

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錠

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg「アメル」**バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」**

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SR錠 100mg「アメル」**バルプロ酸ナトリウムSR錠 200mg「アメル」**

Sodium Valproate Tablets「AMEL」、Sodium Valproate SR Tablets「AMEL」

剤形	バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg「アメル」：フィルムコーティング錠 バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg「アメル」：糖衣錠				
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	バルプロ酸ナトリウム錠 100mg「アメル」： 1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有する。 バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」： 1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。 バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg「アメル」： 1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有する。 バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg「アメル」： 1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。				
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・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日		錠 100mg	錠 200mg	SR 錠 100mg	SR 錠 200mg
	製造販売承認年月日	2011年1月14日	2008年3月5日*	2013年8月15日	2006年2月20日
	薬価基準収載年月日	2011年6月24日	2008年6月20日*	2013年12月13日	2006年7月7日
	販売開始年月日	2011年6月24日	1984年6月2日	2014年1月16日	2006年7月7日
	※：販売名変更による				
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/				

本IFは2026年3月改訂の電子添文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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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 I F 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、I F 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	3. 用法及び用量	23
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	24
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	24
3. 製品の製剤学的特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	27
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	27
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	27
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	28
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	35
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	35
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	36
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	36
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	37
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	37
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	38
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	38
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	38
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	5. 重要な基本的注意とその理由	38
9. 溶出性	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
10. 容器・包装	22	7. 相互作用	43
11. 別途提供される資材類	22	8. 副作用	44
12. その他	22	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
V. 治療に関する項目	23	10. 過量投与	47
1. 効能又は効果	23	11. 適用上の注意	47
2. 効能又は効果に関連する注意	23	12. その他の注意	48

IX. 非臨床試験に関する項目	49
1. 薬理試験.....	49
2. 毒性試験.....	49
X. 管理的事項に関する項目	50
1. 規制区分.....	50
2. 有効期間.....	50
3. 包装状態での貯法.....	50
4. 取扱い上の注意.....	50
5. 患者向け資材.....	50
6. 同一成分・同効薬.....	50
7. 国際誕生年月日.....	50
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.....	51
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.....	51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	52
11. 再審査期間.....	52
12. 投薬期間制限に関する情報.....	52
13. 各種コード.....	52
14. 保険給付上の注意.....	52
X I . 文献	53
1. 引用文献.....	53
2. その他の参考文献.....	54
X II . 参考資料	55
1. 主な外国での発売状況.....	55
2. 海外における臨床支援情報.....	55
X III . 備考	56
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.....	56
2. その他の関連資料.....	56

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錠 200mg「アメル」(旧名称：セボトボル錠)は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造(輸入)承認申請における資料の提出について(昭和46年6月29日 薬発第589号)」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、1983年3月に承認を取得して翌年6月に上市した。

その後、処方方を一部変更し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和55年5月30日 薬発第698号)」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、1996年2月に承認を取得した。

バルプロ酸ナトリウム製剤の躁病および躁うつ病の躁状態に対する有用性が認められ、2002年9月に効能・効果が追加された。

また、バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg「アメル」は、「医薬品の承認申請について(平成11年4月8日 医薬発第481号)」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月に承認を取得して同年7月に上市した。

なお、医療事故防止のため2008年3月に販売名を「セボトボル錠」から「バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」として代替新規承認を取得し、同年6月に薬価収載された。

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」は、日本薬局方 第15改正 第二追補により、日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠に変更された。

その後、共和薬品工業株式会社はバルプロ酸ナトリウム錠 100mg「アメル」を「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の一部改正について(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」を標準製剤とした溶出挙動の同等性試験を実施して生物学的に同等であると判断され、2011年1月に承認を取得して同年6月に上市した。

バルプロ酸ナトリウム製剤は2011年10月18日に「片頭痛発作の発症抑制」の適応とともに用法・用量を追加取得した。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、2013年8月に承認を取得して同年12月に薬価収載された。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg「アメル」は、日本薬局方 第17改正 第二追補により、日本薬局方バルプロ酸ナトリウム徐放錠 Aに変更された。

2. 製品の治療学的特性

- (1)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と推定されている¹⁾。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2)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^{2,3)}。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(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。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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錠 100mg 「アメル」
バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

(2) 洋名

Sodium Valproate Tablets 「AMEL」
Sodium Valproate SR Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「バルプロ酸ナトリウム」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

SR (Slow Release)とは徐放性製剤のことである。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

バルプロ酸ナトリウム(JAN)

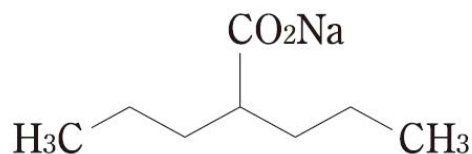
(2) 洋名(命名法)

Sodium Valproate(JAN)
Valproic Acid(INN)

(3) ステム(s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₈H₁₅NaO₂

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

VPA、DPA、SV

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。

特異なおいがあり、味はわずかに苦い。⁴⁾

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
水	極めて溶けやすい
エタノール(99.5) 酢酸(100)	溶けやすい

溶解度(37℃)⁵⁾ : pH1.2 : 0.6 mg/mL、pH4.0 : 1.2 mg/mL、pH6.8 : 1000 mg/mL 以上、水 : 1000 mg/mL 以上

(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⁵⁾

p *K* a : 4.6

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値⁴⁾

本品 1.0 g を水 20 mL に溶かした液の pH は 7.0 ~ 8.5 である。

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

有効成分の確認試験法 : 日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム」による

(1) 硝酸コバルト(Ⅱ)との沈殿反応

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(液膜法)

(3) ナトリウム塩の定性反応

有効成分の定量法 : 日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム」による

電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL=16.62 mg C₈H₁₅NaO₂)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別


バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg 「アメル」

錠剤(フィルムコーティング錠)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

錠剤(糖衣錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」	フィルムコーティング錠		Kw 502 /100
	黄色	直径：約 8.1mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約 187mg	
バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」	フィルムコーティング錠		Kw 221 /200
	橙黄色	直径：約 10.1mm 厚さ：約 5.0mm 質量：約 380mg	

本剤はマトリックスを核とする錠剤に、徐放性皮膜をコーティングすることにより徐放化した製剤である。

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」	糖衣錠		Kw 522R
	白色	直径：約 8.4mm 厚さ：約 5.7mm 質量：約 288.9mg	
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」	糖衣錠		Kw VPA R
	白色	直径：約 10.5mm 厚さ：約 6.4mm 質量：約 487.0mg	

(3) 識別コード

IV.1.(2)参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」	バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有する。	1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。
添加剤	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色 4 号(タートラジン)、黄色 5 号、カルナウバロウ
販売名	バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」	バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有する。	1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。
添加剤	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポビドン、白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、酸化チタン、アラビアゴム末、マクロゴール 6000、カルナウバロウ	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、ヒプロメロース、エチルセルロース、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、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、酸化チタン、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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性⁶⁾

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※ PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装、 バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※ PTP 包装：防湿ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋
バラ包装：ポリエチレン瓶

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装、 バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※ PTP 包装：防湿ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔
バラ包装：ポリエチレン瓶

(2) 無包装下の安定性⁷⁾

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	3 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	3 日目に錠剤の軟化を認め、硬度は測定不可となった(規格外)
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
温湿度なりゆき、 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30 日目：規格内 60 日目：溶出性 規格外(溶出が早くなる)
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	透明ガラス瓶		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・ グラシン紙分包	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	90 日目：錠剤表面の 光沢が消失した(規格内)
40±1℃、 75±5%RH (温度)	遮光・気密容器	180 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	60 万 lx・hr：錠剤表面の 光沢が消失した(規格内)
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

