

衛 研 発 第 3 2 5 1 号
平 成 1 4 年 8 月 1 3 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

- [販売名] ①デパケン錠、デパケン錠 100、デパケンシロップ、デパケン細粒 200、
デパケン細粒 400、デパケン R 錠 100、デパケン R 錠 200
②バレリン錠 100mg、バレリン錠 200mg、バレリンシロップ
③セレニカ R 顆粒
④セレブシロップ
⑤セボトボル錠
⑥バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」
⑦サノテン錠
⑧エスダブル錠 200mg
⑨エピレナート錠、エピレナートシロップ
⑩バルプラム R 顆粒
- [一般名] バルプロ酸ナトリウム
- [申請者名] ①協和醸酵工業（株）
②大日本製薬（株）
③日研化学（株）
④太田製薬（株）
⑤共和薬品工業（株）
⑥サンノーバ（株）
⑦辰巳化学（株）
⑧東洋ファルマー（株）
⑨藤永製薬（株）
⑩小林製薬工業（株）
- [申請年月日] 平成 13 年 8 月 29 日
- [剤型・含量] ・錠剤（デパケン錠、デパケン錠 100、デパケン R 錠 100、デパケン R 錠 200、バレリン錠 100mg、バレリン錠 200mg、セボトボル錠、サノテン錠、エスダブル錠 200mg、エピレナート錠）：1 錠中に日局バルプロ酸ナトリウムを 100mg 又は 200mg 含有する。
・シロップ剤（デパケンシロップ、バレリンシロップ、セレブシロップ、エピレナートシロップ）：1mL 中に日局バルプロ酸ナトリウムを 50mg 含有する。
・細粒・顆粒（デパケン細粒 200、デパケン細粒 400、セレニカ R 顆粒、バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」、バルプラム R 顆粒）：1g 中に日局バルプロ酸ナトリウムを 200mg 又は 400mg 含有する。

[申請区分] 医療用医薬品(4) (新効能医薬品)

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 14 年 8 月 13 日

- [販売名] ①デパケン錠、デパケン錠 100、デパケンシロップ、デパケン細粒 200、
デパケン細粒 400、デパケン R 錠 100、デパケン R 錠 200
②バレリン錠 100mg、バレリン錠 200mg、バレリンシロップ
③セレニカ R 顆粒
④セレブシロップ
⑤セボトボル錠
⑥バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」
⑦サノテン錠
⑧エスダブル錠 200mg
⑨エピレナート錠、エピレナートシロップ
⑩バルプラム R 顆粒
- [一般名] バルプロ酸ナトリウム
- [申請者名] ①協和醸酵工業（株）
②大日本製薬（株）
③日研化学（株）
④太田製薬（株）
⑤共和薬品工業（株）
⑥サンノーバ（株）
⑦辰巳化学（株）
⑧東洋ファルマー（株）
⑨藤永製薬（株）
⑩小林製薬工業（株）
- [申請年月日] 平成 13 年 8 月 29 日

[審査結果]

提出された資料、公表文献等から、躁病および躁うつ病の躁状態の治療に対する本剤の有効性、安全性は確認されているものと判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会に報告することが妥当であると判断した。

[効能・効果]	<p>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 <u>躁病および躁うつ病の躁状態の治療</u></p>
[用法・用量]	<p>（下線部今回追加）</p> <p>通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mgを1日2～3回に分けて経口投与する。ただし、年齢・症状に応じて適宜増減する。 （ただし、徐放性製剤についての用法は異なり、デパケンR錠100及びデパケンR錠200については1日1回～2回に分けて経口投与、セレニカR顆粒及びバルプラムR顆粒は1日1回経口投与すると設定されている。）（本申請における変更点はない）</p>

審査報告（1）

平成 14 年 6 月 7 日作成

1. 品目の概要

[販売名]	①デパケン錠、デパケン錠 100、デパケンシロップ、デパケン細粒 200、 デパケン細粒 400、デパケン R 錠 100、デパケン R 錠 200 ②バレリン錠 100mg、バレリン錠 200mg、バレリンシロップ ③セレニカ R 顆粒 ④セレブシロップ ⑤セボトボル錠 ⑥バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」 ⑦サノテン錠 ⑧エスダブル錠 200mg ⑨エピレナート錠、エピレナートシロップ ⑩バルプラム R 顆粒
[一般名]	バルプロ酸ナトリウム
[申請者名]	①協和醸酵工業（株） ②大日本製薬（株） ③日研化学（株） ④太田製薬（株） ⑤共和薬品工業（株） ⑥サンノーバ（株） ⑦辰巳化学（株） ⑧東洋ファルマー（株） ⑨藤永製薬（株） ⑩小林製薬工業（株）
[申請年月日]	平成 13 年 8 月 29 日
[剤型・含量]	・錠剤（デパケン錠、デパケン錠 100、デパケン R 錠 100、デパケン R 錠 200、バレリン錠 100mg、バレリン錠 200mg、セボトボル錠、サノテン錠、エスダブル錠 200mg、エピレナート錠）：1 錠中に日局バルプロ酸ナトリウムを 100mg 又は 200mg 含有する。 ・シロップ剤（デパケンシロップ、バレリンシロップ、セレブシロップ、エピレナートシロップ）：1mL 中に日局バルプロ酸ナトリウムを 50mg 含有する。

・細粒・顆粒（デパケン細粒 200、デパケン細粒 400、セレンカ R 顆粒、バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」、バルプラム R 顆粒）：1g 中に日局バルプロ酸ナトリウムを 200mg 又は 400mg 含有する。

[申請時効能・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

（下線部今回追加）

[申請時用法・用量] 通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～1200mg を 1 日 2～3 回に分けて経口投与する。ただし、年齢・症状に応じて適宜増減する。（ただし、徐放性製剤についての用法は異なり、デパケン R 錠 100 及びデパケン R 錠 200 については 1 日 1 回～2 回に分けて経口投与、セレンカ R 顆粒及びバルプラム R 顆粒は 1 日 1 回経口投与すると設定されている。）（本申請における変更点はない）

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

今回の申請において、申請者が提出した資料、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）からの照会事項に対する回答等の概略は下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分は、バルプロ酸ナトリウムであり、本邦において既に抗てんかん薬として広く用いられている。

一方、本邦における双極性障害の躁状態に対しては、現在炭酸リチウムや抗精神病薬が用いられているが、副作用等により問題となる場合があり、昭和 55 年頃から当該治療に対する本剤の有効性及び安全性が臨床現場で検討されるようになった。

日本神経精神薬理学会及び日本臨床精神神経薬理学会は平成 12 年 11 月 24 日及び平成 12 年 12 月 11 日に、バルプロ酸の躁病及び双極性障害の躁状態に対する適応を早期に承認するよう厚生省（現・厚生労働省）に対して要望書を提出した。

このような状況を踏まえ、申請者は、文献調査等を行った結果、本剤の「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」に対する有効性及び安全性（臨床的有用性）は認められる（公知）と判断し、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号（厚生省、健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」）に基づき、臨床試験を実施することなく、今般、製造承認事項一部変更承認申請を行った。

本剤は、米国、英国、フランス、カナダ、オーストラリア等で、双極性障害の治療薬として承

認されている。

なお、本申請は効能追加にかかわるものであり、ロ項（物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料）、ハ項（安定性に関する資料）、ニ項（急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料）に関する新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理に関する資料

本申請では、薬理作用に関する新たな試験は実施されておらず、公表論文等が参考資料として提出された。

参考資料として提出されたものは以下のとおりである。

参考資料ホ-1 : Cao BJ et al, *Eur J Pharmacol*, 237: 177-181, 1993

参考資料ホ-2 : Vargas C et al, *Gen Pharmac*, 30: 601-604, 1998

参考資料ホ-3 : Löscher W, *J Neurochem*, 36: 1521-1527, 1981

参考資料ホ-4 : Motohashi N, *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 16: 571-579, 1992

参考資料ホ-5 : Phillips NI et al, *Biochem Pharmacol*, 31: 2257-2261, 1982

参考資料ホ-6 : Luder AS et al, *J Clin Invest*, 86: 1574-1581, 1990

参考資料ホ-7 : Van der Laan JW et al, *J Neurochem*, 32: 1769-1780, 1979

参考資料ホ-8 : Johannessen CU, *Neurochem Int*, 37: 103-110, 2000

参考資料ホ-9 : Ross SM et al, *J Neurochem*, 36: 1006-1011, 1981

（1）効力を裏付ける試験

1) 薬物誘発自発運動亢進モデルに対する作用

マウス又はラットにデキサメタゾンとクロロジアゼポキシドを併用投与し誘発させた自発運動亢進（躁病モデル）に対して、バルプロ酸 75～300 mg/kg（p.o.又はi.p.：ラット及びマウス）あるいは37.5～150 mg/kg（i.v.：マウス）を投与したところ、マウスでホールボールドテストにおける穴のぞき行動の増加を有意に抑制し、ラットでは Y 字型迷路でのアームへの進入回数増加を有意に抑制した（参考資料ホ-1）

2) 脳内 GABA 濃度に及ぼす影響

ラットにバルプロ酸(360 mg/kg)を腹腔内投与したところ、投与2時間後の脳脊髄液中の GABA 濃度は有意に増加した。また、リチウムでも同様の作用がみられた（参考資料ホ-2）。

また、マウスにバルプロ酸ナトリウム（125 mg/kg）を腹腔内投与したところ、投与30分後の脳内 GABA 含量は有意に増加した（参考資料ホ-3）

なお、バルプロ酸が脳内 GABA 濃度に対して影響しないあるいは濃度上昇は局所的であるとする報告（参考資料ホ-5 及び Löscher W et al, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 349: 270-278,

