＊＊ 2026年３月改訂（第4版）
＊ 2025年10月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
871139、871179

貯法：室温保存
有効期間：3年

	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	ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、含水二酸化ケイ素、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、精製白糖、D-マンニトール	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、軽質無水ケイ酸、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、精製白糖

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。

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］
〈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〉
＊＊ 8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。自動車の運転等危険を伴う機械操作の適否は、関連学会の留意事項[3)]を十分理解の上、医師が慎重に判断し、危険を伴う機械操作を行う場合には十分な注意が必要であることを適切に患者に指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。
8.5 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。［9.1.4、9.8.2 参照］
〈片頭痛発作の発症抑制〉
8.6 患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療、片頭痛発作の発症抑制〉
＊＊ 8.7 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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］
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[4]。

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）］[5]。

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[6]。[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。[8.5 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） ビアペネム（オメガシン） ドリペネム水和物（フィニバックス） テビペネム　ピボキシル（オラペネム） [2.2 参照]	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

＊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[7]。
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[7]。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2 参照]	バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	機序は不明である。
エトスクシミド 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。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 リトナビル ニルマトレルビル・リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤等	バルプロ酸の作用が減弱することがある。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
＊クロザピン	左記薬剤の副作用（心筋炎および好中球減少症）が増強する可能性がある。	機序は不明である。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

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）、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	口内炎、下痢	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）
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。

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

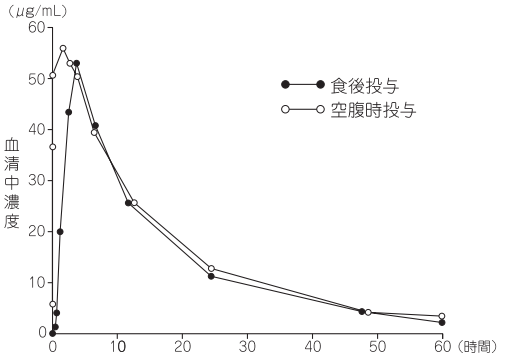
15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。［9.1.2 参照］

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］）[8)]。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[9)]。

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ときの血清中バルプロ酸濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[10)、11)]。［16.2.2 参照］



健康成人に単回経口投与したときの血清中濃度推移

健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	t_{max}（h）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	$t_{1/2}$（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±S.D., n=8

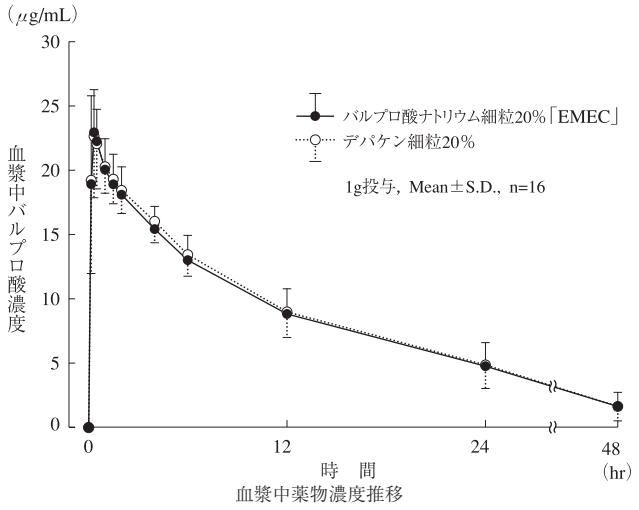
16.1.2 クリアランス
バルプロ酸の吸収率を100%と仮定したとき、全身クリアランスは外国人健康成人（16～60歳）で6～8mL/h/kg、外国人小児てんかん患者（3～16歳）で13～18mL/h/kgとの報告がある[12)]。
外国人高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある[13)]。
バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿蛋白非結合率の影響を受ける[12)、14)]。

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、C_{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[15)]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to48}$（μg・hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$T_{1/2}$（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±0.12	14.10±4.04
デパケン細粒20%	332.10±73.07	24.02±3.14	0.36±0.19	14.09±3.96