(3)PTP 包装での安定性

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
温湿度なりゆき (室温)	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内
40℃、80%RH (加温加湿)	PTP 包装	3 ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内
37℃、 144 万 lx・hr (光)	PTP 包装	1000 lx、 2 ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内

※ PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートフィルム+アルミニウム箔

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)

該当しない

9. 溶出性⁸⁾

(1) 溶出挙動における類似性

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」(試験製剤)及びデパケン錠 100mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

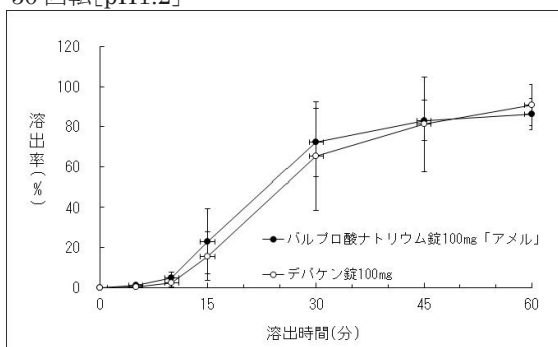
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる とき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点におい て、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0 pH6.8 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点におい て、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

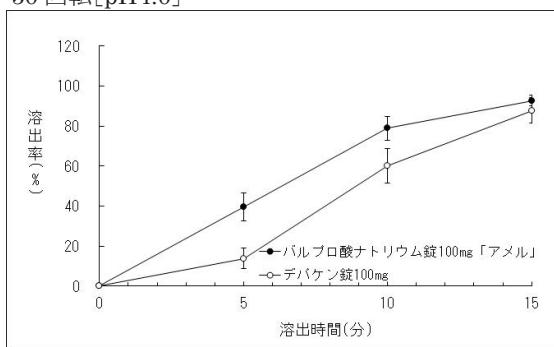
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

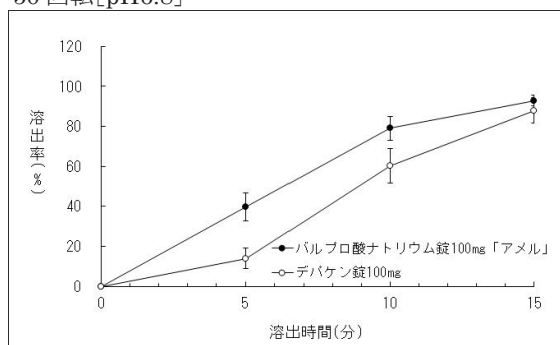
50 回転[pH1.2]



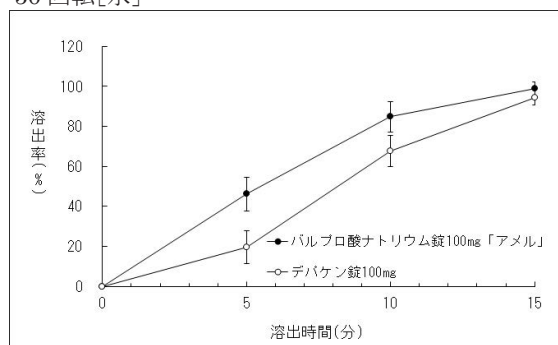
50 回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



100回転[pH1.2]

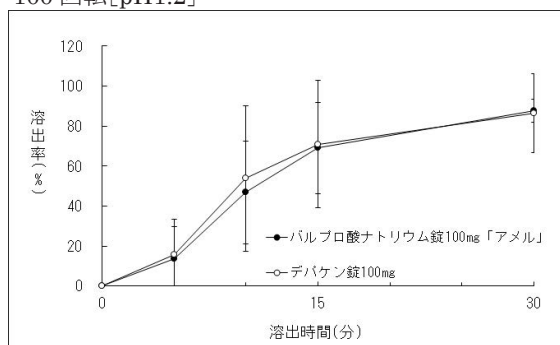


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	40%付近	15分	15.7	23.1	適合
			85%付近	45分	81.1	83.1	適合
		pH4.0	85%以上	15分	87.9	92.8	適合
		pH6.8	85%以上	15分	86.6	97.7	適合
		水	85%以上	15分	94.5	98.7	適合
	100	pH1.2	60%付近	10分	53.8	46.9	適合
			85%付近	30分	86.4	87.6	適合

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成 10 年 7 月 15 日付 医薬審発第 634 号)」に基づき、バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」(試験製剤)及びデパケン錠 200mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

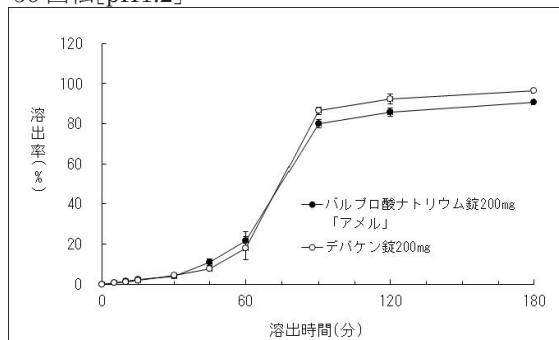
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

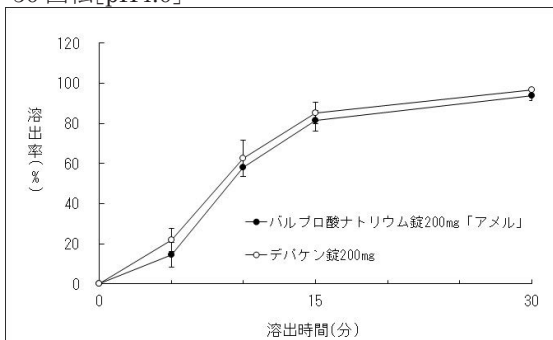
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

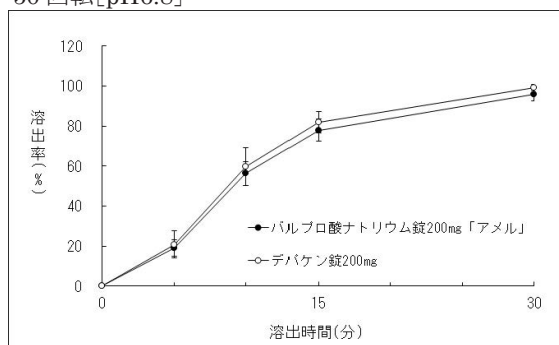
50 回転 [pH1.2]



50 回転 [pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

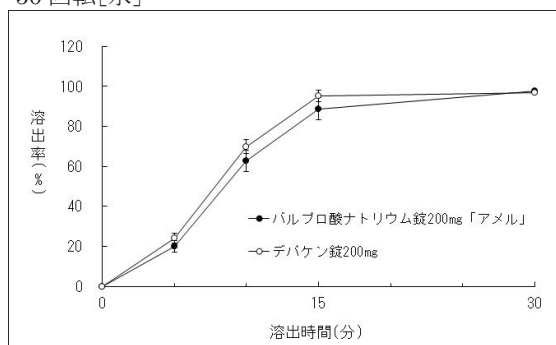


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	60%付近	60分	17.9	21.6	適合
			85%付近	90分	86.5	79.9	適合
		pH4.0	85%付近	15分	85.3	81.4	適合
		pH6.8	60%付近	10分	59.7	56.4	適合
			85%付近	15分	82.0	78.0	適合
		水	85%以上	15分	95.1	88.8	適合

