

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

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg 「トーワ」

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」

SODIUM VALPROATE SR TABLETS 100mg "TOWA" / SR TABLETS 200mg "TOWA"

販 売 名	バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg 「トーワ」	バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」
剤 形	糖衣錠（徐放錠）	
製 剤 の 規 制 区 分	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	
規 格 ・ 含 量	徐放錠 A100mg：1 錠中 日局 バルプロ酸ナトリウム 100mg 含有 徐放錠 A200mg：1 錠中 日局 バルプロ酸ナトリウム 200mg 含有	
一 般 名	和名：バルプロ酸ナトリウム（JAN） 洋名：Sodium Valproate（JAN、INN）	
製造販売承認年月日	2019 年 8 月 14 日	
薬価基準収載年月日	2019 年 12 月 13 日	
販 売 開 始 年 月 日	2010 年 11 月 19 日	2006 年 7 月 7 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社	
医薬情報担当者の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/	

本 IF は 2024 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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。

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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。（2020年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	27
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	27
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	27
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	28
6. RMP の概要	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
1. 販売名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	28
2. 一般名	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	31
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	32
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	33
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	34
1. 物理化学的性質	4	12. その他の注意	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	35
IV. 製剤に関する項目	5	2. 毒性試験	35
1. 剤形	5	X. 管理的事項に関する項目	36
2. 製剤の組成	5	1. 規制区分	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 有効期間	36
4. 力価	6	3. 包装状態での貯法	36
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 取扱い上の注意	36
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 患者向け資材	36
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	6. 同一成分・同効薬	36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	7. 国際誕生年月日	36
9. 溶出性	9	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	36
10. 容器・包装	16	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	37
11. 別途提供される資材類	16	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
12. その他	16	11. 再審査期間	37
V. 治療に関する項目	17	12. 投薬期間制限に関する情報	37
1. 効能又は効果	17	13. 各種コード	38
2. 効能又は効果に関連する注意	17	14. 保険給付上の注意	38
3. 用法及び用量	17	XI. 文献	39
4. 用法及び用量に関連する注意	17	1. 引用文献	39
5. 臨床成績	17	2. その他の参考文献	40
VI. 薬効薬理に関する項目	20	XII. 参考資料	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20	1. 主な外国での発売状況	40
2. 薬理作用	20	2. 海外における臨床支援情報	40
VII. 薬物動態に関する項目	21	XIII. 備考	41
1. 血中濃度の推移	21	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	41
2. 薬物速度論的パラメータ	24	2. その他の関連資料	41
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25		
4. 吸収	25		
5. 分布	25		
6. 代謝	26		
7. 排泄	26		
8. トランスポーターに関する情報	27		

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抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤であり、本邦では1974年（FC錠）、1990年（徐放錠）から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、バルデケン R 錠 200mg の開発を企画し、医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2006 年 2 月に承認を取得、2006 年 7 月に発売した。

バルデケン R 錠 100mg は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成 18 年 3 月 10 日医政発第 0310001 号)により開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010 年 7 月に承認を取得、2010 年 11 月に発売した。その後、医療事故防止のため、2013 年 6 月にバルプロ酸 Na 徐放 B 錠 100mg/200mg 「トローワ」と販売名の変更を行った。更に、第十七改正日本薬局方第二追補収載に伴い、2019 年 12 月にバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg/200mg 「トローワ」と販売名の変更を行い、現在に至る。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、バルプロ酸ナトリウムを有効成分とする抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤であり「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」の効能又は効果を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 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、好酸球性肺炎が報告されている。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・有効成分を含む微細な格子状の構造（マトリックス構造）を徐放性被膜でコーティングすることにより徐放化した製剤
 - ・糖衣を施すことによる耐湿性を持たせた製剤
- (IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状の項参照)
- ・錠剤表面に製品名と含量を印刷
 - ・PTP シートに服用時の注意点「かまわずのんでください」を表示
 - ・PTP シートに 1 錠単位で GS1 コードを表示（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ること
で、最新の電子添文等を参照可能

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg 「トーフ」

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーフ」

(2) 洋名

SODIUM VALPROATE SR TABLETS 100mg “TOWA”

SODIUM VALPROATE SR TABLETS 200mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーフ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日薬食審査発第0922001号)に基づく〕

(参考) 日本薬局方収載名 バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

バルプロ酸ナトリウム (JAN)

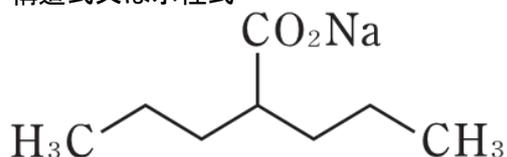
(2) 洋名(命名法)

Sodium Valproate (JAN、INN)

(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

Monosodium 2-propylpentanoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

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

日局「バルプロ酸ナトリウム」の確認試験による

定量法

日局「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

糖衣錠（徐放錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A100mg 「トーワ」	バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A200mg 「トーワ」
性状・剤形		白色の糖衣錠	
本体表示	表	バルプロ A 100 トーワ	バルプロ A 200 トーワ
	裏	—	—
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)		8.4	10.5
厚さ(mm)		5.6	6.6
質量(mg)		289	520

本剤は有効成分を含む微細な格子状の構造（マトリックス構造）を徐放性被膜でコーティングすることにより徐放化した製剤である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A100mg 「トーワ」	バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A200mg 「トーワ」
硬度	66N	73N

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A100mg 「トーワ」	バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A200mg 「トーワ」
1錠中の有効成分	日局 バルプロ酸ナトリウム 100mg	日局 バルプロ酸ナトリウム 200mg
添加剤	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、エチルセルロース、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、白糖、沈降炭酸カルシウム、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、アラビアゴム末、酸化チタン	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg 「トーワ」

(1) 加速試験⁴⁴⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色の糖衣錠	同左
確認試験		規格内	同左
製剤均一性		規格内	同左
溶出率(%)	4 時間	27.4~39.8	23.9~33.9
	6 時間	50.7~68.4	45.3~59.6
	12 時間	91.1~98.7	88.2~95.2
含量(%)		99.5~101.8	99.3~102.4