1994) もあるが、申請者は多くの報告 (Sasaki K et al, *Eur J Pharmacol*, 367: 165-173, 1999、Löscher W et al, *Biochem Pharmacol*, 34: 1747-1756, 1985、Löscher W, *Biochem Pharmacol*, 30: 1364-1366, 1981、Rowley HL et al, *Eur J Pharmacol*, 294: 541-546, 1995) が脳内 GABA 濃度の増加を示唆しており、リチウムでも同様の作用がみられる (参考資料ホ-2) ことから、本薬 (バルプロ酸) の抗躁作用には、脳内 GABA 濃度の上昇が関与していると考えられることを説明した。

3) GABA 受容体に及ぼす影響

ラット脳シナプトソーム分画において、バルプロ酸の GABA_A 及び GABA_B 受容体に対する結合能を、それぞれ [³H]ムシモール及び [³H](-)バクロフェンを用いて検討したところ、バルプロ酸 (150 mg/kg) の腹腔内単回投与で両受容体に対する影響はみられなかったが、バルプロ酸 (150 mg/kg) の 14 日間腹腔内投与により、海馬への [³H](-)バクロフェン結合が有意に増大し、GABA_B 受容体の増加が示唆された (参考資料ホ-4)。

4) GABA 生合成・代謝経路に及ぼす影響

マウス及びラットでの *ex vivo* の実験において、バルプロ酸 (マウス : 125 mg/kg、ラット : 400 mg/kg、いずれも i.p.) はグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 活性を増大させた (参考資料ホ-3 及び参考資料ホ-5)。

ウシ脳を用いた *in vitro* の実験で、バルプロ酸のコエンザイム A エステル体 (*in vivo* でバルプロ酸より生成される。) により、 α -ケトグルタル酸脱水素酵素複合体活性は抑制された (Ki=2.9 μ mol/L) (参考資料ホ-6)。

マウス脳シナプトソーム (*ex vivo*) でバルプロ酸 (125 mg/kg、i.p.) により GABA アミノ基転移酵素 (GABA-T) 活性が抑制された (参考資料ホ-3)。

ラット脳ホモジネートで、バルプロ酸によりコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素活性は抑制され (Ki=500 μ mol/L)、増加したコハク酸セミアルデヒドが GABA アミノ基転移酵素 (GABA-T) 活性を抑制した (Ki=19 μ mol/L)。 (参考資料ホ-7)

以上よりバルプロ酸は GABA 生合成系に対しては促進的に、GABA 代謝系に対しては抑制的に作用することが示唆された (参考資料ホ-8)。

5) GABA 再取り込みに及ぼす影響

ラット脳シナプトソーム及び脳スライスを用いて、バルプロ酸を *in vitro* (1~1,000 μ mol/L) あるいは *ex vivo* (100 mg/kg/day : 7 日間反復投与、300 mg/kg : 単回投与、いずれも i.p.) で投与しても GABA 再取り込みに影響はみられなかった (参考資料ホ-9)。

(2) 作用機序

本申請効能に対する本薬 (バルプロ酸) の作用機序として、申請者は以下のように説明した。

本薬は、神経前終末において、GABAアミノ基転移酵素、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素あるいは α -ケトグルタル酸脱水素酵素複合体の活性を抑制し、グルタミン酸脱炭酸酵素の活性を増大することにより、シナプス間隙中のGABAを増加させることが機序として考えられる他、シナプス後膜のGABA_B受容体数を増加させる作用やグリア細胞でのGABAアミノ基転移酵素阻害作用等の関与も示唆されると説明した。

審査センターは、主に以下のような点について検討した。

薬理試験で用いた用量と臨床用量との関連性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒトでのバルプロ酸の有効血中濃度は40-120 μ g/mLの範囲(ト項参照)にあること、マウスでバルプロ酸の経口投与により有意な作用がみられたのは、バルプロ酸の血漿中濃度が約65-90 μ g/mL以上の場合であったこと(参考資料ホ-1)、ラットでも同様にバルプロ酸が約25 μ g/mL以上(経口投与時)の場合に有意な作用がみられたこと(参考資料ホ-1)から、ほぼヒトにおける有効血中濃度範囲内において、動物での作用がみられていることを説明した。

本剤と臨床的に併用する可能性のある薬物について、有効性及び安全性上問題となることはないか薬理的に考察するよう申請者に求めた。

申請者は、双極性障害の治療において本剤は、炭酸リチウム、カルバマゼピン、抗精神病薬(クロルプロマジン、ハロペリドール、リスペリドン)、ベンゾジアゼピン系薬剤あるいは抗うつ薬(三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤)と併用されることが多いと考えられること、有効性の観点からは、各薬剤の作用機序が異なるため、併用により効果が増強されるものと考えられ、また、海外ではカルバマゼピンとの併用で相乗作用が示唆されており、双極性障害の混合性エピソード、急速交代型及び不快感を伴う躁病治療において、抗精神病薬と本剤の併用が第一選択と考えられていること(Freeman MP & Stoll AL, *Am J Psychiatry*, 155: 12-21, 1998)、安全性の観点からは、①これらの薬剤と本剤を併用した場合には、中枢神経抑制作用の増大等により眠気、集中力低下等の副作用が増強される可能性があること、②特に、リチウムとの併用では腎障害や体重増加に対して、カルバマゼピンとの併用では血液毒性や催奇形性の発現に対して、抗精神病薬との併用ではパーキンソン症候群等精神運動系の副作用増加や脳症の発現に対して、ベンゾジアゼピン系や抗うつ薬との併用では血液障害、肝障害、消化管障害の発現に対して、それぞれ懸念があるものの、実際の臨床現場における併用実績等から、これらの薬剤と本剤を併用した場合に、安全性上問題となるような事例はほとんど発生していないものとするを説明した。その上で申請者は、クロナゼパムとの併用で欠神発作の既往のある患者において、アブサンス重積(欠神発作重積)が現れたとの報告があることから、新たに添付文書に記載する旨を回答した(相互作用についてはへ項参照)。

デキサンフェタミン及びクロロジアゼポキシドとの併用投与により作成された自発運動亢進モデル(躁病モデル)(参考資料ホ-1)の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、①精神疾患モデルの妥当性は、predictive validity(予測妥当性:治療薬の作用がモデルと臨床とで相関していること)、face validity(表面妥当性:モデルとヒトにおける疾患とが

症状的に類似していること)及びconstruct validity (構成概念妥当性:モデルが理論的根拠に基づいたものであること)の3点で評価することが提唱されていること (Willner P, *Psychopharmacol*, 83: 1-16, 1984、同, *Behavioral Models in Psychopharmacology*, 1-18, 1991)、②本モデルをこれら3つの項目に当てはめると、自発運動亢進は躁病の臨床所見における活動性の増大と類似しており、この自発運動の亢進はリチウムで抑制されることからface validityとpredictive validityについては当てはまるが、construct validityについては欠けていると考えられること、③躁病の病因や病態生理学がほとんど解明されておらず、生物学的な病因仮説が推測の域を外れない現状では、演繹的な考え方(生物学的仮説にたつてモデルを作成)ではなく、帰納的な考え方(行動面で類似したモデルを実験環境で作成)によりモデルの作成が行われ、「行動の相同性」が重要である(野村総一郎, *脳と精神の医学*, 6: 219-227, 1995)と考えられ、本モデルは妥当であるとする旨を回答した。

審査センターは、提出された資料等から、本薬の抗躁薬としての薬理作用は認められるものと判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請では、吸収、分布、代謝、排泄に関する新たな試験は実施されておらず、公表論文等が参考資料として提出された。

参考資料として提出されたものは以下のとおりである。

参考資料へ-1: 武田明夫他, *てんかん研究*, 6: 196-203, 1988

参考資料へ-2: 大日本製薬(株), 社内資料

参考資料へ-3: 東洋ファルマー(株), 社内資料

参考資料へ-4: 藤永製薬(株), 社内資料

参考資料へ-5: 共和薬品工業(株), 社内資料

参考資料へ-6: サンノーバ(株), 社内資料

参考資料へ-7: 太田製薬(株), 社内資料

参考資料へ-8: 日研化学(株), 社内資料

参考資料へ-9: 小林製薬工業(株), 社内資料

参考資料へ-10: Zaccara G et al, *Clin Pharmacokinet*, 15: 367-389, 1988

参考資料へ-11: Davis R et al, *Drugs*, 47: 332-372, 1994

参考資料へ-12: Wangemann M et al, *Int J Clin Pharm & Ther*, 38: 395-401, 2000

参考資料へ-13: 小林智他, *臨床薬理*, 25: 419-428, 1994

参考資料へ-14: Anderson P& Elwin CE, *Clin Neuropharmacol*, 8: 156-164, 1985

参考資料へ-15: Samara EE et al, *J Clin Pharmacol*, 37: 442-450, 1997

参考資料へ-16: Bowden CL et al, *Am J Psychiatry*, 153: 765-770, 1996

参考資料へ-17: Perucca E et al, *Br J Clin Pharmacol*, 17: 665-669, 1984

- 参考資料へ-18 : Bryson SM et al, *Br J Clin Pharmacol*, 16: 104-105, 1983
- 参考資料へ-19 : Klotz U et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 13: 55-60, 1978
- 参考資料へ-20 : Robson RH et al, *Academic Press Inc*, 159-164, 1980
- 参考資料へ-21 : Yamagata T et al, *Ther Drug Monit*, 20: 396-400, 1998
- 参考資料へ-22 : Granneman GR et al, *J Clin Psychiat*, 57: 204-206, 1996
- 参考資料へ-23 : Panesar SK et al, *Br J Clin Pharmacol*, 27: 323-328, 1989
- 参考資料へ-24 : Ishizaki T et al, *J Clin Psychopharmacol*, 4: 254-261, 1984
- 参考資料へ-25 : Spina E et al, *Ther Drug Monit*, 22: 481-485, 2000
- 参考資料へ-26 : Dhillon S & Richens A, *Br J Clin Pharmacol*, 13: 553-560, 1982
- 参考資料へ-27 : Vandel S et al, *Ther Drug Monit*, 10: 386-389, 1988
- 参考資料へ-28 : Wong SL et al, *Clin Pharmacol Ther*, 60: 48-53, 1996
- 参考資料へ-29 : Lucena MI et al, *Am J Psychiatry*, 155: 575, 1998
- 参考資料へ-30 : Vajda FJE et al, *Neurol*, 31: 486-487, 1981
- 参考資料へ-31 : 武田明夫他, *脳と発達*, 8: 401-408, 1976
- 参考資料へ-32 : Gómez BMJ et al, *J Clin Pharm & Ther*, 18: 191-197, 1993
- 参考資料へ-33 : Riva R et al, *Clin Pharmacokinet*, 31: 470-493, 1996
- 参考資料へ-34 : 龍原徹他, *臨床薬理*, 19: 749-757, 1988

