

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び同種同効品は表 1に示す。なお、同種同効品は、効能又は効果、及び片頭痛ガイドラインを踏まえて記載した。

表 1 申請する薬剤及び同種同効品一覧表

販売名	アイモビーグ皮下注70mgペン	エムガルティ皮下注120mgオートインジェクター、同皮下注120mgシリンジ	インデラル錠10mg	セレニカR顆粒40%、同R錠200mg、同R錠400mg
一般名	エレヌマブ（遺伝子組換え）	ガルカネズマブ（遺伝子組換え）	プロプラノロール塩酸塩	バルプロ酸ナトリウム
会社名	アムジェン株式会社	日本イーライリリー株式会社	アストラゼネカ株式会社	興和株式会社
効能又は効果	片頭痛発作の発症抑制	片頭痛発作の発症抑制	本態性高血圧症（軽症～中等症） 狭心症 褐色細胞腫手術時 期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防 片頭痛発作の発症抑制 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制	・ 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。
添付文書改訂日	—	2020年12月作成（第1版）	2015年1月改訂（第16版）	2020年2月改訂（第2版）

表 1 申請する薬剤及び同種同効品一覧表（続き）

販売名	バレリン錠100mg バレリン錠200mg バレリンシロップ5%	①デパケン錠100mg、同錠200mg ②デパケン細粒20%、同細粒40% ③デパケンR錠100mg、同R錠200mg ④デパケンシロップ5%	ミグシス錠5mg
一般名	バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウム	ロメリジン塩酸塩
会社名	大日本住友株式会社	協和キリン株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	1. 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 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 3. 片頭痛発作の発症抑制	・ 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	片頭痛
添付文書改訂日	2020年2月改訂（第23版）	①2020年12月改訂（第1版） ②2020年12月改訂（第1版） ③2020年12月改訂（第1版） ④2020年12月改訂（第1版）	2009年12月改訂（第8版）

2021年1月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87 1190

貯 法:2～8℃で保存
有効期間:24ヵ月ヒト化抗CGRPモノクローナル抗体製剤
ガルカネズマブ（遺伝子組換え）注射液**エムガルティ[®] 皮下注120mg オートインジェクター**
エムガルティ[®] 皮下注120mg シリンジEmgality[®] Subcutaneous Injection Autoinjectors
Emgality[®] Subcutaneous Injection Syringes

生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	30300AMX00004	30300AMX00005
販売開始	-	-

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴を有する患者 [11.1.1 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	エムガルティ皮下注 120mgオートインジェクター	エムガルティ皮下注 120mgシリンジ
有効成分	1シリンジ1mL中ガルカネズマブ（遺伝子組換え） 120mg	
添加剤	L-ヒスチジン	0.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.5mg
	ポリソルベート80	0.5mg
	塩化ナトリウム	8.8mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エムガルティ皮下注 120mgオートインジェクター	エムガルティ皮下注 120mgシリンジ
性状・剤形	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）	
pH	5.3～6.3	
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	約1	

4. 効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に240mgを皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mgを皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3ヵ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。[17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。

8.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.5 妊婦**妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。本剤はウサギ及びラットにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児に有害な影響は認められなかった¹⁾。**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。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られていることから、本剤も授乳された乳児への移行の可能性が考えられる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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 重篤な過敏症反応（頻度不明）**

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。重篤な過敏症反応は本剤投与数日後においてもあらわれることがあり、また反応が長引くことがある。[2.参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	1%以上	1%未満	頻度不明
感覚器		回転性めまい	
消化器		便秘	
注射部位	注射部位疼痛（10.1%）、注射部位反応（紅斑、そう痒感、内出血、腫脹等）（14.9%）		
皮膚		そう痒症、蕁麻疹	発疹

14. 適用上の注意**14.1 薬剤投与前の注意**

14.1.1 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくこと。

14.1.2 使用前に異物や変色がないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 投与時は以下の点に注意すること。
- 注射部位は、腹部、大腿部、上腕部、臀部とする。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。傷や発赤等のない部位に投与すること。
 - 本剤は皮下にのみ投与すること。
 - 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。感染のおそれがある。
 - 投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与し、以降はその投与日を起点として1ヵ月間隔で120mgを投与すること。
 - 240mgを投与する場合は120mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

抗薬物抗体の存在は本剤の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。本剤を1ヵ月間隔で投与された患者において、抗薬物抗体の陽性率は6ヵ月で7.8% (7/90)、18ヵ月で15.5% (9/58) であり、そのほとんどは中和抗体活性が陽性であったが、抗体価は低かった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤5～300mg^{註6)}を単回皮下投与したときの血清中ガルカネズマブ濃度は以下のとおりである。ガルカネズマブは、T_{max} 5～9日で吸収され、消失半減期は約23～30日間であった。日本人及び外国人健康成人の薬物動態パラメータは同程度であり、C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量の増加と共に上昇した²⁾。

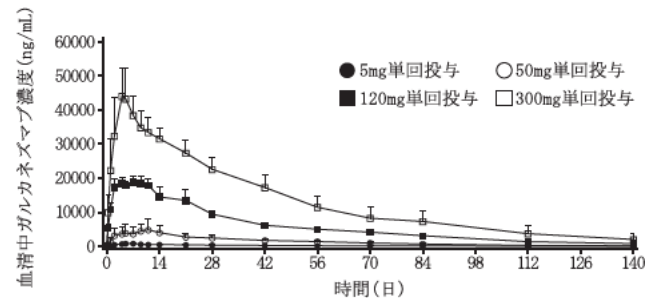


図1) 日本人健康成人における単回皮下投与時の血清中ガルカネズマブ濃度 (平均値+標準偏差)

表1) 日本人健康成人における単回皮下投与時の血清中ガルカネズマブの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	T _{max} ^{註1)} (day)	T _{1/2} ^{註2)} (day)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・day/mL)	CL/F (mL/day)	Vz/F (mL)
5mg (N=3)	6.26 (4-7)	22.8 (17.0-29.4)	914 (11)	27900 (19)	179 (19)	5890 (12)
50mg (N=3)	9 (9-11)	22.6 (18.6-27.7)	4480 (63)	180000 (48)	277 (48)	9020 (28)
120mg (N=4)	4.62 (4-9)	28.7 ^{註3)} (24.8-32.8)	19500 (9)	829000 ^{註3)} (4)	145 ^{註3)} (4)	5990 ^{註3)} (12)
300mg (N=5)	5 (4-5)	29.5 (21.8-47.9)	44400 (19)	1870000 (28)	160 (28)	6810 (20)

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 中央値 (最小値 - 最大値)

注2) 幾何平均値 (最小値 - 最大値)

注3) N=3

16.1.2 反復投与

日本人反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者に本剤を初回に240mg皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mg皮下投与したときの血清中ガルカネズマブのトラップ濃度は初回投与後に定常状態に到達し、投与後6ヵ月では反復性片頭痛患者で20400ng/mL、慢性片頭痛患者で21000ng/mLであった^{3),4)}。

2309例 (日本人患者420例を含む) のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づく、初回に240mgを皮下投与したときのガルカネズマブのC_{max}は約31 μg/mL (変動係数26%) であった。以降120mg又は240mg^{註6)}を1ヵ月間隔で皮下投与したとき、定常状態におけるC_{max}はそれぞれ約30 μg/mL (変動係数32%) 又は58 μg/mL (変動係数29%) であった⁵⁾。5～300mg^{註6)}投与時に、吸収速度に用量依存性は認められなかった。母集団薬物動態解析の結果同様、投与部位によって、ガルカネズマブの吸収は大きく変わらなかった^{5),6)}。

表2) 母集団薬物動態解析により推定したCGAN試験及びCGAG試験における日本人でのガルカネズマブの薬物動態パラメータ

投与量		120mg ^{註4)}	240mg ^{註6)}
投与6ヵ月	C _{max,ss} (μg/mL)	32.9 (23)	66.2 (22)
	t _{max,ss} (h) ^{註5)}	124	124
	C _{min,ss} (μg/mL)	19.0 (32)	38.4 (31)
	AUC _{τ,ss} (μg・h/mL)	19100 (26)	38400 (26)

注4) 初回のみ240mgを投与

注5) 中央値

16.3 分布

母集団薬物動態解析に基づく、ガルカネズマブの見かけの分布容積は7060mLであった。見かけの分布容積に用量依存性は認められなかった⁵⁾。

16.4 代謝

ガルカネズマブはIgG4モノクローナル抗体であり、内因性IgGと同様に異化経路によりペプチド断片及びアミノ酸に分解されると考えられる。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析に基づく、ガルカネズマブの見かけのクリアランスは約185mL/dayであり、半減期は26日であった。見かけのクリアランスに用量依存性は認められなかった⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害患者における本剤の薬物動態に関する検討は行っていない。IgGモノクローナル抗体は、主に細胞外異化経路により消失し、肝機能障害はガルカネズマブのクリアランスに影響しないと考えられる。母集団薬物動態解析に基づく、ビリルビン濃度はガルカネズマブの見かけのクリアランスに影響を及ぼさなかった⁵⁾。

16.6.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者における本剤の薬物動態に関する検討は行っていない。IgGモノクローナル抗体の腎排泄は低いと考えられる。母集団薬物動態解析に基づく、クレアチニンクリアランス (最小値～最大値:24～308mL/min) はガルカネズマブの見かけのクリアランスに影響を及ぼさなかった⁵⁾。

16.6.3 その他

年齢、性別、体重、人種、又は民族はガルカネズマブの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積に影響を及ぼさなかった⁵⁾。

注6) 本剤の承認された用法及び用量は、「初回に240mgを皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mgを皮下投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相試験 (CGAN試験)

ベースラインの片頭痛日数が月4日以上日本人反復性片頭痛患者459例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。本剤120mg (初回のみ240mg)、240mg^{註10)}又はプラセボを1ヵ月間隔で皮下投与した。本剤投与群における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は表1のとおりであり、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた³⁾。以下本剤120mg投与群の有効性及び安全性の主要な結果を示す。

表1) CGAN試験における1ヵ月あたりの片頭痛日数 (日) のベースラインからの変化量

項目名	プラセボ 投与群 (N=230)	本剤120mg 投与群 (N=115)
ベースライン(平均値±標準偏差)	8.6±3.0 (N=230) ^{註1)}	8.6±2.8 (N=115) ^{註1)}
二重盲検投与期6ヵ月(平均値±標準偏差)	8.3±5.1 (N=225) ^{註1)}	5.6±4.4 (N=104) ^{註1)}
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^{註2)}	-0.6±0.2 (N=230) ^{註1)}	-3.6±0.3 (N=115) ^{註1)}
群間差(95%信頼区間) ^{註2)}		-3.0 (-3.8, -2.2)

注1) 解析対象集団

注2) p<0.001 (多重性の調整あり、有意水準:両側0.05)。片頭痛日数のベースラインからの変化量を用い、多重性を調整したp値の算出には、両側有意水準5%で実施されたステップダウン法のDunnett検定を用いて、ガルカネズマブの各用量とプラセボの治療効果のそれぞれの組合せを比較。投与群、来院 (月)、投与群と来院 (月) の交互作用を固定効果、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数と来院 (月) の交互作用を共変量としたmixed models repeated measures (MMRM) (共分散構造:無構造、6ヵ月の投与期間における投与群の主効果により推定)。

副作用発現頻度は本剤120mg投与群で29.6% (34/115例) であった。主な副作用は注射部位紅斑14.8%、注射部位腫脹10.4%、注射部位そう痒症8.7%、注射部位疼痛6.1%であった。

17.1.2 外国第III相試験 (CGAG/CGAH試験)

ベースラインの片頭痛日数が月4日以上外国人反復性片頭痛患者1773例 (CGAG試験:858例、CGAH試験:915例) を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。本剤120mg (初回のみ240mg)、240mg^{註10)}又はプラセボを1ヵ月間隔で皮下投与した。本剤投与群における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量 (CGAN試験と同様、二重盲検期6ヵ月) はプラセボ投与群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた^{7),8)}。

CGAG試験における副作用発現頻度は本剤120mg投与群で36.4% (75/206例) であった。

た。主な副作用は注射部位疼痛16.0%であった。CGAH試験における副作用発現頻度は本剤120mg投与群で27.4%（62/226例）であった。主な副作用は注射部位疼痛9.3%であった。

17.1.3 外国第III相試験（CGAI試験）

外国人慢性片頭痛患者1113例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。本剤120mg（初回のみ240mg）、240mg^{注10)}又はプラセボを1ヵ月間隔で皮下投与した。本剤投与群における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量（二重盲検期3ヵ月）はプラセボ投与群に比較して、統計学的に有意な改善が認められた⁹⁾。副作用発現頻度は本剤120mg投与群で23.1%（63/273例）であった。主な副作用は注射部位疼痛5.9%であった。