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色の糖衣錠	同左
確認試験		規格内	同左
製剤均一性		規格内	同左
溶出率(%)	4 時間	27.4~39.8	22.6~36.4
	6 時間	50.7~68.4	43.6~59.7
	12 時間	91.1~98.7	86.5~94.6
含量(%)		99.5~101.8	99.3~101.5

(2) 長期保存試験⁴⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=1)

試験項目	開始時	4年6箇月	
性状	白色の糖衣錠	同左	
製剤均一性	規格内	同左	
溶出率(%)	4時間	20～43	19～35
	6時間	40～71*	39～64*
	12時間	87～98	85～94
含量(%)	100.1～100.6	99.6～100.7	

*：12錠中10錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1ロット(n=1))

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、1ロット(n=1)

試験項目	開始時	4年6箇月	
性状	白色の糖衣錠	同左	
製剤均一性	規格内	同左	
溶出率(%)	4時間	26～36	18～32
	6時間	50～63	40～58
	12時間	91～98	85～93
含量(%)	99.8	98.1	

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、4年6箇月)の結果、バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーワ」は通常の市場流通下において4年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性⁴⁶⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」の評価基準による。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が3%未満の場合	硬度変化が30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重(20N)以上の場合	規格値外の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重(20N)未満の場合	

*：硬度2.0kg重(20N)を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」

(1) 加速試験⁴⁷⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色の糖衣錠	同左
溶出率(%)	4 時間	20.7~37.8	17.3~28.7
	6 時間	40.8~63.2	35.2~54.1
	12 時間	82.9~97.6	77.7~92.0
含量(%)		99.0~101.1	98.0~100.8

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色の糖衣錠	同左
確認試験		規格内	同左
溶出率(%)	4 時間	20.7~37.8	17.7~28.6
	6 時間	40.8~63.2	35.3~55.0
	12 時間	82.9~97.6	78.1~91.8
含量(%)		99.0~101.1	97.5~100.9

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性⁴⁸⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重(20N)以上の場合	/
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重(20N)未満の場合	

*：硬度 2.0kg 重(20N)を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法 ⁴⁹⁾⁵⁰⁾

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg/200mg「トーワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A の溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg「トーワ」；

4 時間の溶出率が 15～45%、

6 時間の溶出率が 40～70%、

12 時間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg「トーワ」；

4 時間の溶出率が 15～45%、

6 時間の溶出率が 35～65%、

12 時間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

(2) 生物学的同等性試験

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg 「トーワ」²⁸⁾

16.8.2 生物学的同等性試験

〈バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg 「トーワ」〉

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg 「トーワ」は、バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。²⁸⁾

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg「トーワ」について、「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」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの同等性が確認されたバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

1) 類似性

〈測定条件〉

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水、
pH6.8(1.0%ポリソルベート80添加)

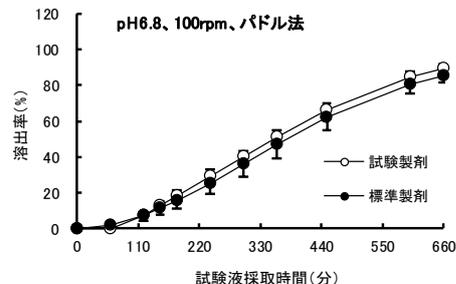
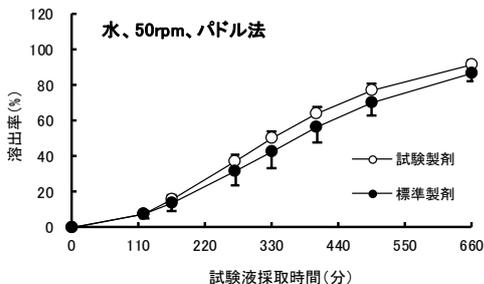
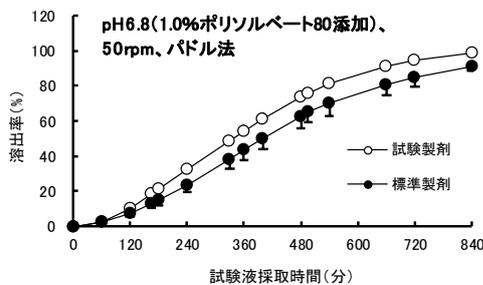
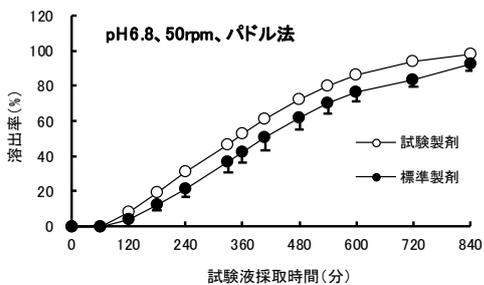
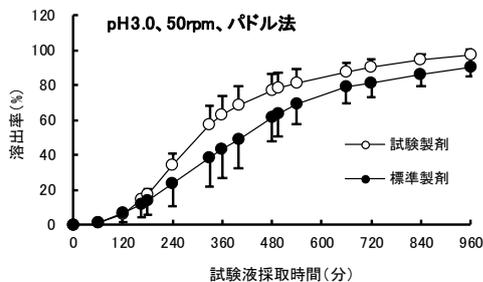
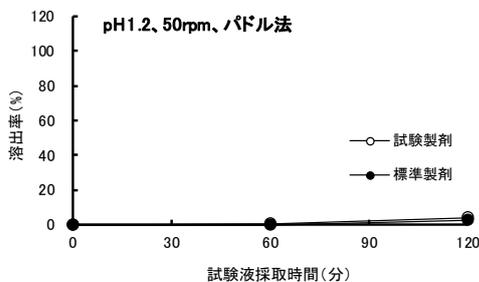
回転数 : 50rpm、100rpm、200rpm

