

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
処方箋医薬品

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徐放性顆粒剤

バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」**バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」****バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」**

SODIUM VALPROATE EXTENDED RELEASE GRANULES "FUJINAGA"

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ

バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」

SODIUM VALPROATE TABLETS, SYRUP "FUJINAGA"

剤形	バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」：フィルムコーティング錠 バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」：フィルムコーティング錠 バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」：シロップ剤 バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」：顆粒剤（徐放性顆粒）																				
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Na錠100mg「フジナガ」：1錠中にバルプロ酸ナトリウム（日局）100mgを含有 バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」：1錠中にバルプロ酸ナトリウム（日局）200mgを含有 バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」：1mL中にバルプロ酸ナトリウム（日局）50mgを含有 バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」：1g中にバルプロ酸ナトリウム（日局）400mgを含有																				
一般名	和名：バルプロ酸ナトリウム（JAN） 洋名：Sodium Valproate（JAN）																				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」</td><td>2015年2月2日 （販売名変更による）</td><td>2015年6月19日 （販売名変更による）</td><td>2011年1月17日</td></tr><tr><td>バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」</td><td>2015年2月2日 （販売名変更による）</td><td>2015年6月19日 （販売名変更による）</td><td>1981年9月1日</td></tr><tr><td>バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」</td><td>2015年2月2日 （販売名変更による）</td><td>2015年6月19日 （販売名変更による）</td><td>1981年9月1日</td></tr><tr><td>バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」</td><td>2015年2月2日 （販売名変更による）</td><td>2015年6月19日 （販売名変更による）</td><td>2001年10月2日</td></tr></tbody></table>		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	バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	2011年1月17日	バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	1981年9月1日	バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	1981年9月1日	バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	2001年10月2日
	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																		
バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	2011年1月17日																		
バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	1981年9月1日																		
バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	1981年9月1日																		
バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	2001年10月2日																		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：藤永製薬株式会社 販売元：第一三共株式会社																				
医薬情報担当者の連絡先																					
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp																				

本IFは2024年8月改訂（第2版）の電子添文（バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」・錠200mg「フジナガ」・シロップ5%「フジナガ」）及び2024年8月改訂（第2版）の電子添文（バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」）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。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコード（裏表紙掲載）を読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	13
3. 製品の製剤学的特性	2	(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	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	14
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	14
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	14
6. RMP の概要	2	12. その他	14
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	15
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	15
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	15
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	15
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	15
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	16
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	16
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	16
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	16
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	16
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	16
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	16
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	16
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	16
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	16
(2) 溶解性	4	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	16
(3) 吸湿性	4	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	16
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	17
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 作用部位・作用機序	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 作用発現時間・持続時間	18
1. 剤 形	5	VII. 薬物動態に関する項目	19
(1) 剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	19
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(3) 識別コード	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(4) 製剤の物性	5	(3) 中毒域	22
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	22
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	23
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	23
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	23
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力 価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		

(4) クリアランス	23	(1) 臨床使用に基づく情報	36
(5) 分布容積	23	(2) 非臨床試験に基づく情報	36
(6) その他	23		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23	IX. 非臨床試験に関する項目	37
(1) 解析方法	23	1. 薬理試験	37
(2) パラメータ変動要因	23	(1) 薬効薬理試験	37
4. 吸収	24	(2) 安全性薬理試験	37
5. 分布	24	(3) その他の薬理試験	37
(1) 血液－脳関門通過性	24	2. 毒性試験	37
(2) 血液－胎盤関門通過性	24	(1) 単回投与毒性試験	37
(3) 乳汁への移行性	24	(2) 反復投与毒性試験	37
(4) 髄液への移行性	24	(3) 遺伝毒性試験	38
(5) その他の組織への移行性	24	(4) がん原性試験	38
(6) 血漿蛋白結合率	24	(5) 生殖発生毒性試験	38
6. 代謝	24	(6) 局所刺激性試験	38
(1) 代謝部位及び代謝経路	24	(7) その他の特殊毒性	38
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	24	X. 管理的事項に関する項目	39
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25	1. 規制区分	39
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	25	2. 有効期間	39
7. 排泄	25	3. 包装状態での貯法	39
8. トランスポーターに関する情報	25	4. 取扱い上の注意	39
9. 透析等による除去率	25	5. 患者向け資材	39
10. 特定の背景を有する患者	25	6. 同一成分・同効薬	39
11. その他	25	7. 国際誕生年月日	39
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26	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	40
1. 警告内容とその理由	26	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	41
2. 禁忌内容とその理由	26	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26	11. 再審査期間	41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26	12. 投薬期間制限に関する情報	41
5. 重要な基本的注意とその理由	26	13. 各種コード	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27	14. 保険給付上の注意	41
(1) 合併症・既往歴等のある患者	27	XI. 文 献	42
(2) 腎機能障害患者	28	1. 引用文献	42
(3) 肝機能障害患者	28	2. その他の参考文献	43
(4) 生殖能を有する者	28	XII. 参考資料	44
(5) 妊婦	29	1. 主な外国での発売状況	44
(6) 授乳婦	29	2. 海外における臨床支援情報	52
(7) 小児等	29	XIII. 備 考	73
(8) 高齢者	30	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	73
7. 相互作用	30	(1) 粉碎	73
(1) 併用禁忌とその理由	30	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	73
(2) 併用注意とその理由	31	2. その他の関連資料	73
8. 副作用	32		
(1) 重大な副作用と初期症状	32		
(2) その他の副作用	34		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34		
10. 過量投与	35		
11. 適用上の注意	35		
12. その他の注意	36		

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、アメリカ Chemetron Chemicals 社で合成され、1962年（昭和37年）フランスのグルノーブル医科薬科大学とベルチェ研究所の協力により開発された。窒素原子を含まない低級脂肪酸であることが従来の抗てんかん薬と異なっている。構造はジプロピル酢酸のナトリウム塩で、バルプロ酸ナトリウムを溶媒に用いた薬物のスクリーニングにおいて抗てんかん作用が認められたことから、バルプロ酸ナトリウムの作用であることがわかった。

「エピレナート錠^注」「エピレナートシロップ^注」は、「デパケン錠 200」「デパケンシロップ 5%」の後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定し、1979年（昭和54年）5月に承認を得て、1981年（昭和56年）9月に発売した。

2002年（平成14年）9月に追加適応症として「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」が承認された。

「エピレナート錠^注」は、品質再評価に伴い、2004年（平成16年）7月に小型錠に改良した。医療事故防止対策として「エピレナート錠^注」から「エピレナート錠 200mg^注」、「エピレナートシロップ^注」から「エピレナートシロップ 5%^注」にそれぞれ販売名の変更を申請し、2006年（平成18年）1月に承認された。

2011年（平成23年）12月に追加適応症として「片頭痛発作の発症抑制」が承認された。

「エピレナート徐放顆粒 40%^注」は、「セレンカ R 顆粒 40%」の後発医薬品として開発を企画し、「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、2001年（平成13年）2月に承認を得て、2001年（平成13年）10月に発売した。

2002年（平成14年）9月に追加適応症として「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」が承認された。

「エピレナート錠 100mg^注」は、「デパケン錠 100」の後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成17年3月31日薬食発第0331015号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）」に基づき、「エピレナート錠 200mg^注」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされ、2010年（平成22年）7月に承認を得て、2011年（平成23年）1月に発売した。

2011年（平成23年）12月に追加適応症として「片頭痛発作の発症抑制」が承認された。

また、2015年2月にバルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」、バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」、バルプロ酸 Na シロップ 5%「フジナガ」及びバルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」へそれぞれ販売名を変更した。

注) エピレナート各製剤は、バルプロ酸 Na「フジナガ」各製剤の旧販売名である。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 全般てんかんに対して高い有効性を示し、第一選択薬として使用できる。
- (2) けいれん発作抑制以外に、てんかんに伴う性格行動障害にも効果を有する。
- (3) 躁病及び躁うつ病の躁状態に対して有効性を示す。
- (4) 片頭痛発作の発症に対して有効性を示す。
- (5) 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. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 「バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」」は顆粒剤であるため、年齢・体重等、個々の患者に応じて投与量の微量調整が可能である。
- (2) 「バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」」は徐放性製剤であるため、1日1回投与で安定した有効血中濃度が維持でき、良好なコンプライアンスと、患者の QOL (Quality of Life) の向上が期待できる。また、血中濃度の急激な上昇による副作用を軽減できる。

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	タイトル、参照先等
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 Na 錠 100mg 「フジナガ」
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

(2)洋名

SODIUM VALPROATE TABLETS 100mg “FUJINAGA”
SODIUM VALPROATE TABLETS 200mg “FUJINAGA”
SODIUM VALPROATE SYRUP 5% “FUJINAGA”
SODIUM VALPROATE EXTENDED RELEASE GRANULES 40% “FUJINAGA”

(3)名称の由来

本剤の一般名「バルプロ酸ナトリウム」、藤永製薬株式会社の屋号に由来

2. 一般名

(1)和名(命名法)

バルプロ酸ナトリウム (JAN)

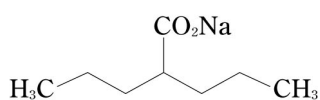
(2)洋名(命名法)

Sodium Valproate (JAN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₁₅NaO₂

分子量：166.19

5. 化学名(命名法)又は本質

Monosodium 2-propylpentanoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

VPA、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。

吸湿性である。

(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

極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する¹⁾。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 360℃（分解）¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.6¹⁾

(6) 分配係数

$\log P^{\text{OCT}} = 0.26$

（測定法：フラスコシェイキング法、n-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液）

(7) その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を水 20mL 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

確認試験法：日局「バルプロ酸ナトリウム」による

定量法：日局「バルプロ酸ナトリウム」による







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : フィルムコーティング錠
 バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : フィルムコーティング錠
 バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : シロップ剤
 バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 : 顆粒剤 (徐放性顆粒)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」	フィルムコーティング錠	白色			
			7.1	3.7	131
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」	フィルムコーティング錠	白色			
			9.1	4.8	260

販売名	剤形	色	pH
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」	シロップ剤	無色澄明	7.0~7.8

販売名	剤形	色
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」	徐放性顆粒	白色

(3) 識別コード

- バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : EP100 (PTP シートに表示)
 バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : EP200 (PTP シートに表示)

(4) 製剤の物性

- バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」
 硬度 : 6.48kg
- バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」
 硬度 : 8.75kg
- バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」
 安息角 : 21.4°
 見掛け密度 : 0.60g/mL
 粒度分布 : 10 号残留 0.0%
 12 号残留 0.0%
 42 号通過 0.1%

IV. 製剤に関する項目

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

pH : 7.5

比重 : 1.233

粘度 : 28.5

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」	1錠中 バルプロ酸ナトリウム (日局) 100mg	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」	1錠中 バルプロ酸ナトリウム (日局) 200mg	
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」	1mL 中 バルプロ酸ナトリウム (日局) 50mg	白糖、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、香料
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」	1g 中 バルプロ酸ナトリウム (日局) 400mg	ステアリン酸カルシウム、エチルセルロース、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、その他 2 成分

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

シロップ剤 1mL あたりの熱量は 2.40kcal である。

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 Na 錠 100mg 「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH*	6 ヶ月	PTP 包装/ アルミピロー	変化なし
25°C/75%RH		PTP 包装	
25°C/90%RH			
40°C/75%RH		3 ヶ月目に錠剤表面に油状物が浸出、6 ヶ月目で油状物の浸出顕著 ^{注)}	
40°C/90%RH		3 ヶ月目に錠剤表面に油状物が浸出、6 ヶ月目で油状物の浸出顕著 ^{注)}	
25°C/75%RH	24 時間	無包装	3 時間目に油状物の浸出確認 ^{注)} 、5 時間目以降に油状物の浸出増加 ^{注)}
1,000Lux (25°C)	60 万 Lux・hr	PTP 包装	変化なし
室温*	36 ヶ月	PTP 包装/ アルミピロー	変化なし

試験項目：性状、含量（*溶出試験も実施）

注) 性状変化前に含量変化は認められないが、性状変化後は含量測定不能であった。

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH*	6 ヶ月	PTP 包装/ アルミピロー	変化なし
25°C/75%RH		PTP 包装	
25°C/90%RH			
40°C/75%RH		3 ヶ月目に錠剤表面に油状物が浸出、6 ヶ月目で油状物の浸出顕著又は亀裂発生 ^{注)}	
40°C/90%RH		1 ヶ月目に錠剤表面に油状物が浸出、3 ヶ月目で油状物の浸出顕著又は亀裂発生、6 ヶ月目で亀裂顕著 ^{注)}	
25°C/75%RH	24 時間	無包装	5 時間目から錠剤表面に膨らみが発生、6 時間目以降は油状物の浸出確認 ^{注)}
1,000Lux (25°C)	60 万 Lux・hr	PTP 包装	変化なし
室温*	60 ヶ月	PTP 包装/ アルミピロー	変化なし

試験項目：性状、含量（*溶出試験も実施）

注) 性状変化前に含量変化は認められないが、性状変化後は含量測定不能であった。

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH	6 ヶ月	ガラス瓶 (褐色)	変化なし
1,000Lux (約 25°C)	60 万 Lux・hr		
室温	60 ヶ月		

試験項目：性状、pH、含量

IV. 製剤に関する項目

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40°C/75%RH	6 ヶ月	プラスチック製瓶	変化なし
25°C/60%RH*	30 日間	開封したガラス瓶	容器に数粒付着 (使用可)
40°C/75%RH*			10 日目に粘着化、付着凝集化 (使用不可)
室温	36 ヶ月	プラスチック製瓶	変化なし

試験項目：性状、含量、溶出性 (*性状のみ実施)

(「X.4.取扱い上の注意」参照)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 30mL にフェノバールエリキシル 0.4% 30mL 及び水 60mL を加えたものを 30±1°C で 7 日間保存したところ、外観、再分散性、味、におい及び含量に変化はなかった。

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

「XIII.2.その他の関連資料 バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 配合変化試験成績」参照

9. 溶出性

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」

(1) 公的溶出規格への適合性²⁾

日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠の医薬品各条に従い試験するとき、30 分の溶出率が 85% 以上であった。

(2) 本剤と標準製剤の溶出挙動²⁾

(「後発医薬品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」)

試験製剤：バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」

標準製剤：先発製剤 (バルプロ酸ナトリウム 100mg 含有錠)

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法 (パドル法)

試験条件：

試験液 pH 1.2 = 日局溶出試験第 1 液
 pH 4.0 = 薄めた McIlvaine 緩衝液
 pH 6.8 = 日局溶出試験第 2 液
 水 = 日局精製水