(ヒトにおける成績)

(1) 各製剤間の薬物動態の比較

1) 錠剤 (デパケン錠、バレリン錠200mg、エスダブル錠200mg、エピレナート錠、セボトボル錠) (参考資料へ-1～参考資料へ-5)

デパケン錠を用いてバルプロ酸ナトリウムとして600 mgを空腹時に単回経口投与すると、速やかに吸収され、Tmaxは0.92 h、Cmax (血清中) は59.4 μ g/mL、T_{1/2}は9.54 h、AUCは964 μ g · h/mLであった。その他の錠剤 (バルプロ酸ナトリウムとして200～600 mg) を空腹時に単回経口投与すると、Tmaxは1～2.07 h、Cmax (血清中又は血漿中) は23.5～63.44 μ g/mL、T_{1/2}は10.1～14.2 h、測定時点 (24、36又は48時間) までのAUCは311.6～919.49 μ g · h/mLであり、投与したバルプロ酸ナトリウムの用量を600 mgとして換算するとCmaxは58.1～95.16 μ g/mL、AUCは723.2～1379.2 μ g · h/mLの範囲にあった。

2) 細粒剤 (バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」) (参考資料へ-6)

バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」を用いてバルプロ酸ナトリウムとして200 mgを空腹時に単回経口投与すると、速やかに吸収され、Tmaxは0.6 h、Cmax (血漿中) は24.37 μ g/mL、T_{1/2}は16.6 h、AUC₀₋₄₈は369.8 μ g · h/mLであり、投与したバルプロ酸ナトリウムの用量を600 mgとして換算するとCmaxは73.11 μ g/mL、AUCは1109 μ g · h/mLであった。

3) シロップ剤 (エピレナートシロップ、セレブシロップ) (参考資料へ-4及び参考資料へ-7)

エピレナートシロップを用いてバルプロ酸ナトリウムとして600 mgを空腹時に単回経口投与すると、速やかに吸収され、Tmaxは0.7 h、Cmax (血漿中) は55.6 μ g/mL、T_{1/2}は10.7 h、AUC₀₋₂₄は680.5 μ g \cdot h/mLであった。セレブシロップを用いてバルプロ酸ナトリウムとして400 mgを空腹時に単回経口投与した場合にも速やかに吸収され、Tmaxは0.813 h、Cmax (血清中) は97.02 μ g/mL、T_{1/2}は19.31 h、AUC₀₋₄₈は1553 μ g \cdot h/mLであり、投与したバルプロ酸ナトリウムの用量を600 mgとして換算するとCmaxは145.5 μ g/mL、AUCは2330 μ g \cdot h/mLであった。

4) 徐放剤 (デパケンR錠、セレンикаR顆粒、バルプラムR顆粒) (参考資料へ-1、参考資料へ-8、参考資料へ-9)

デパケンR錠を用いてバルプロ酸ナトリウムとして600 mgを空腹時に単回経口投与すると、Tmaxは10.26 h、Cmax (血清中) は27.9 μ g/mL、T_{1/2}は12.92 h、AUCは863 μ g \cdot h/mLであった。また、バルプラムR顆粒を用いてバルプロ酸ナトリウムとして400 mgを空腹時に単回経口投与すると、Tmaxは9.5 h、Cmax (血漿中) は20.73 μ g/mL、T_{1/2}は16.71 h、AUC₀₋₇₂は640.1 μ g \cdot h/mLであり、投与したバルプロ酸ナトリウムの用量を600 mgとして換算するとCmaxは31.10 μ g/mL、AUCは960.2 μ g \cdot h/mLであった。同様にセレンикаR顆粒を用いてバルプロ酸ナトリウムとして1200 mgを空腹時に単回経口投与すると、Tmaxは10.2 h、Cmax (血清中) は56.9 μ g/mL、T_{1/2}は18.3 h、AUC₀₋₈₀は2141.8 μ g \cdot h/mLであり、投与したバルプロ酸ナトリウムの用量を600 mgとして換算するとCmaxは28.5 μ g/mL、AUCは1070.9 μ g \cdot h/mLであった。

申請者は、以上の結果について、徐放剤におけるCmaxの低下は意図された製剤的特徴であること、申請製剤の投与量を600 mg (バルプロ酸ナトリウムとして) で換算した場合の値を比較すると、セレブシロップを用いた場合にCmax、AUCが最も高く、各製剤間におけるCmaxでの差異は5倍程度 (27.9~145.5 μ g/mL)、AUCでの差異は3倍程度 (784.2~2330 μ g \cdot h/mL) であったことを説明した (バルプロ酸ナトリウムとしての換算濃度)。

(2) バイオアベイラビリティ (参考資料へ-10)

各製剤のバイオアベイラビリティについて詳細な検討はなされていないが、カプセル剤で92.8 \pm 12.8 %、液剤で94.5 \pm 6.4 %、徐放剤で93~112 %、腸溶性製剤で89.8 \pm 13.5 %あるいは108 \pm 3 %程度と、いずれの製剤においてもバイオアベイラビリティは100 %に近いことが報告されている。

(3) 線形性

バルプロ酸の各製剤を健康成人あるいは成人てんかん患者に単回経口投与した場合、バルプロ酸投与後のCmaxは、投与したバルプロ酸の用量に比例し、通常用量範囲 (400~1200 mg) で線形性が認められた (参考資料へ-11、参考資料へ-12、参考資料へ-13)。

また、各製剤の全身クリアランス値 (CL) をバイオアベイラビリティ (F) を100 %と仮定し

て求めると、セレブシロップで0.258 L/hと低い値であったものの、それ以外の製剤では、0.435～0.765 L/h (0.582±0.113 L/h) の範囲にあり、200～1200 mgの用量範囲では、投与量とAUCの間に比例関係が成り立つと考えられることを説明した。

(4) 高齢者、肝あるいは腎障害患者における薬物動態

高齢者 (68～89歳、n=6) における薬物動態を成人 (24～26歳、n=6) と比較すると、AUC、C_{max}、CL、t_{1/2}及びV_dで差はみられなかったが、非結合形バルプロ酸のCLは高齢者において有意に小さく (成人：127±12 mL/h/kg、高齢者：77.7±5.5 mL/h/kg)、非結合率は高齢者で有意に高かった (成人：6.6±0.5%、高齢者：9.5±0.6%) (参考資料へ-17)。一方、高齢者 (75～87歳、n=6) では、成人 (20～35歳、n=7) と比較してCLに有意差は無いものの、t_{1/2}の有意な延長 (成人：7.2 hr、高齢者：14.9 hr) 及び定常状態でのV_dの有意な増加 (成人：0.13 L/kg、高齢者：0.19 L/kg) が認められたとの報告もある (参考資料へ-18)。

肝障害 (肝硬変) 患者では、健康志願者と比較して、総薬物のCLに有意差はみられなかったが、非結合形のCLは、肝障害患者で約1/2に低下し、非結合率の上昇がみられた (参考資料へ-19)。

腎障害患者 (クレアチニンクリアランス<20 mL/min) では、健康志願者と比較して、蛋白結合率の低下、総薬物のCL増大、V_d/Fの増大がみられた (参考資料へ-20)

(5) 薬物相互作用

バルプロ酸と向精神薬との併用について申請者は、公表論文等を引用し以下のように説明した。

- ①炭酸リチウムとの併用により、バルプロ酸ナトリウムはリチウムの薬物動態に影響しないが、炭酸リチウムの併用によりバルプロ酸ナトリウムのC_{max}、C_{min}及びAUCは増加し、T_{max}は短縮することが報告されており、炭酸リチウムにより胃酸が中和され、バルプロ酸の腸溶性製剤であるDepakoteの溶解 (吸収) が早くなったことが原因と考察されている (参考資料へ-22)。しかし、併用の有無により有害事象の発現に差異はなく臨床上問題はないと考えられ、添付文書での記載は不用と考える。
- ②クロナゼパムとの併用により、欠神発作の既往がある患者で、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り (参考資料イ-27)、機序は不明であるが、欠神発作の既往がある双極性障害患者に対しては、バルプロ酸とクロナゼパムの併用について注意が必要であると考えられ、添付文書「相互作用」の項でその旨を記載する。
- ③カルバマゼピンとの併用により、バルプロ酸のクリアランスの増加、血清中トラフ値及びAUCの低下並びにt_{1/2}の短縮がみられたが、分布容積には影響はみられず、カルバマゼピンによる代謝酵素誘導によるものと考えられる (参考資料へ-23) (当該事項については既に添付文書「併用注意」の項に記載されている)。
- ④抗精神病薬との関連で、クロルプロマジンとの併用によりバルプロ酸の平均トラフ値が増加し、バルプロ酸の代謝が阻害されると考えられるが、ハロペリドールとの併用では影響はみられず (参考資料へ-24)、また、バルプロ酸はリスペリドンの血漿中濃度に影響を与えないと考えら