試験製剤 : バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg 「トーワ」

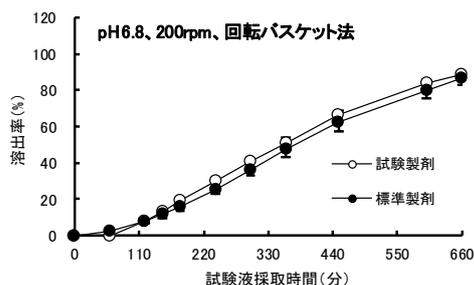
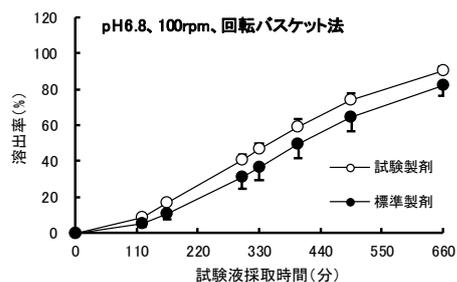
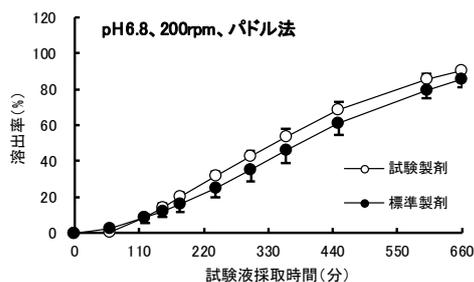
検体数 : n=12

試験法 : パドル法、回転バスケット法

標準製剤 : バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg 「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	f ₂ 値	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤				
パドル法 50rpm	pH1.2	60	0.1	0.0	0.1	/	標準製剤の平均溶出率の±9%以内	適
		120	3.8	2.5	1.3			
	pH3.0	180	17.5	13.8	/	45.12	/	適
		360	62.6	43.2				
		540	81.2	68.8				
		720	90.3	81.4				
	pH6.8	180	19.3	12.5	/	50.88	/	適
		360	52.5	41.9				
		540	79.8	69.8				
		720	94.0	83.7				
	pH6.8 +1.0%PS*	165	18.7	12.7	/	50.89	/	適
		330	48.7	38.3				
		495	75.8	65.2				
		660	91.0	80.6				
	水	165	15.7	13.3	/	61.40	/	適
		330	49.8	42.4				
495		77.1	70.0					
660		91.4	86.4					

パドル法 100rpm	pH6.8	150	12.9	11.3	/	71.95	f ₂ 値が 42 以上	適
		300	39.8	35.8				
		450	65.9	62.0				
		600	84.5	80.6				
パドル法 200rpm	pH6.8	150	14.2	12.1	/	59.72		適
		300	42.4	35.4				
		450	68.8	60.9				
		600	85.9	79.3				
回転 バスケット法 100rpm	pH6.8	165	16.4	10.3	/	52.83		適
		330	46.6	36.6				
		495	74.2	64.3				
		660	90.5	82.2				
回転 バスケット法 200rpm	pH6.8	150	13.4	11.6	/	71.45		適
		300	40.5	36.3				
		450	66.3	62.1				
		600	83.8	80.2				

*PS：ポリソルベート 80

上記の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が類似していると判定された。

2) 同等性

<測定条件>

試験液：水

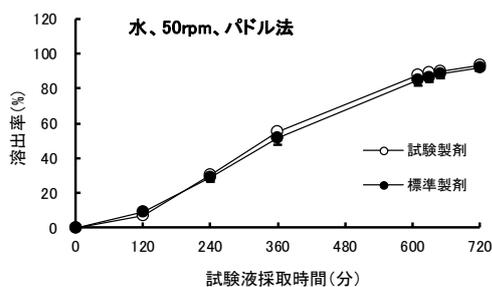
回転数：50rpm

試験製剤：バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーワ」

検体数：n=12

試験法：パドル法

標準製剤：バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
		試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	水	240	30.2	28.8	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		360	54.7	51.8		
		610	87.7	84.8		

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	水	720	91.7～95.2	78.5～108.5	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg「トーワ」と、標準製剤（バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」⁵⁾

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
pH6.8(1.0%ポリソルベート80添加)

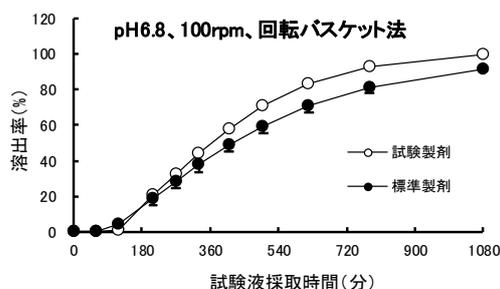
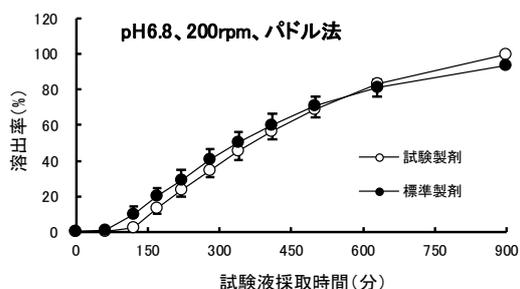
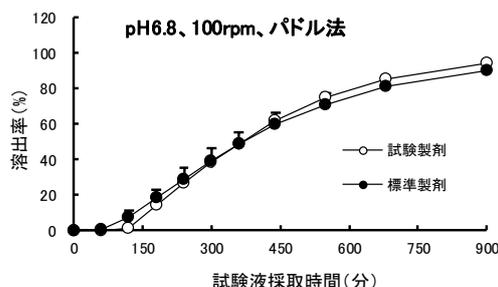
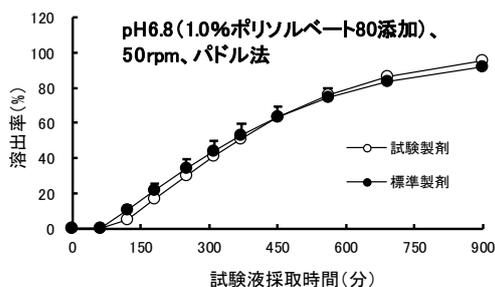
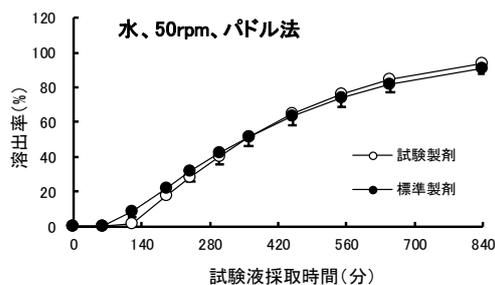
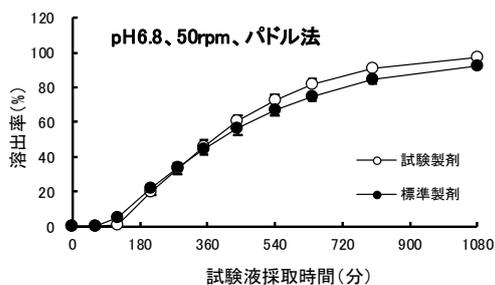
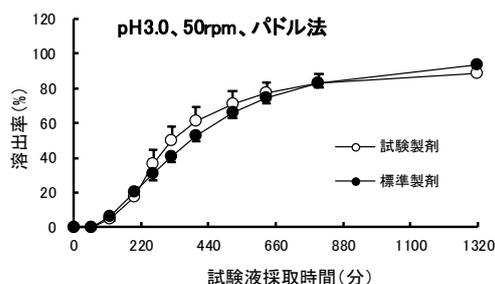
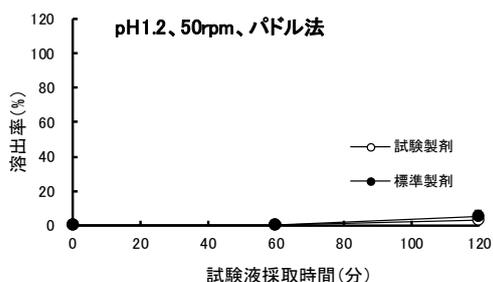
回転数 : 50rpm、100rpm、200rpm