17.1.4 国際共同第III相試験（CGAW試験）

ベースラインの片頭痛日数が月4日以上かつ他剤^{注3)}で効果不十分の反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者462例（日本人42例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。本剤120mg（初回のみ240mg）又はプラセボを1ヵ月間隔で皮下投与した。本剤投与群における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は表2、3、4のとおりであり、プラセボ投与群に比較して、統計学的に有意な改善が認められた¹⁰⁾、¹¹⁾。以下本剤120mg投与群の有効性及び安全性の主要な結果を示す。

注3) パルプロ酸、プロプラノロール等

表2) CGAW試験における1ヵ月あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（全体集団）

項目名	全体集団	
	プラセボ投与群 (N=230)	本剤120mg投与群 (N=232)
ベースライン(平均値±標準偏差)	12.9±5.7 (N=228) ^{注4)}	13.4±6.1 (N=230) ^{注4)}
二重盲検投与期3ヵ月(平均値±標準偏差)	11.4±6.7 (N=224) ^{注4)}	8.4±6.4 (N=224) ^{注4)}
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^{注5)}	-1.0±0.3 (N=228) ^{注4)}	-4.1±0.3 (N=230) ^{注4)}
群間差(95%信頼区間) ^{注5)}		-3.1 (-3.9, -2.3)

注4) 解析対象集団

注5) $p < 0.0001$ （多重性の調整あり、有意水準:両側0.05）。片頭痛日数のベースラインからの変化量を用い、gated testingにより多重性を調整したp値の算出には、ガルカネズマブとプラセボの治療効果を比較。投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数及びベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数と来院（月）の交互作用を共変量としたmixed models repeated measures (MMRM)（共分散構造:無構造、3ヵ月の投与期間における投与群の主効果により推定）。

表3) CGAW試験における1ヵ月あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（反復性片頭痛部分集団）

項目名	反復性片頭痛部分集団	
	プラセボ投与群 (N=132)	本剤120mg投与群 (N=137)
ベースライン(平均値±標準偏差)	9.2±2.7 (N=132) ^{注6)}	9.5±3.0 (N=137) ^{注6)}
二重盲検投与期3ヵ月(平均値±標準偏差)	8.0±4.8 (N=129) ^{注6)}	5.9±4.2 (N=136) ^{注6)}
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^{注7)}	-0.3±0.3 (N=132) ^{注6)}	-2.9±0.3 (N=137) ^{注6)}

注6) 解析対象集団

注7) $p < 0.0001$ （多重性の調整あり、有意水準:両側0.05）。片頭痛日数のベースラインからの変化量を用い、gated testingにより多重性を調整したp値の算出には、ガルカネズマブとプラセボの治療効果を比較。投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数及びベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数と来院（月）の交互作用を共変量としたmixed models repeated measures (MMRM)（共分散構造:無構造、3ヵ月の投与期間における投与群の主効果により推定）。

表4) CGAW試験における1ヵ月あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（慢性片頭痛部分集団）

項目名	慢性片頭痛部分集団	
	プラセボ投与群 (N=98)	本剤120mg投与群 (N=95)
ベースライン(平均値±標準偏差)	18.1±4.6 (N=96) ^{注8)}	19.2±4.7 (N=93) ^{注8)}
二重盲検投与期3ヵ月(平均値±標準偏差)	15.9±6.3 (N=95) ^{注8)}	12.3±7.3 (N=88) ^{注8)}
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^{注9)}	-2.2±0.6 (N=96) ^{注8)}	-5.9±0.7 (N=93) ^{注8)}

注8) 解析対象集団

注9) $p < 0.0001$ （多重性の調整なし、有意水準:両側0.05）。片頭痛日数のベースラインからの変化量を用い、p値の算出には、ガルカネズマブとプラセボの治療効果を比較。投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、

ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数及びベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数と来院（月）の交互作用を共変量としたmixed models repeated measures (MMRM)（共分散構造:無構造、3ヵ月の投与期間における投与群の主効果により推定）。

副作用発現頻度は本剤120mg投与群で15.9%（37/232例）であった。主な副作用は注射部位紅斑3.4%であった。

17.1.5 国内第III相長期投与試験（CGAP試験）

継続投与試験として本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。CGAN試験を完了した246例の日本人反復性片頭痛患者及び新規参加の65例の日本人慢性片頭痛患者（計311例）に本剤120mg（CGAN試験のプラセボ投与群から移行した反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者は初回のみ240mg）又は240mg^{注10)}を1ヵ月間隔で皮下投与した。反復性片頭痛患者では18ヵ月、慢性片頭痛患者では12ヵ月の片頭痛日数の継続的な改善が認められ、本剤の長期の安全性及び良好な忍容性が確認された⁴⁾。以下本剤120mg投与群の有効性及び安全性の主要な結果を示す。

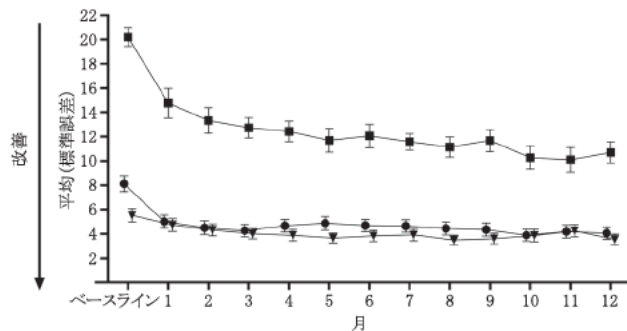


図1) CGAP試験における片頭痛日数の経時変化
● 反復性片頭痛:プラセボ投与群/本剤120mg投与群:CGAN試験でプラセボを投与されCGAP試験で本剤120mgを投与された120例
▼ 反復性片頭痛:本剤120mg投与群/本剤120mg投与群:CGAN試験で本剤120mgを投与されCGAP試験で本剤120mgを投与された126例
■ 慢性片頭痛:本剤120mg投与群:CGAP試験新規参加で本剤120mgを投与された65例

副作用発現頻度は反復性片頭痛患者の本剤120mg投与群で32.5%（39/120例）であり、慢性片頭痛患者の本剤120mg投与群で28.1%（9/32例）であった。反復性片頭痛患者における主な副作用は注射部位紅斑17.5%、注射部位そう痒感14.2%、注射部位腫脹8.3%であった。慢性片頭痛患者における主な副作用は注射部位そう痒感15.6%、注射部位紅斑9.4%、注射部位疼痛6.3%であった。[7.参照]

注10) 本剤の承認された用法及び用量は、「初回に240mgを皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mgを皮下投与する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ガルカネズマブはカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）に結合するヒトIgG4モノクローナル抗体であり、CGRP受容体を阻害することなくCGRPの生理活性を阻害する。ガルカネズマブはCGRPに高い親和性（ $K_D = 31 \text{ pM}$ ）と選択性を有し、CGRP受容体やCGRP関連ペプチド（アドレノメデュリン、アミン、カルシトニン及びインテルメジン）には明らかな結合性を示さない（CGRPに対する親和性はこれらペプチドに対する親和性の10000倍より大きい）。片頭痛患者では片頭痛発作の誘発に関連するとされるCGRPの血中濃度が上昇しており、ガルカネズマブのCGRP活性の阻害作用により、片頭痛発作の発症が抑制されると考えられる¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ガルカネズマブ（遺伝子組換え）[Galcanzumab(Genetical Recombination)] [JAN]

本質:ガルカネズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト α -及び β -カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなる。H鎖の227、233及び234番目のアミノ酸残基は、それぞれPro、Ala及びAlaに置換されており、C末端のLysは除去されている。ガルカネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ガルカネズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（ $\gamma 4$ 鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量:約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は使用しないこと。
- 20.2 激しく振とうしないこと。
- 20.3 室温で保存する場合は30℃を超えない場所で遮光保存し、7日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エムガルティ皮下注120mgオートインジェクター〉

1mL [1オートインジェクター]

〈エムガルティ皮下注120mgシリンジ〉

1mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) 社内資料: ガルカネズマブの毒性試験
- 2) 社内資料: 日本人及び外国人健康被験者を対象としたガルカネズマブの第I相試験
- 3) 社内資料: 日本人反復性片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第II相無作為化二重盲検プラセボ対照試験
- 4) 社内資料: 日本人片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相非盲検長期安全性試験
- 5) 社内資料: ガルカネズマブの母集団薬物動態解析
- 6) 社内資料: 白人健康被験者を対象にシリンジ又はオートインジェクターでガルカネズマブを単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した第I相試験
- 7) Stauffer VL, et al.: JAMA Neurol. 2018; 75(9): 1080-1088
- 8) Skljarevski V, et al.: Cephalalgia. 2018; 38(8): 1442-1454
- 9) Detke HC, et al.: Neurology. 2018; 91(24): e2211-e2221
- 10) 社内資料: 他剤で効果不十分な成人片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験
- 11) Mulleners WM, et al.: Lancet Neurol. 2020; 19(10): 814-825
- 12) 社内資料: ガルカネズマブの薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます

※2祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

26.2 販売元



第一三共株式会社

Daiichi-Sankyo

東京都中央区日本橋本町3-5-1

**2015年1月改訂(第16版)
*2014年11月改訂

劇薬、処方箋医薬品：
注意—医師等の処方箋により使用すること

高血圧・狭心症・不整脈・片頭痛 治療剤

インデラル®錠10mg

日本薬局方 プロプラノロール塩酸塩錠
INDERAL® Tablets 10mg

貯 法：しゃ光して室温保存すること
使用期限：ラベル又は組箱に表示の使用期
限内に使用すること

日本標準商品分類番号
872123

承認番号	14100AZZ04028
薬価収載	1967年7月
販売開始	1966年10月
再評価結果	1975年10月
* 効能追加	2014年11月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支を収縮し、喘息症状が誘発又は悪化するおそれがある。〕
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
4. 高度又は症状を呈する徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕
5. 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
6. 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
7. うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
8. 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
9. 長期間絶食状態の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクし、発見を遅らせる危険性がある。〕
10. 重度の末梢循環障害のある患者(壊疽等)〔症状が悪化するおそれがある。〕
11. 未治療の褐色細胞腫の患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
12. 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
13. リザトリプタン安息香酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	インデラル錠10mg
成分・含量(1錠中)	プロプラノロール塩酸塩10mg
添加物	D-マンニトール、ゼラチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム

2. 性状

販売名	インデラル錠10mg
剤形	割線のある白色・円形の素錠
外形 表面	
外形 裏面	
外形 側面	
直径	約6.5mm
厚さ	2.3～2.7mm
重量	約0.11g
識別コード	ZNC219:10

【効能・効果】

本態性高血圧症(軽症～中等症)

狭心症

褐色細胞腫手術時

期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防

片頭痛発作の発症抑制

* 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防
小児等に、期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防を目的に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。
2. 片頭痛発作の発症抑制
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。
- * 3. 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制
ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄による低酸素発作を起こす患者に投与すること。

【用法・用量】

1. 本態性高血圧症(軽症～中等症)に使用する場合
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30～60mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
3. 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合
成人
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
小児
通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。
4. 片頭痛発作の発症抑制に使用する場合
通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。
- * 5. 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合
通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇することがあるので本剤を単独で投与しないこと。褐色細胞腫の患者に投与する場合には、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) うっ血性心不全のおそれのある患者〔心機能を抑制し、うっ血性心不全が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど、慎重に投与すること。〕
- (2) 甲状腺中毒症の患者〔中毒症状をマスクするおそれがある。〕
- (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態(手術前後等)の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
- (4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が影響をうける可能性がある。〕
- (5) 重度でない末梢循環障害のある患者(レイノー症候群、間欠性跛行症等)〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 徐脈のある患者(「禁忌」の項参照)〔徐脈が悪化するおそれがある。〕
- (7) 房室ブロック(I度)のある患者〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (8) 高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)
- (9) 小児等〔痙攣や昏睡を伴う重度の低血糖を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査(脈拍・血圧・心電図・X線等)を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じアトロピンなどを使用すること。
なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 本剤使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも特に高齢者においては同様の注意をすること。
- (3) 片頭痛患者においては、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。
- (4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により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。なお、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。
- (5) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き、手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (6) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者(特に投与初期)には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19で代謝される。

(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
リザトリプタン安息香酸塩(マクサルト)	リザトリプタンの消失半減期が延長、AUCが増加し、作用が増強する可能性がある。 本剤投与中あるいは本剤投与中止から24時間以内の患者にはリザトリプタンを投与しないこと。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がリザトリプタンの代謝を阻害する可能性が示唆されている。