れる（参考資料へ-25）。

- ⑤ジアゼパムとの併用により、ジアゼパムの血清中非結合率が上昇し、代謝物の血清中濃度が低下することから、バルプロ酸ナトリウムはジアゼパムの代謝を阻害すると考えられる（参考資料へ-26）（当該事項については既に添付文書「併用注意」の項に記載されている）。
- ⑥抗うつ薬との関連で、アミトリプチリンとの併用により、アミトリプチリンあるいは活性代謝物であるノルトリプチリンの平均血漿中濃度が上昇し、アミトリプチリンのAUCも有意に増加するとの報告（参考資料へ-27、参考資料へ-28）があり、添付文書「相互作用」の項でその旨を記載する。また、フルオキセチンとの併用ではバルプロ酸の血清中濃度が増加すると報告されている（参考資料へ-29）が、フルオキセチンは本邦で未承認であることから、現時点で添付文書に反映する必要はないと考える。

審査センターは主に以下のような点について検討した。

薬物動態パラメータにおける各製剤間のばらつきが、今回の申請効能において臨床上問題となることはないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、①定常状態における血中薬物濃度（C_{ss}）は投与量（D）と投与間隔（ τ ）が定めれば、全身クリアランス（CL）とバイオアベイラビリティ（F）に依存し、バルプロ酸のバイオアベイラビリティは、ほぼ100%と考えられることから（参考資料へ-10）、各製剤のクリアランス値（上記「(3)線形性」の項参照）を用いて、各製剤投与後のバルプロ酸ナトリウムの推定平均血中濃度を算出できること、②バルプロ酸ナトリウムの1日量として400、800、又は1200 mgの各製剤を用いて投与した場合に、バルプロ酸ナトリウムの推定平均血中濃度は、セレブシロップを除いて、いずれの製剤においても概ね40~120 μ g/mLの範囲にあり、国内での有効域と考えられる範囲内とほぼ同様であること（参考資料へ-16及び参考資料ト-17並びにト項参照）から、各製剤における薬物動態パラメータのばらつきが臨床上問題となる可能性は低く、「てんかん」に対する既承認の用法・用量で双極性障害の躁状態に対する有効性が期待できると考えることを回答した。また、セレブシロップにおける薬物動態パラメータが他の製剤と比較して異なる理由について申請者は不明であると回答した。

なお、申請者は、本剤の適正使用を推進する観点から、添付文書「薬物動態」の項において、各製剤での薬物動態情報に加え、バルプロ酸の薬物動態に関する情報を全申請製剤に共通の事項として以下のように追記すると回答した。

・バルプロ酸の薬物動態の特徴

バルプロ酸の吸収は良好であり、生物学的利用率は剤型の違いによらず、ほぼ100%であると考えられている。また、バルプロ酸は主に β -酸化及び抱合代謝される肝消失型の薬物であり、肝抽出比の小さい薬物である。代謝物は主として尿中に排泄されるが、未変化体の排泄率は低い。さらにヒト血漿中蛋白結合率が90%以上と高く、100 μ g/mL以上の濃度では蛋白結合の飽和があると報告されているが、有効血中濃度範囲（40~120 μ g/mL）では臨床

上重要な変化はもたらさないと考えられる。

審査センターは、本剤については症状等に応じて、臨床現場で用量が適宜増減され使用されることから、現在承認されている用量の範囲（400～1200 mg）で、これら製剤間での薬物動態における相違が、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、臨床現場で使用する用量をより適切に判断するために、バルプロ酸ナトリウムの薬物動態パラメータに関する基本的な情報を各製剤の添付文書において記載する必要があると考える。上記記載の妥当性も含め、添付文書における適切な記載方法について専門協議で検討することとしたい。また、セレブシロップについては、薬物動態パラメータが明らかに他の製剤と異なることから、同様に扱うことが適切か否かについては専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。（ト項「(2) 用法・用量について」参照）

さらに、他剤併用時の注意喚起等が、現在の添付文書（案）で適切に記載されているかについても専門協議で確認する必要があると考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、以下のような公表論文、ガイドライン等が参考資料として提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説、国際的に標準的とされる教科書及び学会による診療ガイドライン等

1) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説

バルプロ酸の双極性障害に対する有用性を記載した総説として、以下の3報が提出された。これらの総説では、5件の比較試験（対照薬：プラセボあるいはリチウム製剤）及び多数のオープン試験（非盲検非対照試験）の結果から、バルプロ酸が急性躁病患者に有効であった旨が記載されている。

—提出された参考資料—

参考資料イ-1：McElroy SL et al, *J Clin Psychopharmacol*, 12: 42-52, 1992

参考資料イ-2：McElroy SL et al, *Biol Psychiat*, 48: 539-557, 2000

参考資料イ-3：Davis LL et al, *J Clin Psychopharmacol*, 20: 1-17, 2000

2) 国際的に標準的とされる教科書

標準的な教科書におけるバルプロ酸の記載として、内科学の教科書4種、薬理学1種、ならびに精神科3種が提出されている。これら教科書では、バルプロ酸はリチウム製剤に忍容性がないか、反応性の乏しい急性躁病期の双極性障害患者に対しては、リチウム製剤の代替療法として有

効であり、急速交代型などの病型には、リチウム製剤よりも有効であるとの記載がみられる。3週間を超える長期投与における安全性と有効性については確立されていないとの記載もみられるが、一方で、維持療法（再発予防）においても有効であるとの記載もみられた。用法・用量については、初期投与量が 500～750 mg/日、用量範囲が 1000～2500 mg/日、800～1800 mg/日、750～2000 mg/日等、有効血中濃度が 50～100 μ g/mLあるいは 50～120 μ g/mL等の記載がみられた。

—提出された参考資料—

参考資料イ-4：Harrison's Principle of Internal Medicine, 15th Ed.

参考資料イ-5：Cecil Textbook of Medicine, 21st Ed.

参考資料イ-6：Martindale, 32nd Ed.

参考資料イ-7：Applied Therapeutics, 6th Ed

参考資料イ-8：Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed.

参考資料イ-9：Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th Ed.

参考資料イ-10：The American Psychiatry Press Textbook of Psychopharmacology, 2nd Ed.

参考資料イ-11：Essential Psychopharmacology, 2nd Ed.

3) 学会による診療ガイドライン等

治療アルゴリズム（参考資料イ-12：本橋伸高，*精神分裂病と気分障害の治療手順-薬物療法のアルゴリズム*，星和書店，75-79，1998、参考資料イ-13：Suppes T et al, *Psychopharmacol Bull*, 31: 469-474, 1995）では、リチウム抵抗性、急速交代型、混合性躁病等の患者に対して、カルバマゼピンやバルプロ酸が有効であり、血中濃度はてんかん治療における有効域とほぼ同等であることなどが記載されている。米国精神医学会による治療ガイドライン（参考資料イ-14：Hirschfeld MA et al, *Am J Psychiat*, 151: 1-33 (Supplement), 1994）では、バルプロ酸は急性躁病に有効であり、初期投与量が 750 mg/日、有効血中濃度が 50～100 μ g/mLであると記載されている。また、急速交代型を含めた双極性障害患者に対して再発予防効果があるという記載もみられた。また、エキスパート・コンセンサス・ガイドライン（参考資料イ-15：Sachs GS et al, *The Expert Consensus Guideline Series / MEDICATION TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER 2000, A Postgraduate Medicine A Special Report*, The McGraw-Hill Companies）では、躁病あるいは軽躁病エピソードの治療に対する気分安定薬としてバルプロ酸及びリチウム製剤を標準治療薬と記載している。

4) 国際機関による出版物

WHO の Essential Drugs（参考資料イ-16：WHO Drug Information, 13: 249-262, 1999：<http://www.who.int/medicines/edl.html>）において、カルバマゼピン、炭酸リチウム及びバルプロ酸ナトリウムが双極性障害の治療薬とされている。

5) 諸外国における承認状況

米国では抗てんかん薬として既に市販されていた Depakote (Sodium divalproex) に対して、「双極性障害における躁病エピソード」の効能・効果が 1995 年に承認された。その他、ニュージーランド、オーストラリア、フランス、英国、イタリア、ノルウェー、カナダで双極性障害の治療薬として承認されている。

6) 国内での教科書

国内の精神科教科書において、バルプロ酸が双極性障害の治療に有用であるとの記載がみられた。

—提出された参考資料—

参考資料イ-22：臨床精神医学講座 4 気分障害、1998

参考資料イ-23：向精神薬マニュアル第 2 版、2001

参考資料イ-24：今日の治療指針、43：283-284、2001

(2) 日本における成績

1) 北海道大学医学部附属病院における研究 (参考資料ト-1：鈴木克治他, 精神科治療学, 16(10): 1077-1084, 2001)

北海道大学医学部附属病院に通院あるいは入院中の双極性感情障害患者 225 名のうち、2001 年 1 月 1 日現在バルプロ酸を服用中の 61 名について、有効性、血中濃度などがレトロスペクティブに調査、検討された。

バルプロ酸の 1 日あたりの処方用量は 400~2000 mg であった。バルプロ酸投与開始前と比較した調査時点での全般改善度 (レトロスペクティブに著効、有効、やや有効、不変、悪化の 5 段階で判定され、さらに著効例のうちバルプロ酸服用後完全に病相が抑制されているものは寛解と判定された。) における「有効」以上の割合は、躁または軽躁病相で 71.7% (43/60 例)、うつ病相で 33.9% (20/59 例)、混合病相で 59.1% (13/22 例)、寛解率は躁または軽躁病相で 16.7% (10/60 例)、うつ病相で 6.8% (4/59 例)、混合病相で 22.7% (5/22 例) であった。悪化と判定された症例はなかった。

