

貯法：室温保存  
有効期間：3年

承認番号	販売開始
22700AMX00111	2001年10月

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<sup>注)</sup>

## バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤

# バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」

### SODIUM VALPROATE EXTENDED RELEASE GRANULES “FUJINAGA”

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

## 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. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
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

### 3.2 製剤の性状

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

## 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

〈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<sup>1), 2)</sup>。

## 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 重篤な肝障害（投与初期6ヵ月以内に多い）があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。 [11.1.1参照]
- 8.2 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行うこと。 [10.2、11.1.2参照]
- 8.3 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。 [11.1.3、11.1.5参照]
- 8.4 眠気、注意力・集中度・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

\*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。

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]

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]

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、両眼離間、鼻根扁平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとの報告がある。[9.4参照]

9.5.5 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症、低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）等があらわれるとの報告がある。

9.5.6 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数（IQ）[平均値（95%信頼区間）]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ [98（95-102）]は、ラモトリギン [108（105-111）]、フェニトイン [109（105-113）]、カルバマゼピン [106（103-109）]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1,000mg/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<sup>3)</sup>。

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）]<sup>4)</sup>。

9.5.8 動物実験（マウス）で、本剤が薬酸代謝を阻害し、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<sup>5)</sup>。[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。

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。

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。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン（カルベニン） メロペネム水和物（メロペン） イミペネム水和物・シラスタチン（チエナム） レレバクタム水和物・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） テピペネム ピボキシル（オラペネム） [2.2参照]	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

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 <sup>6)</sup> 。
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 <sup>6)</sup> 。
** フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2参照]	バルプロ酸による高アンモニア血症のリスクが増加するとの報告がある。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。
ワルファリン		
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。

## 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。

### 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<sup>注1)</sup>）

11.1.7 過敏症候群（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<sup>7),8)</sup>。

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。

## 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満 <sup>注1)</sup>	0.1%未満 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup> 、精 子運動性低下 <sup>注2)</sup>
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、 カルチニン減少

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。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害（傾  
眠、昏睡）、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳  
水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例  
が報告されている。本剤は徐放性製剤であるため、症  
状が遅れてあらわれることがある。

### 13.2 処置

下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進させる。また、  
必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキ  
ソンの投与が有効であったとする報告がある。

## 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]

\* \* 15.1.2 本剤との因果関係は明らかではないが、北欧で実施された観察研究において、受胎前の3ヵ月間に本剤に曝露した父親の児は、ラモトリギン又はレベチラセタムに曝露した父親の児と比較して、神経発達症リスクの増加を示唆する報告がある（調整ハザード比1.50 [95%信頼区間：1.09-2.07]）<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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<sub>0-80</sub>、Cmax及びTmaxは、それぞれ以下のとおりであった<sup>11)</sup>。[16.2.2参照]

表 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 <sub>0-80</sub> (hr・μg/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (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)

16.1.2 反復投与

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<sup>11)</sup>。

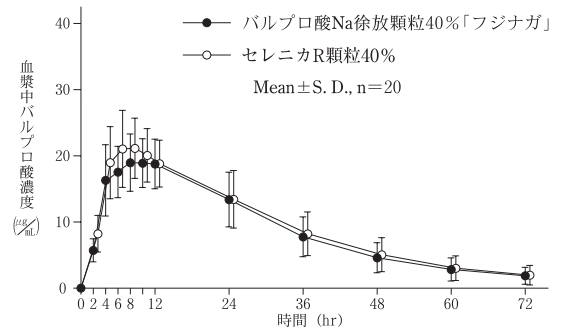
16.1.3 生物学的同等性

健康成人男性34例（絶食時投与：20例、食後投与：14例）にバルプロ酸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）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<sup>12)</sup>。[16.2.2参照]

(1) 絶食時投与

	AUC <sub>(0-72hr)</sub> (hr・μg/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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