(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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤(レセルピン、β遮断剤(チモロール等の点眼剤を含む)等)	交感神経系の過剰の抑制(徐脈、心不全等)をきたすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤 インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強されることがある。また、低血糖症状(頻脈等)をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。 このとき、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用が増強する可能性がある。 また、カテコールアミンによる頻脈のような低血糖症状がマスクされたと考えられている。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等	ベラパミル、ジルチアゼム等では、低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので減量するなど注意すること。また、ジヒドロピリジン系薬剤でも、低血圧、心不全が発現するおそれがあるので注意すること。 本剤からカルシウム拮抗剤の静脈投与に変更する場合には48時間以上あけること。	相互に作用(心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等)を増強させる。 薬物動態的な相互作用のメカニズムは解明されていないが、肝血流量の変化によって本剤の代謝が影響をうけると考えられている。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象(血圧上昇、頭痛、嘔気等)を増強する可能性がある。クロニジンを中止する場合には、本剤を先に中止し、その後数日間観察した後、クロニジンを中止すること。 また、クロニジンから本剤へ投与を変更する場合にはクロニジンを中止した数日後から本剤を投与すること。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。β遮断剤が投与されていると、カテコールアミンによるα刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強される。
クラスI抗不整脈剤 ジニピラミド、プロカインアミド、アジマリン等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン等	過度の心機能抑制(徐脈、心停止等)があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	抗不整脈剤は陰性変力作用及び陰性変時作用を有する。β遮断剤もカテコールアミンの作用を遮断することにより心機能を抑制するため、併用により心機能が過度に抑制される。
交感神経刺激剤 アドレナリン等	相互の薬剤の効果が減弱する。また、血管収縮、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	非選択性のβ遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリンなどの交感神経作動薬が投与されると、α受容体を介する血管収縮作用のみがあらわれる。 また、徐脈は副交感神経の反射によるものである。
麻酔剤 セボフルラン等	反射性頻脈が弱まり、低血圧のリスクが増加することがある。 陰性変力作用の小さい麻酔剤を選択すること。また、心筋抑制作用を有する麻酔剤との併用は出来るだけ避けること。	麻酔剤により低血圧が起こると反射性の頻脈が起こる。β遮断剤が併用されていると、反射性の頻脈を弱め、低血圧が強められる可能性がある。 また、陰性変力作用を有する麻酔剤では、相互に作用を増強させる。
リドカイン	リドカインの代謝を遅延させ、血中濃度を上昇させることがあるので併用は避けること。	本剤が肝血流量を減らし、また肝の薬物代謝酵素を阻害するために、リドカインの代謝が遅れると考えられている。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。	ジギタリス、β遮断剤はともに房室結節伝導時間を延長させる。ジギタリス中毒時には特に注意を要する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	シメチジンが肝血流量を低下させ、また、肝の薬物代謝酵素を阻害することにより、肝での本剤の分解が低下し、血中濃度が上昇すると考えられている。
クロルプロマジン	本剤とクロルプロマジンの作用がそれぞれに増強することがある。	本剤とクロルプロマジンが薬物代謝酵素を競合するために、本剤、クロルプロマジンともに血中濃度が上昇すると考えられている。
ヒドララジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	ヒドララジンが肝血流量を増加させるためと考えられている。
麦角アルカロイド エルゴタミン等	下肢の疼痛、冷感、チアノーゼ等が発現することがあるので注意すること。	麦角アルカロイドとβ遮断剤が相乗的に末梢灌流を低下させると考えられている。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害する。
アルコール	本剤の血中濃度の変動により、作用が減弱または増強する可能性があるので注意すること。	アルコールにより本剤の吸収、代謝が変動するためと考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性があるので注意すること。	リファンピシンが肝酵素を誘導し、本剤の代謝・消失を促進すると考えられている。
キニジン、プロパフェノン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	本剤はチクロームP450によって代謝をうける。このため、チクロームP450によって代謝をうける薬剤との間で、血中濃度が影響をうける可能性がある。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度が上昇し、作用が増強する可能性があるので注意すること。	相互作用のメカニズムは解明されていないが、本剤がワルファリンの肝代謝を阻害することが考えられている。
フィンゴリモド	フィンゴリモドの投与開始時に本剤を併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

4. 副作用

高血圧症の使用成績調査症例11,303例中、403例(3.6%)に副作用が報告された。主な副作用は徐脈0.8%(87件)を含む循環器系の副作用1.4%(156件)、めまいなどの精神神経系の副作用1.3%(142件)であった。(使用成績調査の結果)

(1) 重大な副作用

- 1) うっ血性心不全(又はその悪化)、徐脈、末梢性虚血(レイノー様症状等)、房室ブロック(0.1～5%未満)：失神を伴う起立性低血圧(0.1%未満)：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病(0.1%未満)：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 気管支痙攣(0.1～5%未満)：呼吸困難、喘鳴(0.1%未満)：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じてβ₂作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹等	
循環器	低血圧	胸内苦悶、労作時息切れ、胸部不快・不安感
精神神経系	頭痛、めまい、ふらふら感、眠気、不眠、幻覚、抑うつ、悪夢、錯乱、しびれ等	気分の変化、精神変調
眼 ^{注2)}		視力異常、霧視、涙液分泌減少
消化器	口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、上腹部不快感、腹部痙攣、便秘、下痢等	

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等)
その他	脱力感、疲労感、筋肉痛、可逆的脱毛	LDH上昇、血中尿素上昇、血糖値低下、乾癬様皮疹、乾癬悪化、抗核抗体陽性化、重症筋無力様症状、重症筋無力症悪化

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。[角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため]

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。[「重要な基本的注意」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。
- (2) 母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

- (1) 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防
低出生体重児に対する安全性は確立していない。
- (2) 本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、褐色細胞腫手術時、片頭痛発作の発症抑制
小児等に対する安全性は確立していない。

* (3) 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

過度の徐脈をきたした場合には、まずアトロピン硫酸塩水和物(1～2mg)を静注し、更に必要に応じてβ₁刺激剤であるドブタミン(毎分2.5～10μg/kgを静注)を投与する。グルカゴン(10mgを静注)が有効であったとの報告もある。
気管支痙攣は高用量のβ₂作動薬(静注及び吸入)患者の反応に応じて投与量を増減により消失させることができる。アミノフィリン水和物(静注)、イpratロビウム(吸入)も考慮すること。
グルカゴン(1～2mgを静注)が気管支拡張を促すという報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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報告されている。]

10. その他の注意

- (1) アナフィラキシーの既往歴のある患者で、本剤又は他のβ遮断剤投与中に発生したアナフィラキシー反応の増悪を示し、又、アドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。
- (2) 他のβ遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康男子に本剤20mgを5時間毎に3回反復経口投与したところ、投与後1.5時間に最高血漿中濃度(42.9ng/mL)が認められ、消失半減期は3.9時間であった。

薬物動態パラメータ(n=10)：

Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
1.5	42.9±19.3	3.9±0.5

(mean±S.E.M.)

また、本剤20mgを1日3回8日間連日経口投与した場合も、血漿中濃度曲線に変化はみられなかった。

2. 代謝²⁾

プロプラノロールの代謝は主として肝臓で行われ、健康男子に経口投与したところ、尿中にナフトキシ乳酸、グルクロン酸抱合体、4-ヒドロキシプロプラノロールなどの代謝物が認められた。

3. 分布³⁾

プロプラノロールは脳内に移行することが脳手術を必要とした患者について示されている(英国での成績)。

4. 排泄

¹⁴C-プロプラノロールを患者に経口投与したところ、投与量のほとんどが48時間以内に尿中に排泄され、糞便中に排泄されたのは約1~4%であった(英国での成績)⁴⁾。

また、期外収縮と高血圧を合併する授乳婦にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、母乳中への移行が示されている(米国での成績)⁵⁾。

【臨床成績】

【成人】

二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次の通りである。

1. 本態性高血圧症

軽症～中等症を主とする本態性高血圧症に対する有効率は56.8%(499/879)であった。

二重盲検試験^{6),7)}の結果、本剤の有用性が認められた。

2. 狭心症

狭心症に対する有効率は65.1%(84/129)で、発作回数、亜硝酸剤使用量の減少、心電図所見の改善等がみられた。二重盲検試験⁸⁾において本剤の有用性が認められた。

3. 不整脈

期外収縮、洞性頻脈を主とする不整脈に対する有効率は56.3%(151/268)であった。

【薬効薬理】

1. 交感神経β受容体遮断作用

健康成人男子^{9),10)}及び健康成人女子⁹⁾にプロプラノロール塩酸塩を経口投与した場合、イソプレナリン負荷⁹⁾及び運動負荷¹⁰⁾による心拍数の増加を抑制し、心仕事量を減少させ、交感神経β受容体遮断作用を示した。

2. 降圧作用

プロプラノロール塩酸塩は本態性高血圧症患者に対し連続経口投与により降圧作用を示すが、その作用機序については、心拍出量に対する作用¹¹⁾、レニン分泌抑制作用¹²⁾、末梢血管抵抗減少作用¹³⁾が高血圧症患者において認められているほか、ネコを用いた実験で中枢作用¹⁴⁾、モルモット心房標本を用いたin vitroの実験で交感神経末梢からのノルアドレナリン遊離減少作用¹⁵⁾等が示されている。

3. 膜安定化作用¹⁶⁾

プロプラノロール塩酸塩はウサギ心房筋標本を用いた電気生理学的実験において膜安定化作用を示した。

4. 内因性交感神経刺激作用¹⁷⁾

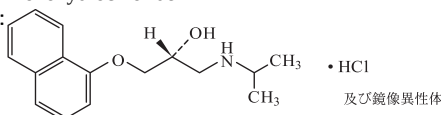
プロプラノロール塩酸塩はラットを用いた実験で内因性交感神経刺激作用を示さなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プロプラノロール塩酸塩 (Propranolol Hydrochloride) (JAN) (日局)

化学名：(2RS)-1-(1-Methylethyl)amino-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol monohydrochloride

構造式：



分子式：C₁₆H₂₁NO₂•HCl

分子量：295.80

融点：163~166℃

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

メタノール溶液(1→40)は旋光性を示さない。

光によって徐々に帯黄白色～淡褐色になる。

【包装】

インデラル錠10mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)

[バラ] 500錠

【主要文献】

- 1) Ohashi, K., et al.:Arzneim.-Forsch., 34(1), 4, 507, 1984
- 2) 社内資料
- 3) Cruickshank, J.M., et al.:Clin. Sci., 59, 453s, 1980
- 4) Paterson, J.W., et al.:Pharmacol. Clin., 2, 127, 1970
- 5) Bauer, J.H., et al.:Am. J. Cardiol., 43, 860, 1979
- 6) 尾前照雄 他：医学のあゆみ, 105(8), 790, 1978
- 7) 山崎 昇 他：医学のあゆみ, 96(13), 910, 1976
- 8) 宮下英夫 他：臨床と研究, 58(4), 1267, 1981
- 9) Cleaveland, C.R., et al.:Arch. Intern. Med., 130, 47, 1972
- 10) Coltart, D.J., et al.:Br. Med. J., 3, 731, 1970
- 11) Frohlich, E.D., et al.:Circulation, 37, 417, 1968
- 12) Bühler, F.R., et al.:N. Engl. J. Med., 287(24), 1209, 1972
- 13) Tarazi, R.C., et al.:Am. J. Cardiol., 29, 633, 1972
- 14) Day, M.D., et al.:Nature New Biol., 242, 30, 1973
- 15) Adler-Graschinsky, E., et al.:Br. J. Pharmacol., 53, 43, 1975
- 16) Morales-Aguilera, A., et al.:Br. J. Pharmacol., 24, 332, 1965
- 17) Barrett, A.M., et al.:Br. J. Pharmacol., 40, 373, 1970

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

** 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

®：アストラゼネカグループの登録商標です。

© AstraZeneca 1967

AstraZeneca

製造販売元

** アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

※2020年2月改訂（第2版）D28
※2019年9月改訂

貯 法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号		871139、871179
	承認番号	販売開始
顆粒40%	21700AMX00085	1991年12月
錠200mg	21600AMZ00426	2004年7月
錠400mg	21800AMZ10040	2006年7月

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤
バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤
処方箋医薬品^{注)}

セレニカ[®]R 顆粒40%

SELENICA-R Granules 40%

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤
*日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠B
処方箋医薬品^{注)}

セレニカ[®]R 錠200mg セレニカ[®]R 錠400mg

SELENICA-R Tablets 200mg・400mg

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	セレニカR顆粒40%
有 効 成 分	1g中 バルプロ酸ナトリウム 400mg
添 加 剤	ステアリン酸Ca、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース

販 売 名	セレニカR錠200mg	セレニカR錠400mg
有 効 成 分	1錠中 バルプロ酸ナトリウム 200mg	1錠中 バルプロ酸ナトリウム 400mg
添 加 剤	エチルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Ca、メタクリル酸コポリマーL、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販 売 名	セレニカR顆粒40%
性 状	白色の顆粒剤（徐放性コーティング顆粒）である。

販 売 名	セレニカR錠200mg	セレニカR錠400mg
性 状	白色のフィルムコーティング錠（徐放錠）である。	
外 形	 直径：9.2mm 厚さ：5.0mm 重量：0.25g	 直径：11.2mm 厚さ：6.5mm 重量：0.49g
識別コード	 603	 604