（1g投与, Mean±S.D., n=16）



血漿中薬物濃度推移

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。

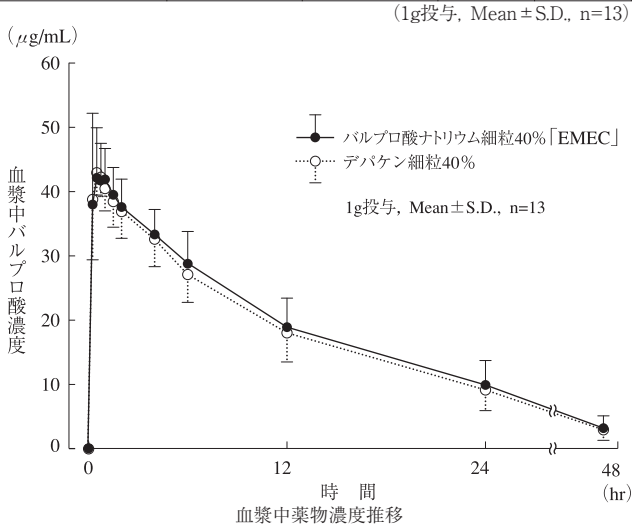
(2) バルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」

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濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について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[16]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow48}$（μg・hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$T_{1/2}$（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±0.31	12.35±3.41
デパケン細粒40%	645.05±142.71	45.22±3.40	0.58±0.33	12.00±3.05

（1g投与，Mean±S.D.，n=13）



血漿中薬物濃度推移

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。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

バルプロ酸のバイオアベイラビリティは剤形の違いによらず約100%との報告がある[17]。

16.2.2 食事の影響

健康成人8例にバルプロ酸ナトリウム錠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[10]。［16.1.1 参照］

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

ラットに^{14}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＞骨の順であった[11、18]。

16.3.2 血液－脳関門通過性

手術前の外国人脳腫瘍患者9例にバルプロ酸ナトリウム（600～1,600mg/日）を投与したとき、脳内濃度は、血漿中濃度の6.8～27.9%であった[19]。

16.3.3 血液－胎盤関門通過性

妊娠中のてんかん患者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[20]。

16.3.4 母乳中への移行性

授乳期の患者2例にバルプロ酸ナトリウム（1,000～1,400mg/日）を投与したとき、母乳中濃度は、血中濃度の3～6%であった[21]。

16.3.5 髄液への移行性

てんかん患者3例にバルプロ酸ナトリウム錠を経口投与したとき、髄液中濃度は、血清中濃度の12%であった[22]。

16.3.6 蛋白結合率

バルプロ酸の血漿蛋白結合率は90%超であり、総血清中濃度がおよそ100μg/mL以上では結合が飽和するとの報告がある[17、23]。

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[11、14、24]。

蛋白結合率（*in vitro*）

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

平衡透析法による　　mean±S.D.

16.3.7 分布容積

バルプロ酸の分布容積は0.1～0.4L/kgであり、ほぼ細胞外液に相当するとの報告がある[17]。

16.4 代謝

バルプロ酸の大半は肝臓で代謝され、ヒトでは主に、グルクロン酸抱合、β-酸化、ω、ω_1及びω_2-酸化を受けることが報告されている[17]。

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[7]。

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[25、26]（*in vitro*）。

16.5 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[27]。

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[28、29]。

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40～120μg/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[11]。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

(2) 有効血中濃度は40～120μg/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[11]。

〈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[11]。

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

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

17.1.2 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[2]。

18. 薬効薬理

18.1 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[30]。

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[31]、[32]。

18.2 薬理作用

18.2.1 各種誘発痙攣に対する作用

最大電撃痙攣（マウス、ラット、ウサギ）、ストリキニーネ痙攣（マウス）、ピクロトキシン痙攣（マウス）、聴原発作（ラット）、無酸素痙攣（マウス）、ペンテトラゾール痙攣（マウス、ウサギ）、ベメグライド痙攣（マウス）を抑制する[33]-[35]。