回転数 50rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムがないため、以下の 3 条件を適用して判定した。

標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合 (pH4.0、水)：試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲内にある。

標準製剤が 15~30 分に平均 85% 以上溶出する場合 (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が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲内にある。又は f_2 関数の値は 42 以上である。

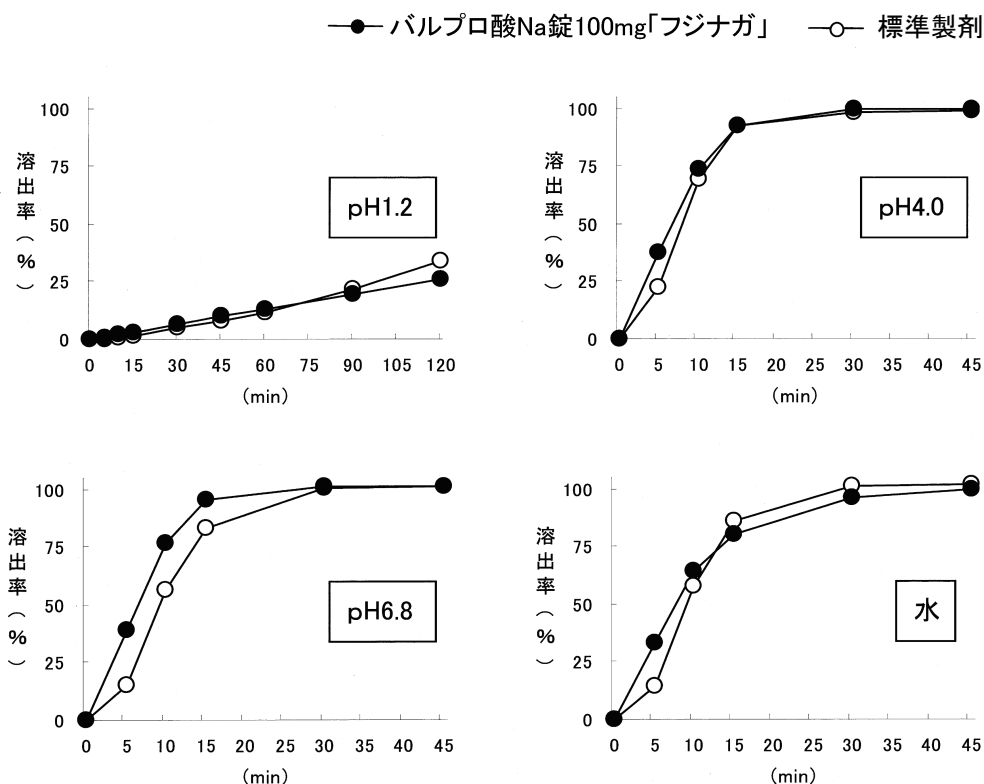
標準製剤の平均溶出率が 30 分以内に平均 85% に達しない場合で、規定時間での平均溶出率 50% 未満の場合 (pH1.2)：標準製剤が規定された試験時間 (2 時間) における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲内にある。又は f_2 関数の値が 53 以上である。

試験結果：pH4.0 及び水の 2 試験液性において、標準製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」は、いずれも 15 分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲内にあった。

pH6.8 において、標準製剤は 15~30 分に平均 85% 以上溶出した。バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」は、標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の 2 時点 (採取時間 10 分及び 15 分) において、60% 付近の時点で標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲外であったため、 f_2 関数により判定した。15 分、30 分及び 45 分にて f_2 関数で比較した結果、 f_2 関数の値は 57.8 となり 42 以上であった。

pH1.2 において、標準製剤の平均溶出率は規定された試験時間 (2 時間) で 50% 未満であった。バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」の、標準製剤の規定された試験時間における平均溶出率 (33.9%) の 1/2 の平均溶出率 (16.9%) を示す適当な時点は 75.2 分 (内挿法により) であり、計算上 75.2 分時点での平均溶出率が 14.5%、2 時間後の平均溶出率が 26.4% であり、2 時点とも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲内であった。

したがって、バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判定された。



(3)本剤と含量違い製剤の溶出挙動³⁾

(「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」)

試験製剤：バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」

標準製剤：バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」(含量違い製剤)

試験方法：日局一般試験法溶出試験第2法(パドル法)

試験条件：標準製剤の規格及び試験方法の溶出試験条件

試験液 水＝日局精製水

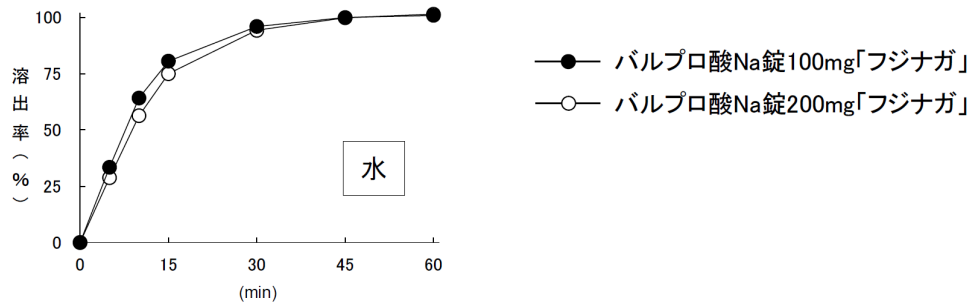
回転数 50 rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムはない。

平均溶出率 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%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±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

個々の溶出率 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、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。

試験結果：平均溶出率 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出した。標準製剤の平均溶出率約60%及び85%付近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±10%の範囲内であった。個々の溶出率 最終比較時点(30分)における試験製剤の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なかった。したがって、バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」とバルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」の溶出挙動が同等と判定し、生物学的に同等とみなすことができた。



バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

本剤は 2004 年 2 月 23 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.19 に掲載されている。

(1)公的溶出規格への適合性²⁾

日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠の医薬品各条に従い試験するとき、30 分の溶出率が 85%以上であった。

(2)本剤と標準製剤の溶出挙動²⁾

品質再評価時の溶出試験結果

(「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 医薬発第 634 号」)

試験製剤：バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

標準製剤：先発製剤 (バルプロ酸ナトリウム 200mg 含有錠)

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法 (パドル法)

試験条件：

試験液 pH1.2＝日局溶出試験第 1 液

pH 4.0＝酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH 6.8＝日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液

水＝日局精製水

回転数 50rpm

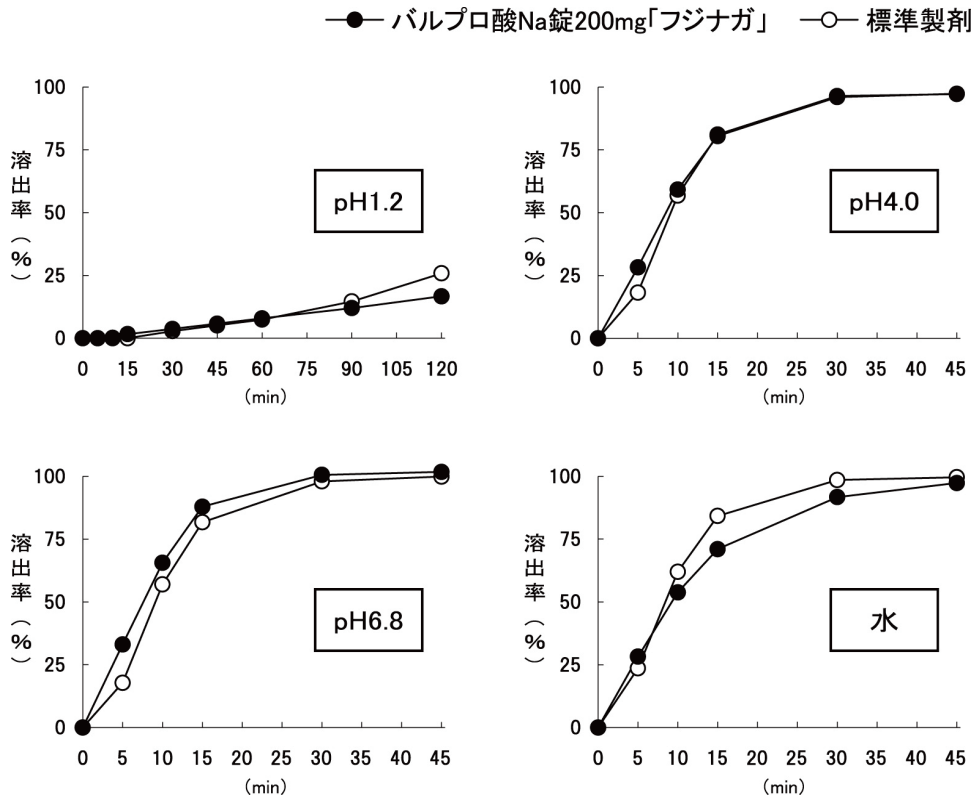
判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムがなく、標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 (pH4.0、pH6.8、水)：標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又は f 2 関数の値は 45 以上である。

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達しない場合で、規定時間での平均溶出率が 50%未満の場合 (pH1.2)：標準製剤が規定された試験時間 (2 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±8%の範囲にある。又は f 2 関数の値は 55 以上である。

試験結果：pH4.0、pH6.8 及び水の 3 試験液性において、標準製剤は 15～30 分に平均 85%以上溶出した。バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」は、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点 (採取時間 10 分及び 15 分)において、いずれも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

pH1.2 においては、標準製剤の平均溶出率は規定された試験時間 (2 時間)以内に 85%に達せず、2 時間後の平均溶出率が 50%未満であった。バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」の、標準製剤の規定時間における平均溶出率 (20.9%) の 1/2 の平均溶出率 (10.9%) を示す適当な時点は 71.9 分 (内挿法による) であり、計算上 71.9 分時点での平均溶出率が 9.5%、2 時間後の平均溶出率が 16.1%であり、2 時点とも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

したがって、バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」の溶出挙動は標準製剤と同等であると判定された。



バルプロ酸 Na シロップ 5%「フジナガ」

該当しない

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」

本剤は 2003 年 6 月 24 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.16 に掲載されている。

(1)公的溶出規格への適合性²⁾

局外規第三部バルプロ酸ナトリウム徐放顆粒に従い試験するとき、3 時間の溶出率が 15～45%、6 時間の溶出率が 35～60%、24 時間の溶出率が 75%以上であった。

(2)本剤と標準製剤の溶出挙動²⁾

品質再評価時の溶出試験結果

(「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 医薬発第 634 号」)

試験製剤：バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」

標準製剤：先発製剤 (バルプロ酸ナトリウム 40%含有徐放顆粒)

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法 (パドル法)

試験条件：

試験液 pH1.2＝日局溶出試験第 1 液

pH 4.0＝酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH 6.8＝日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液

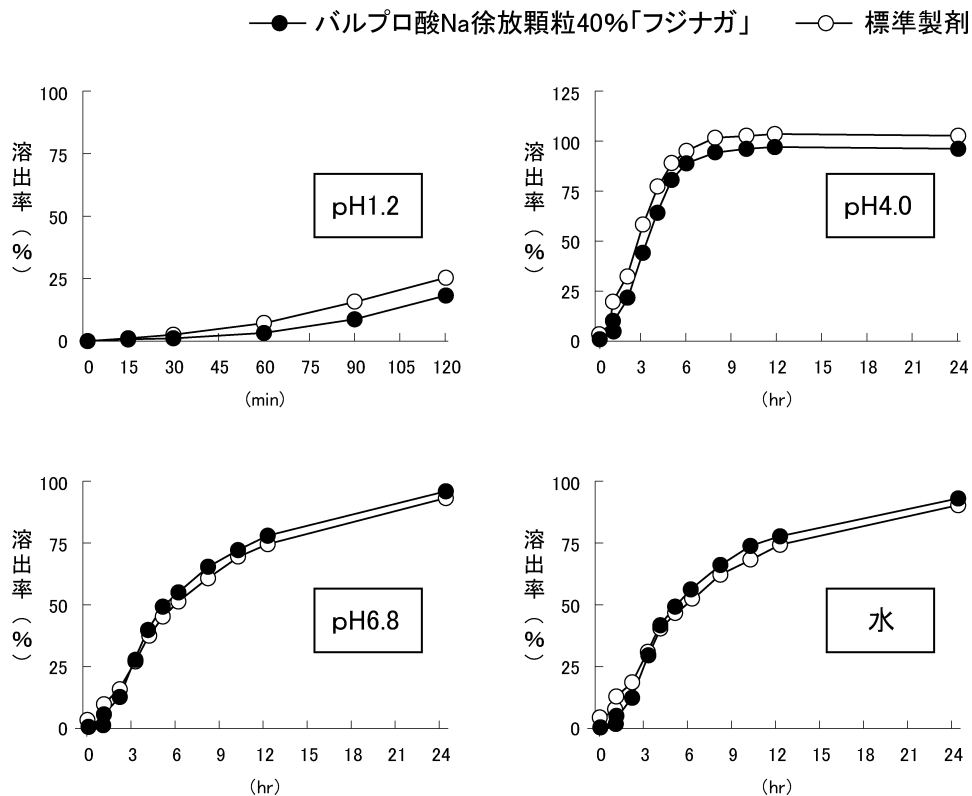
水＝日局精製水

回転数 50rpm

判定基準：標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の適当な 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。ただし、標準製剤が規定された時間内に平均溶

出率が 80%に達しない場合 (pH1.2) には、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 (2 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 \pm 8%の範囲にある。

試験結果：試験製剤は、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の適当な 3 時点において、標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあり、pH1.2 においては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 2 時間において、標準製剤の平均溶出率 \pm 8%の範囲にあり、溶出挙動は同等と判定された。



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 Na 錠 100mg 「フジナガ」〉

(PTP) 100 錠 (10 錠 \times 10)

〈バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」〉

(PTP) 100 錠 (10 錠 \times 10)
1,000 錠 (10 錠 \times 100)

〈バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」〉

(瓶) 100mL
500mL

〈バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」〉

(プラスチック製瓶) 100g
500g

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」、バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」

PTP：ポリ塩化ビニル複合、アルミニウム箔

バルプロ酸 Na シロップ 5%「フジナガ」

100mL 瓶：ガラス（褐色）、ポリプロピレンキャップ、ポリエチレンパッキン

500mL 瓶：ガラス（褐色）、ポリエチレン中栓付ポリプロピレンキャップ

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」

ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

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 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

〈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〉

〔錠 100mg、錠 200mg〕

通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200mg 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。

〔シロップ 5%〕

通常 1 日量 8～24mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200mg）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〉

〔錠 100mg、錠 200mg〕

通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～800mg 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 1,000mg を超えないこと。

