\* 2024年 8 月改訂 (第2版)

**貯法**:室温保存 **有効期間**:3年 **日本標準商品分類番号** 871139、871179

	20%	40%
承認番号	20800AMZ00304000	22300AMX00210000
販売開始	1997年7月	2011年7月

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品注)

バルプロ酸ナトリウム細粒

# バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」 バルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」

# Sodium Valproate Fine Granules

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	バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」	バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」
有効成分	1g中 バルプロ酸ナトリウム 200mg	1g中 バルプロ酸ナトリウム 400mg
添加剤	カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、 結晶セルロース、精製 白糖、ヒドロキシプロ ピルセルロース、部分	ニルアラニン化合物)、 カルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、 結晶セルロース、精製

## 3.2 製剤の性状

販売名	バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」	バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」		
剤形	内用細粒			
色調	白色			

# 4. 効能又は効果

- ○各種でんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびで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。

# 〈片頭痛発作の発症抑制〉

通常1日量パルプロ酸ナトリウムとして $400\sim800$ mgを1日 $2\sim3$ 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。

# 7. 用法及び用量に関連する注意

# 〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、国内外の臨床試験で明確なエビデンスは得られていない $^{1),2)}$ 。

# 8. 重要な基本的注意

# 〈効能共通〉

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

# 〈各種でんかんおよびで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。
- 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

# 〈各種でんかんおよびで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]

# 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3)。
- 9.5.7 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与さ れた母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親か らの出生児655.107例と比較して、自閉症発症リスクが高かった との報告がある [調整ハザード比: 2.9 (95%信頼区間: 1.7-4.9)] 4)0
- 9.5.8 動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の 先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある5)。[9.4 参

# 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

## 〈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。

# 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	てんかんの発作が再	バルプロ酸の血中濃
物質	発することがある。	度が低下する。
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		
\(\frac{1}{2}\)		
(レカルブリオ)		
ビアペネム		
(オメガシン)		
ドリペネム水和物		
(フィニバックス) テビペネム ピボ		
キシル		
(オラペネム)		
[2.2 参照]		
10.0 学用之本 /学用/		

バルビツール酸剤 フェノバルビター 減弱、左記薬剤の作 酸の代	・危険因子 剤がバルプロ ご謝を誘導し、 プロ酸の血中濃
薬剤名等臨床症状・措置方法機序バルビツール酸剤 フェノバルビター 減弱、左記薬剤の作 酸の代での代	剤がバルプロ に謝を誘導し、
バルビツール酸剤 フェノバルビター 減弱、左記薬剤の作 酸の代	剤がバルプロ に謝を誘導し、
ル等 用が増強することが バルプ	
ある。 度が低 左記薬 を上昇	下する。また、 剤の血中濃度 させる <sup>6)</sup> 。
カルバマゼピン 減弱、左記薬剤の作 酸の代 用が増強又は減弱す ることがある。	剤がバルプロ は謝を誘導し、 の血中濃 下する。また、 剤の血中濃度 又は低下させ
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 機序は アンモニア血症の発 現リスクが高まるお それがある。	不明である。
	剤の血中濃度させる。
増強されることがあ る。	不明であるが、 ゜口酸の血中濃 昇する。
期が約2倍延長すると ン酸抱の報告がある。	けるグルクロ 合が競合する。
	けるグルクロ合が競合する。
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	
	の左記薬剤の  度を上昇させ
(心筋炎および好中球 減少症)が増強する 可能性がある。	不明である。
アスピリン等 増強されることがあ 度が上	バルプロ酸濃 昇する。また、 <sup>°</sup> ロ酸の代謝が れる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン	バルプロ酸の作用が	
シメチジン	増強されることがあ  る。	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	機序は不明である。
	われたとの報告がある。	

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

### 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)

[83 参昭]

**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

11.1.5 間質性腎炎、ファンコニー症候群 (いずれも頻度不明) [8.3 参照

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも 頻度不明)

11.1.7 過敏症症候群 (頻度不明)

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

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

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

11.1.9 横紋筋融解症 (頻度不明)

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

11.1.10 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高 張尿等があらわれた場合には、水分摂取の制限等の適切な処置を 行うこと。