18.2.2 全般てんかんモデルに対する作用

全般てんかんモデルの光誘発痙攣（ヒヒ）、聴原発作（マウス）を抑制する[36]-[38]。

18.2.3 部分てんかんモデルに対する作用

部分てんかんモデルのKindling痙攣（ネコ）を抑制する[39]。

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）[33]。

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

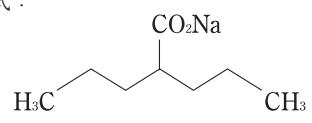
中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する（ウサギ）[33]。

18.2.6 躁病の動物モデルに対する作用

躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する（マウス、ラット）[40]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：バルプロ酸ナトリウム（Sodium Valproate）
化学名：Monosodium 2-propylpentanoate
分子式：$C_8H_{15}NaO_2$
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。
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。

22. 包装

〈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］

＊＊23. 主要文献

1）Bowden C. L., et al.：JAMA. 1994；271：918-924
2）Pope H. G. Jr., et al.：Arch. Gen. Psychiatry. 1991；48：62-68
3）日本てんかん学会：抗てんかん発作薬を服用しているてんかんのある人において、自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留意事項（2026年3月17日）
4）Meador K. J., et al.：Lancet Neurol. 2013；12：244-252
5）Christensen J., et al.：JAMA. 2013；309：1696-1703
6）Delgado-Escueta A. V., et al.：Neurology. 1992；42：149-160
7）Riva R., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1996；31：470-493
8）PASS-Paternal exposure to valproate-Updated Abstract Following Reanalysis 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
9）Christensen J., et al.：JAMA Netw. Open. 2024；7：e2414709
10）武田明夫　他：てんかん研究. 1988；6：196-203
11）日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2016；533-534
12）Levy R. H., et al.：Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York；Raven Press. 1995；605-619
13）Perucca E., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1984；17：665-669
14）緒方宏泰　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
15）社内資料：生物学的同等性試験（細粒20%）
16）社内資料：生物学的同等性試験（細粒40%）
17）Zaccara G., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1988；15：367-389
18）久木野和暁　他：久留米医学会雑誌. 1971；34：369-379
19）Vajda F. J. E., et al.：Neurology. 1981；31：486-487
20）Ishizaki T., et al.：Pediatr. Pharmacol. 1981；1：291-303
21）前田共秀　他：九州薬学会会報. 1986；40：27-30
22）武田明夫　他：脳と発達. 1976；8：401-408
23）Gómez B. M. J., et al.：J. Clin. Pharm. Ther. 1993；18：191-197
24）Scheyer R. D., et al.：Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York；Raven Press. 1995；621-631
25）Anari M. R., et al.：J. Chromatogr. B. 2000；742：217-227
26）Jin C., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993；264：475-479
27）龍原徹　他：臨床薬理. 1988；19：749-757
28）Gugler R., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977；12：125-132
29）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）
30）Kukino K., et al.：Chem. Pharm. Bull. 1977；25：2257-2262
31）Emrich H. M., et al.：Arch. Psychiat. Nervenkr. 1980；229：1-16
32）Cutrer F. M., et al.：Br. J. Pharmacol. 1995；116：3199-3204
33）君島健次郎　他：米子医誌. 1969；20：317-325
34）石飛達男　他：福岡医誌. 1969；60：806-809
35）周藤勝一　他：応用薬理. 1970；4：937-949
36）Patry G., et al.：Can. J. Physiol. Pharmacol. 1971；49：568-572
37）Simler S., et al.：Biochem. Pharmacol. 1973；22：1701-1708
38）Anlezark G., et al.：Biochem. Pharmacol. 1976；25：413-417
39）Leviel V., et al.：Epilepsia. 1977；18：229-234
40）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ター
〒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

日医工株式会社
NICHI-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21