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^{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。[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。

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

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。

9.1.5 虚弱者

〈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〉

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]

9.3 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⁾。

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 バニベネム・ベタミプロン（カルベニン） メロペネム水和物（メロペン） イミベネム水和物・シラスタチン（チエナム） ピアベネム（オメガシン） ドリベネム水和物（フィニバックス） テビベネム 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。

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 ⁶⁾ 。
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 ⁶⁾ 。

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 (注射剤)	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。
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	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）

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^{7)、8)}。

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	0.1%未満	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、ALP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
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）発現頻度は使用成績調査を含む。

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 薬剤調製時の注意

〈セレニカR錠〉

本剤は一包化調剤を避けること。[20.2参照]

14.2 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 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。[20.1、20.2参照]

14.2.2 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。

14.2.3 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。

〈セレニカR錠〉

14.2.4 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈セレニカR顆粒〉

健康成人12例にセレニカR顆粒3g（バルプロ酸ナトリウム1200mg）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AUC₀₋₈₀、C_{max}及びT_{max}は、それぞれ以下のとおりであった⁹⁾。[16.2.2参照]

表 セレニカR顆粒単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）			
	AUC ₀₋₈₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	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
平均値±標準偏差（n=12）			

〈セレニカR錠〉

健康成人6例にセレニカR錠200mg 1錠をクロスオーバー法により絶食時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与した場合のAUC₀₋₇₂、C_{max}及びT_{max}は、それぞれ以下のとおりであった¹⁰⁾。[16.2.2参照]

表 セレニカR錠200mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）			
	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)
絶食時投与	296.29±23.93	8.82±0.52	18.0±4.7
食後投与	249.91±117.76	8.13±2.78	14.7±1.6
平均値±標準偏差（n=6）			

16.1.2 反復投与

〈セレニカR顆粒〉

健康成人12例にセレニカR顆粒3g（バルプロ酸ナトリウム1200mg）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1000mg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⁹⁾。

〈セレニカR錠〉

健康成人5例にセレニカR錠200mg 4錠を1日1回、6日間反復経口投与した場合、投与開始後約5日間で定常状態に達し、日内変動も少なかった¹¹⁾。

16.1.3 セレニカR顆粒とセレニカR錠の比較

てんかん患者36例にセレニカR錠200mg 2〜6錠又はセレニカR顆粒1〜3g（バルプロ酸ナトリウム400〜1200mg）をクロスオーバー法により1日1回12週ずつ計24週間反復経口投与し、両薬剤の最低血漿中薬物濃度を比較した結果、平均値の差の90%信頼区間は−9.72〜13.95%であった¹²⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。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^{13)、15)}。

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¹⁶⁾。

16.2.2 食事の影響

セレニカR顆粒及びセレニカR錠200mgの血中濃度は食事の影響をほとんど受けなかった^{9)、10)}。[16.1.1参照]

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100 $\mu\text{g/mL}$ 以上では結合が飽和するとの報告がある^{16)、17)}。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総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^{15)、18)}。

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¹⁶⁾。

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、 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%、 β -酸化が30〜35%程度であることが報告されている⁶⁾。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^{19)、20)}（*in vitro*）。

16.4.2 血中及び尿中代謝物

健康成人6例にセレニカR顆粒3g（バルプロ酸ナトリウム1200mg）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_{0-∞}328.15±94.73（平均値±標準偏差） $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）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²¹⁾。

16.5 排泄

健康成人6例にセレニカR顆粒3g（バルプロ酸ナトリウム1200mg）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²¹⁾。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²²⁾。

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 $\mu\text{g/mL}$ と報告されているが、各種の報告があり、その下限は50 $\mu\text{g/mL}$ を示唆する報告や上限は150 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ と報告されているが、各種の報告があり、その下限は50 $\mu\text{g/mL}$ を示唆する報告や上限は150 $\mu\text{g/mL}$ 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に伴う性格行動障害の治療〉

17.1.1 セレニカR顆粒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セレニカR顆粒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、セレニカR顆粒0.75〜3g（バルプロ酸ナトリウム300〜1200mg）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²³⁾。

- ・小児てんかん患者20例を対象に、セレニカR顆粒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²⁴⁾。
- ・てんかん患者21例を対象に、セレニカR顆粒1～4g（バルプロ酸ナトリウム400～1600mg）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²⁵⁾。
- ・てんかん患者19例を対象に、セレニカR顆粒1～6g（バルプロ酸ナトリウム400～2400mg）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²⁶⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相セレニカR顆粒とセレニカR錠の交叉比較試験
バルプロ酸ナトリウム単剤治療により12週以上臨床発作が抑制されている6歳以上のてんかん患者49例に、バルプロ酸ナトリウムの投与量を変更せずに、セレニカR錠200mg 2～6錠又はセレニカR顆粒1～3g（バルプロ酸ナトリウム400～1200mg）をクロスオーバー法により1日1回12週ずつ計24週間反復経口投与した。両薬剤の臨床発作、性格行動障害及び脳波所見（てんかん発射）の改善度は以下のとおりであった。副作用は5/49例（10.2%）に認められ、血中アンモニア値上昇（セレニカR錠投与期に1件、セレニカR顆粒投与期に5件）であった¹²⁾。

表 セレニカR顆粒とセレニカR錠200mgの投与前（バルプロ酸ナトリウムの単剤治療期）に対する有効性の比較

		セレニカR顆粒		
臨床発作		不変	悪化	合計
セレニカR錠 200mg	不変	43例	1例	44例
	悪化	0例	2例	2例
	合計	43例	3例	46例
McNemar検定		p=0.3173		
		セレニカR顆粒		
性格行動障害		改善/不変	悪化	合計
セレニカR錠 200mg	改善/不変	46例	0例	46例
	悪化	0例	0例	0例
	合計	46例	0例	46例
		セレニカR顆粒		
脳波所見（てんかん発射）		改善/不変	悪化	合計
セレニカR錠 200mg	改善/不変	40例	2例	42例
	悪化	2例	2例	4例
	合計	42例	4例	46例

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

17.1.3 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⁾。

17.1.4 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

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トランスポ

ミナーゼ及びコ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^{27)～31)}。
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^{32)、33)}。

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、ベンテトラゾール痙攣、ピクロトキシン痙攣、ビククリン痙攣、ストリキニーネ痙攣、イソニアジド痙攣を抑制する^{27)、34)}。

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、ヒヒの光誘発痙攣に対し抑制作用を示す^{28)、29)、35)、36)}。

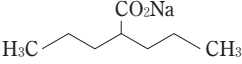
18.2.3 躁病の動物モデルに対する作用

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ル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³⁷⁾（マウス、ラット）。

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：C₈H₁₅NaO₂
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

〈セレニカR顆粒〉

20.1 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。[14.2.1参照]

〈セレニカR錠〉

20.2 本剤は吸湿性が強いので、アルミビ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注意すること。[14.1、14.2.1参照]

22. 包装

〈セレニカR顆粒40%〉

バラ：100g、500g（プラスチックボトル）

〈セレニカR錠200mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

〈セレニカR錠400mg〉

PTP：100錠（10錠×10）

23. 主要文献

- 1) Bowden CL, et al.: JAMA. 1994; 271: 918-24.
- 2) Pope HG Jr, et al.: Arch Gen Psychiatry. 1991; 48: 62-8.
- 3) Meador KJ, et al.: Lancet Neurol. 2013; 12: 244-52.
- 4) Christensen J, et al.: JAMA. 2013; 309: 1696-703.
- 5) Delgado-Escueta AV, et al.: Neurology. 1992; 42: 149-60.
- 6) Riva R, et al.: Clin Pharmacokinet. 1996; 31: 470-93.
- 7) Papazian O, et al.: Ann Neurol. 1995; 38: 687-91.
- 8) Armon C, et al.: Neurology. 1996; 47: 626-35.
- 9) 細谷健一他.: 薬剤学. 1994; 54: 55-60.
- 10) 興和(株)社内資料:薬物動態（単回投与試験）
- 11) 興和(株)社内資料:薬物動態（反復投与試験）
- 12) 三浦寿男他.: 小児科臨床. 2004; 57: 1729-38.
- 13) Levy RH, et al.: Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p605-19.
- 14) Perucca E, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1984; 17: 665-9.
- 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. p125-8.
- 16) Zaccara G, et al.: Clin Pharmacokinet. 1988; 15: 367-89.
- 17) Gómez Bellver MJ, et al.: J Clin Pharm Ther. 1993; 18: 191-7.

- 18) Scheyer RD, et al.: Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p621-31.
- 19) Anari MR, et al.: J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000; 742: 217-27.
- 20) Jin C, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1993; 264: 475-9.
- 21) 室秀輝他.: TDM研究. 1991; 8: 35-44.
- 22) Gugler R, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1977; 12: 125-32.
- 23) 有泉基水他.: 小児科臨床. 1990; 43: 2977-87.
- 24) 小松幹夫他.: 小児科臨床. 1991; 44: 417-29.
- 25) 山内俊雄他.: 臨床と研究. 1991; 68: 1873-8.
- 26) 久郷敏明他.: 臨床と研究. 1991; 68: 892-6.
- 27) Löscher W, et al.: NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol. 1977; 296: 263-9.
- 28) Simler S, et al.: Biochem Pharmacol. 1973; 22: 1701-8.
- 29) Anlezark G, et al.: Biochem Pharmacol. 1976; 25: 413-7.
- 30) Godin Y, et al.: J Neurochem. 1969; 16: 869-73.
- 31) Sawaya MC, et al.: Epilepsia. 1975; 16: 649-55.
- 32) Emrich HM, et al.: Arch Psychiatr Nervenkr (1970) . 1980; 229: 1-16.
- 33) Cutrer FM, et al.: Br J Pharmacol. 1995; 116: 3199-204.
- 34) Frey HH, et al.: Arzneimittelforschung. 1976; 26: 299-301.
- 35) Levie V, et al.: Epilepsia. 1977; 18: 229-34.
- 36) Patry G, et al.: Can J Physiol Pharmacol. 1971; 49: 568-72.
- 37) Cao BJ, et al.: Eur J Pharmacol. 1993; 237: 177-81.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **興和株式会社**
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

26.2 販売

 **田辺三菱製薬株式会社**
大阪市中央区道修町3-2-10

26.3 プロモーション提携

 **吉富薬品株式会社**
大阪市中央区道修町3-2-10

581500-18
591173-18
580674-18
592340-18

＊＊2020年2月改訂(第23版)
＊2019年4月改訂

貯法：錠は気密容器・室温保存、
シロップは室温保存

使用期限：外箱等に記載

注意：「取扱い上の注意」の項参照



日本標準商品分類番号
871139, 871179

	錠100mg	錠200mg	シロップ5%
承認番号	56AM-644	21300AMZ00106	21800AMX10615
薬価収載	1981年9月	2001年7月	2006年12月
販売開始	1981年9月	1981年9月	1981年9月
再評価結果	1989年12月		
効能追加	2011年10月		

処方箋医薬品^{注)}

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

バレリン[®]錠100mg

バレリン[®]錠200mg

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ

バレリン[®]シロップ[°]5%

VALERIN[®]

注) 注意－医師等の処方箋に
より使用すること

◎登録商標

禁忌(次の患者には投与しないこと)

＊＜効能共通＞

- (1)重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ、致死的になるおそれがある。〕
- (2)本剤投与中はカルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミプロン、メロペネム、イミペネム・シラスタチン、ピアペネム、ドリベネム、テビベネム ビボキシル)を併用しないこと〔「相互作用」の項参照〕
- (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＞

- ＊(4)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

＊＜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、躁病および躁うつ病の躁状態の治療＞

- ＊妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕

■組成・性状

販売名	バレリン錠100mg			バレリン錠200mg		
成分・含量	1錠中バルプロ酸ナトリウム100mg			1錠中バルプロ酸ナトリウム200mg		
添加物	部分アルファー化デンブ ン、メタケイ酸アルミン 酸マグネシウム、合成ケ イ酸アルミニウム、ヒド ロキシプロピルセルロー ス、タルク、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロ メロース、精製白糖、マ クロゴール6000、酸化チ タン、カルナウバロウ			部分アルファー化デンブ ン、メタケイ酸アルミン 酸マグネシウム、合成ケ イ酸アルミニウム、ヒド ロキシプロピルセルロー ス、タルク、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロ メロース、精製白糖、マ クロゴール6000、酸化チ タン、カルナウバロウ		
剤形	白色の糖衣錠			白色の糖衣錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	8.1	4.3	0.18	10.1	5.2	0.33
識別コード	P721			P722		

販売名	バレリンシロップ5%
成分・含量	1mL中バルプロ酸ナトリウム50mg
添加物	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、精製白糖、pH調節剤、エタノール、香料
剤形	無色～微黄色澄明の粘稠な液
におい・味	特異な芳香があり、味は甘い。

■効能・効果

1. 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
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
3. 片頭痛発作の発症抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