〔シロップ 5%〕

通常 1 日量 8～16mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400～800mg）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 20mL（バルプロ酸ナトリウムとして 1,000mg）を超えないこと。

〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」〕

〈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、バルプロ酸ナトリウムとして 400～1200mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

通常、バルプロ酸ナトリウムとして 400～800mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 1000mg を超えないこと。

(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^{4,5)}。

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

該当資料なし

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) 国内臨床試験（錠剤、シロップによる）

先発医薬品の国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は以下のとおりである^{6,7)}。

てんかん型	単独使用例 有効率（有効例／症例数）	他剤併用例 有効率（有効例／症例数）
全般てんかん	87.7%（128/146）	69.1%（414/599）
部分てんかん	75.7%（28/37）	65.4%（134/205）
その他 ^{注)}	80.4%（37/46）	70.5%（189/268）

注) 混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

2) 国内臨床試験（徐放性顆粒剤による）

小児を含むてんかん患者を対象にバルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤を投与した一般臨床試験の結果は以下のとおりであった。全般改善度は、発作改善度、行動並びに精神症状改善度及びEEG（脳波）改善度を総合的に判断した。

- ・小児てんかん患者16例を対象に、バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤0.75～3g（バルプロ酸ナトリウム300～1,200mg）を1日1回4～48週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が15/16例（93.8%）であった。副作用は認められなかった⁸⁾。
- ・小児てんかん患者20例を対象に、バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤0.75～2g（バルプロ酸ナトリウム300～800mg）を1日1回4～34週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が17/20例（85.0%）であった。副作用は認められなかった⁹⁾。
- ・てんかん患者21例を対象に、バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤1～4g（バルプロ酸ナトリウム400～1,600mg）を1日1回4～36週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が9/21例（42.8%）であった。副作用は5/21例（23.8%）に認められ、胃腸症状2例（9.5%）、軟便・下痢/脱毛1例（4.8%）、AL-P上昇1例（4.8%）、蛋白尿1例（4.8%）であった¹⁰⁾。
- ・てんかん患者19例を対象に、バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤1～6g（バルプロ酸ナトリウム400～2,400mg）を1日1回2日間～13週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が15/18例（83.3%）であった。副作用は2/18例（11.1%）に認められ、血中アンモニア値上昇1例（5.6%）、胃部不快感1例（5.6%）であった¹¹⁾。

〈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⁴⁾。

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⁵⁾。

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

特になし

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¹²⁾。

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^{13,14)}。

(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）、ペンテトラゼール痙攣（マウス、ウサギ）、ベメグライド痙攣（マウス）を抑制する^{15,16,17)}。

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^{18,19,20)}。

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、デキサメタゾ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

有効血中濃度¹⁾

1) 各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療

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

2) 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されているが、各種の報告があり、その下限は 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示唆する報告や上限は 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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。

3) 片頭痛発作の発症抑制

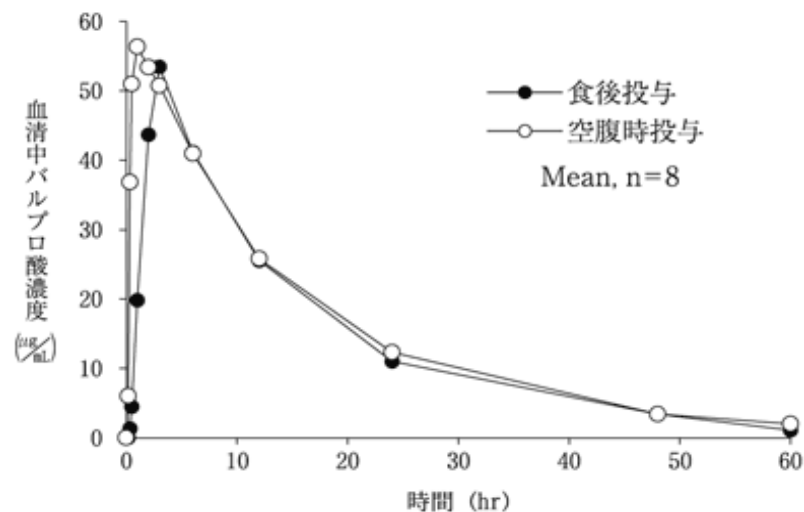
有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングは必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度モニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

単回投与²³⁾

健康成人 8 例にバルプロ酸ナトリウム錠 600mg (200mg を 1 回 3 錠) を空腹時単回経口投与したときの血清中バルプロ酸濃度の推移は以下のとおりである。

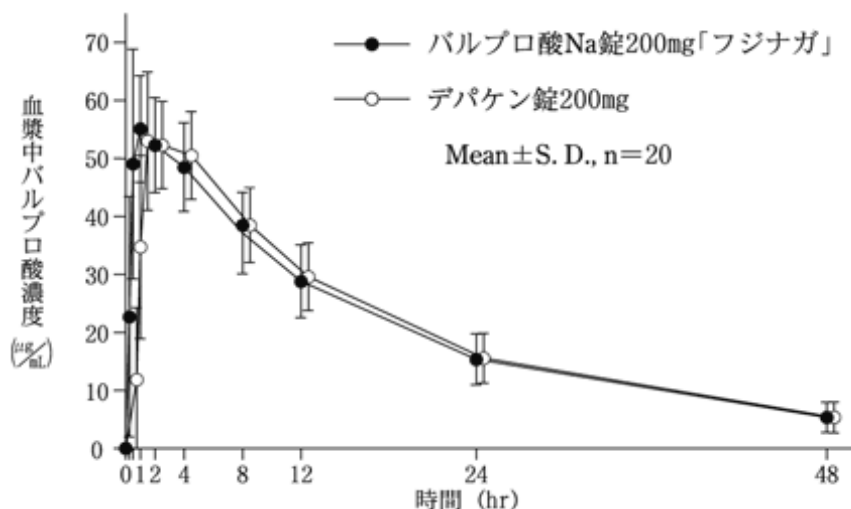


生物学的同等性試験²⁴⁾

バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」とデパケン錠 200mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 3 錠（バルプロ酸ナトリウムとして 600mg）健康成人男性 20 例に空腹時単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータについて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0-48hr) (hr・μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」	1007.4±212.2	59.7±10.8	1.0±0.8	13.8±2.4
デパケン錠 200mg	1021.3±196.0	55.8±8.0	1.4±0.8	13.8±2.8

(Mean±S.D., n=20)



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) バルプロ酸 Na シロップ 5%「フジナガ」

単回投与²⁵⁾

バルプロ酸 Na シロップ 5%「フジナガ」 12mL（バルプロ酸ナトリウムとして 600mg）を健康成人男性 5 例に空腹時単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータは下記のとおりである。

AUC _(0-24hr) (hr・μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
680.5±46.3	55.6±3.7	0.7±0.3	10.7±2.0

(Mean±S.D., n=5)

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) バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

単回投与²⁶⁾

健康成人 12 例にバルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤 3g (バルプロ酸ナトリウム 1,200mg) をクロスオーバー法により絶食時及び食後に単回経口投与した場合の AUC_{0-80} 、 C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ以下のとおりであった。

バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

	AUC_{0-80} (hr・ $\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)
絶食時投与	2141.8±299.4	56.9±5.5	10.2±2.1
食後投与	2069.4±349.9	71.0±7.6	7.5±2.5

(Mean±S.D., n=12)

反復投与²⁶⁾

健康成人 12 例にバルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤 3g (バルプロ酸ナトリウム 1,200mg) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを用い、バルプロ酸ナトリウムとして 1,000mg を 1 日 1 回、6 日間反復経口投与した場合をシミュレーションした。その結果、絶食時及び食後投与とも 1 日 1 回投与で有効血中濃度を維持し、投与開始後 6~7 日間で定常状態に達すると判断された。

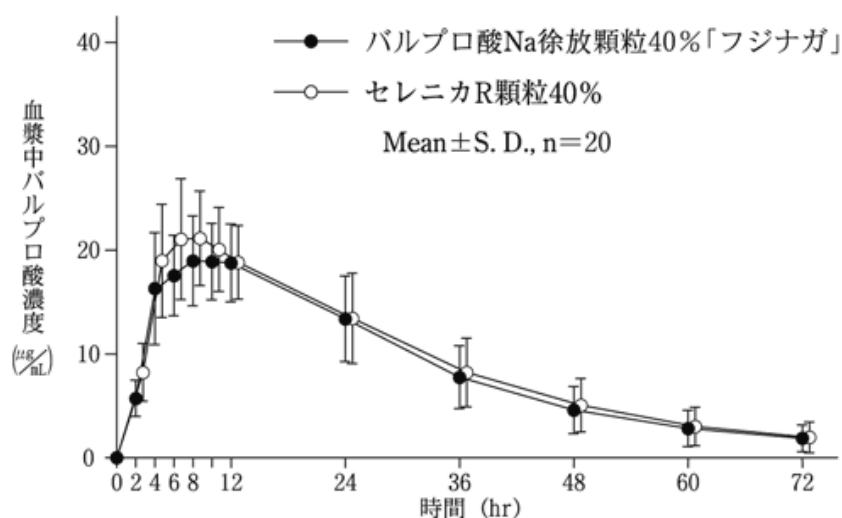
生物学的同等性試験

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」とセレニカ R 顆粒 40%を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g (バルプロ酸ナトリウムとして 400mg) 健康成人男性 34 例 (絶食時投与：20 例、食後投与：14 例) に絶食時及び食後に単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータについて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された²⁷⁾。

絶食時投与

	$AUC_{(0-72\text{hr})}$ (hr・ $\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」	640.1±166.7	20.7±4.3	9.5±2.7	16.7±3.5
セレニカ R 顆粒 40%	679.2±185.9	22.5±5.7	9.2±5.5	16.2±3.4

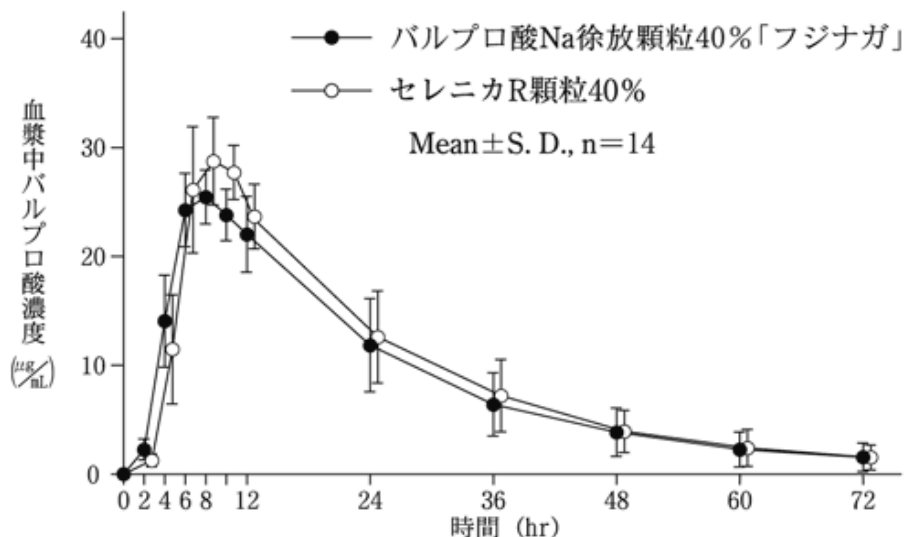
(Mean±S.D., n=20)



食後投与

	AUC _(0-72hr) (hr・μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸Na徐放顆粒 40%「フジナガ」	635.5±170.2	26.4±3.2	8.1±2.1	16.2±4.1
セレニカR顆粒40%	679.3±159.1	30.2±2.6	8.1±1.5	15.7±3.0

(Mean±S.D., n=14)



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。

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」の反復投与における血中濃度について1-コンパートメントモデルを用いてシミュレーションした結果、絶食時（バルプロ酸ナトリウムとして1,000mg 投与）及び食後投与（バルプロ酸ナトリウムとして1,200mg 投与）とも1日1回投与で有効血中濃度を維持することが確認できた。

(3)中毒域

200μg/mL 以上と推定されるが個人差もある¹⁾。

(4)食事・併用薬の影響

食事の影響

健康成人 8 例にバルプロ酸ナトリウム錠 600mg（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、空腹時投与と比べて食後投与では吸収速度定数及び C_{max} の有意な低下、T_{max} の有意な延長が認められた²³⁾。

	AUC _{0-∞} (hr・μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	CL ^{注)} (L/hr)	Vd (L)
空腹時投与	964±236	59.4±6.7	0.92±0.57	9.54±2.07	0.73	9.67±1.17
食後投与	868±159	50.6±4.2	3.46±0.66	7.92±1.78	0.83	9.09±0.42

注) Vd、Kel より算出

(Mean±S.D., n=8)

「VII.1.(2)3) バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」」参照

併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

1) バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

Kel (健康成人男性にバルプロ酸ナトリウムとして 600mg 空腹時単回投与、Mean±S.D.、n=20)
 $0.052 \pm 0.009 \text{hr}^{-1}$ ²⁴⁾

2) バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

Kel (健康成人男性にバルプロ酸ナトリウムとして 600mg 空腹時単回投与、Mean±S.D.、n=5)
 $0.066 \pm 0.011 \text{hr}^{-1}$ ²⁵⁾

3) バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

Kel (バルプロ酸ナトリウムとして 400mg 単回投与、Mean±S.D.)