安全性については、副作用として、眠気、吐き気、ふらつきが各 1 例にみられた。徐放製剤を服用していた 38 例では副作用は 1 件もみられなかった。

血中濃度の検討では、血中濃度が測定されていた 54 例において服用量 (400~2000 mg/日、平均 859.3 mg/日) と血中濃度 (22~98.7 μ g/mL、平均 58.8 μ g/mL) は正の相関を示した ($r=0.629$ 、 $p<0.0001$) が、平均血中濃度は無効例よりも有効例で低く、血中濃度と治療反応性 (有効性) との相関はみられなかった。

2) 国内臨床報告 (参考資料ト-2~参考資料ト-13：文献後掲)

国内におけるバルプロ酸の双極性感情障害に対する適応外使用について、「JMEDICINE」、

「JAPIC-DOC」及び「医学中央雑誌」の3つのデータベースを用いて、1990年以降に公表された臨床報告から検索が実施され、12報の公表論文が抽出され、参考資料として提出された。

これら12報での症例は24例であり、バルプロ酸の双極性感情障害患者での有効率は87.5% (21/24例)であった。投与量は200~1400 mg/日、血中濃度は17.6~67.7 μ g/mLであり、既承認のてんかん治療で使用されている用量範囲(400~1200 mg/日、適宜増減)とほぼ同等であると考えられた。副作用については記載されていない。

—提出された参考資料—

参考資料ト-2：熊谷直樹他，*精神科治療学*, 5: 641-655, 1990

参考資料ト-3：山口登他，*聖マリアンナ医科大学雑誌*, 21: 134-136, 1993

参考資料ト-4：本橋伸高他，*精神医学*, 35: 87-89, 1993

参考資料ト-5：大田垣洋子他，*広島医学*, 47: 1108-1110, 1994

参考資料ト-6：西本雅彦他，*精神医学*, 36: 973-975, 1994

参考資料ト-7：北山德行他，*東京精医会誌*, 13: 36-40, 1995

参考資料ト-8：小林聡幸，*精神科治療学*, 11: 471-478, 1996

参考資料ト-9：恩田浩一他，*臨床精神医学*, 26: 1565-1571, 1997

参考資料ト-10：吉田祥他，*臨床精神医学*, 26: 1633-1639, 1997

参考資料ト-11：小鳥居望，*臨床精神薬理*, 1: 781-786, 1998

参考資料ト-12：鈴木克治他，*精神医学*, 41: 947-957, 1999

参考資料ト-13：加来明希子他，*臨床精神薬理*, 3: 81-84, 2000

(2) 外国における成績

1) 米国主要試験① (参考資料ト-14 : Pope HG et al, *Arch Gen Psychiat*, 48: 62-68, 1991)

18歳から65歳の双極性障害の躁状態患者(DSM-III-Rによる)のうち、過去にリチウム製剤の治療効果が不十分であったかあるいは忍容性のない患者43例を対象に、急性躁病に対するバルプロ酸の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

総症例数43例(バルプロ酸群:20例、プラセボ群:23例)のうち、少なくとも7日間の投与を完了した36例(バルプロ酸群:17例、プラセボ群:19例)が解析対象例で、このうち途中で中止脱落した症例は、バルプロ酸群で13例(76%)、プラセボ群で15例(79%)であった。このうち、効果不十分または症状悪化のため中止した症例は、バルプロ酸群では4/13例(31%)、プラセボ群で12/15例(80%)であり、7日間投与例に占めるこれらの割合は、バルプロ酸群では有意に少なかった($p=0.023$, Fisherの直接確率法)。また、投与期間7日以内の早期中止脱落例7例中3例がバルプロ酸群で、その理由は、患者の意思による中止、悪心・嘔吐及び臨床症状悪化であった。

バルプロ酸群の用法・用量は、750 mg/日を初回用量とし、効果がみられるか、最大血中濃度

(50~100 μ g/mL) に達するか、有害事象に忍容できなくなるまで漸増可能と設定された。投与期間はいずれの群でも 21 日間と設定された。

有効性について、投与開始前から投与終了時までの Young Mania Rating Scale (YMRS) 総スコアの変化量 (中央値) (主要評価項目) は、プラセボ群に比してバルプロ酸群で有意に改善した (バルプロ酸群: 54%、プラセボ群: 5%、 $p=0.003$, Wilcoxon 順位和検定)。Global Assessment Scale (GAS) の変化 (中央値) では、バルプロ酸群で 20 点改善し、プラセボ群での変化は 0 点であった ($p=0.002$, Wilcoxon 順位和検定)。Brief Psychiatric Rating Scale-Augmented (BPRS-A) 総スコアの変化 (中央値) は、バルプロ酸群で 17 点の改善、プラセボ群で 3 点の改善がみられ ($p=0.001$, Wilcoxon 順位和検定)、症状別の改善率も 18 項目中 4 項目 (思考解体、緊張、敵意、興奮) で、バルプロ酸群はプラセボ群に比べて有意な改善効果を示した。YMRS 総スコアで投与開始前に比べて投与終了時点で 50%以上スコアが減少した反応良好例は、バルプロ酸群で 17 例中 9 例であり、そのほとんどは投与開始から 1~4 日以内に、バルプロ酸血中濃度が 50 μ g/mL 以上に達した時点で報告された。

安全性については、有害事象のうちプラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に多く発現した有害事象はみられなかったが、むかつき・吐き気 (嘔吐無) (5/20 例)、頭痛 (4/20 例)、鎮静 (4/20 例) などがみられた。

2) 米国主要試験② (参考資料ト-15 : Bowden CL et al, *JAMA*, 271: 918-924, 1994)

Research Diagnostic Criteria (RDC) により双極性障害と診断された患者のうち、Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) によって規定された躁状態の入院患者 179 例を対象に、急性躁病に対するバルプロ酸の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検比較試験が実施された。

総症例 179 例は 2 : 1 : 2 の割合で無作為に、バルプロ酸群 (69 例)、リチウム群 (36 例) あるいはプラセボ群 (74 例) に施設を層として割り付けられた。途中中止脱落例は、バルプロ酸群で 33 例 (48%)、リチウム群で 22 例 (61%)、プラセボ群で 47 例 (64%) であり、効果不十分のための中止脱落例は、バルプロ酸群で 21 例 (30%)、リチウム群で 12 例 (33%)、プラセボ群で 38 例 (51%) であり、バルプロ酸群ではプラセボ群に比べ有意に低かった ($p=0.017$, Fisher 直接確率法)。忍容性の問題で中止脱落した症例は、バルプロ酸群で 4 例 (6%)、リチウム群で 4 例 (11%)、プラセボ群で 2 例 (3%) であった。

用法・用量はバルプロ酸群がバルプロ酸ナトリウムとして初回投与量が 750 mg/日、3 日目に 1000 mg/日まで増量後、症状及び有害事象を観察しつつ適宜増減し、血中濃度が 150 μ g/mL を超えないこと、リチウム群は炭酸リチウムとして初回投与量 900 mg/日、3 日目に 1200 mg/日まで増量後、症状及び有害事象を観察しつつ適宜増減し、血中濃度が 1.5 mmol/L を超えないことと設定された。投与期間はいずれの群でも 21 日間と設定された。

有効性について、Mania Rating Scale (MRS) Score (主要評価項目) でバルプロ酸群はプラセボ群に比して、投与 10 日目以降有意に改善した ($p<0.05$, van Elteren 検定)。また、Manic Syndrome

Sub Scale (MSS) が投与開始前に比べて投与終了時点で 50 %以上に減少した症例の割合は、バルプロ酸群で 48 %、リチウム群で 49 %、プラセボ群で 25 %であり、バルプロ酸群及びリチウム群はそれぞれプラセボ群に比べ改善効果は統計学的に有意に高かった (それぞれ $p=0.004$ 、 $p=0.025$ 、施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

プラセボ群よりもバルプロ酸群で有意に多くみられた有害事象は嘔吐 (10/69 例) であり、その他、悪心 (16/69 例)、頭痛 (15/69 例)、疼痛 (13/69 例)、傾眠 (13/69 例)、眩暈 (11/69 例)、無力症 (9/69 例)、下痢 (8/69 例)、便秘 (7/69 例) などがみられた。

3) 欧州主要試験 (参考資料ト-16 : Oerlinghausen BM et al, *J Clin Psychopharmacol*, 20: 195-203, 2000)

ICD-10 分類で急性エピソードと診断され入院加療が必要と判断され抗精神病薬を投与している急性躁病エピソードの症例 136 例を対象に、バルプロ酸の有効性及び安全性を検討するためプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。なお、無作為化は施設を層として行われた。

総症例 136 例 (バルプロ酸群 : 69 例、プラセボ群 : 67 例) のうち 18 例 (バルプロ酸群 : 7 例、プラセボ群 : 11 例) は途中中止脱落し、その理由は有害事象 3 例 (バルプロ酸群 : 2 例、プラセボ群 : 1 例)、患者の希望/治療の拒絶 11 例 (バルプロ酸群 : 4 例、プラセボ群 : 7 例)、効果不十分 3 例 (バルプロ酸群 : 1 例、プラセボ群 2 例) 及び臨床検査値異常 1 例 (プラセボ群) であった。

用法・用量は、バルプロ酸を 1 日 3 回食後に 20 mg/kg/日 (血中濃度 50~100 μ g/mL で調節) の用量で経口投与、投与期間は 21 日間と設定された。