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「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日付薬食審査発第1124004号)に基づき、バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」(試験製剤)及びバルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法、回転バスケット法 日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転、200回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH7.2	薄めた McIlvaine 緩衝液
	水	日本薬局方 精製水
	pH7.2(1.0%)	薄めた McIlvaine 緩衝液(ポリソルベート 80 濃度 1.0%)

判定基準：

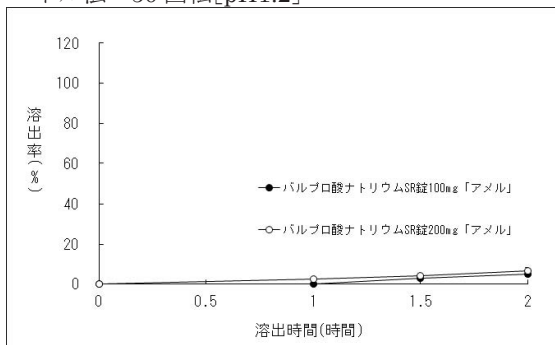
試験法	回転数等	試験液	判定
パドル法	50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。 標準製剤の平均溶出率が30%、50%及び80%付近となる適当な3時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		pH3.0 pH7.2 水 pH7.2(1.0%)※	
	100	pH7.2	
	200	pH7.2	
回転バスケット法	100	pH7.2	
	200	pH7.2	
崩壊試験	30 ストローク/分	pH7.2 (ディスク無)	
	30 ストローク/分	pH7.2 (ディスク有)	

※()内はポリソルベート80の濃度

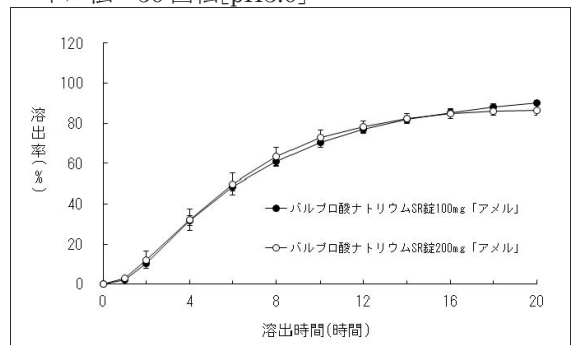
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.,)

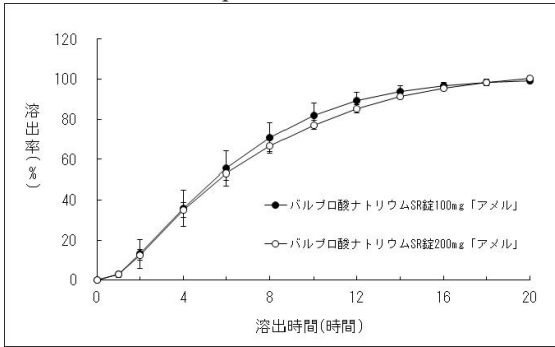
パドル法・50回転[pH1.2]



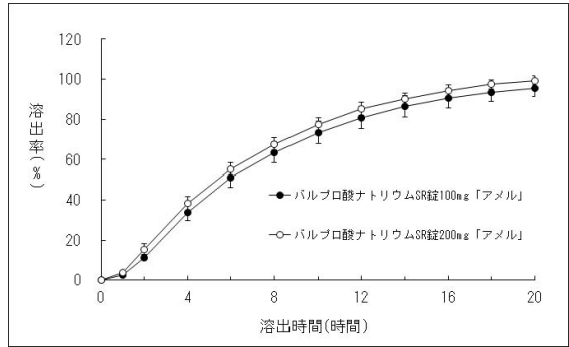
パドル法・50回転[pH3.0]



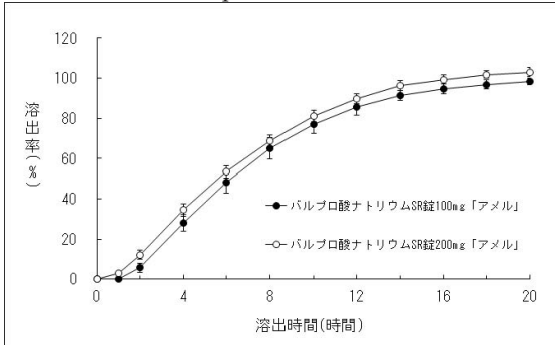
パドル法・50回転[pH7.2]



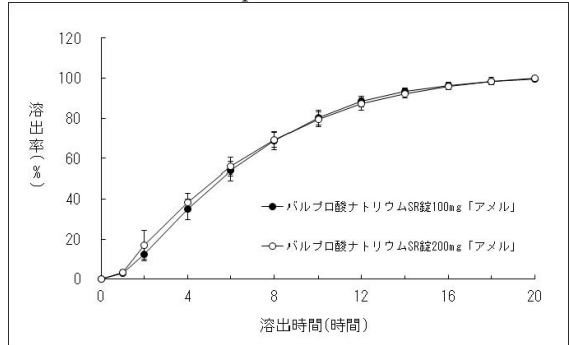
パドル法・50回転[水]



パドル法・50回転[pH7.2(1.0%)]

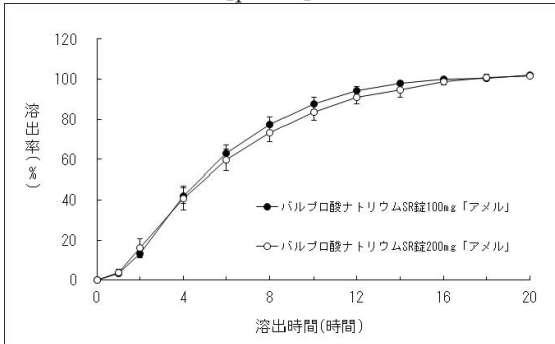


パドル法・100回転[pH7.2]

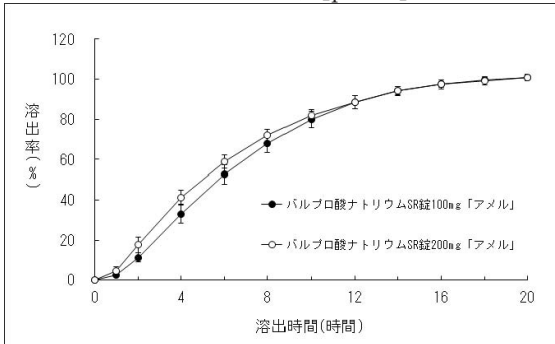


()内はポリソルベート 80 の濃度

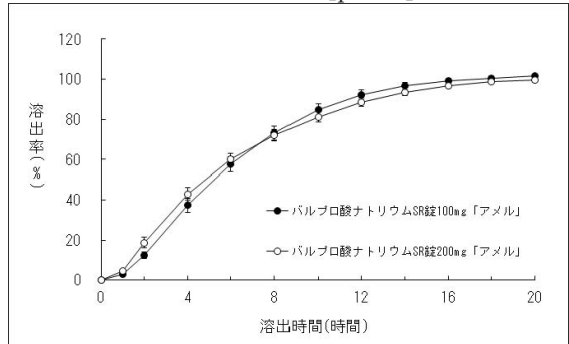
パドル法・200回転[pH7.2]