絶食時投与 (n=20) : $0.044 \pm 0.008 \text{hr}^{-1}$ ²⁷⁾

食後投与 (n=14) : $0.046 \pm 0.009 \text{hr}^{-1}$ ²⁷⁾

(4)クリアランス

<外国人データ>

全身クリアランス (吸収率を 100%と仮定) ²⁸⁾

6~8mL/hr/kg (健康成人: 16~60 歳)

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

(高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある ²⁹⁾。)

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 ^{28,30)}。

(5)分布容積

<外国人データ>

0.1~0.4 L/kg (ほぼ細胞外液に相当) ³¹⁾

(6)その他

該当しない

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

<外国人データ>

胃から下部の消化管¹⁾

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³¹⁾。

5. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

<外国人データ>

手術前の脳腫瘍患者 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³²⁾。

(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 (600~1,200mg/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³³⁾。

(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 (1,000~1,400mg/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³⁴⁾。

(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³⁵⁾。

(5)その他の組織への移行性

<動物データ>

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³⁶⁾。

(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 μ g/mL 以上では結合が飽和するとの報告がある^{31,37)}。

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^{30,38)}。

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

平衡透析法による

(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³¹⁾。

(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³⁹⁾。

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^{40,41)} (*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

<動物データ>

マウスにおいて 2-en 体、4-en 体はバルプロ酸より弱い薬理活性を有する⁴²⁾。

7. 排泄

[バルプロ酸ナトリウム錠]

健康成人 6 例を対象に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⁾。

[バルプロ酸ナトリウム徐放顆粒]

健康成人 6 例にバルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤 3g (バルプロ酸ナトリウム 1,200mg) を単回経口投与した場合、尿中には主に 3-keto 体が排泄され、投与後 56 時間までの排泄率は 34.05 ± 2.57 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) % であった。また、尿中の総排泄率は投与後 56 時間までで $61.20 \pm 5.59\%$ であった⁴⁴⁾。

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⁴⁵⁾。

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

腹膜透析

<参考>

持続的腹膜透析法 (CAPD) 施行中患児において、総血中濃度及び遊離型血中濃度はほとんど変動しなかった⁴⁶⁾。

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

該当しない

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」参照

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」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

〔バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

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 ヶ月以内に多い）があらわれることがあるので、投与初期 6 ヶ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。 [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。

〈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 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。

〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕

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 ヶ月以内に多い）があらわれることがあるので、投与初期 6 ヶ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。〔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ん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。〔9.1.5、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

〔バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

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

〈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〉

9.1.4 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 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕

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。

〈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〉

9.1.5 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、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）等があらわれるとの報告がある。

9.5.6 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数 (IQ) [平均値 (95%信頼区間)] を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ [98 (95-102)] は、ラモトリギン [108 (105-111)]、フェニトイン [109 (105-113)]、カルバマゼピン [106 (103-109)] を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ と比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が 1,000mg/日（本研究における中央値）未満の場合は [104 (99-109)]、1,000mg/日を超える場合は [94 (90-99)] であった⁴⁷⁾。

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)]⁴⁸⁾。

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⁴⁹⁾。 [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

〔バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

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。〔8.5 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。

〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕

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・ベタミブロン (カルベニン) メロペネム水和物 (メロペン) イミペネム水和物・シラスタチン (チエナム) レレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチン (レカルブリオ) ピアペネム (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 (オラベネム) 〔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 ³⁹⁾ 。
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 ³⁹⁾ 。
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 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕 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。 〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕 バルプロ酸による高アンモニア血症のリスクが増加するとの報告がある。	機序は不明である。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ロラゼパム	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	
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

〔バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

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 ヶ月で回復している。

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。

〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」〕

11.1 重大な副作用

11.1.1 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等（いずれも頻度不明）

肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがある。〔8.1、9.3.2 参照〕

11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害（頻度不明）

〔8.2、9.1.3、10.2 参照〕

11.1.3 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少（いずれも頻度不明）

〔8.3 参照〕

11.1.4 急性膵炎（頻度不明）

激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 間質性腎炎、ファンコニー症候群（いずれも頻度不明）

〔8.3 参照〕

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満^{注1)}）

11.1.7 過敏症症候群（頻度不明）

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

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

認知症様症状として健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等があらわれることがある。パーキンソン様症状として静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等があらわれることがある。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している^{50,51)}。

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.10 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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

11.1.11 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

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

注 1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)その他の副作用

〔バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

11.2 その他の副作用				
	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、不穏、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
肝臓				AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇
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

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。

〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
皮膚		脱毛	
精神神経系	めまい、傾眠	頭痛、不眠、振戦	失調、不穏、視覚異常、感覚変化、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感	口内炎、食欲不振、腹痛、下痢	便秘、食欲亢進
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇		
血液	貧血、白血球減少	低フィブリノーゲン血症、好酸球増多	血小板凝集能低下
過敏症	発疹		
泌尿器	夜尿・頻尿		血尿、尿失禁
生殖器			月経異常（月経不順、無月経）、多嚢胞性卵巣、精子数減少 ^{注2)} 、精子運動性低下 ^{注2)}
その他	高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	鼻血、口渇、歯肉肥厚、発熱、カルニチン減少

注 1) 発現頻度は使用成績調査を含む。
 注 2) 本剤の投与中止後に、改善されたとの報告がある。

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

〔バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

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。

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。ナロキシソンの投与が有効であったとする報告がある。

〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕

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。ナロキシ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

〔バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈錠〉

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

〈錠〉

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 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は徐放性製剤であり、製剤の吸湿により溶出が加速されることがあるので、吸湿しないように保存させること。〔20.参照〕

14.1.2 本剤は徐放性製剤であり、製剤をかみ砕くことにより溶出が加速されることがあるので、薬剤をかみ砕かないで服用させること。

14.1.3 本剤投与後に白色の粒子又は残渣が糞便中に排泄されるが、これは賦形剤の一部である。

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]）⁵²⁾。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⁵³⁾。

(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」参照

(2)安全性薬理試験

催眠増強作用、鎮痛作用、自発運動量減少、条件回避反応抑制等がみられ、中枢神経抑制作用を示す¹⁷⁾。
循環器系、平滑筋にほとんど作用を示さず、極めて大量を投与すると、非特異的な血管拡張にもとづく緩徐な血圧下降作用や平滑筋収縮作用物質との非特異的な弱い拮抗がみられる¹⁷⁾。
全般的には抗痙攣作用を含む中枢作用以外は、極めて作用の弱い薬物と考えられる¹⁷⁾。

(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

LD₅₀ 値 (バルプロ酸ナトリウムとして)⁵⁴⁾

動物	静脈内		腹腔内		経口		皮下	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ウサギ	—	—	—	—	1,650	1,468	—	—
マウス (dd系)	766	801	838	876	1,197	1,197	1,000	958
ラット (Wistar系)	946	981	1,045	1,236	1,494	1,822	1,029	1,179

(mg/kg)

(2)反復投与毒性試験⁵⁴⁾

Sprague-Dawley系ラットを下記の投与群に分け、バルプロ酸ナトリウムを経口投与した。亜急性及び慢性毒性を一連の試験とし、90日までを亜急性毒性試験、180日までを慢性毒性試験とした。

検査時は、30日、90日、180日目の各投与後及び試験期間中50%致死率に達した群は、その時点とした。

亜急性毒性試験の投与量

100、230、540、1,250mg/kg/day

慢性毒性試験の投与量

100、230、540mg/kg/day

1) 一般症状

540mg/kg以上の投与群に、体重の増加抑制と試験開始後1ヵ月間、摂餌、摂水量の低下を認め、症状としては投与直後の失調歩行と、それに引続く鎮静状態を認めた。

1,250mg/kg投与群においては、24日までに雄2/10、雌5/10の衰弱死を認めた。

230mg/kg以下の投与群には全く異常を認めなかった。

2) 血液学的検査

1,250mg/kg投与群の24日目の検査では、白血球の減少、リンパ球比の減少と好中球比の上昇及び血小板の減少を認めた。

540mg/kg以下の投与群にも同様の傾向が軽度に認められたが、180日目の検査ではほとんど異常を認めなかった。

3) 血液生化学的検査

1,250mg/kg 投与群の 24 日目の検査では、血清蛋白、血糖及び血清 Na⁺の低下を、また雌に尿素窒素及び残余窒素の上昇例をわずかに認めた。

4) 病理学的検査

1,250mg/kg 投与群の 24 日目及び 540mg/kg の 180 日目の検査で、睾丸萎縮、軟化が少数例に認められた。

5) 臓器重量

肝臓及び腎臓の重量上昇、胸腺及び睾丸の重量低下の傾向を軽度に認めた。

6) 組織学的検査

リンパ系組織及び細網内皮系組織に対する影響、即ち脾臓の濾胞萎縮、脾臓と胸腺の細網細胞の増生と腫大を認め、180 日目の検査では、さらに腎臓の軽度の浮腫、睾丸の精細胞形成不全等の所見を散見した。

(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

ラット (Wistar 系) において、バルプロ酸ナトリウム 400mg/kg 以上、マウス (ICR-JCL) では 200mg/kg 以上の投与量で口蓋裂等の催奇形性を認める⁵⁴⁾。

アカゲザルにおいては、バルプロ酸ナトリウム高投与量 (400mg/kg) 群に流産が認められるが、催奇形性は認められなかった⁵⁵⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ラット (Wistar 系) に、バルプロ酸ナトリウム 600~1,200mg を連続 46 日間経口投与したが身体依存性は認められなかった⁵⁶⁾。

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：該当しない

2. 有効期間

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : 3 年（安定性試験結果に基づく）

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : 5 年（安定性試験結果に基づく）

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : 5 年（安定性試験結果に基づく）

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 : 3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

[バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」・錠 200mg 「フジナガ」・シロップ 5% 「フジナガ」]

20. 取扱い上の注意

〈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 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」]

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿することがあるので、開封後は湿気を避けて保存すること。 [14.1.1 参照]

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：「XIII.2.その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：デパケン、デパケン R、セレニカ R

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

不明

X. 管理的事項に関する項目

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 Na 錠 100mg「フジナガ」

	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 エピレナート錠 100mg	2010年7月15日	22200AMX00506	2010年11月19日	2011年1月17日
販売名変更 バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」	2015年2月2日 (販売名変更による)	22700AMX00109	2015年6月19日	2015年6月19日

バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」

	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 エピレナート錠	1979年5月31日	(54AM)0725	1981年8月	1981年9月1日
旧販売名 エピレナート錠 200mg	2006年1月30日	21800AMX10141	2006年6月9日	2006年6月9日
販売名変更 バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」	2015年2月2日 (販売名変更による)	22700AMX00108	2015年6月19日	2015年6月19日

バルプロ酸 Na シロップ 5%「フジナガ」

	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 エピレナートシロップ	1979年5月31日	(54AM)0724	1981年8月	1981年9月1日
旧販売名 エピレナートシロップ 5%	2006年1月30日	21800AMX10058	2006年6月9日	2006年6月9日
販売名変更 バルプロ酸 Na シロップ 5%「フジナガ」	2015年2月2日 (販売名変更による)	22700AMX00110	2015年6月19日	2015年6月19日

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」

	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 エピレナート徐放顆粒 40%	2001年2月6日	21300AMZ00064	2001年7月6日	2001年10月2日
販売名変更 バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」	2015年2月2日 (販売名変更による)	22700AMX00111	2015年6月19日	2015年6月19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

効能又は効果追加承認年月日：2002年9月20日

内容：「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」を追加

効能又は効果追加承認年月日：2011年12月22日

内容：「片頭痛発作の発症抑制」を追加

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 Na 錠 100mg 「フジナガ」

該当しない

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」・シロップ 5% 「フジナガ」

再評価結果公表年月日：1989年12月20日

内容：効能又は効果の一部変更

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

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	HOT（13桁）番号	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)	レセプト電算 処理システム用 コード
バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」	1203011010103 (PTP 100錠)	1139004F1118	1139004F1118	622030102
バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」	1006544010205 (PTP 100錠) 1006544010206 (PTP 1,000錠)	1139004F2190	1139004F2190	620065401
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」	1006636010302 (瓶 100mL) 1006636010202 (瓶 500mL)	1139004Q1127 (1139004Q1011)	1139004Q1127	620066301
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」	1139075010103 (プラスチック製瓶 100g) 1139075010202 (プラスチック製瓶 500g)	1139004D1087	1139004D1087	621390701

*：統一名収載品（一般名収載品）のため、（）内に統一名コードを併記。

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬剤師研修センター編：第十八改正 日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2021 2021:548-549, じほう
- 2) 藤永製薬社内資料：溶出に関する資料
- 3) 藤永製薬社内資料：生物学的同等性に関する資料（バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」）
- 4) Bowden CL, et al. : JAMA 1994;271(12):918-924 (PMID : 8120960)
- 5) Pope HG Jr, et al. : Arch Gen Psychiatry 1991;48(1):62-68 (PMID : 1984763)
- 6) 青木恭規ほか：脳と神経 1969;21(11):1297-1300 (PMID : 4982086)
- 7) 鈴木昌樹ほか：医学のあゆみ 1972;82(7):470-488
- 8) 有泉基水ほか：小児科臨床 1990;43(12):2977-2987
- 9) 小松幹夫ほか：小児科臨床 1991;44(2):417-429
- 10) 山内俊雄ほか：臨床と研究 1991;68(6):1873-1878
- 11) 久郷敏明ほか：臨床と研究 1991;68(3):892-896
- 12) Kukino K and Deguchi T : Chem Pharm Bull (Tokyo) 1977;25(9):2257-2262 (PMID : 338171)
- 13) Emrich HM, et al. : Arch Psychiatr Nervenkr (1970) 1980;229(1):1-16 (PMID : 6778456)
- 14) Cutrer FM, et al. : Br J Pharmacol 1995;116(8):3199-3204 (PMID : 8719796)
- 15) 君島健次郎ほか：米子医学雑誌 1969;20(4):317-325
- 16) 石飛達男ほか：福岡医誌 1969;60(11):806-809
- 17) 周藤勝一、西垣倬夫：応用薬理 1970;4(6):937-949
- 18) Patry G and Naquet R : Can J Physiol Pharmacol 1971;49(6):568-572 (PMID : 4996709)
- 19) Simler S, et al. : Biochem Pharmacol 1973;22(14):1701-1708 (PMID : 4351900)
- 20) Anlezark G, et al. : Biochem Pharmacol 1976;25(4):413-417 (PMID : 779794)
- 21) Levie V and Naquet R : Epilepsia 1977;18(2):229-234 (PMID : 326547)
- 22) Cao BJ and Peng NA : Eur J Pharmacol 1993;237(2-3):177-181 (PMID : 8103460)
- 23) 武田明夫ほか：てんかん研究 1988;6(2):196-203
- 24) 藤永製薬社内資料：生物学的同等性に関する資料（バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」）
- 25) 藤永製薬社内資料：体内動態に関する資料（バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」）
- 26) 細谷健一ほか：薬剤学 1994;54(1):55-60
- 27) 藤永製薬社内資料：生物学的同等性に関する資料（バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」）
- 28) Levy RH and Shen DD : Antiepileptic Drugs 4th ed 1995:605-619, Raven Press Ltd
- 29) Perucca E, et al. : Br J Clin Pharmacol 1984;17(6):665-669 (PMID : 6430313)
- 30) 緒方宏泰編 増原慶壮、松本宜明：臨床薬物動態学—薬物治療の適正化のために— 2000:125-128, 丸善
- 31) Zaccara G, et al. : Clin Pharmacokinet 1988;15(6):367-389 (PMID : 3149565)
- 32) Vajda FJ, et al. : Neurology 1981;31(4):486-487 (PMID : 6783980)
- 33) Ishizaki T, et al. : Pediatr Pharmacol (New York) 1981;1(4):291-303 (PMID : 6810293)
- 34) 前田共秀ほか：九州薬学会会報 1986;(40):27-30
- 35) 武田明夫ほか：脳と発達 1976;8(5):401-408
- 36) 久木野和暁、松本勇：久留米医学会雑誌 1971;34(4):369-378
- 37) Gómez BMJ, et al. : J Clin Pharm Ther 1993;18(3):191-197 (PMID : 8345004)
- 38) Scheyer RD and Mattson RH : Antiepileptic Drugs 4th ed 1995:621-631, Raven Press Ltd