11.1.11 間質性肺炎、好酸球性肺炎(いずれも頻度不明)

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

# \*\* 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		食欲亢進、腹痛
	肝臓				AST上昇、 ALT上昇、Al-P 上昇
:	呼吸器				胸膜炎、胸水 (好酸球性を含 む)

	5%以上注1)	0.1~5%未満注1)	0.1%未満注1)	頻度不明
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
泌尿器		夜尿・頻尿		血尿、尿失禁
生殖器				多囊胞性卵巢、精子数減少 <sup>注2)</sup> 、精子運動性低下 <sup>注2)</sup>
その他		倦 怠 感 、 鼻 血	口渴、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。

### 13. 渦量投与

## 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。ナロキソンの投与が有効で あったとする報告がある。

### 15. その他の注意

# 15.1 臨床使用に基づく情報

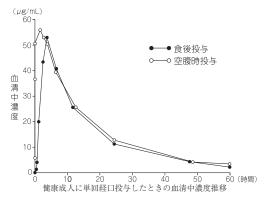
- 15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、 てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験 の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、 抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗て んかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の 服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算さ れた (95%信頼区間: 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグルー プでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されて いる。[9.1.2 参照]
- \*15.1.2 本剤との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>7)</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8)。

# 16. 薬物動態

# 16.1 血中濃度

## 16.1.1 単回投与

健康成人8例にバルプロ酸ナトリウム錠600mg(200mgを1回3錠)を単回経口投与した きの血清中バルプロ酸濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであっ た9、10)。[16.2.2 参照]



健康成人に単同経口投与したときの薬物動能パラメータ

に水灰がに中国相口はすりたことの末初勤心・ラッ						
	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL注) (L/h)	Vd (L)
空腹時投与	0.92 ± 0.57	59.4 ± 6.7	964 ± 236	9.54 ± 2.07	0.73	9.67 ± 1.17
食後投与	3.46 ± 0.66	50.6 ± 4.2	868 ± 195	7.92 ± 1.78	0.83	9.09 ± 0.42

注) Vd. Kel より算出

mean ±SD n=8

任) VV, Net メリケロ 16.1.2 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 で6~8mL/h/kg、外国人小児てんかん患者(3~16歳)で13~18mL/h/kgとの 報告がある11)

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>[2]</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11)、13)。

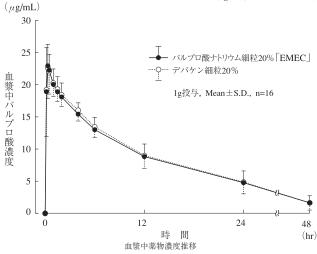
### 16.1.3 生物学的同等性試験

(1) バルプロ酸ナトリウム細粒20% [EMEC] バルプロ酸ナトリウム細粒20% [EMEC] とデパケン細粒20%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200mg) 健康成人男性に絶食下単回経口投与して血漿中のバルプロ酸濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 Cmax) 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14)。

故事を動作いこと

栗物町態ハブメータ						
	判定パラメータ		参考パラメータ			
	AUC <sub>0→48</sub> (μg·hr/mL)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)		
バルプロ酸ナトリウム 細粒20%「EMEC」	323.51 ± 73.76	24.02 ± 3.51	$0.35 \pm 0.12$	14.10 ± 4.04		
デパケン細粒20%	$332.10 \pm 73.07$	24.02 ± 3.14	$0.36 \pm 0.19$	$14.09 \pm 3.96$		

(1g投与, Mean ± S.D. n=16)

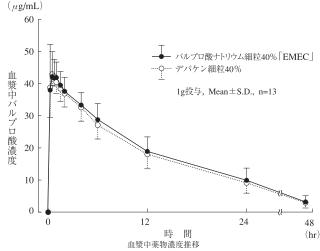


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。
(2) バルプロ酸ナトリウム細粒40% [EMEC] とデパケン細粒40%を、クロスオーバー法によりそれぞれ1g (バルプロ酸ナトリウムとして400mg) 健康成人男性に絶食下単回経口投与して血漿中のバルプロ酸康度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 max) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>15)</sup>。