有効性について、試験期間中における抗精神病薬の平均使用量 (ハロペリドール換算) (主要評価項目) は、バルプロ酸群が投与前 14.3 \pm 9.4 mg から 8.2 \pm 6.9 mg へ、プラセボ群が投与前 12.0 \pm 6.6 mg から 10.4 \pm 9.3 mg で、バルプロ酸群ではプラセボ群に比べ有意に減少していた ($p=0.0007$ 、ベースライン値を共変量とした ANCOVA)。ベンゾジアゼピン系薬剤の使用量も、プラセボ群に比してバルプロ酸群で統計学的に有意に減少した。YMRS 総スコア、GAS スコアの投与前後の平均変化量もプラセボ群に比してバルプロ酸群で統計学的に有意に改善した。

安全性については、バルプロ酸群でみられた有害事象は錐体外路症状 7 例、無力症 6 例、アカシジア 4 例、唾液増加 3 例などであった。バルプロ酸群の 2 例は有害事象 (白血球減少及び重度の傾眠) のため投与を中止されたが、全体的な忍容性においてバルプロ酸群とプラセボ群では特に差はないものと考えられた。

4) インド主要試験 (参考資料ト-17 : Vasudev K et al, *Psychopharmacol*, 150: 15-23, 2000)

SCID-P 構成面接により DSM-III-R の双極性障害と診断され、投与開始前の YMRS 総スコアが 20 点以上の患者 30 例を対象に、カルバマゼピンを対照薬とする評価者盲検比較試験が実施された。

総症例 30 例 (バルプロ酸群 : 15 例、カルバマゼピン群 : 15 例) のうち、併用禁止薬違反、他

治療施行、拒絶等の6例（バルプロ酸：3例、カルバマゼピン群：3例）が途中中止脱落した。

用法・用量は、バルプロ酸群がバルプロ酸ナトリウムの初回投与量は20 mg/kg/日（800～1400 mg/day）で適宜増減、カルバマゼピン群がカルバマゼピンの初回投与量は400 mg/日、その後増量して、800-1200 mg/日と設定された。投与期間は4週間であった。

有効性について、投与前後のYMRS総スコア平均変化量（主要評価項目）は、バルプロ酸群で 32.8 ± 11.38 、カルバマゼピン群で 20.8 ± 15.7 減少し、バルプロ酸群ではカルバマゼピン群に比べ有意に減少していた（ $p=0.023$ 、ANCOVA）。バルプロ酸群では投与1週目の時点で投与前に比べ平均スコアの有意な減少がみられたのに対し、カルバマゼピン群では投与1週目では統計学的に有意な減少はみられず、投与2週目より有意となった。一方、投与終了時におけるYMRS総スコア減少率50%以上である反応良好例の割合は、バルプロ酸群で73.3%（11/15例）、カルバマゼピン群で53.3%（8/15例）であり群間で統計学的に有意な差はなかった。有効血中濃度の検討では、バルプロ酸の反応良好例におけるバルプロ酸の有効治療域は $50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ （ $67.63 \pm 11.96 \mu\text{g/mL}$ ）、反応不良例の平均血中濃度は $60 \mu\text{g/mL}$ であった。

安全性について、バルプロ酸群でみられた有害事象は、悪心・嘔吐（16.7%）、無気力、眩暈、運動失調・振戦、肝代謝酵素上昇（各8.3%）などで、いずれもカルバマゼピン群より低頻度または同等であった。

5) その他の試験

①比較試験

躁病または双極性感情障害の躁状態に対してバルプロ酸を投与したその他の比較試験として以下の公表資料が提出された。

全6試験のうち5試験が躁病相急性期の有効性を、残り1試験が再発予防効果の検証を目的とする試験であった。対照薬は3試験がプラセボ、3試験がリチウム製剤あるいは炭酸リチウム、1試験がハロペリドールであった。

これらの試験結果より、急性期躁病相における有効性は、プラセボと比較してバルプロ酸投与時に優れており、リチウム製剤、ハロペリドールとの比較では同等またはそれ以上と考えられた。

再発予防効果については、1試験（参考資料ト-23）で検討されているが、バルプロ酸、リチウム製剤及びプラセボの各群間で有意差はみられず、試験デザインに問題があると考察されている。

—提出された参考資料—

参考資料ト-18：Emrich HM et al, *Arch Psychiat Nervenkr*, 229: 1-16, 1980

参考資料ト-19：Brennan MJW et al, *Excerpta Medica (Amsterdam)*, 56-65, 1984

参考資料ト-20：Freeman TW et al, *Am J Psychiat*, 149: 108-111, 1992

参考資料ト-21：McElroy SL et al, *J Clin Psychiat*, 57: 142-146, 1996

参考資料ト-22：Hirschfeld RMA et al, *J Clin Psychiat*, 60: 815-818, 1999

参考資料ト-23：Bowden CL et al, *Arch Gen Psychiat*, 57: 481-489, 2000

②非盲検試験

気分障害におけるバルプロ酸の非盲検試験に関する公表資料が提出された（下記参照）。

オープン試験は全 29 試験で 1080 例の双極性障害患者若しくは分裂感情障害患者を対象とし、そのうち 1023 例がバルプロ酸の投与を受けていた。急速交代型の症例が 175 例、他剤難治例が 236 例含まれていた。併用薬として、リチウム製剤、抗精神病薬及び抗うつ薬が投与されていた。29 試験中、21 試験が躁病相急性期の有効性を、16 試験が再発予防効果を検証する目的であった。

バルプロ酸の躁病相に対する急性治療効果は 20 試験で 60.1 %（464/762）（躁病相急性期を対象とした試験のうち参考資料ト-38 については有効例数が明確でないため集計に含まれていない）、躁病相に対する再発予防効果は 16 試験で 70.3 %（484/688）であり、バルプロ酸の有効性が示唆された。

—提出された参考資料—

参考資料ト-24 : Semadeni per GW, *Acta Psychiat Belg*, 76: 458-466, 1976

参考資料ト-19 : Brennan MJW et al, *Excepta Medica (Amsterdam)*, 56-65, 1984

参考資料ト-25 : Emrich HM et al, *Excepta Medica (Amsterdam)*, 45-55, 1984

参考資料ト-26 : Lambert PA, *Excepta Medica (Amsterdam)*, 33-44, 1984

参考資料ト-27 : Prasad AJ, *Pharmatherapeutica*, 4: 6-8, 1984

参考資料ト-28 : Lovett L et al, *Biol Psychiat*, 21: 1344-1347, 1986

参考資料ト-29 : McElroy SL et al, *Psychiatr & Psychobiol*, 3: 81-85, 1988

参考資料ト-30 : McElroy SL et al, *J Clin Psychopharmacol*, 8: 275-279, 1988

参考資料ト-31 : Brown R, *Psychiat*, 50: 13-16, 1989

参考資料ト-32 : Calabrese JR et al, *J Clin Psychiat*, 50: 30-34, 1989

参考資料ト-33 : Sovner R, *J Clin Psychiat*, 50: 40-43, 1989

参考資料ト-34 : Hayes SG, *J Clin Psychiat*, 50: 35-39, 1989

参考資料ト-35 : McFarland BH et al, *J Clin Psychiat*, 51: 479-481, 1990

参考資料ト-36 : Shlisselberg N et al, *J Clin Psychopharmacol*, 10: 151-152, 1990

参考資料ト-37 : Calabrese JR et al, *J Clin Psychopharmacol*, 13: 280-283, 1993

参考資料ト-38 : Gerner RH et al, *J Clin Psychopharmacol*, 12: 57S-63S, 1992

参考資料ト-39 : Guscott R, *Can J Psychiat*, 37: 590, 1992

参考資料ト-40 : Jacobsen FM, *J Clin Psychiat*, 54: 229-234, 1993

参考資料ト-41 : Keck PE et al, *J Clin Psychiat*, 54: 305-308, 1993

参考資料ト-42 : McCoy L et al, *Ann Clin Psychiat*, 5: 29-33, 1993

参考資料ト-43 : McElroy SL et al, *Neuropsychobiology*, 27: 146-149, 1993

参考資料ト-44 : Papatheodorou G et al, *J Clin Psychopharmacol*, 15: 110-116, 1995

参考資料ト-45 : Schaff MR et al, *J Clin Psychiat*, 54: 380-384, 1993

参考資料ト-46 : Sharma V et al, *Can J Psychiat*, 38: 137-139, 1993

参考資料ト-47 : Brady KT et al, *J Clin Psychiat*, 56: 118-121, 1995

参考資料ト-48 : Denicoff KD et al, *Am J Psychiat*, 154: 1456-1458, 1997

参考資料ト-49 : Noaghiul S et al, *Am J Geriatr Psychiat*, 6: 257-262, 1998

参考資料ト-50 : Chen ST et al, *J Clin Psychiat*, 60: 181-186, 1999

参考資料ト-51 : Kowatch RA et al, *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*, 39: 713-720, 2000

(3) 安全性のまとめ

1) 日本での成績

北海道大学医学部附属病院の研究(参考資料ト-1)における61例では、効果判定において「悪化」と判定された例はなく、副作用は眠気、吐き気、ふらつきが各1例で発現したのみであった。また、公表資料による臨床報告(参考資料ト-2～参考資料ト-13)では副作用に関する記述はみられなかった。

バルプロ酸製剤を躁病または双極性障害に適応外使用した際に自発的に申請者に報告(承認時<最も古いデパケンの承認日は1974年5月24日>～2002年5月14日)された有害事象は、デパケンR錠(協和発酵工業株)で4例5件(血小板減少症、大脳萎縮、高アンモニア血症(2件)、汎血球減少)、バレリンで2件(高アンモニア血症、譫妄)であった。