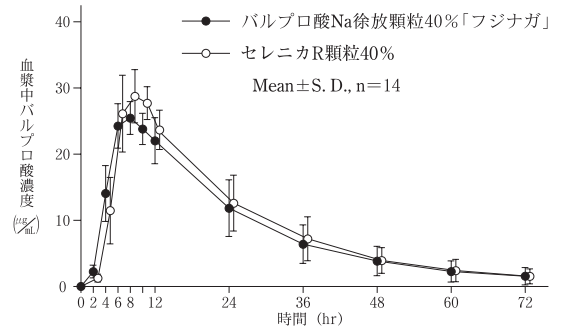
(Mean±S.D., n=20)



(2) 食後投与

	AUC <sub>(0-72hr)</sub> (hr・μg/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」の反復投与における血中濃度をシミュレーションした場合、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。

16.1.4 クリアランス

バルプロ酸の吸収率を100%と仮定したとき、全身クリアランスは外国人健康成人（16~60歳）で6~8mL/hr/kg、外国人小児てんかん患者（3~16歳）で13~18mL/hr/kgとの報告がある<sup>13)</sup>。外国人高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある<sup>14)</sup>。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<sup>13),15)</sup>。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

バルプロ酸の生物学的利用率は剤形の違いによらず約100%との報告がある<sup>16)</sup>。

16.2.2 食事の影響

バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」の血中濃度は食事の影響をほとんど受けなかった<sup>12)</sup>。[16.1.3参照]

16.3 分布

\* 16.3.1 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100μg/mL以上では結合が飽和するとの報告がある<sup>16),17)</sup>。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<sup>15),18)</sup>。

16.3.2 分布容積

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

## 16.4 代謝

### 16.4.1 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、 $\beta$ -酸化、 $\omega$ 、 $\omega_1$ 及び $\omega_2$ -酸化を受けることが報告されている<sup>16)</sup>。

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

### 16.4.2 血中及び尿中代謝物

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の血中及び尿中代謝物は、血中では主に3-keto体 (AUC<sub>0-∞</sub>328.15±94.73 (平均値±標準偏差)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) が検出され、尿中でも主に3-keto体が排泄され、以下バルプロ酸、3-OH体、4-OH体、PGA、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であった<sup>21)</sup>。

## 16.5 排泄

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±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±5.59%であった<sup>21)</sup>。

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<sup>22)</sup>。

## 16.8 その他

### 16.8.1 有効血中濃度

〈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) 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。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

- 2) 有効血中濃度は40~120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

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

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

#### 17.1.1 バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤を用いた国内一般臨床試験

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<sup>23)</sup>。
- ・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<sup>24)</sup>。

- ・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<sup>25)</sup>。
- ・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<sup>26)</sup>。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

#### 17.1.2 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<sup>1)</sup>。

#### 17.1.3 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<sup>2)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

作用機序の1つとして、脳内のGABA・グルタミン酸の代謝経路においてGABA合成に関与しているグルタミン酸脱炭酸酵素活性の低下抑制やGABA分解に関与しているGABAトランスアミナーゼ及びゴハク酸セミアルデヒド脱水素酵素活性を阻害することにより、脳内GABA濃度を増加し、痙攣を抑制することが考えられている<sup>27)-31)</sup>。

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<sup>32),33)</sup>。

### 18.2 薬理作用

#### 18.2.1 急性痙攣モデルに対する作用

マウスの最大電撃痙攣、ペントラゾール痙攣、ピクロトキシン痙攣、ピククリン痙攣、ストリキニーネ痙攣、イソニアジド痙攣を抑制する<sup>27),34)</sup>。

#### 18.2.2 痙攣準備状態を備えたモデルに対する作用

ネコのキンドリング痙攣、マウスの聴原発作、ヒビの光誘発痙攣に対し抑制作用を示す<sup>28),29),35),36)</sup>。

#### 18.2.3 躁病の動物モデルに対する作用

躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキッ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<sup>37)</sup> (マウス、ラット)。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: バルプロ酸ナトリウム (Sodium Valproate)

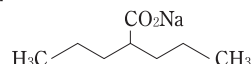
化学名: Monosodium 2-propylpentanoate

分子式: C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>

分子量: 166.19

性状: 白色の結晶性の粉末である。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。吸湿性である。

構造式:



## 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]

## 22. 包装

(プラスチック製瓶) 100g  
500g

## 23. 主要文献

- 1) Bowden CL, et al. : JAMA. 1994 ; 271 : 918-924.
- 2) Pope HG Jr, et al. : Arch Gen Psychiatry. 1991 ; 48 : 62-68.
- 3) Meador KJ, et al. : Lancet Neurol. 2013 ; 12 : 244-252.
- 4) Christensen J, et al. : JAMA. 2013 ; 309 : 1696-1703.
- 5) Delgado-Escueta AV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 149-160.
- 6) Riva R, et al. : Clin Pharmacokinet. 1996 ; 31 : 470-493.
- 7) Papazian O, et al. : Ann Neurol. 1995 ; 38 : 687-691.
- 8) Armon C, et al. : Neurology. 1996 ; 47 : 626-635.
- \* \* 9) PASS-Paternal exposure to valproate-Updated Abstract Following Reanalysis of Norway Data of Corrigendum to Final Study Report Version 1.1 and Addendum Version 2 Valproate EU consortium Stand Alone Abstract V2.0 : [https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate\\_PASS\\_Abstract\\_V2.0\\_0.pdf](https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf)
- \* \* 10) Christensen J, et al. : JAMA Netw Open. 2024 ; 7 : e2414709
- 11) 細谷健一他. : 薬剤学. 1994 ; 54 : 55-60.
- 12) 藤永製薬社内資料 : 生物学的同等性に関する資料
- 13) Levy RH, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995. p605-619.
- 14) Perucca E, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984 ; 17 : 665-669.
- 15) 緒方宏泰他. : 臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－. 東京 : 丸善株式会社 ; 2000. p125-128.
- 16) Zaccara G, et al. : Clin Pharmacokinet. 1988 ; 15 : 367-389.
- 17) Gómez Bellver MJ, et al. : J Clin Pharm Ther. 1993 ; 18 : 191-197.
- 18) Scheyer RD, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995. p621-631.
- 19) Anari MR, et al. : J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000 ; 742 : 217-227.
- 20) Jin C, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993 ; 264 : 475-479.
- 21) 室秀輝他. : TDM研究. 1991 ; 8 : 35-44.
- 22) Gugler R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1977 ; 12 : 125-132.
- 23) 有泉基水他. : 小児科臨床. 1990 ; 43 : 2977-2987.
- 24) 小松幹夫他. : 小児科臨床. 1991 ; 44 : 417-429.
- 25) 山内俊雄他. : 臨床と研究. 1991 ; 68 : 1873-1878.
- 26) 久郷敏明他. : 臨床と研究. 1991 ; 68 : 892-896.
- 27) Löscher W, et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1977 ; 296 : 263-269.
- 28) Simler S, et al. : Biochem Pharmacol. 1973 ; 22 : 1701-1708.
- 29) Anlezark G, et al. : Biochem Pharmacol. 1976 ; 25 : 413-417.
- 30) Godin Y, et al. : J Neurochem. 1969 ; 16 : 869-873.
- 31) Sawaya MC, et al. : Epilepsia. 1975 ; 16 : 649-655.
- 32) Emrich HM, et al. : Arch Psychiatr Nervenkr. 1980 ; 229 : 1-16.
- 33) Cutrer FM, et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 116 : 3199-3204.
- 34) Frey HH, et al. : Arzneimittelforschung. 1976 ; 26 : 299-301.
- 35) Leviel V, et al. : Epilepsia. 1977 ; 18 : 229-234.
- 36) Patry G, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1971 ; 49 : 568-572.
- 37) Cao BJ, et al. : Eur J Pharmacol. 1993 ; 237 : 177-181.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

藤永製薬株式会社 くすり相談室  
〒103-0027 東京都中央区日本橋2-14-1  
フロントプレイス日本橋  
TEL : 03-6327-2478 FAX : 03-6327-2479

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**藤永製薬株式会社**

東京都中央区日本橋 2-14-1

### 26.2 販売元



Daiichi-Sankyo

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1