- 39) Riva R, et al. : Clin Pharmacokinet 1996;31(6):470-493 (PMID : 8968658)
- 40) Anari MR, et al. : J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2000;742(2):217-227 (PMID : 10901126)
- 41) Jin C, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1993;264(1):475-479 (PMID : 8423545)
- 42) Löscher W and Nau H : Neuropharmacology 1985;24(5):427-435 (PMID : 3927183)
- 43) 龍原徹ほか : 臨床薬理 1988;19(4):749-757
- 44) 室秀輝ほか : TDM 研究 1991;8(1):35-44
- 45) Gugler R, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1977;12(2):125-132 (PMID : 336377)
- 46) 星順ほか : 小児科臨床 1986;39(4):987-990
- 47) Meador KJ, et al. : Lancet Neurol 2013;12(3):244-252 (PMID : 23352199)
- 48) Christensen J, et al. : JAMA 2013;309(16):1696-1703 (PMID : 23613074)
- 49) Delgado-Escueta AV and Janz D : Neurology 1992;42(4 Suppl 5):149-160 (PMID : 1574171)
- 50) Papazian O, et al. : Ann Neurol 1995;38(4):687-691 (PMID : 7574471)
- 51) Armon C, et al. : Neurology 1996;47(3):626-635 (PMID : 8797455)
- 52) 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
(2024/10/16 アクセス)
- 53) Christensen J, et al. : JAMA Netw Open 2024;7(6):e2414709 (PMID : 38833248)
- 54) 宮川晃ほか : Clin Rep* 1971;5(1):41-65
- 55) 江崎孝三郎ほか : 実中研・前臨床研究報 1975;1(2):157-164
- 56) 織間博光 : 応用薬理 1970;4(6):951-959

(* 1975 年より「基礎と臨床」に誌名変更)

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店
The Merck Index 14th ed. 2006:p1704, Merck&Co., Inc.
医療用医薬品品質情報集 No.16 2004, 日本公定書協会
医療用医薬品品質情報集 No.19 2004, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、フランス、ドイツ、インド、インドネシア、イタリア、メキシコ、オランダ、ロシア、南アフリカ、スペイン、スイス、トルコ、英国、米国で販売されている。

(Martindale 40th ed. 2020)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release, AbbVie Inc., 2024年3月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Mania</p> <p>Depakote (divalproex sodium) is a valproate and is indicated for the treatment of the manic episodes associated with bipolar disorder. A manic episode is a distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive, or irritable mood. Typical symptoms of mania include pressure of speech, motor hyperactivity, reduced need for sleep, flight of ideas, grandiosity, poor judgment, aggressiveness, and possible hostility.</p> <p>The efficacy of Depakote was established in 3-week trials with patients meeting DSM-III-R criteria for bipolar disorder who were hospitalized for acute mania [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of Depakote for long-term use in mania, i.e., more than 3 weeks, has not been demonstrated in controlled clinical trials. Therefore, healthcare providers who elect to use Depakote for extended periods should continually reevaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.</p> <p>1.2 Epilepsy</p> <p>Depakote is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of patients with complex partial seizures that occur either in isolation or in association with other types of seizures. Depakote is also indicated for use as sole and adjunctive therapy in the treatment of simple and complex absence seizures, and adjunctively in patients with multiple seizure types that include absence seizures.</p> <p>Simple absence is defined as very brief clouding of the sensorium or loss of consciousness accompanied by certain generalized epileptic discharges without other detectable clinical signs. Complex absence is the term used when other signs are also present.</p> <p>1.3 Migraine</p> <p>Depakote is indicated for prophylaxis of migraine headaches. There is no evidence that Depakote is useful in the acute treatment of migraine headaches.</p> <p>1.4 Important Limitations</p> <p>Because of the risk to the fetus of decreased IQ, neurodevelopmental disorders, neural tube defects, and other major congenital malformations, which may</p>

occur very early in pregnancy, valproate should not be used to treat women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4), Use in Specific Populations (8.1), and Patient Counseling Information (17)*].

For prophylaxis of migraine headaches, Depakote is contraindicated in women who are pregnant and in women of childbearing potential who are not using effective contraception [see *Contraindications (4)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Depakote tablets are intended for oral administration. Depakote tablets should be swallowed whole and should not be crushed or chewed.

Patients should be informed to take Depakote every day as prescribed. If a dose is missed it should be taken as soon as possible, unless it is almost time for the next dose. If a dose is skipped, the patient should not double the next dose.

2.1 Mania

Depakote tablets are administered orally. The recommended initial dose is 750 mg daily in divided doses. The dose should be increased as rapidly as possible to achieve the lowest therapeutic dose which produces the desired clinical effect or the desired range of plasma concentrations. In placebo-controlled clinical trials of acute mania, patients were dosed to a clinical response with a trough plasma concentration between 50 and 125 mcg/mL. Maximum concentrations were generally achieved within 14 days. The maximum recommended dosage is 60 mg/kg/day.

There is no body of evidence available from controlled trials to guide a clinician in the longer term management of a patient who improves during Depakote treatment of an acute manic episode. While it is generally agreed that pharmacological treatment beyond an acute response in mania is desirable, both for maintenance of the initial response and for prevention of new manic episodes, there are no data to support the benefits of Depakote in such longer-term treatment. Although there are no efficacy data that specifically address longer-term antimanic treatment with Depakote, the safety of Depakote in long-term use is supported by data from record reviews involving approximately 360 patients treated with Depakote for greater than 3 months.

2.2 Epilepsy

Depakote tablets are administered orally. Depakote is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in complex partial seizures in adults and pediatric patients down to the age of 10 years, and in simple and complex absence seizures. As the Depakote dosage is titrated upward, concentrations of clonazepam, diazepam, ethosuximide, lamotrigine, tolbutamide, phenobarbital, carbamazepine, and/or phenytoin may be affected [see *Drug Interactions (7.2)*].

Complex Partial Seizures

For adults and children 10 years of age or older.

Monotherapy (Initial Therapy)

Depakote has not been systematically studied as initial therapy. Patients should initiate therapy at 10 to 15 mg/kg/day. The dosage should be increased by 5 to 10 mg/kg/week to achieve optimal clinical response. Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 60 mg/kg/day. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels should be measured to determine whether or not they are in the usually accepted therapeutic range (50 to 100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made.

The probability of thrombocytopenia increases significantly at total trough valproate plasma concentrations above 110 mcg/mL in females and 135 mcg/mL in males. The benefit of improved seizure control with higher doses should be weighed against the possibility of a greater incidence of adverse reactions.

Conversion to Monotherapy

Patients should initiate therapy at 10 to 15 mg/kg/day. The dosage should be increased by 5 to 10 mg/kg/week to achieve optimal clinical response. Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 60 mg/kg/day. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels should be measured to determine whether or not they are in the usually accepted therapeutic range (50- 100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made. Concomitant antiepilepsy drug (AED) dosage can ordinarily be reduced by approximately 25% every 2 weeks. This reduction may be started at initiation of Depakote therapy, or delayed by 1 to 2 weeks if there is a concern that seizures are likely to occur with a reduction. The speed and duration of withdrawal of the concomitant AED can be highly variable, and patients should be monitored closely during this period for increased seizure frequency.

Adjunctive Therapy

Depakote may be added to the patient's regimen at a dosage of 10 to 15 mg/kg/day. The dosage may be increased by 5 to 10 mg/kg/week to achieve optimal clinical response. Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 60 mg/kg/day. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels should be measured to determine whether or not they are in the usually accepted therapeutic range (50 to 100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made. If the total daily dose exceeds 250 mg, it should be given in divided doses.

In a study of adjunctive therapy for complex partial seizures in which patients were receiving either carbamazepine or phenytoin in addition to valproate, no adjustment of carbamazepine or phenytoin dosage was needed [see *Clinical Studies (14.2)*]. However, since valproate may interact with these or other concurrently administered AEDs as well as other drugs, periodic plasma

concentration determinations of concomitant AEDs are recommended during the early course of therapy [see *Drug Interactions (7)*].

Simple and Complex Absence Seizures

The recommended initial dose is 15 mg/kg/day, increasing at one week intervals by 5 to 10 mg/kg/day until seizures are controlled or side effects preclude further increases. The maximum recommended dosage is 60 mg/kg/day. If the total daily dose exceeds 250 mg, it should be given in divided doses.

A good correlation has not been established between daily dose, serum concentrations, and therapeutic effect. However, therapeutic valproate serum concentrations for most patients with absence seizures is considered to range from 50 to 100 mcg/mL. Some patients may be controlled with lower or higher serum concentrations [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

As the Depakote dosage is titrated upward, blood concentrations of phenobarbital and/or phenytoin may be affected [see *Drug Interactions (7.2)*].

Antiepilepsy drugs should not be abruptly discontinued in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life.

In epileptic patients previously receiving valproic acid therapy, Depakote tablets should be initiated at the same daily dose and dosing schedule. After the patient is stabilized on Depakote tablets, a dosing schedule of two or three times a day may be elected in selected patients.

2.3 Migraine

Depakote is indicated for prophylaxis of migraine headaches in adults.

Depakote tablets are administered orally. The recommended starting dose is 250 mg twice daily. Some patients may benefit from doses up to 1,000 mg/day. In the clinical trials, there was no evidence that higher doses led to greater efficacy.

2.4 General Dosing Advice

Dosing in Elderly Patients

Due to a decrease in unbound clearance of valproate and possibly a greater sensitivity to somnolence in the elderly, the starting dose should be reduced in these patients. Dosage should be increased more slowly and with regular monitoring for fluid and nutritional intake, dehydration, somnolence, and other adverse reactions. Dose reductions or discontinuation of valproate should be considered in patients with decreased food or fluid intake and in patients with excessive somnolence. The ultimate therapeutic dose should be achieved on the basis of both tolerability and clinical response [see *Warnings and Precautions (5.14)*, *Use in Specific Populations (8.5)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Dose-Related Adverse Reactions

The frequency of adverse effects (particularly elevated liver enzymes and thrombocytopenia) may be dose-related. The probability of thrombocytopenia

	<p>appears to increase significantly at total valproate concentrations of ≥ 110 mcg/mL (females) or ≥ 135 mcg/mL (males) [see <i>Warnings and Precautions (5.8)</i>]. The benefit of improved therapeutic effect with higher doses should be weighed against the possibility of a greater incidence of adverse reactions.</p> <p><u>G.I. Irritation</u> Patients who experience G.I. irritation may benefit from administration of the drug with food or by slowly building up the dose from an initial low level.</p> <p>2.5 Dosing in Patients Taking Rufinamide Patients stabilized on rufinamide before being prescribed valproate should begin valproate therapy at a low dose, and titrate to a clinically effective dose [see <i>Drug Interactions (7.2)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Epilim 100mg Crushable Tablets, SANOFI, 2024 年 4 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications Female patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> · For all female patients aged under 55 years: For the treatment of generalised, partial or other epilepsy only when there is no other effective or tolerated treatment. · For all female patients aged over 55 years: For the treatment of generalised, partial or other epilepsy. <p>Male patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> · For all male patients aged under 55 years initiating treatment with valproate: For the treatment of generalised, partial or other epilepsy only when there is no other effective or tolerated treatment. · For all male patients established on treatment with valproate or male patients aged over 55 years: For the treatment of generalised, partial or other epilepsy. <p>4.2 Posology and method of administration Posology Daily dosage requirements vary according to age and body weight. Epilim Crushable tablets may be given twice daily.</p> <p>In patients where adequate control has been achieved Epilim Chrono formulations are interchangeable with other Epilim conventional or prolonged release formulations on an equivalent daily dosage basis.</p> <p><i>Dosage</i> Usual requirements are as follows:</p> <p>Adults Dosage should start at 600 mg daily increasing by 200 mg at three-day intervals until control is achieved. This is generally within the dosage range 1000 – 2000 mg per day, i.e. 20 – 30 mg/kg/day body weight. Where adequate control is not achieved within this range the dose may be further increased to 2500 mg per day.</p> <p>Special populations Paediatric population <i>Children over 20 kg</i>: Initial dosage should be 400 mg/day (irrespective of weight) with spaced increases until control is achieved; this is usually within</p>

the range 20 – 30 mg/kg body weight per day. Where adequate control is not achieved within this range the dose may be increased to 35 mg/kg body weight per day. In children requiring doses higher than 40 mg/kg/day, clinical chemistry and haematological parameters should be monitored.

Children under 20 kg: Initial dosage should be 20 mg/kg of body weight per day; in severe cases this may be increased but only in patients in whom plasma valproic acid levels can be monitored. In children requiring doses higher than 40 mg/kg/day, clinical chemistry and haematological parameters should be monitored.

Elderly

Although the pharmacokinetics of valproate are modified in the elderly, they have limited clinical significance and dosage should be determined by seizure control. The volume of distribution is increased in the elderly and because of decreased binding to serum albumin, the proportion of free drug is increased. This will affect the clinical interpretation of plasma valproic acid levels.

Renal impairment

It may be necessary in patients with renal insufficiency to decrease the dosage, or to increase the dosage in patients on haemodialysis. Valproate is dialysable (see section 4.9). Dosing should be modified according to clinical monitoring of the patient (see section 4.4).

Hepatic impairment

Salicylates should not be used concomitantly with valproate since they employ the same metabolic pathway (see sections 4.4 and 4.8).

Liver dysfunction, including hepatic failure resulting in fatalities, has occurred in patients whose treatment included valproic acid (see sections 4.3 and 4.4).

Salicylates should not be used in children under 16 years of age (see aspirin/salicylate product information on Reye's syndrome). In addition, in conjunction with valproate, concomitant use in children under 3 years of age can increase the risk of liver toxicity (see section 4.4.1).

Female children and women of childbearing potential aged under 55 years
No new female patients aged under 55 years should be initiated on valproate unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

Valproate must supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy.