さらに、てんかん治療におけるデパケンの市販後調査での成績は、以下のようであった。

①普通製剤：デパケン錠・シロップ

調査対象症例10563例中1529例(14.5%)に2141件の副作用がみられた。単独使用例での発現件数率は13.7%(275/2011例)、他剤併用例では21.8%(1866/8552例)であった。発現率が1%以上の副作用は、単独使用例では傾眠(2.08%)、失調・ふらつき(1.18%)、悪心・嘔吐(2.94%)、食欲不振(1.34%)、他剤併用例では傾眠(5.99%)、失調・ふらつき(3.97%)、悪心・嘔吐(2.19%)、食欲不振(1.77%)、胃腸障害(1.50%)であった。臨床検査値の異常変動としては、AST(GOT)上昇(1.7%)、ALT(GPT)上昇(1.3%)、Al-P上昇(1.8%)がみられた。また、一過性に血小板減少が認められた症例があった。

②徐放性製剤：デパケンR錠

副作用調査症例3919例中254例(6.5%)、341件に臨床検査値の変動を含む副作用がみられた。発現率が1%以上の副作用はなかった。

③主な副作用のまとめ

バルプロ酸のてんかん治療における主な副作用としては以下のものが知られており、既に添付文書において記載されている。

- ・血液障害(溶血性貧血、赤芽球ろう、汎血球減少、血小板減少、顆粒球減少など)
- ・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)
- ・肝障害
- ・高アンモニア血症
- ・膵炎
- ・間質性腎炎、ファンコニー症候群

- ・脳の萎縮、痴呆様症状、パーキンソン様症状
- ・毛髪変化
- ・催奇形性
- ・精神神経系副作用・消化器系副作用
- ・発疹
- ・授乳婦での母乳移行

2) 米国での成績 (Depakote 添付文書より<注 : Depakote はデパケン錠の米国での販売名>)

米国で実施された双極性障害の躁状態を対象とした 2 つの二重盲検比較試験 (参考資料ト-14 及び参考資料ト-15) でのデータ (Depakote 群 : 89 例、プラセボ群 : 97 例、リチウム群 : 36 例) から、臨床試験において非忍容性のため早期脱落した患者の割合はプラセボ群、Depakote 群、リチウム群でそれぞれ 4 %、8 % 及び 11 % で有意差はみられなかった。Depakote 群で 5 % 以上発現した有害事象は、悪心 (22 %)、傾眠 (19 %)、眩暈 (12 %)、嘔吐 (12 %)、無力症 (10 %)、腹痛 (9 %)、消化不良 (9 %) 及び発疹 (6 %) であった。この他にプラセボ群より多く発現した有害事象は、背痛、頭痛、便秘、下痢、振戦及び咽頭炎であった。プラセボ群に比べ Depakote 群で統計的に有意に多く発現した有害事象は、嘔吐のみであった。

3) 日本と外国の比較

米国において、てんかん患者と双極性障害患者でバルプロ酸の使用による有害事象は同様の傾向で発現しており、疾患による有害事象発現頻度差はほとんどないと考察された。日本においても、双極性障害に対する研究報告や市販後調査で有害事象がほとんど報告されていないことから、てんかんに対する承認用量範囲内 (400~1200 mg/日、適宜増減) で、双極性障害に対して十分な忍容性が得られると申請者は考察した。

<審査センターにおける審査の概要>

(1) 有効性について

1) 効能・効果について

申請された効能・効果 (「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」) の妥当性について、英国での効能・効果は、「急性期治療」となっていることも踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①躁うつ病の治療は急性期と寛解期に大別され、今回申請した効能・効果「躁病および躁うつ病の躁状態」は急性期の治療を示すものと考えており、諸外国での状況、米国で実施された比較臨床試験 (参考資料ト-14 及び参考資料ト-15) の結果、成書やガイドラインでの記載等から、バルプロ酸の急性期における効果は医学薬学上公知であると考えたこと、②一方慢性期の治療 (再発予防効果) については、フランスでのみ承認されており、再発予防効果を示唆する報告 (参考資料ト-23) があるものの、試験デザインの問題等もあり、米国では明確なエビデンスは得られていないとして、Depakote の添付文書で長期使用に関しては統計的な評価がなされていない旨を記載しており、コクランレビュー (Macritchie KAN et al, The Cochrane Library, Issue 4, 2001) でも再発予防について信頼できる確証は得られていない旨の結論となっていることからバルプロ酸の躁うつ病における再発予防効果 (慢性期の治療) については、現段階で医学薬学上公

知とは言えないと考えたこと、③諸外国での承認効能（米国：「双極性障害における躁病エピソード」、英国：「双極性障害・躁病エピソードの急性期治療」など）でも本剤の躁病相における急性期への効果が認められていることを説明し、今回の申請効能は、現時点での知見において公知と考えられ妥当であると回答した。

なお、今回の申請効能の記載「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」では、慢性期に対する治療も含むと解釈されるおそれがないかについて、現在「躁状態」であることは急性期を意味すること、最も適切な記載としては英国での承認効能「双極性障害・躁病エピソードの急性期治療」が考えられるが、既に本邦で承認されている炭酸リチウムやカルバマゼピンの記載も本申請効能の記載と同一であることから、「急性期」という表現を含めなくても問題はなく、類薬との整合性から考えても、今回の申請効能での表現が適切であると考えを回答した。

審査センターは、提出された資料等で、急性躁病（または双極性障害における躁病エピソード）あるいは急速交代例においてバルプロ酸の有効性を示すほぼ一致した記載がみられたこと、再発予防に対するバルプロ酸の有効性については、現時点で明確になっていないと考えることから、今回申請された効能・効果である「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」はほぼ妥当であると考え。但し「急性期」と明示する必要の有無等、効能・効果の詳細な表現方法については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

2) 海外臨床試験結果の本邦への外挿可能性について

海外での治療環境を踏まえ、海外で実施された臨床試験成績を本邦へ外挿することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、双極性障害の定義、診断については、日米両国とも、ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th revision<World Health Organization, 1992>) 及び DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition<American Psychiatric Association, 1994) に基づいており、国際標準が確立していること、双極性障害の治療についても、米国では躁病に対してバルプロ酸が承認されているため、日本よりも広くバルプロ酸が用いられているが、リチウム製剤が第一選択薬である点は共通であり、他に用いられる治療薬についても、バルプロ酸以外に、カルバマゼピン、抗精神病薬など限られたものであり、本領域における治療手順は日米間でほとんど差異はないと考えられることを説明した。

またバルプロ酸の投与量についても、日米間でほぼ同様（日本：400～1200 mg<血中濃度は40～120 μg/mL>、米国：初回 750 mg、最大 60 mg/kg<血中濃度 50～125 μg/mL>）であり、米国人あるいは日本人にバルプロ酸ナトリウムを反復投与した際の C_{max}、及び AUC に大きな差異はないと考えられること（バルプロ酸の徐放性製剤<日本：デパケン R 錠、米国：Depakote>をバルプロ酸ナトリウムとして日本人に 1200 mg/日、米国人に 1150mg/日の用量で反復投与した場合の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は、日本人で 103.8 μg/mL 及び 1134 μg・h/mL、米国人で 103.6 μg/mL 及び 987 μg・h/mL）を説明した。

以上から、申請者は、海外臨床成績の本邦への外挿は適切であると考えたと回答した。

審査センターは、厳密な比較は行われておらず、海外臨床試験の結果をそのまま本邦に当てはめることはできないものの、本申請は公知に基づくものであり、参考資料として提出されている海外臨床成績についても参考となりえるものと判断した。

(2) 用法・用量について

国際的に標準的とされる教科書では、双極性障害においてバルプロ酸が有効性を示す用量は、初期投与量が 500～750 mg/日、用量範囲が 1000～2500 mg/日、800～1800 mg/日、750～2000 mg/日等、有効血中濃度が 50～100 $\mu\text{g/mL}$ あるいは 50～120 $\mu\text{g/mL}$ 等と記載されていた。

提出された本邦での成績をみると、北海道大学医学部附属病院における研究（参考資料ト-1）では、用量が 400～2000 mg/日、血中濃度は 22～98.7 $\mu\text{g/mL}$ であり、多数の臨床報告（参考資料ト-2～参考資料ト-13）では、用量が 200～1400 mg/日、血中濃度は 17.6～67.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。ただし、北海道大学における検討では血中濃度と治療反応性（有効性）との相関性が検討されたが、相関性はみられなかった。

また、海外での比較試験（参考資料ト-14～参考資料ト-15）では、初回投与量を 750 mg/日とし、その後血中濃度をモニターしながら増減されており、血中濃度は 50～100 $\mu\text{g/mL}$ ないし 150 $\mu\text{g/mL}$ を超えないようにコントロールされていた。

審査センターは、本申請効能（「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」）に対して本剤を用いる場合の用法・用量は、国内あるいは海外での使用実態と照らし合わせると、既に承認されているてんかん治療の際の用法・用量と大きく異なることはないと考え。また、本申請は平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号（厚生省、健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請であり、臨床試験を実施していないことから、詳細な用法・用量の検討を求めることは困難であると考え。

したがって、審査センターは、本申請効能に対する用法・用量としては、既承認用法・用量を適用することが妥当であると考え。

しかしながら、また審査センターは、一部の臨床報告及び比較試験においては、投与量よりも、血中濃度をある一定の範囲に維持することをより重要視していること、北海道大学における検討（参考資料ト-1）では、血中濃度と治療反応性の相関性はみられなかったことなどから、本剤投与後の血中濃度をモニタリングする必要性がないか申請者に見解を求めた。