片頭痛発作の発症抑制

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。

■用法・用量

1. 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

2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療

〔錠100mg及び錠200mgの場合〕

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%の場合〕

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。

3. 片頭痛発作の発症抑制

〔錠100mg及び錠200mgの場合〕

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%の場合〕

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。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2)薬物過敏症のある患者
- (3)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〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4)以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕
 - 1)原因不明の脳症もしくは原因不明の昏睡の既往のある患者
 - 2)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

2. 重要な基本的注意

- * (1)本剤で催奇形性が認められているため、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。〔妊婦・産婦・授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (2)てんかん患者においては、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。なお、高齢者、虚弱者の場合は、特に注意すること。
- (3)片頭痛患者においては、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。
- (4)片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により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。なお、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。
- (5)**重篤な肝障害**(投与初期6カ月以内に多い)があらわれることがあるので、投与初期6か月間は**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。
- また、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ので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (6)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。
- (7)尿素サイクル異常症が疑われる患者においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では、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。
- (8)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**自動車の運転など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。

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	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 メロベネム メロベン イミベネム・シラスタチン チエナム ビアベネム オメガシン ドリベネム フィニバックス テビベネム ピボキシ シル オラベネム	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(併用に注意すること)

薬剤名	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されることがある。また、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱されることがある。また、これらの薬剤の作用が増強又は減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、これらの薬剤の血中濃度を上昇又は低下させる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強することがある。	これらの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	ラモトリギンの消失半減期が約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。
** <u>ロラゼパム(注射剤)</u>	<u>ロラゼパム(注射剤)の消失半減期が延長することがある。</u>	<u>肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。</u>
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリン	これらの薬剤の作用が増強することがある。	これらの薬剤の非結合型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。	非結合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。	これらの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。

4. 副作用

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病及び躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

(1)重大な副作用

1)重篤な肝障害

劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)高アンモニア血症を伴う意識障害

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い、異常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。

3)溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、血小板減少、顆粒球減少

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。

4)急性膵炎

急性膵炎があらわれることがあるので、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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)間質性腎炎、ファンコニー症候群

間質性腎炎、ファンコニー症候群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。

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)

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)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)過敏症症候群

過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

8)脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状

脳の萎縮、認知症様症状(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状(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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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カ月で回復している。

9)横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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。

10)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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)間質性肺炎、好酸球性肺炎

間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、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。

(2)その他の副作用

下記のような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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度不明(注)
血液	貧血、白血球減少、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、不眠、頭痛、振戦、失調、めまい、不穏、感覚変化、視覚異常、抑うつ

分類	頻度不明(注)
消化器	食欲亢進、悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、腹痛、便秘、下痢、口内炎
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇
皮膚	脱毛
過敏症	発疹
** 泌尿器	夜尿・頻尿、尿失禁、血尿
** 生殖器	月経異常(月経不順、無月経)、多嚢胞性卵巣
その他	口渇、倦怠感、浮腫、高アンモニア血症、鼻血、歯肉肥厚、体重増加、発熱、カルニチン減少

注：副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、頻度不明。他のバルプロ酸ナトリウム製剤による副作用を含む。

5. 高齢者への投与

- (1)高齢者には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。〕
- (2)てんかん患者においては、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やすいので慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。
- (3)片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

*〈片頭痛発作の発症抑制〉

* (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。

*〈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〉

* (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

* (3)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤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)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕

*〈効能共通〉

* (4)二分脊椎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する報告がみられる。

(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等があらわれることがある。

* (6)妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。

(7)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¹⁾。

(8)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)]²⁾。

(9)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。

*(10)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
(2)片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8. 過量投与

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)、けいれん、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。
処置 意識の低下、嘔下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

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。

■薬物動態

1. バルプロ酸の薬物動態の特徴

(1)薬物動態パラメータ(参考：海外文献報告値)

生物学的利用率 ^③	約100%(剤形の違いによらない。)
血漿蛋白結合率 ^③	>90%(およそ100 μ g/mL以上の濃度では結合が飽和する ^④)
分布容積 ^③	0.1～0.4L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス ^⑤	6～8mL/h/kg(健康成人：16～60歳) 13～18mL/h/kg(小児てんかん患者：3～16歳、単剤投与) (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 ^⑥)
尿中排泄率 ^⑦	1～3%(未変化体)

*吸収率を100%と仮定

(2)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^{⑤⑧}。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。バルビットール酸製剤、フェニトイン及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^⑨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、定常状態では総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^{⑧⑩}。

2. 血漿中濃度^⑪

(健康成人16例、空腹時200mg1回投与)

Tmax(h)	Cmax(μ g/mL)	t _{1/2} (h)
0.7±0.3	21.6±2.6	13.5±2.0

平均値±標準偏差

3. 血漿蛋白結合率^⑦

93.3%〔健康成人(外国人)、60～90 μ g/mL、平衡透析法〕

4. 主な代謝産物及び代謝経路^⑫

β 酸化経路や ω -1酸化経路など多くの代謝経路がある。活性のある代謝物として2位の二重結合体及び4位の二重結合体が知られている。

5. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：主として尿中

排泄率^⑦：投与後3日間における尿中排泄率は、遊離酸として1.8%、抱合体として20.7%であった。〔健康成人(外国人)、600mg1回投与〕

6. 有効血中濃度^{⑬⑭}

40～120 μ g/mL。

各種てんかん及びびてんかんに伴う性格行動障害、躁病及び躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告もあり、上限は150 μ g/mLとする報告もある。

躁病及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。

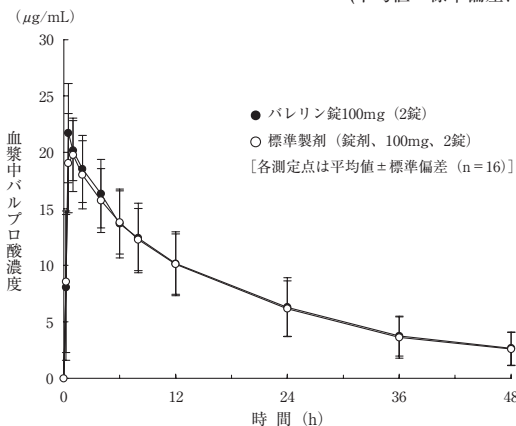
片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

7. 生物学的同等性試験

健康成人にバレリン錠100mg^⑮又はバレリン錠200mg^⑮と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれバルプロ酸ナトリウムとして200mg空腹時1回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

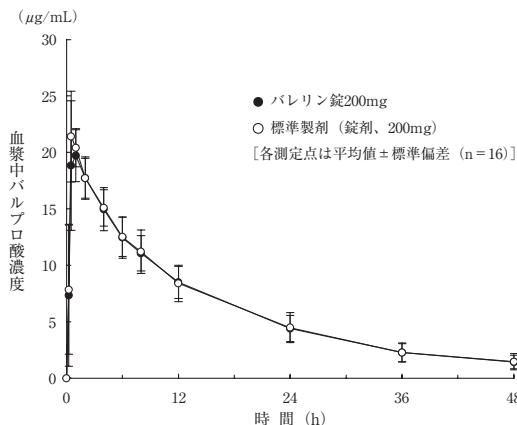
投与製剤	投与量	判定パラメータ	
		AUC ₀₋₄₈ (μ g・h/mL)	Cmax(μ g/mL)
バレリン錠100mg	200mg(2錠)	367.9±108.3	22.6±3.4
標準製剤 (錠剤、100mg)	200mg(2錠)	360.7±102.5	21.5±2.7

(平均値±標準偏差、n=16)



投与製剤	投与量	判定パラメータ	
		AUC ₀₋₄₈ (μ g・h/mL)	Cmax(μ g/mL)
バレリン錠200mg	200mg(1錠)	295.2±50.8	21.6±2.6
標準製剤 (錠剤、200mg)	200mg(1錠)	298.1±57.1	22.6±2.4

(平均値±標準偏差、n=16)



血漿中濃度ならびに 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。

8. 溶出挙動

バレリン錠 100mg¹⁷⁾及びバレリン錠 200mg¹⁸⁾は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルプロ酸ナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

■臨床成績

躁病および躁うつ病の躁状態

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1. 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¹⁹⁾。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)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。
2. 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²⁰⁾。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なかった。

注意)バルプロ酸の躁病及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、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

■薬効薬理

バルプロ酸ナトリウムはマウスで最大電撃けいれんやベンテトラゾール、ストリキニーネ、ピクロトキシン、ビククリン等によるけいれんに対して抑制作用を示す²¹⁾。

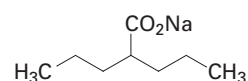
また、kindling preparation(ネコ)を用いた実験では、扁桃核発作の発展に対する予防効果及び扁桃核発作や側頭葉皮質焦点発作に対する抑制効果を示す²²⁾。

本剤の投与による聴原性けいれん予防効果(マウス)²³⁾あるいは最大電撃けいれん抑制作用(マウス)²⁴⁾と関連して脳内γ-アミノ酪酸(GABA)濃度の上昇がみられ、本剤の作用機序の一つとして脳内GABA濃度に対する影響が示唆されている。

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ル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)²⁵⁾。

抗躁作用²⁶⁾及び片頭痛発作の発症抑制作用²⁷⁾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。

■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：C₈H₁₅NaO₂

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。

■取扱い上の注意

- バレリン錠 100mg、バレリン錠 200mgは開封後吸湿に注意すること。
- バレリンシロップ5%の使用後は瓶の口の周囲をよく拭いてからキャップをしめること。(瓶の口からシロップがたれて固まり、キャップがあかない原因となる。)

○安定性試験

バレリン錠 100mg、バレリン錠 200mg：

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、バレリン錠100mg、バレリン錠200mgは通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

バレリンシロップ5%：

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、4年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、バレリンシロップ5%は通常の市場流通下において4年間安定であることが確認された。

■包装

バレリン錠100mg：

[PTP] 100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

[バラ] 500錠

バレリン錠200mg：

[PTP] 100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

[バラ] 500錠

バレリンシロップ5%：120mL、500mL

■主要文献

- 1)Meador, K. J., et al. : Lancet Neurol., 12 : 244, 2013
- 2)Christensen, J., et al. : JAMA, 309 : 1696, 2013
- 3)Zaccara, G., et al. : Clin. Pharmacokinet., 15 : 367, 1988
- 4)Gómez, B. M. J., et al. : J. Clin. Pharm. Ther., 18 : 191, 1993
- 5)Levy, R. H. & Shen, D. D. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., Raven Press, p.605, 1995
- 6)Perucca, E., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 17 : 665, 1984
- 7)Gugler, R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 12 : 125, 1977
- 8)増原慶丈：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－，丸善，p.125, 2000
- 9)Riva, R., et al. : Clin. Pharmacokinet., 31 : 470, 1996
- 10)Scheyer, R. D. & Mattson, R. H. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., Raven Press, p.621, 1995
- 11)大日本住友製薬資料：バレリン錠 200mg の生物学的同等性試験
- 12)Löscher, W. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 249 : 158, 1981
- 13)Covanis, A., et al. : Epilepsia, 23 : 693, 1982
- 14)Erenberg, G., et al. : Am. J. Dis. Child., 136 : 526, 1982
- 15)Dulac, O. & Arthuis, M. : Epilepsia, 25(suppl. 1) : S23, 1984
- 16)大日本住友製薬資料：バレリン錠 100mg の生物学的同等性試験
- 17)大日本住友製薬資料：バレリン錠 100mg の溶出試験
- 18)大日本住友製薬資料：バレリン錠 200mg の溶出試験
- 19)Bowden, C. L., et al. : JAMA, 271 : 918, 1994
- 20)Pope, H. G. Jr., et al. : Arch. Gen. Psychiatry, 48 : 62, 1991
- 21)Frey, H. H. & Löscher, W. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 26 : 299, 1976
- 22)佐藤光源，ほか：脳と神経，29 : 1267, 1977
- 23)Simler, S., et al. : Biochem. Pharmacol., 22 : 1701, 1973
- 24)Kupferberg, H. J., et al. : Fed. Proc., 34 : 283, 1975
- 25)Cao, B.-J. & Peng, N.-A. : Eur. J. Pharmacol., 237 : 177, 1993
- 26)Emrich, H. M., et al. : Arch. Psychiatr. Nervenkr., 229 : 1, 1980
- 27)Cutrer, F. M., et al. : Br. J. Pharmacol., 116 : 3199, 1995

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

デパケン[®]錠 100mgデパケン[®]錠 200mgDepakene[®] Tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠100mg	錠200mg
承認番号	22400AMX00867	22400AMX00868
販売開始	1981年9月	1975年3月

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	デパケン錠100mg	デパケン錠200mg
有効成分	1錠中1日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中1日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添加剤	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース(置換度タイプ：2910)、D-マンニトール	