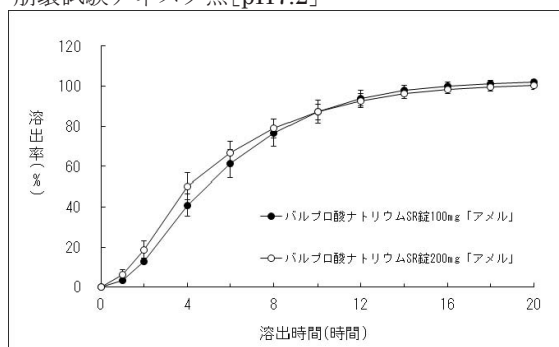
回転バスケット法・100回転[pH7.2]



回転バスケット法・200回転[pH7.2]



崩壊試験ディスク無[pH7.2]



崩壊試験ディスク有[pH7.2]

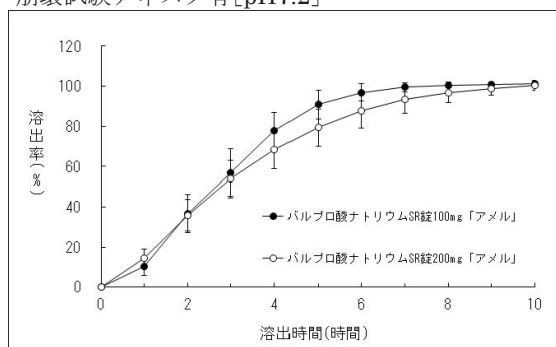


表 1. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率 (%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間 (hr)	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	1/2 の平均溶出率	1.5	4.1	3.0	適合
			規定された試験時間	2.0	6.8	5.2	
		pH3.0	30%付近	4.0	32.1	31.8	適合
			50%付近	6.0	49.9	48.7	
			80%付近	12.0	78.4	77.0	
		pH7.2	30%付近	4.0	35.1	36.0	適合
			50%付近	6.0	53.1	55.7	
			80%付近	10.0	77.2	81.9	
		水	30%付近	4.0	38.3	33.9	適合
			50%付近	6.0	55.1	51.2	
			80%付近	10.0	77.6	73.5	
		pH7.2 (1.0%)	30%付近	4.0	34.6	27.9	適合
	50%付近		6.0	53.4	48.4		
	80%付近		10.0	81.1	77.2		
	100	pH7.2	30%付近	4.0	38.4	34.9	適合
			50%付近	6.0	56.2	53.8	
			80%付近	10.0	79.4	80.4	
	200	pH7.2	30%付近	4.0	41.0	42.2	適合
50%付近			6.0	59.8	62.9		
80%付近			10.0	83.5	87.9		

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間 (hr)	標準製剤	試験製剤	
回転バスケット法	100	pH7.2	30%付近	4.0	41.2	33.2	適合
			50%付近	6.0	58.9	52.7	
			80%付近	10.0	82.0	80.0	
	200	pH7.2	30%付近	2.0	18.7	12.6	適合
			50%付近	4.0	43.0	37.4	
			80%付近	10.0	81.3	84.7	
崩壊試験	30 ストローク/分	pH7.2 (ディスク無)	30%付近	2.0	18.8	13.0	適合
			50%付近	4.0	50.3	40.9	
			80%付近	8.0	78.9	76.7	
	30 ストローク/分	pH7.2 (ディスク有)	30%付近	2.0	35.8	36.7	適合
			50%付近	3.0	53.8	57.0	
			80%付近	5.0	79.3	90.9	

表 2. 溶出挙動の類似性判定(個々の溶出率)

50rpm、水

判定時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
10	73.5	78.7 81.1 78.3 75.3 77.2 76.6 72.5 69.4 74.1 70.4 64.1 64.8	5.2 7.6 4.8 1.8 3.7 3.1 -1.0 -4.1 0.6 -3.1 -9.4 -8.7	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)」に基づき、バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」(試験製剤)及びデパケン R 錠 200mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法、回転バスケット法 日本薬局方(JP13) 一般試験法 崩壊試験法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転、200 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水
	pH6.8(1.0%)	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 2 液(ポリソルベート 80 濃度 1.0%)

判定基準：

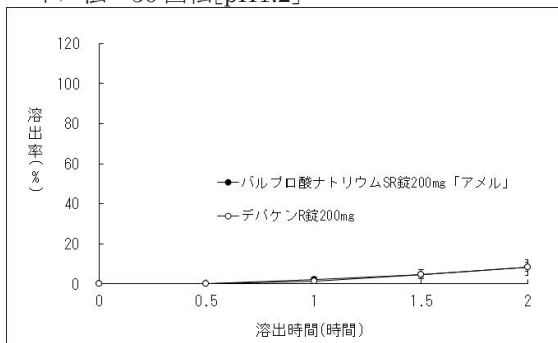
試験法	回転数等	試験液	判定
パドル法	50	pH1.2	f2 関数の値が 55 以上である。
		pH3.0 pH6.8 水 pH6.8(1.0%)*	f2 関数の値が 40 以上である。
	100	pH6.8	
	200	pH6.8	
回転バスケット法	100	pH6.8	f2 関数の値が 40 以上である。
	200	pH6.8	
崩壊試験	30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク無)	f2 関数の値が 40 以上である。
	30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク有)	

※()内はポリソルベート 80 の濃度

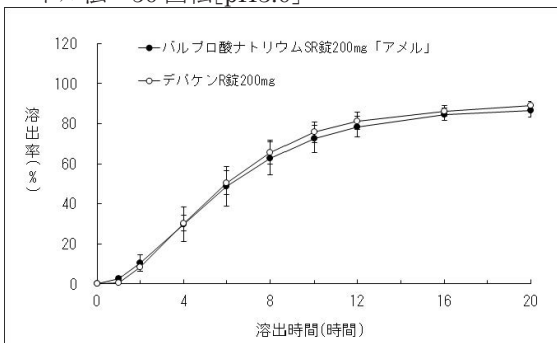
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.,)

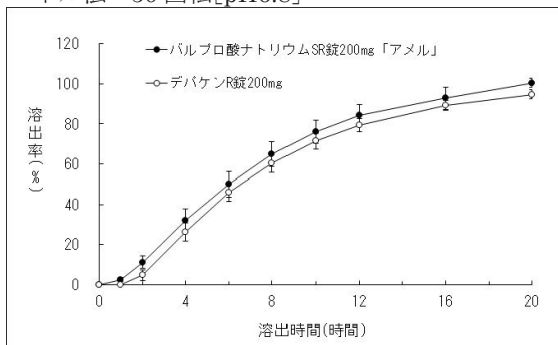
パドル法・50回転[pH1.2]



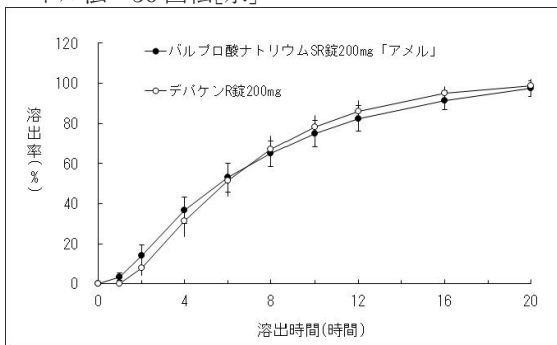
パドル法・50回転[pH3.0]



