十分説明するべき旨明記する必要があると考え、添付文書(案)の片頭痛に関する「効能・効果に関連する使用上の注意」において、妊娠する可能性のある婦人に片頭痛発作の発症抑制の目的で使用する場合には、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旨注意喚起するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の催奇形性に関する注意喚起の内容は片頭痛患者のみに限ったものではなく、てんかん、躁病及び躁うつ病の躁状態の患者においても共通したものであると考える。したがって、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項ではなく、各適応症に共通する事項として、「重要な基本的注意」に「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。」と記載することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

## III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成22年10月29日付 薬食審査発1029第1号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

#### IV. 総合評価

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]                    各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療。  
躁病および躁うつ病の躁状態の治療。  
片頭痛発作の発症抑制。

[用法・用量]                    各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療  
通常、バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200 mg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400～800 mg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1,000 mgを超えないこと。

（下線部今回追加）