試験製剤 : バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg 「トーワ」

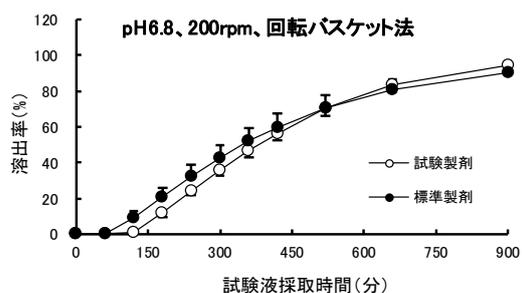
検体数 : n=12

試験法 : パドル法、回転バスケット法

標準製剤 : デパケンR錠200mg



平均溶出率(%)±S.D.



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	120	2.9	5.0	-2.1	標準製剤の平均溶出率の ±15%以内	適
		pH3.0	260	36.6	30.8		5.8
	400		61.0	52.7	8.3		
	800		83.2	83.2	0.0		
	pH6.8	280	33.5	33.9	-0.4		適
		350	46.1	44.7	1.4		
		800	91.0	84.3	6.7		
	水	240	28.4	31.7	-3.3		適
		360	51.3	51.9	-0.6		
		650	84.5	81.5	3.0		
pH6.8 +1.0%PS*	250	30.1	34.0	-3.9	適		
	370	51.1	53.1	-2.0			
	690	86.7	83.6	3.1			
パドル法 100rpm	pH6.8	240	26.7	29.0	-2.3	適	
		360	49.0	48.6	0.4		
		680	85.4	81.1	4.3		
パドル法 200rpm	pH6.8	220	23.3	29.4	-6.1	適	
		340	45.3	50.2	-4.9		
		630	83.3	81.6	1.7		
回転 バスケット法 100rpm	pH6.8	270	32.4	28.2	4.2	適	
		410	57.6	48.9	8.7		
		780	92.6	81.3	11.3		
回転 バスケット法 200rpm	pH6.8	240	24.1	32.2	-8.1	適	
		360	46.4	51.8	-5.4		
		660	83.6	80.9	2.7		

*PS：ポリソルベート 80

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

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

〈バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg 「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

300錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

1000錠 [10錠×100：PTP]

300錠 [バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
	ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート
バラ包装	瓶、蓋 : 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

4. 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈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〉

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日1～2回に分けて経口投与する。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1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日1～2回に分けて経口投与する。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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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^{1),2)}。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

17.1.3 海外二重盲検比較試験

米国で、双極性障害患者 179 例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを 3 週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善（躁病評価尺度で少なくとも 50%以上改善）を示した割合は、バルプロ酸群 48%、リチウム群 49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群 25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。¹⁾

17.1.4 海外二重盲検比較試験

米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない 36 例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で 54%、プラセボ群で 5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認められなかった。²⁾

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

該当資料なし

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

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

17.1.1 国内一般臨床試験

国内においてバルプロ酸ナトリウム錠（普通錠）1 日 1～4 回の投与によって治療されている症例（166 例）を対象として、用量を変更することなくバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A（徐放錠）1 日 1～2 回投与に用法を変更し評価した結果、全般改善度では著明改善 47.0%（78/166 例）、改善 38.0%（63/166 例）で改善以上は 84.9%であった。^{29),30),31)}

また、両製剤間の優劣を比較した結果は以下のとおりであった。

	徐放錠が優る	同等である	徐放錠が劣る
臨床発作に対する効果	5 例 (3.9%)	116 例 (91.3%)	6 例 (4.7%)
性格行動障害に対する効果	2 例 (12.5%)	14 例 (87.5%)	0 例 (—)
脳波に対する効果	14 例 (13.5%)	82 例 (78.8%)	8 例 (7.7%)

なお、バルプロ酸ナトリウム錠からバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A への 1 日の投与回数の変更は 2 回→1 回が 86 例で最も多く、次いで 3 回→2 回 45 例、2 回→2 回 26 例、3 回→1 回 3 例、その他 5 例であった。

副作用発現頻度は 5.4%（9/166 例）であった。主な副作用は、悪心・嘔吐 2.4%、食欲不振及び肥満 各 1.8%、失調・ふらつき、全身倦怠感及び浮腫 各 0.6%であった。

17.1.2 クロスオーバー比較試験

国内 30 施設の共同研究において、てんかん患者 101 例に、バルプロ酸ナトリウム錠 1 日 2 回投与とバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A1 日 1 回投与（いずれも 400～1,200mg/日）のクロスオーバー法により、12 週ずつ計 24 週間反復経口投与した。両製剤の同等性を評価した結果、全般改善度、有用度とも同等以上と判定されたものが 98.9%（94/95 例）であった。³² 副作用発現頻度は 6.0%（6/100 例）であった。主な副作用は、傾眠、体重増加であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