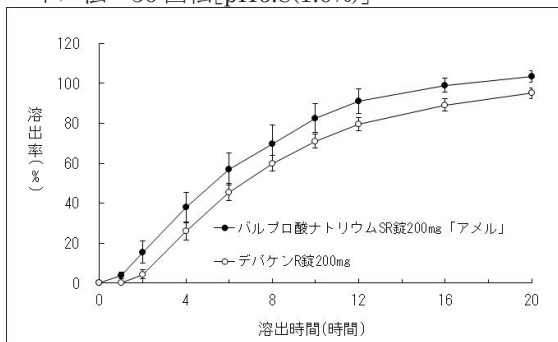
パドル法・50回転[pH6.8]



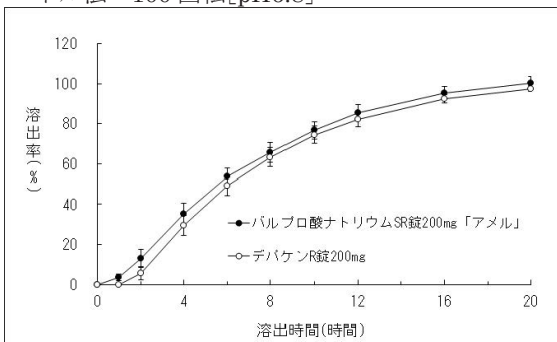
パドル法・50回転[水]



パドル法・50回転[pH6.8(1.0%)]

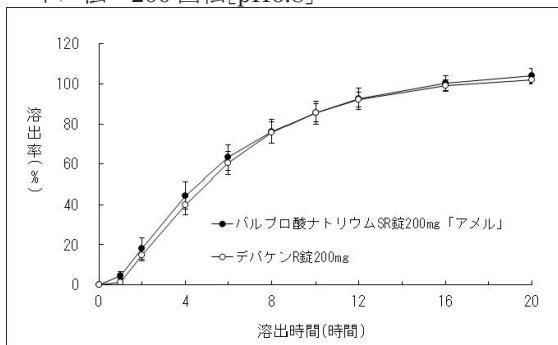


パドル法・100回転[pH6.8]

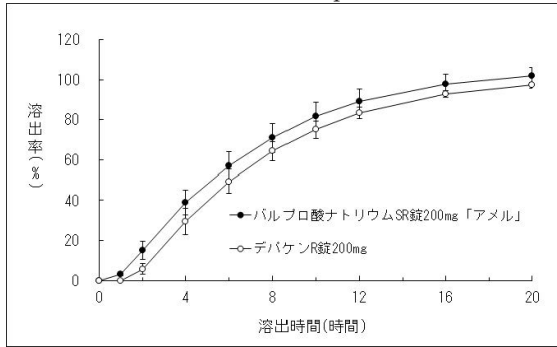


()内はポリソルベート 80 の濃度

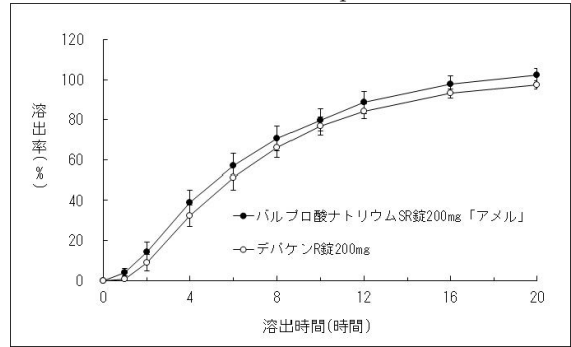
パドル法・200回転[pH6.8]



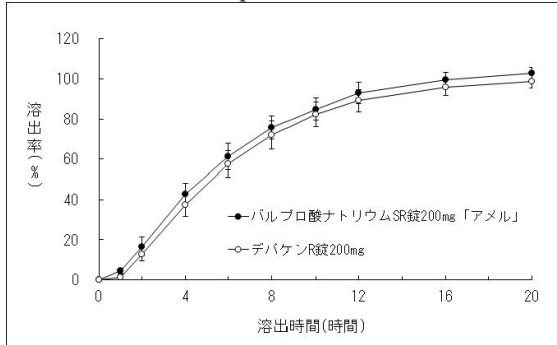
回転バスケット法・100回転[pH6.8]



回転バスケット法・200回転[pH6.8]



崩壊試験ディスク無[pH6.8]



崩壊試験ディスク有[pH6.8]

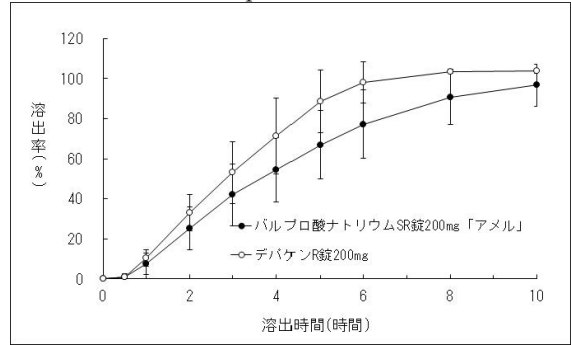


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験方法	試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		f2 値	判定結果
	回転数 (rpm)	試験液	f2 値	判定時間 (hr)	標準製剤	試験製剤		
パドル法	50	pH1.2	55 以上	0.5	0.0	0.3	98.1	適合
				1.0	1.6	2.3		
				1.5	4.5	4.8		
				2.0	8.5	8.2		
		pH3.0	40 以上	4.0	30.3	29.7	80.7	適合
	8.0			65.7	62.9			
	pH6.8	40 以上	4.0	26.3	34.9	66.0	適合	
			8.0	60.5	64.9			
	水	40 以上	3.0*	19.7	25.5	70.5	適合	
			6.0	51.7	53.0			
pH6.8 (1.0%)	40 以上	9.0*	72.6	70.0	48.1	適合		
		12.0	86.2	82.4				
100	pH6.8	40 以上	3.0*	17.6	24.3	66.4	適合	
6.0	49.1	53.6						
9.0*	68.9	71.2						
12.0	82.2	85.6						

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		f2 値	判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	f2 値	判定時間 (hr)	標準製剤	試験製剤			
パドル法	200	pH6.8	40 以上	2.5*	21.3	24.7	77.9	適合	
				5.0*	50.2	53.9			
				7.5*	71.9	73.0			
				10.0	85.6	85.6			
回転バスケット法	100	pH6.8	40 以上	3.0*	17.6	27.0	56.2	適合	
				6.0	49.4	56.9			
	200	pH6.8	40 以上	40 以上	3.0*	20.6	26.7	64.6	適合
					6.0	51.3	56.9		
崩壊試験	30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク無)	40 以上	2.5*	19.0	23.2	70.3	適合	
				5.0*	47.5	52.1			
30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク有)	40 以上	40 以上	7.5*	68.5	72.0	42.3	適合	
				10.0	82.3	84.9			
30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク有)	40 以上	40 以上	1.25*	16.1	12.0	42.3	適合	
				2.5*	43.1	33.7			
30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク有)	40 以上	40 以上	3.75*	66.8	51.4	42.3	適合	
				5.0	88.7	67.0			

*：内挿した値

(2) 溶出規格

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg 「アメル」

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錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
100 mg	50 rpm	水(シンカー使用)	30 分	85%以上
200 mg				

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

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。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」	100 mg	50 rpm	水	4 時間 6 時間 12 時間	15 ~ 45% 40 ~ 70% 75%以上
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」	200 mg	50 rpm	水	4 時間 6 時間 12 時間	15 ~ 45% 35 ~ 65% 75%以上

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錠 100mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

〈バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]、1,000 錠[10 錠 (PTP) × 100]

〈バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]、100 錠[瓶、バラ]

〈バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]、500 錠[瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ：10 錠シート 34×85.3(mm)