3.2 製剤の性状

販売名	デパケン錠100mg	デパケン錠200mg
直径(mm)	8.2	9.2
厚さ(mm)	4.2	4.9
重量(g)	0.19	0.26
表面		
側面		
色調	黄色	黄色
剤皮	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
識別コード	KH102 (PTPシートに表示)	KH103 (PTPシートに表示)

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。[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。

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
 - 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 虚弱者

〈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〉
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]

9.3 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⁾。

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（メロベン） イミペネム水和物・シラスタチン （チエナム） ピアペネム（オメガシン） ドリペネム水和物（フィニボックス） 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。

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 ⁶⁾ 。
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 ⁶⁾ 。
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 （注射剤）	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。
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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	0.1～5%未満	0.1%未満	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	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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
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)発現頻度は副作用頻度調査を含む。

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

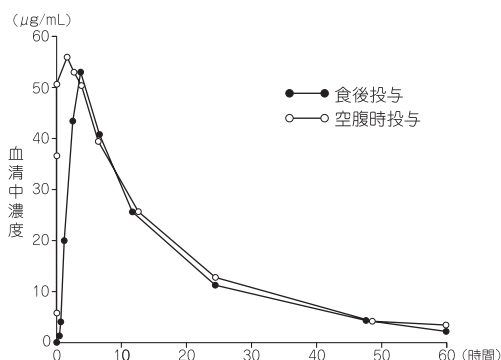
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人8例にデパケン錠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⁷⁾。[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-∞} (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⁸⁾。
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⁹⁾。
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^{8),10)}。

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¹¹⁾。

16.2.2 食事の影響

健康成人8例にデパケン錠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⁷⁾。[16.1.1参照]

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

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¹²⁾。

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¹³⁾。

16.3.3 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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

16.3.5 髄液への移行性

てんかん患者3例にデパケン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¹⁶⁾。

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、総血清中濃度がおおよそ100μg/mL以上では結合が飽和するとの報告がある^{11),17)}。
蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総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^{10),18)}。

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¹¹⁾。

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、ω₁及びω₂-酸化を受けることが報告されている¹¹⁾。
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⁶⁾。
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^{19),20)} (*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人6例を対象にデパケン錠を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²¹⁾。
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²²⁾。

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。

〈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。

〈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 国内臨床試験(錠剤、シロップによる)

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った^{23),24)}。

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

〈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¹⁾。

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²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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²⁵⁾。
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^{26),27)}。

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²⁸⁻³⁰⁾。

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³¹⁻³³⁾。

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³⁴⁾。

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)²⁸⁾。

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)²⁸⁾。

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)³⁵⁾。

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

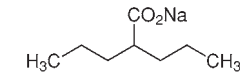
分子式

C₈H₁₅NaO₂

分子量

166.19

化学構造式



性状

白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。
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。
本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)。

分配係数

logP’_{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)

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強いので、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こと。[14.1参照]

22. 包装

〈デパケン錠100mg〉
[PTP]100錠(10錠×10)
〈デパケン錠200mg〉
[PTP]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

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) 武田明夫ほか：てんかん研究. 1988; 6: 196-203
8) Levy RH, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p605-619
9) Perucca E, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984; 17: 665-669
10) 緒方宏泰ほか：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－. 東京: 丸善; 2000. p125-128
11) Zaccara G, et al. : Clin Pharmacokinet. 1988; 15: 367-389
12) 久木野和暁ほか：久留米医学会雑誌. 1971; 34: 369-379
13) Vajda FJE, et al. : Neurology. 1981; 31: 486-487
14) Ishizaki T, et al. : Pediatr Pharmacol. 1981; 1: 291-303
15) 前田共秀ほか：九州薬学会会報. 1986; 40: 27-30
16) 武田明夫ほか：脳と発達. 1976; 8: 401-408
17) Gómez BMJ, 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. 2000; 742: 217-227
20) Jin C, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993; 264: 475-479
21) 龍原徹ほか：臨床薬理. 1988; 19: 749-757
22) Gugler R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1977; 12: 125-132
23) 青木恭規ほか：脳と神経. 1969; 21: 1297-1300
24) 鈴木昌樹ほか：医学のあゆみ. 1972; 82: 470-488
25) Kukino K, et al. : Chem Pharm Bull. 1977; 25: 2257-2262
26) Emrich HM, et al. : Arch Psychiat Nervenkr. 1980; 229: 1-16
27) Cutrer FM, et al. : Br J Pharmacol, 1995; 116: 3199-3204
28) 君島健次郎ほか：米子医誌. 1969; 20: 317-325
29) 石飛達男ほか：福岡医誌. 1969; 60: 806-809
30) 周藤勝一ほか：応用薬理. 1970; 4: 937-949
31) Patry G, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1971; 49: 568-572
32) Simler S, et al. : Biochem Pharmacol. 1973; 22: 1701-1708
33) Anlezark G, et al. : Biochem Pharmacol. 1976; 25: 413-417
34) Leviel V, et al. : Epilepsia. 1977; 18: 229-234
35) 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

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

バルプロ酸ナトリウム細粒

デパケン[®]細粒 20%
デパケン[®]細粒 40%
Depakene[®] Fine Granules

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	細粒20%	細粒40%
承認番号	21700AMX00157	21700AMX00158
販売開始	1987年10月	1984年6月

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	デパケン細粒20%	デパケン細粒40%
有効成分	lg中1日局バルプロ酸ナトリウム200mg	lg中1日局バルプロ酸ナトリウム400mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、バレイシヨデンプン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	デパケン細粒20%	デパケン細粒40%
外観	白色細粒	白色細粒
味	メントール様の特異な味	メントール様の特異な味
におい	無臭	無臭
識別コード	－	KH111(分包シートに表示)

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。[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に注意すること。

〈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。

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
 - 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 虚弱者

〈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〉

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]

9.3 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⁾。

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 (メロベン) イミペネム水和物・シラスタチン (チエナム) 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。

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 ⁶⁾ 。
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 ⁶⁾ 。
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 (注射剤)	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。
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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	0.1～5%未満	0.1%未満	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	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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
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)発現頻度は副作用頻度調査を含む。

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

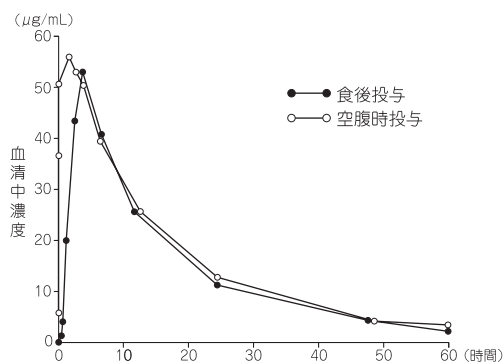
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6～3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人8例にデパケン錠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⁷⁾。[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-∞} (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⁸⁾。

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⁹⁾。

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^{8,10)}。

- 16.1.3 デパケン錠とデパケン細粒の比較
健康成人14例にデパケン細粒又はデパケン錠(それぞれバルプロ酸ナトリウムとして400mg)を経口投与したとき、AUC及びC_{max}ともに有意差は認められなかった。
- 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¹¹⁾。
- 16.2.2 食事の影響
健康成人8例にデパケン錠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⁷⁾。[16.1.1参照]
- 16.3 分布
- 16.3.1 体組織への分布
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>辜丸>骨の順であった¹²⁾。
- 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¹³⁾。
- 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¹⁴⁾。
- 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¹⁵⁾。
- 16.3.5 髄液への移行性
てんかん患者3例にデパケン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¹⁶⁾。
- 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^{11,17)}。
蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総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^{10,18)}。

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¹¹⁾。
- 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、ω₁及びω₂-酸化を受けることが報告されている¹¹⁾。
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⁶⁾。
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^{19,20)}(*in vitro*)。
- 16.5 排泄
健康成人6例を対象にデパケン錠を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²¹⁾。
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²²⁾。
- 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。
〈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。

- 〈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 国内臨床試験(錠剤、シロップによる)
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った^{23,24)}。

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

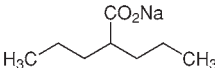
- 〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉
17.1.2 海外二重盲検比較試験
米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった¹⁾。
17.1.3 海外二重盲検比較試験
米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対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²⁾。

18. 薬効薬理

- 18.1 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²⁵⁾。
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^{26,27)}。
- 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²⁸⁻³⁰⁾。
- 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³¹⁻³³⁾。
- 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³⁴⁾。
- 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)²⁸⁾。
- 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)²⁸⁾。
- 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)³⁵⁾。

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
C₈H₁₅NaO₂
分子量
166.19
化学構造式



性状

白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。
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。
本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空気中で徐々に潮解する)。

分配係数

logP' 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)

20. 取扱い上の注意

開封後湿気を避けること。

22. 包装

〈デパケン細粒20%〉
[バラ、乾燥剤入り]100g、500g
〈デパケン細粒40%〉
[分包]0.5g×120包、1g×120包
[バラ、乾燥剤入り]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) 武田明夫ほか：てんかん研究. 1988; 6: 196-203
- 8) Levy RH, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p605-619
- 9) Perucca E, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984; 17: 665-669
- 10) 緒方宏泰ほか：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－. 東京: 丸善; 2000. p125-128
- 11) Zaccara G, et al. : Clin Pharmacokinet. 1988; 15: 367-389
- 12) 久木野和晁ほか：久留米医学会雑誌. 1971; 34: 369-379
- 13) Vajda FJE, et al. : Neurology. 1981; 31: 486-487
- 14) Ishizaki T, et al. : Pediatr Pharmacol. 1981; 1: 291-303
- 15) 前田共秀ほか：九州薬学会会報. 1986; 40: 27-30
- 16) 武田明夫ほか：脳と発達. 1976; 8: 401-408
- 17) Gómez BMJ, 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. 2000; 742: 217-227
- 20) Jin C, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993; 264: 475-479
- 21) 龍原徹ほか：臨床薬理. 1988; 19: 749-757
- 22) Gugler R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1977; 12: 125-132
- 23) 青木恭規ほか：脳と神経. 1969; 21: 1297-1300
- 24) 鈴木昌樹ほか：医学のあゆみ. 1972; 82: 470-488
- 25) Kukino K, et al. : Chem Pharm Bull. 1977; 25: 2257-2262
- 26) Emrich HM, et al. : Arch Psychiat Nervenkr. 1980; 229: 1-16
- 27) Cutrer FM, et al. : Br J Pharmacol. 1995; 116: 3199-3204
- 28) 君島健次郎ほか：米子医誌. 1969; 20: 317-325
- 29) 石飛達男ほか：福岡医誌. 1969; 60: 806-809
- 30) 周藤勝一ほか：応用薬理. 1970; 4: 937-949
- 31) Patry G, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1971; 49: 568-572
- 32) Simler S, et al. : Biochem Pharmacol. 1973; 22: 1701-1708
- 33) Anlezark G, et al. : Biochem Pharmacol. 1976; 25: 413-417
- 34) Leviel V, et al. : Epilepsia. 1977; 18: 229-234
- 35) 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

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

貯法：室温保存
有効期間：〈錠 100mg〉24 箇月
〈錠 200mg〉3年
処方箋医薬品^(注)

日本標準商品分類番号
871139、871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠A

デパケン[®]錠 100mgデパケン[®]錠 200mgDepakene[®] Tablets

(注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠100mg	錠200mg
承認番号	22400AMX00869	22400AMX00870
販売開始	1991年1月	1991年1月

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	デパケンR錠100mg	デパケンR錠200mg
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添加剤	カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、白色セラック、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他4成分	

3.2 製剤の性状

販売名	デパケンR錠100mg	デパケンR錠200mg
直径(mm)	8.3	10.6
厚さ(mm)	5.4	6.6
重量(g)	0.26	0.52
表面		
裏面		
側面		
色調 剤皮	白色 糖衣錠	白色 糖衣錠
識別コード	KH113 (錠剤本体、 PTPシートに表示)	KH114 (錠剤本体、 PTPシートに表示)

本剤はマトリックスを核とし、その上を徐放性被膜でコーティングすることにより徐放化した製剤である。

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1～2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1～2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。[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。

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

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。

9.1.5 虚弱者

〈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〉

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]

9.3 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⁾。

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) 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 ビボキシ 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 ⁶⁾ 。
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 ⁶⁾ 。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (注射剤)	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。
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	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 急性脾炎(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、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

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

注)発現頻度は使用成績調査を含む。

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。
14.1.2 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。
14.1.3 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