本剤の投与により脳内 GABA 濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくものと推定されている。³³⁾

抗躁作用及び片頭痛発作の発症抑制作用についても 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。^{34),35)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

18.2.1 各種誘発痙攣に対する作用

最大電撃痙攣（マウス、ラット、ウサギ）、ストリキニーネ痙攣（マウス）、ピクロトキシン痙攣（マウス）、聴原発作（ラット）、無酸素痙攣（マウス）、ペンテトラゾール痙攣（マウス、ウサギ）、ベメグライド痙攣（マウス）を抑制する。^{36),37),38)}

18.2.2 全般てんかんモデルに対する作用

全般てんかんモデルの光誘発痙攣（ヒヒ）、聴原発作（マウス）を抑制する。^{39),40),41)}

18.2.3 部分てんかんモデルに対する作用

部分てんかんモデルの Kindling 痙攣（ネコ）を抑制する。⁴²⁾

18.2.4 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電に及ぼす影響

海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する（ウサギ）。³⁶⁾

18.2.5 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果に及ぼす影響

中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する（ウサギ）。³⁶⁾

18.2.6 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ロ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）。⁴³⁾

(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

16.8.1 有効血中濃度

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療〉

(1) 有効血中濃度は $40\sim 120\ \mu\text{g/mL}$ と報告されているが、各種の報告があり、その下限は $50\ \mu\text{g/mL}$ を示唆する報告や上限は $150\ \mu\text{g/mL}$ とする報告もある。¹⁰⁾

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

(2) 有効血中濃度は $40\sim 120\ \mu\text{g/mL}$ と報告されているが、各種の報告があり、その下限は $50\ \mu\text{g/mL}$ を示唆する報告や上限は $150\ \mu\text{g/mL}$ 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モニタリングを行い、用量調整することが望ましい。¹⁰⁾

〈片頭痛発作の発症抑制〉

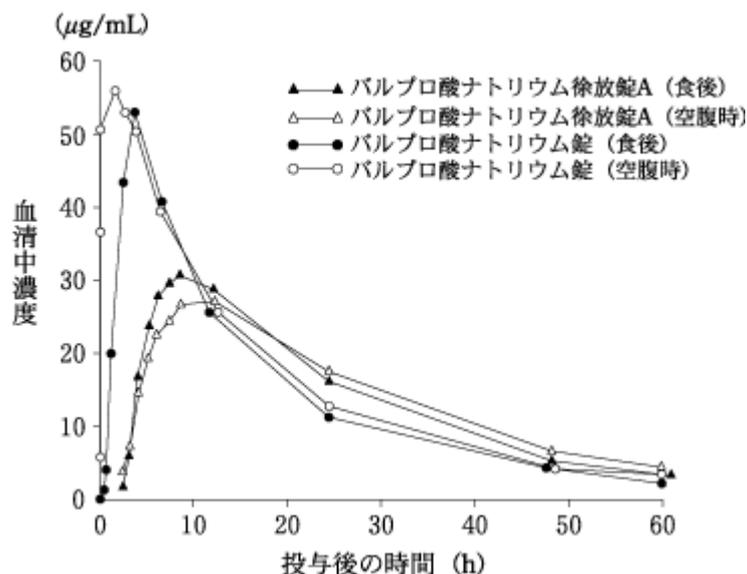
(3) 有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングは必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度モニタリングを行い、用量調整することが望ましい。¹⁰⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 8 例にバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A600mg (徐放錠 200mg を 1 回 3 錠) 及びバルプロ酸ナトリウム錠 600mg (普通錠 200mg を 1 回 3 錠) をそれぞれ単回経口投与したときの血清中バルプロ酸濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

普通錠と比較してバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A では制御された溶出に由来する血中濃度の安定した持続性 (服薬後 6、12 及び 24 時間のそれぞれの濃度は食後投与群 : 28.0 、 28.8 及び $16.3\ \mu\text{g/mL}$ 、空腹時投与群 : 22.9 、 27.4 及び $16.8\ \mu\text{g/mL}$) が認められた。^{9),10)} [16.2.2 参照]



健康成人に単回経口投与したときの血清中濃度推移

健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL ^{注)} (L/h)	Vd (L)
空腹時投与	10.26±1.51	27.9±5.3	863±271	12.92±3.34	0.79	14.00±2.03
食後投与	8.95±1.08	31.4±5.3	843±262	12.18±4.03	0.83	12.84±1.35

注) Vd、Kel より算出

mean±S.D., n=8

16.1.2 反復投与

健康成人各 6 例にバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A1 回 600mg (200mg を 1 回 3 錠) 1 日 2 回、計 15 回の反復投与及び 1,200mg (200mg を 1 回 6 錠) 1 日 1 回、計 8 回の反復投与を行い、バルプロ酸の血漿中動態を検討した。

その結果、1 回 600mg 1 日 2 回の反復投与では 6~7 日で血漿中濃度が定常状態に達し、最終回投与後の C_{max} 及び C_{min} はそれぞれ 103.8 及び 85.4 μg/mL であった。また、1,200mg 1 日 1 回反復投与後の血漿中濃度の推移は以下のとおりであり、7 日間で定常状態に達し、最終回投与後の C_{max} 及び C_{min} はそれぞれ 103.9 及び 61.8 μg/mL であった。¹¹⁾