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ：10 錠シート 40×98(mm)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」

PTP 包装：防湿ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

PTP サイズ：10 錠シート 37×102(mm)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

PTP 包装：防湿ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

PTP サイズ：10 錠シート 37×102(mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

バルプロ酸ナトリウム錠

〈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400～1,200 mgを1日2～3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400～800 mgを1日2～3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1,000 mgを超えないこと。

バルプロ酸ナトリウムSR錠

〈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400～1,200 mg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 400～800 mg 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 1,000 mg 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^{9, 10)}。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(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〉

① 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⁹⁾。

② 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¹⁰⁾。

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

該当しない

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〉

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^{11~13)}。

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6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。

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 A 1 日 1 回投与(いずれも 400~1,200 mg/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¹⁴⁾。

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

(抗てんかん剤あるいは躁病・躁状態治療剤としてバルプロ酸以外に低分子の脂肪酸化合物は使用されていない。)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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と推定されている¹⁾。

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^{2,3)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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^{15~17)}。

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^{18~20)}。

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²¹⁾。

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)¹⁵⁾。

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)¹⁵⁾。

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、デキサメ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)²²⁾。

(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に伴う性格行動障害の治療〉

有効血中濃度は 40～120 $\mu\text{g/mL}$ 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²³⁾。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

有効血中濃度は 40～120 $\mu\text{g/mL}$ 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²³⁾。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

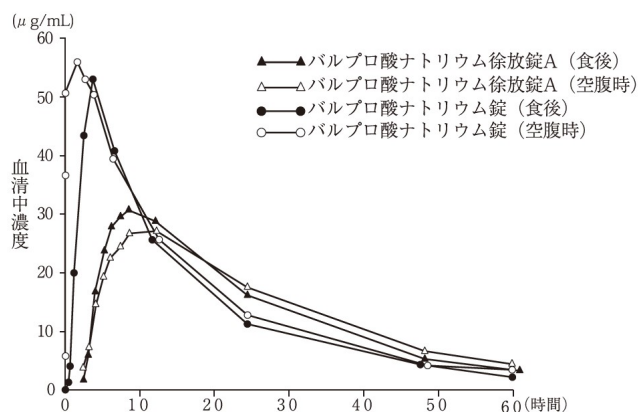
有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングは必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度モニタリングを行い、用量調整することが望ましい²³⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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 A 600 mg (徐放錠 200 mg を 1 回 3 錠) 及びバルプロ酸ナトリウム錠 600 mg (普通錠 200 mg 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^{24, 25)}。

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^{23, 24)}。



健康成人に単回経口投与したときの血清中濃度推移

<薬物動態パラメータ>

バルプロ酸ナトリウム錠

	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _(0-∞) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	CL ^{注)} (L/hr)	Vd (L)
空腹時投与	0.92±0.57	59.4±6.7	964±236	9.54	0.73	9.67±1.17
食後投与	3.46±0.66	50.6±4.2	868±195	-	0.83	9.09±0.42

注) Vd、Kel より算出

mean±S.D.,n=8

バルプロ酸ナトリウム徐放錠

	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _(0-∞) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)	CL ^{注)} (L/hr)	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

2) 反復投与

バルプロ酸ナトリウム徐放錠

健康成人各 6 例にバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A 1 回 600 mg (200 mg を 1 回 3 錠) 1 日 2 回、計 15 回の反復投与及び 1,200 mg (200 mg 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 600 mg 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 Cmax 及び Cmin はそれぞれ 103.8 及び 85.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、1,200 mg 1 日 1 回反復投与後の血漿中濃度の推移は 7 日間で定常状態に達し、最終回投与後の Cmax 及び Cmin はそれぞれ 103.9 及び 61.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった²⁶⁾。

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 600 mg) 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、Tmax 及び Cmax では両製剤間に有意差が認められた²⁴⁾。

3) 生物学的同等性試験

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」又はデパケン錠 100mg を健康成人男子に絶食[14 例(1 群 7 例)]に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した²⁷⁾。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日 薬食審査第1124004号)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。 初めの3泊4日の入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とした。 なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は7日間とした。
投与条件	被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にバルプロ酸ナトリウムとして100mg含有するバルプロ酸ナトリウム錠100mg「アメル」又はデパケン錠100mgそれぞれ1錠を、150mLの水とともに単回経口投与した。 また、投与後4時間までは絶食で実施した。
採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後0.33、0.66、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24及び48時間後の13時点とした。 採血量は1回につき10mLとした。
分析法	GC-MS法

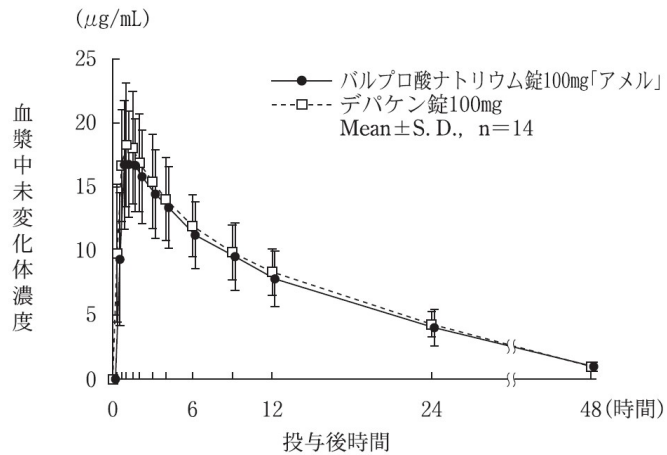
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→48) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」	270.41±70.91	18.39±4.53	1.04±0.43	12.13±1.64
デパケン錠 100mg	286.43±56.49	19.55±4.72	1.02±0.42	11.86±1.41

(Mean±S.D.,n=14)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。

	AUC _(0→48)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.9309)$	$\log(0.9374)$
90%信頼区間	$\log(0.8529) \sim \log(10161)$	$\log(0.8529) \sim \log(1.0303)$



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」又はデパケン R 錠 200mg を健康成人男子に絶食[30 例(1 群 15 例)]又は食後[26 例(1 群 13 例)]単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した²⁸⁾。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日 医薬審第786号)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。 初めの4泊5日の入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とした。 なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期間の休薬期間は7日間とした。
投与条件	被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にバルプロ酸ナトリウムとして200mg含有するバルプロ酸ナトリウムSR錠200mg「アメル」又はデパケンR錠200mgそれぞれ1錠を、150mLの水とともに絶食又は食後に単回経口投与した。 また、絶食又は食後に投与後、4時間までは絶食で実施した。
採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後2.5、4、6、8、10、12、24、36、48、60及び72時間後の12時点とした。 採血量は1回につき7mLとした。
分析法	蛍光偏光免疫測定法(TDx)

① 絶食投与

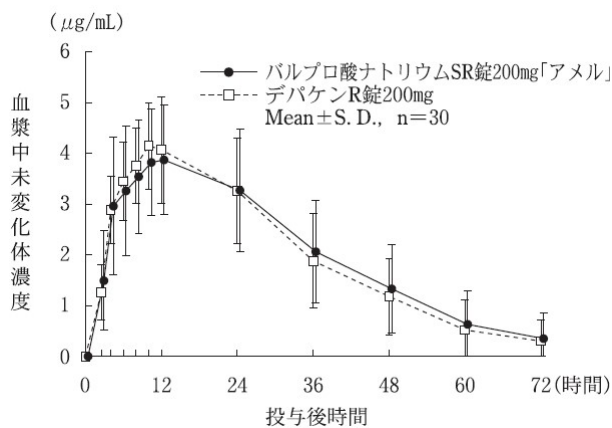
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _(0→72) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
バルプロ酸ナトリウムSR錠 200mg「アメル」	146.08±57.26	4.24±1.23	12.3±5.8	17.27±4.67	23.90±5.32
デパケン R 錠 200mg	142.63±50.49	4.37±0.81	10.0±2.1	14.88±3.63	22.96±4.84