Valproate should not be prescribed in female children and women of childbearing potential aged under 55 years unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

Where possible, existing female children and women of childbearing potential aged under 55 years should be switched to another treatment unless two specialists independently consider and document there is no other effective or

	<p>tolerated treatment. For those continuing to receive valproate, the benefits and risks of valproate should be carefully reconsidered at regular treatment reviews, at least annually (see section 4.4).</p> <p>Valproate must be prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (see sections 4.3 and 4.4).</p> <p>Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).</p> <p>Male patients aged under 55 years</p> <p>No new male children or men aged under 55 years should be initiated on valproate unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment or the risk of infertility or potential risk of testicular toxicity are not applicable (see sections 4.4 and 4.6).</p> <p>The specialist should discuss and complete the risk acknowledgement form with the patient and/or carer at initiation to ensure all male children and men aged under 55 years are aware of the risk of infertility in males (see sections 4.4, 4.6 and 4.8) and of the data available showing testicular toxicity in animals exposed to valproate and the uncertain clinical relevance (see section 5.3).</p> <p>Combined therapy (see section 4.5)</p> <p>When starting Epilim Crushable in patients already on other anti-convulsants, these should be tapered slowly. Initiation of Epilim Crushable therapy should then be gradual, with target dose being reached after about 2 weeks. In certain cases, it may be necessary to raise the dose by 5 – 10 mg/kg/day when used in combination with anti-convulsants which induce liver enzyme activity, e.g. phenytoin, phenobarbital and carbamazepine. Once known enzyme inducers have been withdrawn it may be possible to maintain seizure control on a reduced dose of Epilim Crushable. When barbiturates are being administered concomitantly and particularly if sedation is observed (particularly in children) the dosage of barbiturate should be reduced.</p> <p>Optimum dosage is mainly determined by seizure control and routine measurement of plasma levels is unnecessary. However, a method for measurement of plasma levels is available and may be helpful where there is poor control or side effects are suspected (see section 5.2).</p> <p>Method of administration</p> <p>Epilim 100 mg Crushable Tablets are for oral administration. Uncoated tablets may be crushed if necessary.</p>
--	--

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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。

6. 用法及び用量

〔バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」・錠 200mg「フジナガ」・シロップ 5%「フジナガ」〕

〈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〉

〔錠 100mg、錠 200mg〕

通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200mg 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。

〔シロップ 5%〕

通常 1 日量 8～24mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200mg）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〉

〔錠 100mg、錠 200mg〕

通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～800mg 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 1,000mg を超えないこと。

〔シロップ 5%〕

通常 1 日量 8～16mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400～800mg）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 20mL（バルプロ酸ナトリウムとして 1,000mg）を超えないこと。

〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕

〈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、バルプロ酸ナトリウムとして 400～1200mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

通常、バルプロ酸ナトリウムとして 400～800mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 1000mg を超えないこと。

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^{4,5)}。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D [VALPRO, Sodium valproate, Alphapharm Pty Limited, 2018年10月]	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release, AbbVie Inc., 2024年3月)	<p>WARNING: LIFE THREATENING ADVERSE REACTIONS</p> <p>Fetal Risk</p> <p>Valproate can cause major congenital malformations, particularly neural tube defects (e.g., spina bifida). In addition, valproate can cause decreased IQ scores and neurodevelopmental disorders following <i>in utero</i> exposure.</p> <p>Valproate is therefore contraindicated for prophylaxis of migraine headaches in pregnant women and in women of childbearing potential who are not using effective contraception [<i>see Contraindications (4)</i>]. Valproate should not be used to treat women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable.</p> <p>Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. In such situations, effective contraception should be used [<i>see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4)</i>].</p> <p>A Medication Guide describing the risks of valproate is available for patients [<i>see Patient Counseling Information (17)</i>].</p> <p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • For use in prophylaxis of migraine headaches: Depakote is contraindicated in women who are pregnant and in women of childbearing potential who are not using effective contraception [<i>see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4) and Use in Specific Populations (8.1)</i>]. <p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.2 Structural Birth Defects</p> <p>Valproate can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Pregnancy registry data show that maternal valproate use can cause neural tube defects and other structural abnormalities (e.g., craniofacial defects, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). The rate of congenital malformations among babies born to mothers using valproate is about four times higher than the rate among babies born to</p>

epileptic mothers using other anti-seizure monotherapies. Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

5.3 Decreased IQ Following *in utero* Exposure

Valproate can cause decreased IQ scores following *in utero* exposure. Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate *in utero* have lower cognitive test scores than children exposed *in utero* to either another antiepileptic drug or to no antiepileptic drugs. The largest of these studies is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94-101]) than children with prenatal exposure to the other antiepileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105-110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102-108]), and phenytoin (108 [95% C.I. 104-112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to antiepileptic drugs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed.

Although all of the available studies have methodological limitations, the weight of the evidence supports the conclusion that valproate exposure *in utero* can cause decreased IQ in children.

In animal studies, offspring with prenatal exposure to valproate had malformations similar to those seen in humans and demonstrated neurobehavioral deficits [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

5.4 Use in Women of Childbearing Potential

Because of the risk to the fetus of decreased IQ, neurodevelopmental disorders, and major congenital malformations (including neural tube defects), which may occur very early in pregnancy, valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death such as prophylaxis of migraine headaches [see *Contraindications (4)*]. Women should use effective contraception while using valproate.

Women of childbearing potential should be counseled regularly regarding the relative risks and benefits of valproate use during pregnancy. This is especially important for women planning a pregnancy and for girls at the onset of puberty; alternative therapeutic options should be considered for these patients [see *Boxed Warning and Use in Specific Populations (8.1)*].

To prevent major seizures, valproate should not be discontinued abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life.

Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the

risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended for patients using valproate.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

For use in prophylaxis of migraine headaches, valproate is contraindicated in women who are pregnant and in women of childbearing potential who are not using effective contraception [*see Contraindications (4)*].

For use in epilepsy or bipolar disorder, valproate should not be used to treat women who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2, 5.3)*]. Women with epilepsy who become pregnant while taking valproate should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life.

Maternal valproate use during pregnancy for any indication increases the risk of congenital malformations, particularly neural tube defects including spina bifida, but also malformations involving other body systems (e.g., craniofacial defects including oral clefts, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). This risk is dose-dependent; however, a threshold dose below which no risk exists cannot be established. *In utero* exposure to valproate may also result in hearing impairment or hearing loss. Valproate polytherapy with other AEDs has been associated with an increased frequency of congenital malformations compared with AED monotherapy. The risk of major structural abnormalities is greatest during the first trimester; however, other serious developmental effects can occur with valproate use throughout pregnancy. The rate of congenital malformations among babies born to epileptic mothers who used valproate during pregnancy has been shown to be about four times higher than the rate among babies born to epileptic mothers who used other anti-seizure monotherapies [*see Warnings and Precautions (5.2) and Data (Human)*].

Epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate *in utero* have lower IQ scores and a higher risk of neurodevelopmental disorders compared to children exposed to either another AED *in utero* or to no AEDs *in utero* [*see Warnings and Precautions (5.3) and Data (Human)*].

An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy increases the risk of autism spectrum disorders [*see Data (Human)*].

In animal studies, valproate administration during pregnancy resulted in fetal structural malformations similar to those seen in humans and neurobehavioral deficits in the offspring at clinically relevant doses [*see Data (Animal)*].

There have been reports of hypoglycemia in neonates and fatal cases of

hepatic failure in infants following maternal use of valproate during pregnancy.

Pregnant women taking valproate may develop hepatic failure or clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.8)*].

Available prenatal diagnostic testing to detect neural tube and other defects should be offered to pregnant women using valproate.

Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended for patients using valproate [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.4)*].

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

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

To prevent major seizures, women with epilepsy should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life. Even minor seizures may pose some hazard to the developing embryo or fetus [see *Warnings and Precautions (5.4)*]. However, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy in individual cases if the seizure disorder severity and frequency do not pose a serious threat to the patient.

Maternal adverse reactions

Pregnant women taking valproate may develop clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death [see *Warnings and Precautions (5.8)*]. If valproate is used in pregnancy, the clotting parameters should be monitored carefully in the mother. If abnormal in the mother, then these parameters should also be monitored in the neonate.

Patients taking valproate may develop hepatic failure [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]. Fatal cases of hepatic failure in infants exposed to valproate *in utero* have also been reported following maternal use of valproate during pregnancy.

Hypoglycemia has been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.

Data

Human

Neural tube defects and other structural abnormalities

There is an extensive body of evidence demonstrating that exposure to valproate *in utero* increases the risk of neural tube defects and other structural abnormalities. Based on published data from the CDC's National Birth Defects Prevention Network, the risk of spina bifida in the general population is about 0.06 to 0.07% (6 to 7 in 10,000 births) compared to the risk following *in utero* valproate exposure estimated to be approximately 1 to 2% (100 to 200 in 10,000 births).

The NAAED Pregnancy Registry has reported a major malformation rate of 9-11% in the offspring of women exposed to an average of 1,000 mg/day of valproate monotherapy during pregnancy. These data show an up to a five-fold increased risk for any major malformation following valproate exposure *in utero* compared to the risk following exposure *in utero* to other AEDs taken as monotherapy. The major congenital malformations included cases of neural tube defects, cardiovascular malformations, craniofacial defects (e.g., oral clefts, craniosynostosis), hypospadias, limb malformations (e.g., clubfoot, polydactyly), and other malformations of varying severity involving other body systems [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Effect on IQ and neurodevelopmental effects

Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate *in utero* have lower IQ scores than children exposed to either another AED *in utero* or to no AEDs *in utero*. The largest of these studies is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94-101]) than children with prenatal exposure to the other anti-epileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105-110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102-108]) and phenytoin (108 [95% C.I. 104-112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to AEDs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Although the available studies have methodological limitations, the weight of the evidence supports a causal association between valproate exposure *in utero* and subsequent adverse effects on neurodevelopment, including increases in autism spectrum disorders and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy increases the risk of autism spectrum disorders. In this study, children born to mothers who had used valproate products during pregnancy had 2.9 times the risk (95% confidence interval [CI]: 1.7-4.9) of developing autism spectrum disorders compared to children born to mothers not exposed to valproate products during pregnancy. The absolute risks for autism spectrum disorders were 4.4% (95% CI: 2.6%-7.5%) in valproate-exposed children and 1.5% (95% CI: 1.5%-1.6%) in children not exposed to valproate products. Another observational study found that children who were exposed to valproate *in utero* had an increased risk of ADHD (adjusted HR 1.48; 95% CI, 1.09-2.00) compared with the unexposed children. Because these studies were observational in

nature, conclusions regarding a causal association between *in utero* valproate exposure and an increased risk of autism spectrum disorder and ADHD cannot be considered definitive.

Other

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

Animal

In developmental toxicity studies conducted in mice, rats, rabbits, and monkeys, increased rates of fetal structural abnormalities, intrauterine growth retardation, and embryo-fetal death occurred following administration of valproate to pregnant animals during organogenesis at clinically relevant doses (calculated on a body surface area [mg/m²] basis). Valproate induced malformations of multiple organ systems, including skeletal, cardiac, and urogenital defects. In mice, in addition to other malformations, fetal neural tube defects have been reported following valproate administration during critical periods of organogenesis, and the teratogenic response correlated with peak maternal drug levels. Behavioral abnormalities (including cognitive, locomotor, and social interaction deficits) and brain histopathological changes have also been reported in mice and rat offspring exposed prenatally to clinically relevant doses of valproate.

8.2 Lactation

Risk Summary

Valproate is excreted in human milk. Data in the published literature describe the presence of valproate in human milk (range: 0.4 mcg/mL to 3.9 mcg/mL), corresponding to 1% to 10% of maternal serum levels. Valproate serum concentrations collected from breastfed infants aged 3 days postnatal to 12 weeks following delivery ranged from 0.7 mcg/mL to 4 mcg/mL, which were 1% to 6% of maternal serum valproate levels. A published study in children up to six years of age did not report adverse developmental or cognitive effects following exposure to valproate via breast milk [*see Data (Human)*].

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

Clinical Considerations

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

Monitor the breastfed infant for signs of liver damage including jaundice and unusual bruising or bleeding. There have been reports of hepatic failure and clotting abnormalities in offspring of women who used valproate during pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Data

Human

In a published study, breast milk and maternal blood samples were obtained from 11 epilepsy patients taking valproate at doses ranging from

	<p>300 mg/day to 2,400 mg/day on postnatal days 3 to 6. In 4 patients who were taking valproate only, breast milk contained an average valproate concentration of 1.8 mcg/mL (range: 1.1 mcg/mL to 2.2 mcg/mL), which corresponded to 4.8% of the maternal plasma concentration (range: 2.7% to 7.4%). Across all patients (7 of whom were taking other AEDs concomitantly), similar results were obtained for breast milk concentration (1.8 mcg/mL, range: 0.4 mcg/mL to 3.9 mcg/mL) and maternal plasma ratio (5.1%, range: 1.3% to 9.6%).</p> <p>A published study of 6 breastfeeding mother-infant pairs measured serum valproate levels during maternal treatment for bipolar disorder (750 mg/day or 1,000 mg/day). None of the mothers received valproate during pregnancy, and infants were aged from 4 weeks to 19 weeks at the time of evaluation. Infant serum levels ranged from 0.7 mcg/mL to 1.5 mcg/mL. With maternal serum valproate levels near or within the therapeutic range, infant exposure was 0.9% to 2.3% of maternal levels. Similarly, in 2 published case reports with maternal doses of 500 mg/day or 750 mg/day during breastfeeding of infants aged 3 months and 1 month, infant exposure was 1.5% and 6% that of the mother, respectively.</p> <p>A prospective observational multicenter study evaluated the long-term neurodevelopmental effects of AED use on children. Pregnant women receiving monotherapy for epilepsy were enrolled with assessments of their children at ages 3 years and 6 years. Mothers continued AED therapy during the breastfeeding period. Adjusted IQs measured at 3 years for breastfed and non-breastfed children were 93 (n=11) and 90 (n=24), respectively. At 6 years, the scores for breastfed and non-breastfed children were 106 (n=11) and 94 (n=25), respectively (p=0.04). For other cognitive domains evaluated at 6 years, no adverse cognitive effects of continued exposure to an AED (including valproate) via breast milk were observed.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>Women of childbearing potential should use effective contraception while taking valproate [see <i>Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.4), Drug Interactions (7), and Use in Specific Populations (8.1)</i>]. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death such as prophylaxis of migraine headaches [see <i>Contraindications (4)</i>].</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>There have been reports of male infertility coincident with valproate therapy [see <i>Adverse Reactions (6.4)</i>].</p> <p>In animal studies, oral administration of valproate at clinically relevant doses resulted in adverse reproductive effects in males [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Epilim 100mg Crushable Tablets, SANOFI, 2024 年 4 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.3 Contraindications</p> <p>Epilim Crushable is contraindicated in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In pregnancy, unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment (see sections 4.4 and 4.6).

- In women of childbearing potential aged under 55 years, unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment and the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.4 and 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

4.4.1 Special warnings

Female children, women of childbearing potential aged under 55 years and pregnant women:

Pregnancy Prevention Programme

Valproate has a high teratogenic potential and children exposed *in utero* to valproate have a high risk for congenital malformations (11%) and neuro-developmental disorders (up to 30-40%) which may lead to permanent disability (see section 4.6).