16.1.3 バルプロ酸ナトリウム錠とバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A の比較

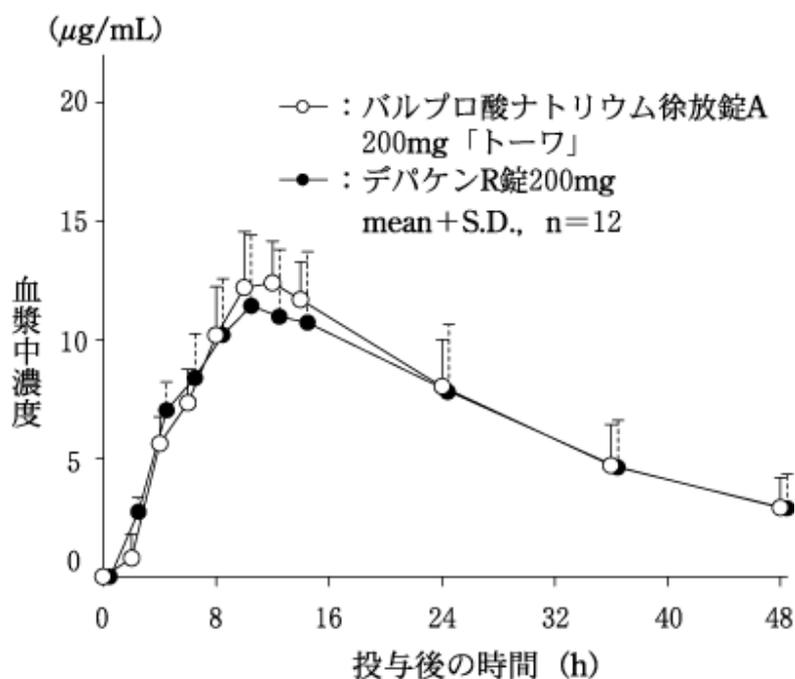
健康成人にバルプロ酸ナトリウム錠又はバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A (各 600mg) を経口投与したとき、AUC に有意差は認められなかったが、徐放効果を示す吸収速度定数、t_{max} 及び C_{max} では両製剤間に有意差が認められた。⁹⁾

16.1.5 生物学的同等性試験

〈バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」〉

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」とデパケン R 錠 200mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（バルプロ酸ナトリウムとして 200mg）健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁵⁾

(1) 絶食投与



薬物動態パラメータ

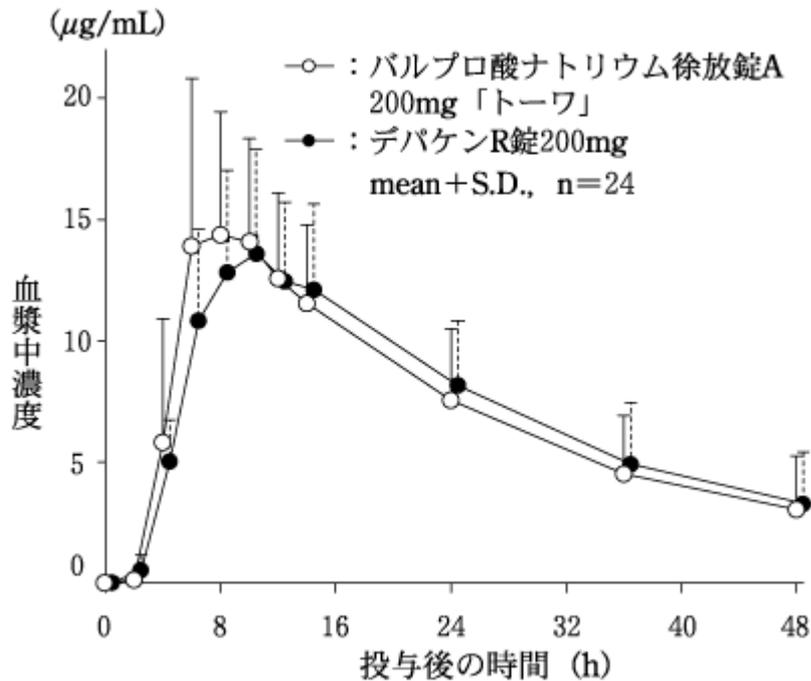
	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₄₈ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT [※] ₀₋₄₈ (h)
バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg 「トーワ」	329.0 ± 66.2	12.77 ± 2.18	11.7 ± 1.4	15.90 ± 3.42	20.49 ± 1.58
デパケン R 錠 200mg	324.5 ± 96.9	11.87 ± 2.72	10.3 ± 2.7	16.50 ± 3.35	19.97 ± 1.68

mean ± S.D., n = 12

※MRT：平均血中滞留時間

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) 食後投与



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT [※] ₀₋₄₈ (h)
バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A200mg 「トーワ」	346.3 ± 127.1	16.05 ± 4.98	8.4 ± 2.8	17.17 ± 5.22	19.44 ± 1.81
デパケン R 錠 200mg	351.4 ± 116.3	13.89 ± 4.28	9.8 ± 2.0	17.77 ± 5.30	20.20 ± 1.46

mean ± S.D., n = 24

※MRT : 平均血中滞留時間

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

16.2.2 食事の影響

健康成人 8 例にバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A600mg (200mg を 1 回 3 錠) を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と食後投与では薬物動態パラメータに有意差はなく、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた。⁹⁾ [16.1.1 参照]

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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

該当資料なし

(3) 消失速度定数

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg「トーワ」¹⁵⁾

kel : 0.045435±0.009560 hr⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)

kel : 0.042770±0.008860 hr⁻¹ (健康成人男子、食後経口投与)

(4) クリアランス

16.1.4 クリアランス

バルプロ酸の吸収率を 100%と仮定したとき、全身クリアランスは外国人健康成人 (16~60 歳) で 6~8mL/h/kg、外国人小児てんかん患者 (3~16 歳) で 13~18mL/h/kg との報告がある。¹²⁾

外国人高齢者では、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。¹³⁾

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蛋白非結合率の影響を受ける。^{12),14)}

(5) 分布容積

16.3.7 分布容積

バルプロ酸の分布容積は 0.1~0.4L/kg であり、ほぼ細胞外液に相当するとの報告がある。¹⁶⁾

(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

16.2.1 バイオアベイラビリティ

バルプロ酸のバイオアベイラビリティは剤形の違いによらず約 100%との報告がある。¹⁶⁾

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

16.3.2 血液-脳関門通過性

手術前の外国人脳腫瘍患者 9 例にバルプロ酸ナトリウム (600~1,600mg/日) を投与したとき、脳内濃度は、血漿中濃度の 6.8~27.9%であった。¹⁸⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

16.3.3 血液-胎盤関門通過性

妊娠中のでんかん患者 4 例にバルプロ酸ナトリウム (600~1,200mg/日) を経口投与したとき、臍帯血中濃度は、母体血漿中濃度の 1.7 倍であった。¹⁹⁾