申請者は、本剤を「てんかん」に用いる場合には、慢性投与となり、血中濃度モニタリング（TDM）を実施し、用法・用量の適切性を判断することが有用と考えられ、保険請求の対象となっていることを説明した上で、今回の申請効能は急性期の治療を目的としており、慢性投与のための治療管理の必要性は少ないと考えられること、申請している通常用量（400～1200 mg/日）ではバルプロ酸の血中濃度が治療域の上限（120 $\mu\text{g/mL}$ ）を超える可能性は極めて低いこと、米国エキスパートコンセンサスガイドライン（The Expert Consensus Guideline Series / TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER, *J Clin Psychiat*, 57 suppl, 12A, 37, 1996）中の双極性障害の項では、バルプロ酸の TDM は長期投与時に推奨（3～6 ヶ月に 1 回）されているが、急性期治療に該当する初

期の2ヶ月ではTDMを行う必要性についてコンセンサスは得られていないこと、リチウム製剤のように治療域が狭い場合にはTDMは欠かすことが出来ないと考えられるが、本剤はリチウム製剤に比べ安全域が広く、カルバマゼピンでもてんかんに対する使用時にのみTDMを実施していることから、今回の申請効能において本剤のTDMを実施する必要性は低いと考える旨を回答した。

審査センターは、本申請の通常用量範囲（400～1200 mg）から逸脱する症例が国内で一部存在しており、本剤の大用量を投与している実態があると考えられること、本申請の通常用量範囲を超えた用量における安全性については十分なデータが示されていないことから、本申請効能における本剤の用法・用量と安全性との関連については、専門協議でさらに検討することとしたい。また、TDMについては、必ず実施する必要があるとは考えないが、血中濃度は安全性の指標としても重要であると考えることから、添付文書等でさらに情報提供すべき事項はないかについても、専門委員の意見を参考として判断することとしたい（へ項参照）。

（3）安全性について

提出された国内外における安全性データから、バルプロ酸が双極性障害患者に投与された場合とてんかん患者に投与された場合では、出現する有害事象の種類及び発現頻度に特に違いはないと考えられる。審査センターは、てんかん患者及び双極性障害患者では、特殊な場合を除いて、特定の身体的背景あるいは合併症を有することは少ないと考えられ、また、今回申請の効能・効果に対する用法・用量は既承認用法・用量と同一とすることが妥当と考えられることから、双極性障害患者に特有の有害事象が出現する可能性は低いと推測する。しかし、本申請で提出された資料では、国内における双極性障害患者での安全性データが乏しく、用法・用量との関連も含め安全性の確保について専門協議で検討することが必要と考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

4. 審査センターの総合評価

審査センターは、提出された資料（公表文献等）から、本剤の躁病及び躁うつ病の躁状態の治療に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

しかしながら、効能・効果の記載方法、添付文書等での記載内容については整備が必要であり、詳細については専門協議での検討を踏まえ判断することとしたい。

専門委員の意見を参考として特に問題がないと判断できる場合には、本剤に追加効能を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 14 年 8 月 9 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

（1）添付文書における本剤の薬物動態の記載について

本剤を適正使用する観点から、バルプロ酸の薬物動態に関して既に公知となっている情報を、今回申請製剤において統一して添付文書に記載し、医療現場へ情報を提供することが有用であると考え、全身クリアランスに及ぼす併用薬や年齢の影響等について整理し、適切な文献等を引用した上で、添付文書の記載内容について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、バルプロ酸の全身クリアランスは成人で 6～8 mL/h/kg（体重 70 kg として 0.42～0.56 L/h）であると報告（Levy RH et al, *Antiepileptic Drugs 4th ed*, Raven Press Ltd, New York, 605-619, 1995）されており、今回の申請製剤における全身クリアランス（0.582±0.113 L/h）とほぼ同等の値であると説明した。従って、定常状態におけるバルプロ酸の薬物動態は外国人と日本人で大きな差はないと推察され、日本人における各製剤の薬物動態パラメータと併せて、一般的なバルプロ酸の薬物動態学的特徴を公表されている総説等を引用の上、全ての製剤で統一して記載することとし、添付文書「薬物動態」の項へ以下の記載を追記すると回答した。

バルプロ酸の薬物動態

表：薬物動態パラメータ（海外文献報告値）

生物学的利用率 ¹⁾	約 100 %（剤型の違いによらない）
血漿中蛋白結合率 ¹⁾	>90 %（およそ 100 μg/mL 以上の濃度では結合が飽和する ²⁾ ）
分布容積 ¹⁾	0.1～0.4 L/kg（ほぼ細胞外液に相当）
全身クリアランス* ³⁾	6～8 mL/h/kg（健康成人：16～60 歳） 13～18 mL/h/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 ⁴⁾ 。）
尿中排泄率 ⁵⁾	1～3 %（未変化体）

*：吸収率を 100 % と仮定

・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中非結合率の影響を受ける³⁾⁶⁾。バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトインおよびカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる⁷⁾ので併用には注意が必要である（「相互作用」の項参照）。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型

濃度は低下しないとされている⁶⁾⁸⁾。

- 1) Zaccara G et al.: Clin. Pharmacokinet., 15: 367-389(1988)
- 2) Gómez BMJ et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., 18: 191-197(1993)
- 3) Levy RH and Shen DD: Antiepileptic Drugs, 4th ed., edited by Levy RH, Mattson RH, and Meldrum BS, Raven Press Ltd., New York, 605-619(1995)
- 4) Perucca E et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17: 665-669(1984)
- 5) Gugler R et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 12: 125-132(1977)
- 6) 緒方宏泰 編著、増原慶壮、松本宣明 著：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－、丸善（株）、（東京）、125-128(2000)
- 7) Riva R et al.: Clin. Pharmacokinet., 31: 470-493(1996)
- 8) Scheyer RD and Mattson RH: Antiepileptic Drugs, 4th ed., edited by Levy RH, Mattson RH, and Meldrum BS, Raven Press Ltd., New York, 621-631(1995)

審査センターは、本薬の薬物動態の特徴を申請製剤で統一して臨床現場へ提供することは、これらバルプロ酸製剤の適正使用を推進する観点から有用であると考え。今回記載した薬物動態情報は、既に広く知られている事項であると考えられ、当該事項を記載することに特に問題はないと考える。これらの情報を踏まえ、各患者の臨床症状等を注意深く観察し、併用する薬剤等を考慮した上で、必要に応じて血中濃度モニタリングも実施して、使用する用量等を適切に調節することが重要であり、これらの対応をとることで各製剤間での薬物動態パラメータにおけるバラツキが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える（ト項参照）。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 効能・効果の記載について

「躁病および躁うつ病の躁状態」という記載が「急性期」の治療を意味することが一般的であるとの専門委員の意見も参考として、審査センターは、本申請で追加する効能・効果の記載としては、「急性期」と明示するのではなく、類薬での記載等も踏まえ「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」とすることで特に問題はないと判断した。

(2) 本剤の用法・用量及び本剤投与後の血中濃度について

審査センターは、本剤の用量としては、提出された資料から400～1200 mg/日とすることが妥当であると考え（審査報告（1）参照）。しかしながら、既承認の効能・効果であるてんかんの場合と本申請での効能・効果（躁病および躁うつ病の躁状態の治療）とでは、併用する薬剤が異なること、市販後には本剤は適宜増減して使用され通常用量範囲（400～1200 mg）を逸脱する場合もあると推測されること、今後躁病治療において本剤が安全かつ有効に使用されるためには、本邦での用量の適切性について、さらにデータを充実させることが望ましいと考えることな

どから、本剤投与時の用法・用量の妥当性及び安全性を確認するため、血中濃度測定も含め、市販後調査を実施する必要があるか申請者に見解を求めた。

申請者は、本剤の用法・用量としては提出した国内外での情報から 400～1200 mg/日とすることが妥当であり、この用量範囲で本剤の本申請効能に対する有効性及び安全性が担保されると考えることを説明した上で、バルプロ酸を含有した各製剤の適正使用情報を医療現場に提供するという観点から、現在市販されているバルプロ酸の販売実績等も考慮し、代表的な製剤（デパケン R 錠、バレリン錠、セレニカ R 顆粒等）について、本邦の医療実態下におけるバルプロ酸の投与量、血中濃度、有効性及び安全性を確認するための市販後特別調査を実施すると回答した。また、厚生労働省精神神経疾患研究委託費により、今後「バルプロ酸の双極性障害に対する研究」が実施予定であり、当該情報についても積極的に収集すること、その他の申請製剤に関しても市販後に血中濃度を含む情報を可能な限り収集することを述べ、特別調査の結果とこれらの情報を併せて総合的に検討、考察すると回答した。

さらに、審査センターは、本剤投与時の治療薬物モニタリング（TDM）の必要性について、添付文書等でさらに情報提供すべき事項はないか、再度申請者に検討するよう求めた。

申請者は、本申請用法・用量においては、バルプロ酸の血中濃度が治療域の上限（120 μ g/mL）を超える可能性は低いと考えられるが、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かった場合等には、必要に応じて TDM を実施することが望ましいと考えられるため、添付文書、「薬物動態」の項に以下のように追記すると回答した。

薬物動態の項へ以下を追記

躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、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の実施は必須ではないが、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のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

審査センターは、市販後調査を可能な限り速やかに実施すること、セレブシロップ等他の製剤に関する情報やその他関連する情報を可能な限り収集することを指導し、これらの結果を総合的に考察して「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」におけるバルプロ酸製剤の臨床的有用性を確認するよう求め回答を了承した。また、得られた結果については、臨床現場に適切に情報を提供するよう申請者を指導した。TDM の実施については、通常の場合と異なり、増量時に患者の状態が変化した場合、長期間にわたって投与する場合などに、必要に応じて実施することが望ましいと考える。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、今回追加申請された適用を承認して差し支えないと判断した。本件は医薬品第一部会に報告する。