Valproate must only be initiated by two specialists who independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment.

Epilim Crushable is contraindicated in the following situations:

- In pregnancy unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment (see sections 4.3 and 4.6).
- In women of childbearing potential aged under 55 years, unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment and the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.6).

Conditions of Pregnancy Prevention Programme:

The specialist must ensure that:

- Individual circumstances should be evaluated in each case. Involving the patient in the discussion to support her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks.
- The potential for pregnancy is assessed for all female patients.
- The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neuro-developmental disorders which may lead to permanent disability, including the magnitude of these risks for children exposed to valproate *in utero*.
- The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed.
- The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate.
- The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy.
- The patient understands the need to consult her general practitioner (GP) for referral to a specialist as soon as she is planning a pregnancy to ensure timely discussion and switching to another treatment prior to conception and before contraception is discontinued.

	<ul style="list-style-type: none"> · The patient understands the need to urgently consult her GP for urgent referral to a specialist in case of pregnancy. · The patient has received the Patient Guide. · The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form). <p>These conditions also apply to women who are not currently sexually active unless the specialist considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.</p> <p>Female children</p> <p>The specialist must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The parents/caregivers of female children understand the need to contact their GP once the female child using valproate experiences menarche. Their GP will refer the patient back to the specialist. · The parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neuro-developmental disorders which may lead to permanent disability including the magnitude of these risks for children exposed to valproate <i>in utero</i>. <p>In patients who have experienced menarche, the prescribing specialist must annually reassess the need for valproate therapy and consider other treatment options. If valproate is the only effective and tolerated treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of the pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch female children to another treatment before they reach menarche.</p> <p>Pregnancy test</p> <p>Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.</p> <p>Contraception</p> <p>Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case when choosing the contraception method, involving the patient in the discussion to support her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhoea, she must follow all the advice on effective contraception.</p> <p><i>Oestrogen-containing products</i></p> <p>Concomitant use with oestrogen-containing products, including</p>
--	--

	<p>oestrogen-containing hormonal contraceptives, may potentially result in decreased valproate efficacy (see section 4.5). Prescribers should monitor clinical response (seizure control) when initiating or discontinuing oestrogen-containing products.</p> <p>On the opposite, valproate does not reduce efficacy of hormonal contraceptives.</p> <p>Annual treatment reviews by a specialist The specialist should review at least annually whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss and complete the Annual Risk Acknowledgement Form with the patient and/or carer at initiation and during each annual review and ensure that the patient has understood its content.</p> <p>Pregnancy planning If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess valproate therapy and consider other treatment options. Every effort should be made to switch to an appropriate treatment prior to conception and before contraception is discontinued (see section 4.6). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the risks of valproate for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.</p> <p>In case of pregnancy If a woman using valproate becomes pregnant, she must immediately contact her GP to be referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider switching to other treatment options. The patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred by their GP to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).</p> <p>Pharmacists must ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none">· The Patient Card is provided with every valproate pack dispensation and that patients understand its content.· Patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact their GP to be referred to a specialist in case of planned or suspected pregnancy. <p>Educational materials In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings, provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and provide details of the Pregnancy Prevention Programme. A Patient Guide and Patient Card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.</p> <p>An Annual Risk Acknowledgement Form needs to be discussed and completed with the patient and/or carer at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.</p>
--	--

Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a specialist experienced in the management of epilepsy.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

- Epilim is contraindicated in pregnancy unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment (see section 4.3 and 4.4).
- Epilim is contraindicated for use in women of childbearing potential aged under 55 years, unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment and the conditions of the Pregnancy Prevention Programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.4).

Teratogenicity and developmental effects

Pregnancy exposure risk related to valproate

In females, both valproate monotherapy and valproate polytherapy including other anti-epileptics are frequently associated with abnormal pregnancy outcomes. Available data show an increased risk of major congenital malformations and neuro-developmental disorders in both valproate monotherapy and polytherapy compared to the population not exposed to valproate.

Valproate was shown to cross the placental barrier in both animal species and humans (see section 5.2).

In animals: teratogenic effects have been demonstrated in mice, rats and rabbits (see section 5.3).

Congenital malformations from in utero exposure

A meta-analysis (including registries and cohort studies) showed that approximately 11% of children of women with epilepsy exposed to valproate monotherapy during pregnancy had major congenital malformations. This is greater than the risk of major malformations in the general population (approximately 2 – 3%).

The risk of major congenital malformations in children after *in utero* exposure to anti-epileptic drug polytherapy including valproate is higher than that of anti-epileptic drug polytherapy not including valproate.

This risk is dose-dependent in valproate monotherapy, and available data suggests it is dose-dependent in valproate polytherapy. However, a threshold dose below which no risk exists cannot be established.

Available data show an increased incidence of minor and major malformations. The most common types of malformations include neural tube defects, facial dysmorphism, cleft lip and palate, craniostenosis, cardiac, renal and urogenital defects, limb defects (including bilateral aplasia of the radius), and multiple anomalies involving various body systems.

In utero exposure to valproate may also result in hearing impairment or deafness due to ear and/or nose malformations (secondary effect) and/or direct toxicity on the hearing function. Cases describe both unilateral and bilateral deafness or hearing impairment. Outcomes were not reported for

all cases. When outcomes were reported, the majority of the cases did not recover.

In utero exposure to valproate may result in eye malformations (including colobomas, microphthalmos) that have been reported in conjunction with other congenital malformations. These eye malformations may affect vision.

Neuro-developmental disorders from in utero exposure

Data have shown that exposure to valproate *in utero* can have adverse effects on mental and physical development of the exposed children. The risk of neuro-developmental disorders which may lead to permanent disability (including that of autism) seems to be dose-dependent when valproate is used in monotherapy, but a threshold dose below which no risk exists cannot be established based on available data. When valproate is administered in polytherapy with other anti-epileptic drugs during pregnancy, the risks of neuro-developmental disorders which may lead to permanent disability in the offspring were also significantly increased as compared with those in children from the general population or born to untreated women with epilepsy.

The exact gestational period of risk for these effects is uncertain and the possibility of a risk throughout the entire pregnancy cannot be excluded.

When valproate is administered in monotherapy, studies in children exposed *in utero* to valproate show that up to 30 – 40% experience delays in their early development such as talking and walking later, lower intellectual abilities, poor language skills (speaking and understanding) and memory problems.

Intelligence quotient (IQ) measured in children (age 6) with a history of valproate exposure *in utero* was on average 7 – 10 points lower than those children exposed to other anti-epileptics. during pregnancy, although the role of confounding factors related to intellectual disability cannot be excluded. There is evidence in children exposed to valproate that the risk of intellectual impairment may be independent from maternal IQ.

There are limited data on the long-term outcomes.

Available data from a population-based study show that children exposed to valproate *in utero* are at increased risk of autistic spectrum disorder (approximately 3-fold) and childhood autism (approximately 5-fold) compared to the unexposed population in the study.

Available data from another population-based study show that children exposed to valproate *in utero* are at increased risk of developing attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (approximately 1.5-fold) compared to the unexposed population in the study.

Female children and woman of childbearing potential aged under 55 years (see above and section 4.4).

Oestrogen-containing products

Oestrogen-containing products, including oestrogen-containing hormonal contraceptives, may increase the clearance of valproate, which would result in decreased serum concentration of valproate and potentially decreased

	<p>valproate efficacy (see section 4.4 and 4.5)</p> <p><i>If a woman plans a pregnancy</i></p> <p>If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued (see section 4.4). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the risks of valproate for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.</p> <p><i>Pregnant women</i></p> <p>Valproate as treatment for epilepsy is contraindicated in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.4). If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred by her GP to a specialist to consider alternative treatment options.</p> <p>During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia may carry a particular risk of death for the mother and the unborn child. If in exceptional circumstances, despite the known risks of valproate in pregnancy and after careful consideration of alternative treatment, a pregnant woman must receive valproate for epilepsy, it is recommended to:</p> <ul style="list-style-type: none">· Use the lowest effective dose and divide the daily dose valproate into several small doses to be taken throughout the day.· The use of a prolonged release formulation may be preferable to other treatment formulations in order to avoid high peak plasma concentrations (see section 4.2). <p>All patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred by their GP to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy. Specialised prenatal monitoring should take place to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Folate supplementation before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects which may occur in all pregnancies. However, the available evidence does not suggest it prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure.</p> <p><i>Risk in the neonate</i></p> <ul style="list-style-type: none">· Cases of haemorrhagic syndrome have been reported very rarely in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to a decrease in other coagulation factors. Afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.· Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of their pregnancy.
--	--

	<p>· Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.</p> <p>· Withdrawal syndrome (such as, in particular, agitation, irritability, hyper-excitability, jitteriness, hyperkinesia, tonic disorders, tremor, convulsions and feeding disorders) may occur in neonates whose mothers have taken valproate during the last trimester of their pregnancy.</p> <p>Breast-feeding Valproate is excreted in human milk with a concentration ranging from 1 – 10% of maternal serum levels. Haematological disorders have been shown in breastfed newborns/infants of treated women (see section 4.8).</p> <p>A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from valproate therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p>Fertility Amenorrhoea, polycystic ovaries and increased testosterone levels have been reported in women using valproate (see section 4.8).</p> <p>Valproate administration may also impair fertility in men (see sections 4.2, 4.4 and 4.8). Fertility dysfunctions are in some cases reversible at least 3 months after treatment discontinuation. Limited numbers of case reports suggest a dose reduction may improve fertility function. However, in some cases, the reversibility of male infertility was unknown.</p>
--	---

本邦における本剤の使用上の注意「2.禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>2.1 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]</p> <p>2.2 カルバペネム系抗生物質を投与中の患者 [10.1 参照]</p> <p>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。]</p> <p>〈片頭痛発作の発症抑制〉</p> <p>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]</p>

<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>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]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>〈片頭痛発作の発症抑制〉</p> <p>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]</p> <p>〈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〉</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

〈効能共通〉

- 9.5.4 二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌（前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとの報告がある。 [9.4 参照]
- 9.5.5 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症、低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）等があらわれるとの報告がある。
- 9.5.6 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数 (IQ) [平均値 (95%信頼区間)] を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ [98 (95-102)] は、ラモトリギン [108 (105-111)]、フェニトイン [109 (105-113)]、カルバマゼピン [106 (103-109)] を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ と比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が 1,000mg/日（本研究における中央値）未満の場合は [104 (99-109)]、1,000mg/日を超える場合は [94 (90-99)] であった⁴⁷⁾。
- 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)]⁴⁸⁾。
- 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⁴⁹⁾。 [9.4 参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release, AbbVie Inc., 2024 年 3 月)	<p>WARNING: LIFE THREATENING ADVERSE REACTIONS</p> <p>Hepatotoxicity Children under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those on multiple anticonvulsants, those with congenital metabolic disorders, those with severe seizure disorders accompanied by mental retardation, and those with organic brain disease. When Depakote is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of therapy should be weighed against the risks. The incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups.</p> <p><i>Patients with Mitochondrial Disease:</i> There is an increased risk of valproate-induced acute liver failure and resultant deaths in patients with hereditary neurometabolic syndromes caused by DNA mutations of the mitochondrial DNA Polymerase γ (POLG) gene (e.g. Alpers Huttenlocher Syndrome). Depakote is contraindicated in patients known to have mitochondrial disorders caused by POLG mutations and children under two years of age who are clinically suspected of having a mitochondrial disorder [see Contraindications (4)]. In patients over two years of age who are clinically suspected of having a hereditary mitochondrial disease,</p>

Depakote should only be used after other anticonvulsants have failed. This older group of patients should be closely monitored during treatment with Depakote for the development of acute liver injury with regular clinical assessments and serum liver testing. POLG mutation screening should be performed in accordance with current clinical practice *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Pancreatitis

Cases of life-threatening pancreatitis have been reported in both children and adults receiving valproate. Some of the cases have been described as hemorrhagic with a rapid progression from initial symptoms to death. Cases have been reported shortly after initial use as well as after several years of use. Patients and guardians should be warned that abdominal pain, nausea, vomiting, and/or anorexia can be symptoms of pancreatitis that require prompt medical evaluation. If pancreatitis is diagnosed, valproate should ordinarily be discontinued. Alternative treatment for the underlying medical condition should be initiated as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

4 CONTRAINDICATIONS

- Depakote is contraindicated in patients known to have mitochondrial disorders caused by mutations in mitochondrial DNA polymerase γ (POLG; e.g., Alpers-Huttenlocher Syndrome) and children under two years of age who are suspected of having a POLG-related disorder *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

General Information on Hepatotoxicity

Caution should be observed when administering valproate products to patients with a prior history of hepatic disease. Patients on multiple anticonvulsants, children, those with congenital metabolic disorders, those with severe seizure disorders accompanied by mental retardation, and those with organic brain disease may be at particular risk. See below, "Patients with Known or Suspected Mitochondrial Disease."

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

Patients with Known or Suspected Mitochondrial Disease

Depakote is contraindicated in patients known to have mitochondrial disorders caused by POLG mutations and children under two years of age who are clinically suspected of having a mitochondrial disorder *[see Contraindications (4)]*. Valproate-induced acute liver failure and liver-related deaths have been reported in patients with hereditary neurometabolic syndromes caused by mutations in the gene for mitochondrial DNA polymerase γ (POLG) (e.g., Alpers-Huttenlocher Syndrome) at a higher rate than those without these syndromes. Most of

the reported cases of liver failure in patients with these syndromes have been identified in children and adolescents.

In patients over two years of age who are clinically suspected of having a hereditary mitochondrial disease, Depakote should only be used after other anticonvulsants have failed. This older group of patients should be closely monitored during treatment with Depakote for the development of acute liver injury with regular clinical assessments and serum liver test monitoring.

The drug should be discontinued immediately in the presence of significant hepatic dysfunction, suspected or apparent. In some cases, hepatic dysfunction has progressed in spite of discontinuation of drug [*see Boxed Warning and Contraindications (4)*].

5.5 Pancreatitis

Cases of life-threatening pancreatitis have been reported in both children and adults receiving valproate. Some of the cases have been described as hemorrhagic with rapid progression from initial symptoms to death. Some cases have occurred shortly after initial use as well as after several years of use. The rate based upon the reported cases exceeds that expected in the general population and there have been cases in which pancreatitis recurred after rechallenge with valproate. In clinical trials, there were 2 cases of pancreatitis without alternative etiology in 2,416 patients, representing 1,044 patient-years experience. Patients and guardians should be warned that abdominal pain, nausea, vomiting, and/or anorexia can be symptoms of pancreatitis that require prompt medical evaluation. If pancreatitis is diagnosed, Depakote should ordinarily be discontinued. Alternative treatment for the underlying medical condition should be initiated as clinically indicated [*see Boxed Warning*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Experience has indicated that pediatric patients under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those with the aforementioned conditions [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]. When Depakote is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of therapy should be weighed against the risks. Above the age of 2 years, experience in epilepsy has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups.