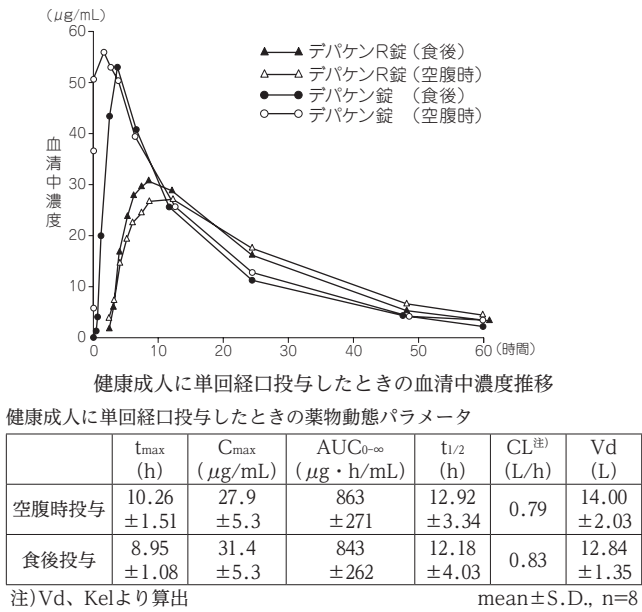
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6～3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

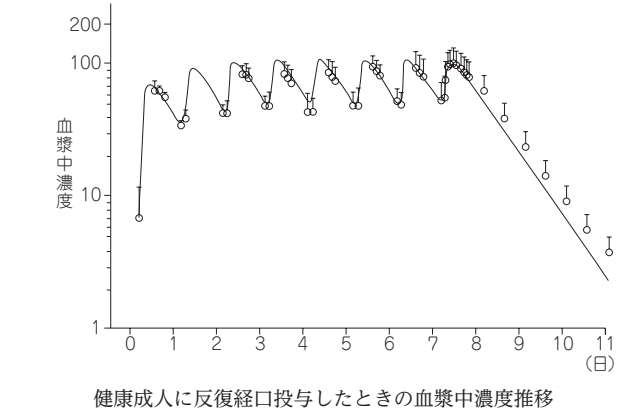
健康成人8例にデパケンR錠600mg(徐放錠200mgを1回3錠)及びデパケン錠600mg(普通錠200mgを1回3錠)をそれぞれ単回経口投与したときの血清中バルプロ酸濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁷⁾。
普通錠と比較してデパケンR錠では制御された溶出に由来する血中濃度の安定した持続性(服薬後6、12及び24時間のそれぞれの濃度は食後投与群:28.0、28.8及び16.3μg/mL、空腹時投与群:22.9、27.4及び16.8μg/mL)が認められた。[16.2.2参照]



16.1.2 反復投与

健康成人各6例にデパケンR錠1回600mg(200mgを1回3錠)1日2回、計15回の反復投与及び1,200mg(200mgを1回6錠)1日1回、計8回の反復投与を行い、バルプロ酸の血漿中動態を検討した。

その結果、1回600mg 1日2回の反復投与では6～7日で血漿中濃度が定常状態に達し、最終回投与後のC_{max}及びC_{min}はそれぞれ103.8及び85.4µg/mLであった。また、1,200mg 1日1回反復投与後の血漿中濃度の推移は以下のとおりであり、7日間で定常状態に達し、最終回投与後のC_{max}及びC_{min}はそれぞれ103.9及び61.8µg/mLであった⁸⁾。



16.1.3 デパケン錠とデパケンR錠の比較

健康成人にデパケン錠又はデパケンR錠(各600mg)を経口投与したとき、AUCに有意差は認められなかったが、徐放効果を示す吸収速度定数、t_{max}及びC_{max}では両製剤間に有意差が認められた。

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/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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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^{9,11)}。

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¹²⁾。

16.2.2 食事の影響

健康成人8例にデパケンR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、空腹時投与と食後投与では薬物動態パラメータに有意差はなく、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた⁷⁾。[16.1.1参照]

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

16.3.5 髄液への移行性

てんかん患者3例にデパケン錠を経口投与したとき、髄液中濃度は、血中濃度の12%であった¹⁷⁾。

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、総血漿中濃度がおよそ100µg/mL以上では結合が飽和するとの報告がある^{12,18)}。

蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総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^{11,19)}。

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¹²⁾。

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、ω₁及びω₂-酸化を受けることが報告されている¹²⁾。

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⁶⁾。

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^{20,21)}(in vitro)。

16.5 排泄

健康成人6例を対象にデパケンR錠又はデパケン錠を600mg単回経口投与したとき、尿中への総排泄量は両製剤投与群間で差はなく、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²²⁾。

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²³⁾。

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。

〈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。

〈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 国内一般臨床試験

国内36施設においてデパケン錠(普通錠)1日1～3回の投与によって治療されている症例(413例)を対象として、用量を変更することなくデパケンR錠(徐放錠)1日1～2回投与に用法を変更し評価した結果、全般改善度では著明改善42.5%(171/402例)、改善45.0%(181/402例)で改善以上は87.6%であった²⁴⁻²⁶⁾。

また、両製剤間の優劣を比較した結果は以下のとおりであり、同等若しくはデパケンR錠が優る例が多かった。

	デパケンR錠が優る	同等である	デパケンR錠が劣る
臨床発作に対する効果	14例 (5.0%)	259例 (92.8%)	5例 (1.8%)
性格行動障害に対する効果	3例 (9.1%)	30例 (90.9%)	0例 (－)
脳波に対する効果	47例 (17.5%)	206例 (76.6%)	16例 (5.9%)

なお、デパケン錠からデパケンR錠への1日の投与回数の変更は2回→1回が217例で最も多く、次いで3回→2回80例、2回→2回52例、3回→1回44例、その他9例の順であった。副作用発現頻度は4.6%(19/413例)であった。主な副作用は、食欲不振、悪心・嘔吐及び肥満 各1.0%、傾眠及び失調・ふらつき 各0.5%であった。

17.1.2 クロスオーバー比較試験

国内30施設の共同研究において、てんかん患者101例に、デパケン錠1日2回投与とデパケンR錠1日1回投与(いずれも400～1,200mg/日)のクロスオーバー法により、12週ずつ計24週間反復経口投与した。両製剤の同等性を評価した結果、全般改善度、有用度とも同等以上と判定されたものが98.9%(94/95例)であった²⁷⁾。副作用発現頻度は6.0%(6/100例)であった。主な副作用は、傾眠3.0%(3/100例)、体重増加2.0%(2/100例)であった。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

17.1.3 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⁾。

17.1.4 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⁾。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 使用成績調査

承認後(1990.9.28～1994.9.27)に行われた使用成績調査での症例(総症例数：3,035例)の中で、デパケンR錠使用前に他のバルプロ酸ナトリウム製剤の使用がない新鮮例：1,013例中、1981年のてんかん発作の国際分類にて記載のあった症例について、以下に改善度を示す。

てんかん発作の国際分類 (1981年)		改善度 [改善以上症例/調査症例数(%)]
全般発作	欠伸発作	119/125(95.2)
	ミオクロニー発作	20/27(74.1)
	間代発作	29/36(80.6)
	強直発作	98/109(89.9)
	強直間代発作	340/393(86.5)
	脱力発作	13/19(68.4)
部分発作	単純部分発作	55/71(77.5)
	複雑部分発作	142/174(81.6)
	二次性全般化発作	135/181(74.6)

18. 薬効薬理

18.1 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²⁸⁾。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^{29,30)}。

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)、ベンゼトラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する³¹⁻³³⁾。

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³⁴⁻³⁶⁾。

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³⁷⁾。

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)³¹⁾。

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)³¹⁾。

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ボ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)³⁸⁾。

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

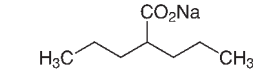
分子式

C₈H₁₅NaO₂

分子量

166.19

化学構造式



性状

白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。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。本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)。

分配係数

logP’_{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)

22. 包装

〈デパケンR錠100mg〉

〔PTP〕100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

〔バラ、乾燥剤入り〕1000錠

〈デパケンR錠200mg〉

〔PTP〕100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

〔バラ、乾燥剤入り〕1000錠

23. 主要文献

- Bowden CL, et al. : JAMA. 1994; 271: 918-924
- Pope HG Jr, et al. : Arch Gen Psychiatry. 1991; 48: 62-68
- Meador KJ, et al. : Lancet Neurol. 2013; 12: 244-252
- Christensen J, et al. : JAMA. 2013; 309: 1696-1703
- Delgado-Escueta AV, et al. : Neurology. 1992; 42: 149-160
- Riva R, et al. : Clin Pharmacokinet. 1996; 31: 470-493
- 武田明夫ほか：てんかん研究. 1988; 6: 196-203
- 小林智ほか：臨床薬理. 1994; 25: 419-428
- Levy RH, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p605-619
- Perucca E, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984; 17: 665-669
- 緒方宏泰ほか：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－. 東京: 丸善; 2000. p125-128
- Zaccara G, et al. : Clin Pharmacokinet. 1988; 15: 367-389
- 久木野和暁ほか：久留米医学会雑誌. 1971; 34: 369-379
- Vajda FJE, et al. : Neurology. 1981; 31: 486-487
- Ishizaki T, et al. : Pediatr Pharmacol. 1981; 1: 291-303
- 前田共秀ほか：九州薬学会会報. 1986; 40: 27-30
- 武田明夫ほか：脳と発達. 1976; 8: 401-408
- Gómez BMJ, et al. : J Clin Pharm Ther. 1993; 18: 191-197
- Scheyer RD, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p621-631
- Anari MR, et al. : J Chromatogr B. 2000; 742: 217-227
- Jin C, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993; 264: 475-479
- 龍原徹ほか：臨床薬理. 1988; 19: 749-757
- Gugler R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1977; 12: 125-132
- 河合逸雄ほか：診療と新薬. 1988; 25: 2037-2045
- 村田忠良ほか：診療と新薬. 1988; 25: 2073-2082
- 太田秀臣ほか：診療と新薬. 1988; 25: 2111-2116
- 大田原俊輔ほか：診療と新薬. 1988; 25: 2013-2021
- Kumino K, et al. : Chem Pharm Bull. 1977; 25: 2257-2262
- Emrich HM, et al. : Arch Psychiat Nervenkr. 1980; 229: 1-16
- Cutrer FM, et al. : Br J Pharmacol. 1995; 116: 3199-3204
- 君島健次郎ほか：米子医誌. 1969; 20: 317-325
- 石飛達男ほか：福岡医誌. 1969; 60: 806-809
- 周藤勝一ほか：応用薬理. 1970; 4: 937-949
- Patry G, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1971; 49: 568-572
- Simler S, et al. : Biochem Pharmacol. 1973; 22: 1701-1708

- 36) Anlezark G, et al. : Biochem Pharmacol. 1976; 25: 413-417
37) Leviel V, et al. : Epilepsia. 1977; 18: 229-234
38) 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

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

貯 法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
871139、871179

処方箋医薬品^注

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ

デパケン[®]シロップ 5%Depakene[®] Syrup 5%

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX01204
販売開始	1975年3月

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	デパケンシロップ5%
有効成分	1mL中日局バルプロ酸ナトリウム50mg
添加剤	赤色102号、白糖 ^注 、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル 香料成分として香料、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール含有

注)本剤1mL中に白糖600mgを含有する。

3.2 製剤の性状

販売名	デパケンシロップ5%
外観	赤色澄明
味	甘味
規格pH域	7.0～7.8
識別コード	KH110 (120mLのみラベルに表示)

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〉

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。

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。[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に注意すること。

〈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。

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

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 虚弱者

〈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〉

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]

9.3 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⁾。

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、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) ピアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニボックス) テビペネム ビボキシ 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 ⁶⁾ 。
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 ⁶⁾ 。
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 (注射剤)	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。
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	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	0.1~5%未満	0.1%未満	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
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)発現頻度は副作用頻度調査を含む。

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

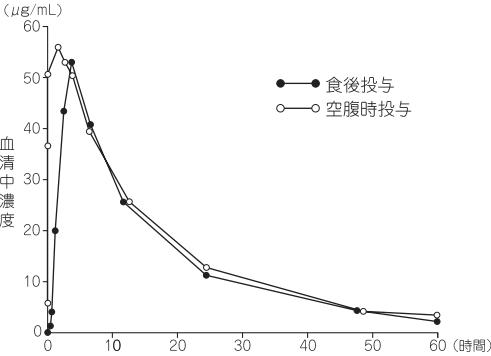
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6~3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人8例にデパケン錠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⁷⁾。[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-∞} (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⁸⁾。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⁹⁾。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^{8,10)}。

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¹¹⁾。

16.2.2 食事の影響

健康成人8例にデパケン錠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⁷⁾。[16.1.1参照]

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

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¹²⁾。

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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

- 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¹⁵⁾。
- 16.3.5 髄液への移行性
てんかん患者3例にデパケン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¹⁶⁾。
- 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^{11,17)}。
蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総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^{10,18)}。

蛋白結合率(*in vitro*)

添加濃度 (μ g/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¹¹⁾。
- 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 及び ω -酸化を受けることが報告されている¹¹⁾。
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⁶⁾。
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^{19,20)}(*in vitro*)。
- 16.5 排泄
健康成人6例を対象にデパケン錠を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²¹⁾。
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²²⁾。