(3) 乳汁への移行性

16.3.4 母乳中への移行性

授乳期の患者 2 例にバルプロ酸ナトリウム (1,000~1,400mg/日) を投与したとき、母乳中濃度は、血中濃度の 3~6%であった。²⁰⁾

(4) 髄液への移行性

16.3.5 髄液への移行性

てんかん患者 3 例にバルプロ酸ナトリウム錠を経口投与したとき、髄液中濃度は、血清中濃度の 12%であった。²¹⁾

(5) その他の組織への移行性

16.3.1 体組織への分布

ラットに ¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム (100mg/kg) を経口投与したとき、投与 30 分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。^{10),17)}

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.6 蛋白結合率

バルプロ酸の血漿蛋白結合率は 90%超であり、総血清中濃度がおよそ 100 μ g/mL 以上では結合が飽和するとの報告がある。^{16),22)}

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。^{10),14),23)}

蛋白結合率 (*in vitro*)

添加濃度 (μ g/mL)	20	50	100	150	200
結合率 (%)	91.39 \pm 0.72	91.36 \pm 0.20	88.63 \pm 0.72	85.52 \pm 0.74	80.03 \pm 0.37

mean \pm S.D.

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

バルプロ酸の大半は肝臓で代謝され、ヒトでは主に、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。¹⁶⁾

関与する代謝酵素の割合はチトクローム P-450 (CYP) が 10%、グルクロン酸転移酵素 (UGT) が 40%、 β -酸化が 30~35%程度であることが報告されている。⁶⁾

4-en 体の生成には主に CYP2A6、2B6、2C9 分子種が、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*)。^{24),25)}

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人 6 例を対象にバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A 又はバルプロ酸ナトリウム錠を 600mg 単回経口投与したとき、尿中への総排泄量は両製剤投与群間で差はなく、投与後 5 日以内に投与量の約 60% (バルプロ酸当量) であった。尿中へは主に 3-keto 体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH 体、2-propyl-glutaric acid、4-OH 体、5-OH 体、4-keto 体、cis-2-en 体、trans-2-en 体の順であり、未変化体、3-en 体、4-en 体はほとんど排泄されなかった。²⁶⁾

なお、バルプロ酸の未変化体の尿中排泄率は 1~3%との報告がある。²⁷⁾

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

該当資料なし

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]

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 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.5 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので、血中濃度を測定することが望ましい。

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療〉

8.6 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.6、9.8.2 参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

8.7 患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者

自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1.1 参照]

9.1.3 尿素サイクル異常症が疑われる患者

以下のような患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮するとともに、本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]

- ・原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
- ・尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

9.1.4 重篤な下痢のある患者

本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要があるため、血中濃度が十分に上昇しない可能性がある。

9.1.5 腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者

錠剤の通過が妨げられ、腸閉塞や潰瘍形成をきたすことがある。

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療〉

9.1.6 虚弱者

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

(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。

(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]

(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]

(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、退葉症候（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³⁾。

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)]⁴⁾。

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⁵⁾。[9.4 参照]

(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。

(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。

(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。

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 (チェナム) 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。

(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 ⁶⁾ 。
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 ⁶⁾ 。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2 参照]	バルプロ酸による高アンモニ ア血症の発現リスクが高まる おそれがある。	機序は不明である。
エトスクシמיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強するこ とがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させ る。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強され ることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸 の血中濃度が上昇する。

ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ロラゼパム	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 リトナビル ニルマトレルビル・リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤等	バルプロ酸の作用が減弱することがある。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン シメチジン		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。

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）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.7 過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

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

認知症様症状として健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等があらわれる

ことがある。パーキンソン様症状として静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等があらわれることがある。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

11.1.11 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(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
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇		
皮膚		脱毛	
過敏症	発疹		
泌尿器		血尿、夜尿・頻尿	尿失禁
生殖器			月経異常（月経不順、無月経）、多嚢胞性卵巣、精子数減少 ^{注2)} 、精子運動性低下 ^{注2)}
その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	鼻血、口渇、浮腫	歯肉肥厚、発熱、カルニチン減少

注 1)発現頻度は使用成績調査を含む。

注 2)本剤の投与中止後に、改善されたとの報告がある。

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 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。

14.1.2 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。

14.1.3 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1.2 本剤はマトリックスと呼ばれる格子構造とエチルセルロース等の被膜でコーティングした徐放化製剤である。そのため、有効成分が不溶性のマトリックス基剤から被膜を通して放出された後、これらの基剤が吸収されずに糞便中に排泄される。錠剤の形のまま排泄されることもあるが、強い下痢症状を伴った場合を除けば、服用から10時間以上経ていれば有効成分の吸収に問題はないと考えられる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]）⁷⁾。一方で、てんかんを有する父親を対象とした海外で実施された観察研究において、受胎前の120日間に本剤に曝露した父親の児は、本剤に曝露していない父親の児と比較して、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められないとする報告もある⁸⁾。

(解説)

15.1.2 PMDAにおいて、バルプロ酸ナトリウム製剤に曝露した父親の児における神経発達症に関する海外疫学調査文献を評価し、専門委員の意見も聴取した結果、以下の内容を踏まえ、現時点ではバルプロ酸ナトリウム製剤に曝露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、「その他の注意」を改訂する必要があると判断された。

バルプロ酸ナトリウム製剤の使用上の注意改訂に関する通知が発出され、臨床使用に基づく情報に関する注意を追加した。

(令和6年8月27日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づく改訂)

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(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：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：該当しない

2. 有効期間

4年(徐放錠 A100mg)

3年(徐放錠 A200mg)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

- ・バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A「トーワ」を服用される患者さんへ
- ・バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A「トーワ」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
(「X III. 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：デパケン錠 100mg/200mg、デパケン細粒 20%/40%、デパケンシロップ 5%、デパケン R 錠 100mg/200mg、セレンカ R 錠 200mg/400mg、セレンカ R 顆粒 40%

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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