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

The variability in free fraction limits the clinical usefulness of monitoring total serum valproic acid concentrations. Interpretation of valproic acid

	<p>concentrations in children should include consideration of factors that affect hepatic metabolism and protein binding.</p> <p><u>Pediatric Clinical Trials</u></p> <p>Depakote was studied in seven pediatric clinical trials.</p> <p>Two of the pediatric studies were double-blinded placebo-controlled trials to evaluate the efficacy of Depakote ER for the indications of mania (150 patients aged 10 to 17 years, 76 of whom were on Depakote ER) and migraine (304 patients aged 12 to 17 years, 231 of whom were on Depakote ER). Efficacy was not established for either the treatment of migraine or the treatment of mania. The most common drug-related adverse reactions (reported >5% and twice the rate of placebo) reported in the controlled pediatric mania study were nausea, upper abdominal pain, somnolence, increased ammonia, gastritis and rash.</p> <p>The remaining five trials were long term safety studies. Two six-month pediatric studies were conducted to evaluate the long-term safety of Depakote ER for the indication of mania (292 patients aged 10 to 17 years). Two twelve-month pediatric studies were conducted to evaluate the long-term safety of Depakote ER for the indication of migraine (353 patients aged 12 to 17 years). One twelve-month study was conducted to evaluate the safety of Depakote Sprinkle Capsules in the indication of partial seizures (169 patients aged 3 to 10 years).</p> <p>In these seven clinical trials, the safety and tolerability of Depakote in pediatric patients were shown to be comparable to those in adults [<i>see Adverse Reactions (6)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Epilim 100mg Crushable Tablets, SANOFI, 2024 年 4 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Dosage</i></p> <p>Usual requirements are as follows:</p> <p>Special populations</p> <p>Paediatric population</p> <p><i>Children over 20 kg:</i> Initial dosage should be 400 mg/day (irrespective of weight) with spaced increases until control is achieved; this is usually within the range 20 – 30 mg/kg body weight per day. Where adequate control is not achieved within this range the dose may be increased to 35 mg/kg body weight per day. In children requiring doses higher than 40 mg/kg/day, clinical chemistry and haematological parameters should be monitored.</p> <p><i>Children under 20 kg:</i> Initial dosage should be 20 mg/kg of body weight per day; in severe cases this may be increased but only in patients in whom plasma valproic acid levels can be monitored. In children requiring doses higher than 40 mg/kg/day, clinical chemistry and haematological parameters should be monitored.</p> <p>Hepatic impairment</p> <p>Salicylates should not be used concomitantly with valproate since they employ the same metabolic pathway (see sections 4.4 and 4.8).</p>

Liver dysfunction, including hepatic failure resulting in fatalities, has occurred in patients whose treatment included valproic acid (see sections 4.3 and 4.4).

Salicylates should not be used in children under 16 years of age (see aspirin/salicylate product information on Reye's syndrome). In addition, in conjunction with valproate, concomitant use in children under 3 years of age can increase the risk of liver toxicity (see section 4.4.1).

Female children and women of childbearing potential aged under 55 years

No new female patients aged under 55 years should be initiated on valproate unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

Valproate must supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy.

Valproate should not be prescribed in female children and women of childbearing potential aged under 55 years unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

Where possible, existing female children and women of childbearing potential aged under 55 years should be switched to another treatment unless two specialists independently consider and document there is no other effective or tolerated treatment. For those continuing to receive valproate, the benefits and risks of valproate should be carefully reconsidered at regular treatment reviews, at least annually (see section 4.4).

Valproate must be prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (see sections 4.3 and 4.4).

Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).

Male patients aged under 55 years

No new male children or men aged under 55 years should be initiated on valproate unless two specialists independently consider and document that there is no other effective or tolerated treatment or the risk of infertility or potential risk of testicular toxicity are not applicable (see sections 4.4 and 4.6).

The specialist should discuss and complete the risk acknowledgement form with the patient and/or carer at initiation to ensure all male children and men aged under 55 years are aware of the risk of infertility in males (see sections 4.4, 4.6 and 4.8) and of the data available showing testicular toxicity in animals exposed to valproate and the uncertain clinical relevance (see section 5.3).

Combined therapy (see section 4.5)

When starting Epilim Crushable in patients already on other anti-convulsants, these should be tapered slowly. Initiation of Epilim Crushable therapy should then be gradual, with target dose being reached after about 2 weeks. In certain cases, it may be necessary to raise the dose by 5 – 10 mg/kg/day when used in combination with anti-convulsants which induce liver enzyme activity, e.g. phenytoin, phenobarbital and carbamazepine. Once known enzyme inducers have been withdrawn it may be possible to maintain seizure control on a reduced dose of Epilim Crushable. When barbiturates are being administered concomitantly and particularly if sedation is observed (particularly in children) the dosage of barbiturate should be reduced.

Optimum dosage is mainly determined by seizure control and routine measurement of plasma levels is unnecessary. However, a method for measurement of plasma levels is available and may be helpful where there is poor control or side effects are suspected (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Epilim Crushable is contraindicated in the following situations:

- Patients known to have mitochondrial disorders caused by mutations in the nuclear gene encoding the mitochondrial enzyme polymerase γ (POLG), e.g. Alpers-Huttenlocher Syndrome, and in children under two years of age who are suspected of having a POLG-related disorder (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

4.4.1 Special warnings

Liver dysfunction:

Conditions of occurrence:

Severe liver damage, including hepatic failure sometimes resulting in fatalities, has been very rarely reported. Experience in epilepsy has indicated that patients most at risk, especially in cases of multiple anti-convulsant therapy, are infants and in particular young children under the age of 3 years and those with severe seizure disorders, organic brain disease, and (or) congenital metabolic disorders including mitochondrial disorders such as carnitine deficiency, urea cycle disorders, POLG mutations (see sections 4.3 and 4.4) or degenerative disease associated with mental retardation. After the age of 3 years, the incidence of occurrence is significantly reduced and progressively decreases with age.

The concomitant use of salicylates should be avoided in children under 3 years of age due to the risk of liver toxicity (see also section 4.5).

Additionally, salicylates should not be used in children under 16 years of age (see aspirin/salicylate product information on Reye's syndrome).

Monotherapy is recommended in children under the age of 3 years when prescribing valproate, but the potential benefit of valproate should be weighed against the risk of liver damage or pancreatitis in such patients prior to initiation of therapy (see section 4.4 Severe liver damage and also section 4.5).

	<p>In most cases, such liver damage occurred during the first 6 months of therapy, the period of maximum risk being 2-12 weeks.</p> <p><i>Suggestive signs:</i></p> <p>Clinical symptoms are essential for early diagnosis. In particular the following conditions, which may precede jaundice, should be taken into consideration, especially in patients at risk (see above: 'Conditions of occurrence'):</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-specific symptoms, usually of sudden onset, such as asthenia, malaise, anorexia, lethargy, oedema and drowsiness, which are sometimes associated with repeated vomiting and abdominal pain. - in patients with epilepsy, recurrence of seizures. <p>These are an indication for immediate withdrawal of the drug.</p> <p>Patients (or their family for children) should be instructed to report immediately any such signs to a physician should they occur. Investigations including clinical examination and biological assessment of liver function should be undertaken immediately.</p> <p><i>Pancreatitis:</i></p> <p>Pancreatitis, which may be severe and result in fatalities, has been very rarely reported. Patients experiencing nausea, vomiting or acute abdominal pain should have a prompt medical evaluation (including measurement of serum amylase). Young children are at particular risk; this risk decreases with increasing age. Severe seizures and severe neurological impairment with combination anti-convulsant therapy may be risk factors. Hepatic failure with pancreatitis increases the risk of fatal outcome. In case of pancreatitis, valproate should be discontinued.</p>
--	---

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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。</p> <p>〈片頭痛発作の発症抑制〉</p> <p>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。</p>
--

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132、FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

- ・その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」配合変化試験成績

本試験は下記条件で実施した場合の結果を示したもので、配合条件（温度、湿度、配合方法）の違いにより異なる結果が得られる場合があります。

この配合変化試験は参考情報であり、配合を推奨するものではありません。

他剤との同時投与については各薬剤の電子添文をご確認ください。

（藤永製薬社内資料 試験実施年：2001年）

試験方法

1. 試験薬剤：バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」（1g）＋相手薬剤（小児 1 日常用量）
2. 対照薬剤：バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」及び各相手薬剤
3. 保存形態：グラシンポリラミネート紙を用いて分包
4. 保存条件：25°C/60%RH、25°C/75%RH
5. 観察時期：1、2、3、4 週間 「25°C/60%RH」のみ 90 日まで実施
6. 観察項目：外観（－：変化なし、±：変化の有無が判明しにくい）

試験結果

1. 25°C/60%RH

分類	薬剤名	会社名	成分名	外観変化			
				1 週	2 週	4 週	90 日
抗てんかん剤	エクセグラン散 20%	住友ファーマ	ゾニサミド	—	—	—	—
	エピレオプチマル散 50%	エーザイ	エトスクシミド	—	—	±*1	±*1
	カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」	藤永=第一三共	カルバマゼピン	—	—	—	—
	ダイアモックス末	三和化学	アセタゾラミド	—	—	—	—
	テグレトール細粒 50%	サンファーマ	カルバマゼピン	—	—	—	—
	ヒダントール散 10%	藤永=第一三共	フェニトイン	—	—	—	—
	フェノバル散 10%	藤永=第一三共	フェノバルビタール	—	—	—	—
	マイスタン細粒 1%	住友ファーマ	クロバザム	—	—	—	—
	ブリミドン細粒 99.5%「日医工」	日医工	ブリミドン	—	—	—	—
リボトリール細粒 0.1%	太陽ファルマ	クロナゼパム	—	—	—	—	
精神神経用剤	アーテン散 1%	ファイザー	トリヘキシフェニジル塩酸塩	—	—	—	—
	ヒルナミン細粒 10%	共和薬品工業	レボメプロマジンマレイン酸塩	—	—	—	—
	ベンザリン細粒 1%	共和薬品工業	ニトラゼパム	—	—	—	—
	ホリゾン散 1%	丸石	ジアゼパム	—	—	—	—
	レキソタン細粒 1%	サンドファーマ=サンド	プロマゼパム	—	—	—	—
消化器用剤	S・M 配合散	アルフレッサファーマ	タカチアスターゼ・生薬配合剤	—	—	—	—
	乾燥酵母エビオス	アサヒグループ食品 =田辺三菱	乾燥酵母	—	—	—	—
	コランチル配合顆粒	共和薬品工業	ジサイクロミン・水酸化アルミニウム配合剤	—	—	—	—
	ビオフェルミン配合散	ビオフェルミン=大正	ラクトミン	—	—	—	—
	ラックビー微粒 N	興和	ビフィズス菌	—	—	±*1	±*1
ビタミン剤	アデロキシ散 10%*2	ゾンネボード	ピリドキシン塩酸塩	—	—	—	—
	シナール配合顆粒	シオキファーマ=塩野義	アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム	—	—	—	—
	調剤用パンピタン末	武田テバ薬品=武田	レチノール・カルシフェロール配合剤	—	—	—	—

* 1: 対照薬剤ではわずかに相手薬剤の凝集がみられた。

* 2: 販売中止(後発存在)

(2023 年 11 月時点の薬剤名及び会社名を記載)

2. 25°C/75%RH

分類	薬剤名	会社名	成分名	外観変化			
				1週	2週	3週	4週
抗てんかん剤	エクセグラン散 20%	住友ファーマ	ゾニサミド	—	—	—	±*2
	エピレオプチマル散 50%	エーザイ	エトスクシミド	±*1	±*1	±*1	±*2
	カルバマゼピン細粒 50% 「フジナガ」	藤永=第一三共	カルバマゼピン	—	—	—	±*2
	ダイアモックス末	三和化学	アセタゾラミド	—	—	—	±*2
	テグレトール細粒 50%	サンファーマ	カルバマゼピン	—	—	—	±*2
	ヒダントール散 10%	藤永=第一三共	フェニトイン	—	—	—	±*2
	フェノバル散 10%	藤永=第一三共	フェノバルビタール	—	—	—	±*2
	マイスタン細粒 1%	住友ファーマ	クロバザム	—	—	—	±*2
	プリミドン細粒 99.5%「日医工」	日医工	プリミドン	—	—	—	±*2
リボトリール細粒 0.1%	太陽ファルマ	クロナゼパム	—	—	—	±*2	
精神神経用剤	アーテン散 1%	ファイザー	トリヘキシフェニジル塩酸塩	—	—	—	±*2
	ヒルナミン細粒 10%	共和薬品工業	レボメプロマジンマレイン酸塩	—	—	—	±*2
	ベンザリン細粒 1%	共和薬品工業	ニトラゼパム	—	—	—	±*2
	ホリゾン散 1%	丸石	ジアゼパム	—	—	—	±*2
	レクソタン細粒 1%	サントファーマ=サンド	ブロマゼパム	—	—	—	±*2
消化器用剤	S・M 配合散	アルフレッサファーマ	タカヂアスターゼ・生薬配合剤	—	—	—	±*2
	乾燥酵母エビオス	アサヒグループ食品=田辺三菱	乾燥酵母	—	±*1	±*1	±*2
	コランチル配合顆粒	共和薬品工業	ジサイクロミン・水酸化アルミニウム配合剤	—	—	—	±*2
	ビオフェルミン配合散	ビオフェルミン=大正	ラクトミン	—	—	—	±*2
	ラックビー微粒 N	興和	ビフィズス菌	±*1	±*1	±*1	±*2
ビタミン剤	アデロキシ散 10%*3	ゾンネボード	ピリドキシン塩酸塩	—	—	—	±*2
	シナール配合顆粒	シオノキファーマ=塩野義	アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム	—	—	—	±*2
	調剤用パンビタン末	武田テバ薬品=武田	レチノール・カルシフェロール配合剤	—	—	—	±*2

* 1: 対照薬剤ではわずかに相手薬剤の凝集がみられた。

* 2: 試験薬剤中のバルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」に透明感がみられ、一部に付着を認めたが、全体的には流動性があった。

* 3: 販売中止(後発存在)

(2023年11月時点の薬剤名及び会社名を記載)

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

バルプロ酸 Na 錠、シロップ



(01)14987081105608

バルプロ酸 Na 徐放顆粒



(01)14987081105783