(Mean±S.D.,n=30)

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) 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。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.0143)$	$\log(0.9519)$
90%信頼区間	$\log(0.9199) \sim \log(1.1183)$	$\log(0.8943) \sim \log(1.0132)$



② 食後投与

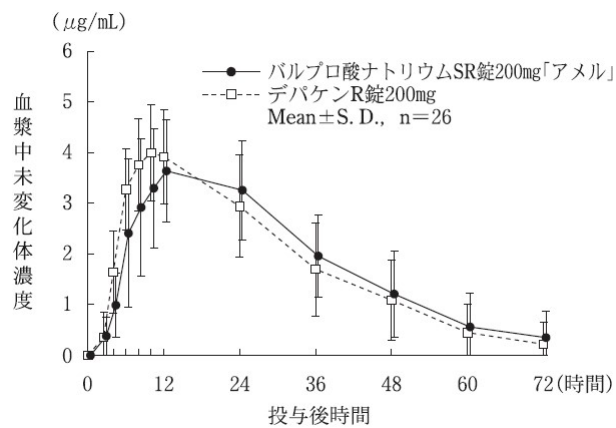
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _(0→72) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
バルプロ酸ナトリウムSR錠200mg「アメル」	131.25±46.36	4.04±1.03	14.8±7.2	16.83±6.14	25.20±5.14
デパケンR錠200mg	128.54±48.29	4.21±0.89	11.2±4.1	15.22±4.58	22.74±5.09

(Mean±S.D.,n=26)

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.0363)$	$\log(0.9500)$
90%信頼区間	$\log(0.9132) \sim \log(1.1761)$	$\log(0.8739) \sim \log(1.0327)$



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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

食事の影響

バルプロ酸ナトリウム錠

健康成人 8 例にバルプロ酸ナトリウム錠 600 mg (200 mg を 1 回 3 錠) を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比べて食後投与では吸収速度定数及び Cmax の有意な低下、Tmax の有意な延長が認められた²⁴⁾。

バルプロ酸ナトリウム徐放錠

健康成人 8 例にバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A 600 mg (200 mg 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²⁴⁾。

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²⁷⁾

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

絶食：0.0581±0.0076(hr⁻¹)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

絶食：0.04343±0.01357(hr⁻¹)

食後：0.04556±0.01338(hr⁻¹)

(4) クリアランス

1) 全身クリアランス(吸収率を 100%と仮定)²⁹⁾

外国人健康成人(16～60歳)：6～8 mL/hr/kg

外国人小児てんかん患者(3～16歳、単剤投与時)：13～18 mL/hr/kg

外国人高齢者：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³⁰⁾。

2) 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蛋白非結合率の影響を受ける^{29, 31)}。

(5) 分布容積

バルプロ酸の分布容積は 0.1～0.4 L/kg であり、ほぼ細胞外液に相当するとの報告がある³²⁾。

(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

消化管より効率よく吸収される⁴⁾。

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³²⁾。

5. 分布

(1) 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(600~1,600 mg/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³³⁾。

(2) 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(600~1,200 mg/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³⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳期の患者 2 例にバルプロ酸ナトリウム(1,000~1,400 mg/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³⁵⁾。

(4) 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³⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

<参考:ラット>

ラットに¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム(100 mg/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^{23, 37)}。

(6) 血漿蛋白結合率

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 $\mu\text{g/mL}$ 以上では結合が飽和するとの報告がある^{32, 38)}。

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^{23, 31, 39)}。

蛋白結合率(*in vitro*)

添加濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	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

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³²⁾。

(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⁴⁰⁾。

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^{41, 42)} (*in vitro*)。

(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⁴⁾

代謝物の一部は活性を有する。

7. 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600 mg 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⁴³⁾。

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^{25, 44)}。

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. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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

バルプロ酸ナトリウム錠

〈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]

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療〉

8.4 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。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⁴⁵⁾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。

- 8.5 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。[9.1.4、9.8.2 参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 8.6 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〉

- 8.7 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に注意すること。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠

〈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⁴⁵⁾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に注意すること。

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

バルプロ酸ナトリウム錠

〈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

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療〉

9.1.4 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。[8.5 参照]

バルプロ酸ナトリウム SR 錠

〈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、鼻根扁平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとの報告がある。[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 1,000 mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104 (99-109)]、1,000 mg/日を超える場合は[94 (90-99)]であった⁴⁶⁾。
- 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)]⁴⁷⁾。
- 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關与する可能性があるとの報告がある⁴⁸⁾。[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。[錠：8.5 参照、SR 錠：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 (チエナム) 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 ⁴⁰⁾ 。
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 ⁴⁰⁾ 。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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されることがある。	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されることがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
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。

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
バルプロ酸ナトリウム錠

	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
血液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穩、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘	口内炎、下痢	食欲亢進、腹痛

	5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
肝臓				AST 上昇、ALT 上昇、 Al-P 上昇
呼吸器				胸膜炎、胸水(好酸球性 を含む)
皮膚			脱毛	
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)}
その他		倦怠感、鼻血	口渇、浮腫、発熱	高アンモニア血症、歯肉 肥厚、体重増加、カルニ チン減少

バルプロ酸ナトリウム SR 錠

	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		
呼吸器			胸膜炎、胸水(好酸球性 を含む)
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) 発現頻度は副作用頻度調査を含む。

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。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠

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

バルプロ酸ナトリウム錠

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は一包化調剤を避けること。[20. 参照]

14.2 薬剤交付時の注意

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。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠

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。

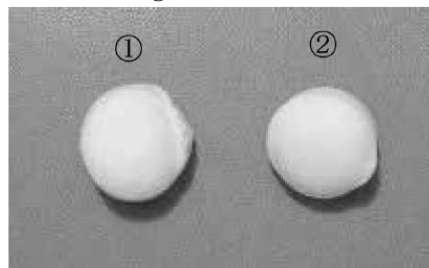
14.1.3 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

バルプロ酸ナトリウム SR錠

14.1.2 本剤は、マトリックスを核とする錠剤に、徐放性皮膜をコーティングすることにより徐放化した製剤であり、このマトリックスの残渣が糞便中に排出される。

下記の写真は溶出試験を利用した擬生体内条件(①空腹時、②低胃酸条件)におけるバルプロ酸ナトリウム SR錠 200mg「アメル」の錠剤残渣である。



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 ヶ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])⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾。

(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

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：処方箋医薬品(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

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

バルプロ酸ナトリウム錠

吸湿性が強いので、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留意すること。[14.1 参照]

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資材：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
(参照先：共和薬品工業株式会社医療関係者用ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：デパケン錠 100mg、錠 200mg、デパケン R 錠 100mg、R 錠 200mg

同効薬 : カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、クロナゼパム 等

7. 国際誕生年月日

1967年

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

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

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
バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」	2011年1月14日	22300AMX00265	2011年6月24日	2011年6月24日

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

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 ^{注)} セボトボル錠	1983年3月29日	15800AMZ00325	1984年6月2日	1984年6月2日
販売名変更 バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」	2008年3月5日 (代替新規承認)	22000AMX00281	2008年6月20日	〃