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 バルデケンR錠100mg	2010年7月15日	22200AMX00520000	2010年11月19日	2010年11月19日
旧販売名 バルプロ酸 Na 徐放 B 錠 100mg「トーワ」	2013年2月15日 (代替新規承認)	22500AMX00576000	2013年6月21日	2013年6月21日
販売名変更 バルプロ酸ナトリウム徐 放錠 A100mg「トーワ」	2019年8月14日 (代替新規承認)	30100AMX00215000	2019年12月13日	2019年12月13日
旧販売名 バルデケンR錠200mg	2006年2月20日	21800AMZ10056000	2006年7月7日	2006年7月7日
旧販売名 バルプロ酸 Na 徐放 B 錠 200mg「トーワ」	2013年2月15日 (代替新規承認)	22500AMX00578000	2013年6月21日	2013年6月21日
販売名変更 バルプロ酸ナトリウム徐 放錠 A200mg「トーワ」	2019年8月14日 (代替新規承認)	30100AMX00216000	2019年12月13日	2019年12月13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

効能又は効果、用法及び用量変更の年月日：2011年9月9日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

	旧	新
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。	1. 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 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 3. 片頭痛発作の発症抑制
用法及び用量	通常、1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日1～2回に分けて経口投与する。 ただし、年齢、症状に応じ、適宜増減する。	1. 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 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 通常、1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日1～2回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。 3. 片頭痛発作の発症抑制 通常、1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日1～2回に分けて経口投与する。 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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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
バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A100mg「トーワ」	1139004G1016	1139004G1075	120123901	622845100 (統一名) 622012303 (個別)
バルプロ酸ナトリウム 徐放錠 A200mg「トーワ」	1139004G2012	1139004G2080	117482301	622845200 (統一名) 621748202 (個別)

14. 保険給付上の注意

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg「トーワ」
本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A200mg「トーワ」
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

電子添文の主要文献

- 1) Bowden CL,et al. : JAMA. 1994 ; 271 : 918-924
- 2) Pope HG Jr,et al. : Arch Gen Psychiatry. 1991 ; 48 : 62-68
- 3) Meador KJ,et al. : Lancet Neurol. 2013 ; 12 : 244-252
- 4) Christensen J,et al. : JAMA. 2013 ; 309 : 1696-1703
- 5) Delgado-Escueta AV,et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 149-160
- 6) Riva R,et al. : Clin Pharmacokinet. 1996 ; 31 : 470-493
- 7) PASS-Paternal exposure to valproate-Updated Abstract Following Reanalysis of Norway Data of Corrigendum to Final Study Report Version 1.1 and Addendum Version 2 Valproate EU consortium Stand Alone Abstract V2.0 :
https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf
- 8) Christensen J,et al. : JAMA Netw Open. 2024 ; 7 : e2414709
- 9) 武田明夫ほか : てんかん研究. 1988 ; 6 : 196-203
- 10) 日本薬剤師研修センター編 : 日本薬局方 医薬品情報 JPDI. 2021 ; 548-549
- 11) 小林智ほか : 臨床薬理. 1994 ; 25 : 419-428
- 12) Levy RH,et al. : Antiepileptic Drugs.4th ed.New York : Raven Press. 1995 ; 605-619
- 13) Perucca E,et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984 ; 17 : 665-669
- 14) 緒方宏泰ほか : 臨床薬物動態学—薬物治療の適正化のために—.東京 : 丸善. 2000 ; 125-128
- 15) 坂田之訓ほか : 新薬と臨牀. 2006 ; 55(3) : 368-374
- 16) Zaccara G,et al. : Clin Pharmacokinet. 1988 ; 15 : 367-389
- 17) 久木野和暁ほか : 久留米医学会雑誌. 1971 ; 34 : 369-379
- 18) Vajda FJE,et al. : Neurology. 1981 ; 31 : 486-487
- 19) Ishizaki T,et al. : Pediatr Pharmacol. 1981 ; 1 : 291-303
- 20) 前田共秀ほか : 九州薬学会会報. 1986 ; 40 : 27-30
- 21) 武田明夫ほか : 脳と発達. 1976 ; 8 : 401-408
- 22) Gómez BMJ,et al. : J Clin Pharm Ther. 1993 ; 18 : 191-197
- 23) Scheyer RD,et al. : Antiepileptic Drugs.4th ed.New York : Raven Press. 1995 ; 621-631
- 24) Anari MR,et al. : J Chromatogr B. 2000 ; 742 : 217-227
- 25) Jin C,et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993 ; 264 : 475-479
- 26) 龍原徹ほか : 臨床薬理. 1988 ; 19 : 749-757
- 27) Gugler R,et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1977 ; 12 : 125-132
- 28) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠 A100mg)
- 29) 河合逸雄ほか : 診療と新薬. 1988 ; 25 : 2037-2045
- 30) 村田忠良ほか : 診療と新薬. 1988 ; 25 : 2073-2082
- 31) 太田秀臣ほか : 診療と新薬. 1988 ; 25 : 2111-2116
- 32) 大田原俊輔ほか : 診療と新薬. 1988 ; 25 : 2013-2021
- 33) Kukino K,et al. : Chem Pharm Bull. 1977 ; 25 : 2257-2262
- 34) Emrich HM,et al. : Arch Psychiat Nervenkr. 1980 ; 229 : 1-16
- 35) Cutrer FM,et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 116 : 3199-3204
- 36) 君島健次郎ほか : 米子医誌. 1969 ; 20 : 317-325
- 37) 石飛達男ほか : 福岡医誌. 1969 ; 60 : 806-809
- 38) 周藤勝一ほか : 応用薬理. 1970 ; 4 : 937-949
- 39) Patry G,et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1971 ; 49 : 568-572
- 40) Simler S,et al. : Biochem Pharmacol. 1973 ; 22 : 1701-1708
- 41) Anlezark G,et al. : Biochem Pharmacol. 1976 ; 25 : 413-417
- 42) Leviel V,et al. : Epilepsia. 1977 ; 18 : 229-234
- 43) Cao BJ,et al. : Eur J Pharmacol. 1993 ; 237 : 177-181

その他の引用文献

44)社内資料：加速試験（錠 A100mg）

45)社内資料：長期保存試験（錠 A100mg）

46)社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 A100mg）

47)社内資料：加速試験（錠 A200mg）

48)社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 A200mg）

49)社内資料：製品試験；溶出試験（錠 A100mg）

50)社内資料：製品試験；溶出試験（錠 A200mg）

51)社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 A200mg）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について(その 3)」
(令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」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

バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100mg/200mg「トローワ」は徐放性製剤であり、お湯を吸い取り崩壊させることにより徐放性が損なわれる可能性があることから簡易懸濁法対象外とした。

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号