- 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に伴う性格行動障害の治療〉
(1)有効血中濃度は40～120 μ g/mLと報告されているが、各種の報告があり、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告や上限は150 μ g/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 μ g/mLと報告されているが、各種の報告があり、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告や上限は150 μ g/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に伴う性格行動障害の治療〉
17.1.1 国内臨床試験(錠剤、シロップによる)
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った^{23,24)}。

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、てんかに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

〈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¹⁾。

- 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²⁾。

18. 薬効薬理

- 18.1 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²⁵⁾。
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^{26,27)}。
- 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)、バメグライド痙攣(マウス)を抑制する²⁸⁻³⁰⁾。
- 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³¹⁻³³⁾。
- 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³⁴⁾。
- 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)²⁸⁾。
- 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)²⁸⁾。
- 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)³⁵⁾。

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
C₈H₁₅NaO₂
分子量
166.19
化学構造式

</

12) 久木野和暁ほか：久留米医学会雑誌．1971; 34: 369-379
13) Vajda FJE, et al.：Neurology. 1981; 31: 486-487
14) Ishizaki T, et al.：Pediatr Pharmacol. 1981; 1: 291-303
15) 前田共秀ほか：九州薬学会会報．1986; 40: 27-30
16) 武田明夫ほか：脳と発達．1976; 8: 401-408
17) Gómez BMJ, 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. 2000; 742: 217-227
20) Jin C, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1993; 264: 475-479
21) 龍原徹ほか：臨床薬理．1988; 19: 749-757
22) Gugler R, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1977; 12: 125-132
23) 青木恭規ほか：脳と神経．1969; 21: 1297-1300
24) 鈴木昌樹ほか：医学のあゆみ．1972; 82: 470-488
25) Kukino K, et al.：Chem Pharm Bull. 1977; 25: 2257-2262
26) Emrich HM, et al.：Arch Psychiat Nervenkr. 1980; 229: 1-16
27) Cutrer FM, et al.：Br J Pharmacol, 1995; 116: 3199-3204
28) 君島健次郎ほか：米子医誌．1969; 20: 317-325
29) 石飛達男ほか：福岡医誌．1969; 60: 806-809
30) 周藤勝一ほか：応用薬理．1970; 4: 937-949
31) Patry G, et al.：Can J Physiol Pharmacol. 1971; 49: 568-572
32) Simler S, et al.：Biochem Pharmacol. 1973; 22: 1701-1708
33) Anlezark G, et al.：Biochem Pharmacol. 1976; 25: 413-417
34) Leviel V, et al.：Epilepsia. 1977; 18: 229-234
35) 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

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

ミグシス錠5mg

Migsis® Tablets 5mg

ロメリジン塩酸塩錠

貯 法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21100AMZ00239
薬価収載	1999年5月
販売開始	1999年7月
※再審査結果	2009年9月
国際誕生	1999年3月

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 頭蓋内出血又はその疑いのある患者〔脳血流増加作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 脳梗塞急性期の患者〔急性期には、病巣部は代謝障害状態にあり、非病巣部の血流増加作用に伴い病巣部の血流低下を起こすおそれがある。〕
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

1 錠中：

成 分	販売名	ミグシス錠 5mg
有 効 成 分 (含量)		ロメリジン塩酸塩 (5.0 mg)
添 加 物		カルメロースカルシウム 結晶セルロース ステアリン酸マグネシウム D-マンニトール メチルセルロース

2. 性状

外 形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			U055	白色 割線入り 素錠
直径 8.5 mm	厚さ 3.1 mm	重量 215 mg		

【効能・効果】

片頭痛

【用法・用量】

通常、成人にはロメリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び夕食後あるいは就寝前に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1日投与量として20mgを超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝され、また、胆汁へ排泄されるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (2) QT延長の疑われる患者（心室性不整脈（torsades de pointes）、QT延長症候群、低カリウム血症、低カルシウム血症等）〔「その他の注意」の項参照〕
- (3) パーキンソニズムの患者〔類似化合物（塩酸フルナリジン等）で錐体外路症状の発現が報告されており、本剤においても症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) うつ状態又はその既往のある患者〔症状が悪化又は再発することがある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は片頭痛発作（月に2回以上）により日常生活に支障をきたしている患者に投与すること。
- (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（酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン等）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) 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により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。なお、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。
- (4) 眠気等を催すことがあるので、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は従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

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
降圧剤	併用により相互の作用を増強するおそれがある。	本剤によってもまた、血圧低下があらわれることがある。

※※4. 副作用

調査症例数3,769例中、副作用発現症例は149例（3.95％）であり、副作用発現件数は延べ230件であった。その主なものは、ALT（GPT）上昇17件（0.45％）、眠気14件（0.37％）、めまい14件（0.37％）、AST（GOT）上昇13件（0.34％）、悪心12件（0.32％）であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

抑うつ（0.1～1％未満）：抑うつ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。

(2) 重大な副作用（類薬）

錐体外路症状：類似化合物（塩酸フルナリジン等）の投与により錐体外路症状があらわれたとの報告があるので、本剤においても観察を十分に行い、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。

(3) その他の副作用

	0.1～1％未満	0.1％未満
精神神経系	眠気、めまい、ふらつき、頭痛	頭がボーッとする、頭重
消化器	悪心、下痢、食欲不振	心窩部痛、軟便、腹痛、腹部不快感、便秘、嘔吐、口腔粘膜浮腫、胃腸障害、口唇粘膜浮腫、口内炎
肝臓 ^{注1)}	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇	
過敏症 ^{注2)}	発疹	
循環器	動悸	血圧低下
泌尿器		排尿障害、頻尿
その他	倦怠感	気分不良、ほてり感、悪寒、浮腫、胸痛、乳頭腫大、背部つっぱり感、発汗、発熱

注1：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。

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5.高齢者への投与

- (1)高齢者では用量に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤の臨床試験成績において、高齢者（65歳以上）と非高齢者の副作用発現率はそれぞれ5.6％（21例/372例）、6.8％（41例/600例）であり、差は認められていない。しかし、本剤は主として肝臓で代謝されること及び高齢者では肝臓の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- (2)類似化合物（塩酸フルナリジン等）では、高齢者で錐体外路症状や抑うつが発現しやすいとの報告があるので、本剤においても観察を十分に行い、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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット）で催奇形作用（骨格・外形異常）が報告されている。]
- (2)授乳婦
授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.適用上の注意

薬剤交付時
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報告されている。]

9.その他の注意

- (1)イヌで3カ月間経口投与試験を行った結果、15 mg/kg/日以上投与で心電図上QT及びQTc間隔の延長が報告されている。
- (2)イヌで3カ月間、12カ月間経口投与試験を行った結果、それぞれ15 mg/kg/日以上、30 mg/kg/日投与で歯肉腫脹、乳腺腫大が、また45 mg/kg/日以上、7 mg/kg/日以上投与で歯肉上皮の増殖が報告されている。

【薬物動態】

1.血中濃度^{1,2)}

健康成人6名にロメリジン塩酸塩10 mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中ロメリジン濃度は投与48時間後に最高値に達し、投与後12時間までの消失半減期は3.4時間であった。なお、空腹時の投与では、食後の投与と比べ最高血漿中濃度到達時間は短縮したが、他の薬動力学的パラメータに影響はみられなかった。

薬物速度論的パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (-12h) ^{a)}	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
10	6	7.7±2.7	4.8±1.3	3.4±0.6	45.5±15.1

a) 投与後12時間までの消失半減期

健康成人5名にロメリジン塩酸塩10 mgを1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中ロメリジン濃度は10日目前後から定常状態に達し、α相及びβ相の消失半減期はそれぞれ3.0時間、108.3時間であった。

2.代謝³⁾

健康成人6名にロメリジン塩酸塩40 mgを単回経口投与したときの血漿中にはロメリジンのほかに、代謝物として主にトリメトキシベンジル基のO-脱メチル体及びそのグルクロン酸抱合体、ピペラジン環の4位N-脱アルキル化によるベンズヒドリルピペラジン体が認められた。

(注)本剤の承認された1日用量は症状に応じて適宜増減するが、20 mgを超えないこととなっている。

3.【参考】動物での吸収・分布・排泄⁴⁻⁶⁾

¹⁴C-ロメリジン塩酸塩を単回経口投与した場合、消化管から速やかにかつ良好に吸収された（ラット、イヌ）。肺、肝臓、脂肪、副腎、脾臓などの組織に高濃度に分布した（ラット）。胎児及び乳汁への移行が認められた（ラット）。

単回投与後5日間で約10％が尿中に、約85％が糞中に排泄された（ラット、イヌ）。単回投与後48時間までの胆汁中への排泄率は約70％であり、その約80％が消化管から再吸収された（ラット）。

【臨床成績】⁷⁻¹⁰⁾

本剤の臨床試験では国際頭痛学会による頭痛分類及び診断基準¹¹⁾に基づく片頭痛を対象とした。二重盲検比較試験を含む324例での有効率は55％（179例/324例）であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において本剤の有効性が認められた。

【薬効薬理】

本剤は脳血管に対して選択的な血管収縮抑制作用を示すカルシウム拮抗薬であり、下記の作用が認められている。

1.脳血流増加作用^{12,13)}

イヌ摘出脳動脈において高濃度K⁺及びセロトニンによる収縮を抑制し、麻酔イヌの脳血流量を増加した。これらの作用は末梢血管よりも脳血管に対して選択的であった。

2.Spreading depressionに対する作用^{14,15)}

ラットにおいてspreading depressionにより誘発される大脳皮質血流量の低下及びc-fos様免疫活性の発現に対して抑制作用を示した。ラット摘出海馬切片の低酸素負荷により誘発されるspreading depressionの発現時間を延長した。

3.神経原性炎症に対する作用¹⁶⁾

ラットにおいて三叉神経逆行性刺激による眼瞼及び鼻周囲の血管透過性の亢進を抑制したが、ヒスタミン、ブラジキニン及びサブスタンスPの皮内投与による皮膚の血管透過性の亢進には影響しなかった。

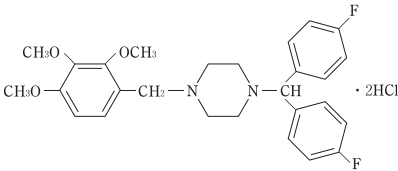
4.作用機序¹⁷⁻¹⁹⁾

血管平滑筋及び神経細胞内へのCa²⁺流入を抑制し、血管収縮抑制作用及びspreading depressionに伴う脳血流量の低下及びc-fosの発現を抑制すると考えられる。

- (1)モルモット大脳皮質膜標品のCa²⁺チャネルへの³H-ニトレンジピン特異的結合を阻害した。
- (2)イヌの摘出脳動脈標本へのKCl誘発⁴⁵Ca流入、ラット褐色細胞腫PC12細胞におけるCa²⁺の内向き電流を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロメリジン塩酸塩（lomerizine hydrochloride）
化学名：1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazine dihydrochloride
分子式：C₂₇H₃₀F₂N₂O₃・2HCl
分子量：541.46
構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末である。
メタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、無水酢酸又は水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包 装】

ミグシス錠 5 mg：140錠（PTP）

【主要文献】

- 1) 酒井 孝範ほか：薬理と治療 22(11)：4657, 1994 [L20030530044]
2) 中島 光好ほか：臨床医薬 5(9)：1791, 1989 [L20030530045]
3) 栗田 則男ほか：薬理と治療 22(11)：4663, 1994 [L20030530047]
4) 川島 恒男ほか：薬物動態 5(5)：723, 1990 [L20030530050]
5) 栗田 則男ほか：薬物動態 9(4)：522, 1994 [L20030530052]
6) 社内資料：イヌにおける体内動態 [L20091109143]
7) 後藤 文男ほか：薬理と治療 22(12)：5031, 1994 [L20030530056]
8) 後藤 文男ほか：臨床評価 23(1)：13, 1995 [L20030530065]
9) 後藤 文男ほか：臨床評価 23(2)：183, 1995 [L20030602003]
10) 後藤 文男ほか：薬理と治療 23(5)：1445, 1995 [L20030602007]
11) Headache Classification Committee of the International Headache Society: Cephalgia 8(Suppl. 7)：9, 1988 [L20030604125]

12) 原田 研吾ほか：薬理と治療 25(3)：785, 1997	[L20030602009]
13) 山田 親臣ほか：薬理と治療 25(3)：797, 1997	[L20030602011]
14) Shimazawa, M. et al.：Br J Pharmacol 115：1359, 1995	[L20030602013]
15) 高木 啓ほか：日本薬理学雑誌 11：309, 1998	[L20030602016]
16) Hashimoto, M. et al.：Res Commun Mol Pathol Pharmacol 97(1)：79, 1997	[L20030602018]
17) Iwamoto, T. et al.：Jpn J Pharmacol 48(2)：241, 1988	[L20030604127]
18) Iwamoto, T. et al.：J Pharm Pharmacol 43(8)：535, 1991	[L20030602021]
19) Watano, T. et al.：Jpn J Pharmacol 75(2)：209, 1997	[L20030602022]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7