# 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→48</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
バルプロ酸ナトリウム 細粒40%「EMEC」	680.26 ± 158.42	47.10 ± 6.30	$0.52 \pm 0.31$	12.35 ± 3.41
デパケン細粒40%	645.05 ± 142.71	45.22 ± 3.40	$0.58 \pm 0.33$	$12.00 \pm 3.05$

(1g投与, Mean ± S.D. n=13)



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。

## 162 吸収

10.2 がな 16.2.1 バイオアベイラビリティ バルプロ酸のバイオアベイラビリティは剤形の違いによらず約100%との報告がある<sup>16)</sup>。

# 16.2.2 食事の影響

10.2.2 **及争少影響** 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 $\mathcal{O}$ Cの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 $\mathcal{O}$ Cの有意な低下、 $t_{max}$ の有意な延長が認められた $^{9}$ 。[16.1.1 参照]

ラットに<sup>14</sup>C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

# 16.3.2 血液一脳関門通過性

手術前の外国人脳腫瘍患者9例にバルプロ酸ナトリウム(600~1,600mg/日)を投与した

とき、脳内濃度は、血漿中濃度の6.8~27.9%であった18)。

接乳期の患者2例にバルブロ酸ナトリウム (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<sup>20)</sup>。 16.3.5 **髄液への移行性** 

プログラン (本語) 11 に てんかん患者3例にバルブ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<sup>21)</sup>。

16.3.6 蛋白結合率 バルブロ酸の血漿蛋白結合率は90%超であり、総血清中濃度がおよそ $100\,\mu\,g/m$ L以上で

は結合が飽和するとの報告がある(50.22)。 蛋白結合率が低下した場合、定常状態では平均総血漿中濃度は低下すると考えられるが、平均遊離型濃度は低下しないとされている[10,13]、23)。

### 蛋白結合率 (in vitro)

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

平衡透析法による mean ± S.D.

### 16.3.7 分布容積

### 16.4 代謝

 $^{67}$  Normal Representation (CYP) が10% 大半は肝臓で代謝され、ヒトでは主に、グルクロン酸抱合、 $^{6}$  -酸化、 $^{6}$  の $^{1}$  の $^{1}$  及び $^{62}$  -酸化を受けることが報告されている $^{16}$  。 関与する代謝酵素の割合はチトクロームP-450 (CYP) が10%、グルクロン酸転移酵素

(UGT) が40%、 $\beta$ -般化が30~35%程度であることが報告されている $^{6}$ )。 4en体の生成には主にCYP2A6、2B6、2C9分子種が、パ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 $^{24}$ 、 $^{25}$  ( $in\ vitro$ )。

### 165 排泄

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^ | 距駅 成 へ の 門 を 別 系 に ハル ノ ロ 阪 ア ト リ ワ ム 新 を も の 化 計 泄量 は 投 与 後 5 日 以 内 に 投 与 量 の 約 6 0 % ( バ ル ブ ロ 酸 当 量 ) で あった。 尿 中 へ は 主 に 3 ke to 体 と し て 排 泄 さ れ 、 以 下 バ ル ブ ロ 酸 の グ ル ク ロ ン 酸 抱 合 体 、 3 ・ O H 体 、 2 propyl-glutaric acid、 4 O H 体 、 5 - O H 体 、 4 ke to 体 、 cis-2-en 体 、 trans-2-en 体 の 順 で あ り、 未 変 化 体 、 3 en 体 、 4 en 体 、 5 en 体 、 4 en 体 ( 5 en 体 )

なお、バルプロ酸の未変化体の尿中排泄率は1~3%との報告がある27)、28)。 16.8 その他

# 16.8.1 有効血中濃度

10.8.1 有効皿甲源度 (各種で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40~120μg/mLと報告されているが、各種の報告があり、その下限は 50μg/mLを示唆する報告や上限は150μg/mLとする報告もある<sup>10</sup>。 (躁病および躁うつ病の躁状態の治療)

深内なるの深少で別の深へ窓の石景)
② 有効血中濃度は40~120μg/mLと報告されているが、各種の報告があり、その下限は 50μg/mLを示唆する報告や上限は150μg/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100。

(**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<sup>10</sup>。

# 17. 臨床成績

# 17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉 17.1.1 海外二重盲検比較試験

(1.1.1 / 伊/7-里目候UNE) 米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルブロ酸、リチウム又はブラセボを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、バルブロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルブロ酸群及びリチウム群ともにブラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルブロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった1)。