注)経過措置期間終了 2009年3月31日

バルプロ酸ナトリウム SR錠 100mg 「アメル」

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
バルプロ酸ナトリウム SR錠 100mg 「アメル」	2013年8月15日	22500AMX01526	2013年12月13日	2014年1月16日

バルプロ酸ナトリウム SR錠 200mg 「アメル」

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
バルプロ酸ナトリウム SR錠 200mg 「アメル」	2006年2月20日	21800AMZ10075	2006年7月7日	2006年7月7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

効能又は効果追加

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

2011年10月18日：「片頭痛発作の発症抑制」

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

2002年9月20日：「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」

2011年10月18日：「片頭痛発作の発症抑制」

バルプロ酸ナトリウム SR錠 200mg 「アメル」

2011年10月18日：「片頭痛発作の発症抑制」

用法及び用量追加

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」、錠 200mg 「アメル」

2011年10月18日：「片頭痛発作の発症抑制」

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

2011年10月18日：「片頭痛発作の発症抑制」

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

該当しない

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

再評価結果公表年月日：1989年12月20日

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 錠 100mg 「アメル」	1139004F1010	1139004F1088	120509101	622050901
バルプロ酸ナトリウム 錠 200mg 「アメル」	1139004F2165	1139004F2165	100656801	620007035
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」	1139004G1016	1139004G1067	122762801	622276201
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」	1139004G2055	1139004G2055	117357401	620004028

14. 保険給付上の注意

後発医薬品として承認された医薬品であっても、先発医薬品と薬価が同額又は高いものについては、診療報酬における加算等の算定対象とならない後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) Kukino, K. et al. : Chem. Pharm. Bull. 1977 ; 25 : 2257-2262 (PMID : 338171)
(D-002114)
- 2) Emrich, HM. et al. : Arch Psychiat Nervenkr. 1980 ; 229 : 1-16 (PMID : 6778456)
(D-002115)
- 3) Cutrer, FM. et al. : Br. J. Pharmacol. 1995 ; 116 : 3199-3204 (PMID : 8719796)
(D-002116)
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書、廣川書店、C-4144 (2021)
- 5) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集 No.16 . 薬事日報社. 2003
- 6) 社内資料：安定性試験(加速試験)
- 7) 社内資料：安定性試験(無包装)
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 9) Bowden, CL. et al. : JAMA. 1994 ; 271 : 918-924 (PMID : 8120960) (D-002091)
- 10) Pope, HG Jr. et al. : Arch Gen Psychiatry. 1991 ; 48 : 62-68 (PMID : 1984763)
(D-002092)
- 11) 河合逸雄, 他 : 診療と新薬. 1988 ; 25 : 2037-2045 (D-002867)
- 12) 村田忠良, 他 : 診療と新薬. 1988 ; 25 : 2073-2082 (D-002868)
- 13) 太田秀臣, 他 : 診療と新薬. 1988 ; 25 : 2111-211631 (D-002869)
- 14) 大田原俊輔, 他 : 診療と新薬. 1988 ; 25 : 2013-2021 (D-002126)
- 15) 君島健次郎, 他 : 米子医誌. 1969 ; 20 : 317-325 (D-002117)
- 16) 石飛達男, 他 : 福岡医誌. 1969 ; 60 : 806-809 (D-002118)
- 17) 周藤勝一, 他 : 応用薬理. 1970 ; 4 : 937-949 (D-002119)
- 18) Patry, G. et al. : Can. J. Physiol. Pharmacol. 1971 ; 49 : 568-572 (PMID : 4996709)
(D-002120)
- 19) Simler, S. et al. : Biochem. Pharmacol. 1973 ; 22 : 1701-1708 (PMID : 4351900)
(D-002121)
- 20) Anlezark, G. et al. : Biochem. Pharmacol. 1976 ; 25 : 413-417 (PMID : 779794)
(D-002122)
- 21) Leviel, V. et al. : Epilepsia. 1977 ; 18 : 229-234 (PMID : 326547) (D-002123)
- 22) Cao, BJ. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1993 ; 237 : 177-181 (PMID : 8103460) (D-002124)
- 23) 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 (D-002866)
- 24) 武田明夫, 他 : てんかん研究. 1988 ; 6 : 196-203 (D-002097)
- 25) 薬物動態(デパケン R 錠 : 2002 年 9 月 20 日承認、審査報告書 へ. (1))
- 26) 小林智, 他 : 臨床薬理. 1994 ; 25 : 419-428 (D-002125)
- 27) 社内資料：生物学的同等性試験[錠 100mg]
- 28) 陶易王, 他 : 新薬と臨床. 2006 ; 55 (7) : 999 (D-002127)
- 29) Levy, RH. et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995 :
605-619 (D-002099)

- 30) Perucca, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1984 ; 17 : 665-669 (PMID : 6430313)
(D-002100)
- 31) 緒方宏泰, 他 : 臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－. 丸善. 東京. 2000 :
125-128 (D-002101)
- 32) Zaccara, G. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1988 ; 15 : 367-389 (PMID : 3149565)
(D-002102)
- 33) Vajda, FJE. et al. : Neurology. 1981 ; 31 : 486-487 (PMID : 6783980) (D-002104)
- 34) Ishizaki, T. et al. : Pediatr Pharmacol. 1981 ; 1 : 291-303 (PMID : 6810293)
(D-002105)
- 35) 前田共秀, 他 : 九州薬学会会報. 1986 ; 40 : 27-30 (D-002106)
- 36) 武田明夫, 他 : 脳と発達. 1976 ; 8 : 401-408 (D-002107)
- 37) 久木野和暁, 他 : 久留米医学会雑誌. 1971 ; 34 : 369-379 (D-002103)
- 38) Gómez, BMJ. et al. : J Clin Pharm Ther. 1993 ; 18 : 191-197 (D-002108)
- 39) Scheyer, RD. et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995 :
621-631 (D-002109)
- 40) Riva, R. et al. : Clin Pharmacokinet. 1996 ; 31 : 470-493 (PMID : 8968658) (D-002096)
- 41) Anari, MR. et al. : J. Chromatogr. B. 2000 ; 742 : 217-227 (PMID : 10901126)
(D-002110)
- 42) Jin, C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993 ; 264 : 475-479 (PMID : 8423545) (D-002111)
- 43) 龍原徹, 他 : 臨床薬理. 1988 ; 19 : 749-757 (D-002112)
- 44) Gugler, R. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977 ; 12 : 125-132 (PMID : 336377)
(D-002113)
- 45) 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)
- 46) Meador, KJ. et al. : Lancet Neurol. 2013 ; 12 : 244-252 (PMID : 23352199)
(D-002093)
- 47) Christensen, J. et al. : JAMA. 2013 ; 309 : 1696-1703 (PMID : 23613074)
(D-002094)
- 48) Delgado-Escueta, AV. et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 149-160 (PMID : 1574171)
(D-002095)
- 49) 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](https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf)
- 50) Christensen, J. et al. : JAMA Netw Open. 2024 ; 7 : e2414709 (PMID : 38833248)

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。

(1) 粉碎

該当資料なし

バルプロ酸ナトリウム SR 錠：「VIII.11.適用上の注意」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、榎じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(12 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

破壊後、水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブの通過は困難であった。破壊後、水(約55℃)、10分、12 Fr.チューブは通過した。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

破壊後に使用しても崩壊しなかった。また、徐放性製剤であるため、粉碎は不可である。

2. その他の関連資料

該当資料なし