17.1.2 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、ブ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環病評価尺度総合点中央値の変化の割合はたった。 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

5.1 作用機序 バルプロ酸ナトリウムの投与により脳内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、バルプロ酸ナトリウムの抗で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<sup>20</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30)、31)

# 18.2 薬理作用

# 18.2.1 各種誘発痙攣に対する作用

3.2.1 首催的 元隆幸に入り 30 FM 最大電撃痙撃(マウス、5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)、ベンテトラゾール痙 攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する32 34 。

# 18.2.2 全般で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35)-37)。

# 18.2.3 部分でんかんモデルに対する作用

18.2.4 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電に及ぼす影響

海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する (ウサギ) 🖾 。 18.2.5 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果に及ぼす影響

中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する (ウサギ) 32)。

# 19. 有効成分に関する理化学的知見

- 日本MAA プロステンタンエルナーフAH プロステート (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

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。

化学構造式:

# 20. 取扱い上の注意

分包以外は開封後湿気を避けて保存すること。

〈バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」〉

100g [アルミ袋;バラ:乾燥剤入り] 500g [アルミ袋;バラ:乾燥剤入り] 1g×120包 [アルミ袋]

〈バルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」〉

100g [アルミ袋; バラ:乾燥剤入り] 0.5g×120包 [アルミ袋]

## 23. 主要文献

- of Norway Data of Corrigendum to Final Study Report Version 1.1 and Addendum Version2 Valproate EU consortium Stand Alone Abstract V2.0 https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate\_PASS\_Abstract\_V2.0\_0.pdf
- Value (Christensen J., et al.: JAMA Netw. Open. 2024: 7: e2414709 武田明夫 他:てんかん研究. 1988: 6: 196-203 日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2016: 533-534

- Levy R. H., et al.: Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press. 1995: 605-619
- Peruca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1984: 17: 665-669 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 2000:

- 21)
- 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 2000 125-128 社内資料: 生物学的同等性試験(細粒20%) 社内資料: 生物学的同等性試験(細粒40%) Zaccara G., et al: Clin. Pharmacokinet. 1988: 15: 367-389 人木野和晩 他: 久留米医学会雑誌. 1971: 34: 369-379 Vajda F. J. E., et al: Neurology. 1981: 31: 486-487 Ishizaki T., et al: Pediatr. Pharmacol. 1981: 1: 291-303 前田共秀 他: 九州薬学会会報. 1986: 40: 27-30 武田明夫 他: 脳と発達. 1976: 8: 401-408 Gómez B. M. J., et al: J. Clin. Pharm. Ther. 1993: 18: 191-197 Scheyer R. D., et al.: Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press. 1995: 621-631 Anari M. R., et al.: J. Chromatogr. B. 2000: 742: 217-227 257 Scheyer R. D., et al.: Antiephiephic Drugs. 4th ed. New York: Rav 1995: 621-631
  24) Anari M. R., et al.: J. Chromatogr. B. 2000: 742: 217-227
  25) Jin C., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993: 264: 475-479
  26) 龍原徹 他: 臨床薬理. 1988: 19: 749-757
  27) Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977: 12: 125-132
  28) 薬物動態 (デパケンシロップ 他: 2002年9月20日承認、審査報告書)
  29) Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull. 1977: 25: 2257-2262
  30) Emrich H. M., et al.: Br. J. Pharmacol. 1995: 116: 3199-3204
  31) 在utrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol. 1995: 116: 3199-3204
  32) 君鳥健次郎 他:米子医誌. 1969: 20: 317-325
  33) 石飛達男 他:福岡医誌. 1969: 60: 806-809
  34) 周藤勝一 他:応用薬理. 1970: 4: 937-949
  35) Patry G., et al.: Can. J. Physiol. Pharmacol. 1971: 49: 568-572
  36) Simler S., et al.: Biochem. Pharmacol. 1976: 25: 413-417
  38) Leviel V., et al.: Epiclepsia. 1977: 18: 229-234
  39) Cao B. J., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1993: 237: 177-181

# 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセン 〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21 TEL (0120) 517-215

FAX (076) 442-8948

# 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

