

sodium valproate (JP) (valproic acid (INN))

バルプロ酸ナトリウム

抗てんかん、躁病・躁状態、片頭痛治療剤 113,117

基本添付文書 デバケン細粒・錠・R錠・シロップ2019年4月改訂

〔製品〕規制等：〔処方〕《デバケンシロップ 1974.05.24承認》

セレニカR Selenica-R 徐放顆粒40%(分包1・1.5g) 徐放錠200・400mg (興和・一田辺三菱)

デバケン(局) Depakene 錠100・200mg シロップ5% (協和発酵キリン)

デバケン Depakene 細粒20%・40%(分包0.5・1g) R 徐放錠100・200mg (協和発酵キリン)

バルプロ酸Na(局) 錠100・200mg (辰巳化学・日本ジェネリック)

バルプロ酸Na(局) 錠100・200mg シロップ5% (藤永・第一三共)

バルプロ酸Na 徐放顆粒40% (藤永・第一三共)

バルプロ酸Na 徐放B錠100・200mg (東和薬品)

バルプロ酸ナトリウム(局) 錠100・200mg (共和薬品)

バルプロ酸ナトリウム(局) シロップ5%(分包4mL) (日医工)

バルプロ酸ナトリウム 細粒20%(分包1g)・40%(分包0.5g) (小林化エーエルメッド, 日医工)

バルプロ酸ナトリウム 徐放U顆粒40% (共和クリティケア・共和薬品)

バルプロ酸ナトリウム SR徐放錠100・200mg (共和薬品)

バレリン(局) Valerin 錠100・200mg シロップ5% (大日本住友)

〔組成〕〔細粒(普通剤)〕：20%, 40%

〔徐放顆粒〕：40%

〔錠剤(普通剤)〕：1錠中100mg, 200mg

〔徐放錠〕：1錠中100mg, 200mg, 400mg

〔シロップ(普通剤)〕：5%

〔効能・効果〕①各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作並びに混合発作)及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躁病及び躁うつ病の躁状態の治療 ③片頭痛発作の発症抑制

〔効能関連注意〕片頭痛発作の発症抑制：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

〔用法・用量〕バルプロ酸ナトリウムとして ①各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作並びに混合発作)及びてんかんに伴う性格行動障害の治療, 躁病及び躁うつ病の躁状態の治療：1日400～1,200mg 経口投与(増減)。徐放顆粒, セレニカR 徐放錠は1日1回, 普通剤(細粒・錠剤・シロップ)は1日2～3回, セレニカRを除く徐放錠は1日1～2回に分服 ②片頭痛発作の発症抑制：1日400～800mg 経口投与(増減)。徐放顆粒, セレニカR 徐放錠は1日1回, 普通剤(細粒・錠剤・シロップ)は1日2～3回, セレニカRを除く徐放錠は1日1～2回に分服。なお, 1日量として1,000mgを超えない

〔禁忌〕①〔効能共通〕 ②重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強く現れ致死性になるおそれがある〕 ③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, メロペネム水和物, イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム, ピアペネム, ドリベネム水和物, テビベネム ビボキシル)を併用しない(相互作用の項参照) ④尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症が現れることがある〕 ⑤〔片頭痛発作の発症抑制〕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〕〔各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害の治療, 躁病及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)

〔慎重投与〕①肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強く現れるおそれがある〕 ②薬物過敏症の既往歴のある患者 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次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現れるおそれがある〕 ⑤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 ⑥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 【重要な基本的注意】①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, 使用が適切であるか慎重に判断する(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中止により, てんかん重積状態が現れることがあるので, 中止する場合には, 徐々に減量するなど慎重に行う。なお, 高齢者, 虚弱者の場合は特に注意する 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, 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。投与前にこのことを患者に十分に説明しておく ④片頭痛患者においては, 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を中止し, 投与継続の必要性について検討する。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 ⑤重篤な肝障害(投与初期6ヵ月以内に多い)が現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。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現れることがあるので, このような症状が現れた場合には, 直ちに適切な処置を行う 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, 投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮する。なお, このような患者では投与中は, アンモニア値の変動に注意し, 十分な観察を行う 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, 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 ⑨〔徐放錠〕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。したがって重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性があるので注意する ⑩〔徐放錠〕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注意する

【相互作用】①併用禁忌

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) ・メロペネム水和物(メロペン) ・イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム(チエナム) ・ピアペネム(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 ビボキシル(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

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, 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, 左記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, 左記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	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
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
ベンゾジアゼピン系薬剤 ・ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強されることがある	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる
エリスロマイシン	バルプロ酸の作用が増	左記薬剤が肝チトク

2 ハルフ

シメチジン	強されることがある	ロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)が現れたとの報告がある	機序は不明である

【副作用】①②③各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害 ⑦「普通剤」錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった ④〔徐放錠〕承認時及び使用成績調査において、3,919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は254例(発現率6.5%)で、341件であった。主な副作用は高アンモニア血症35件(0.9%)、傾眠・眠気34件(0.9%)、悪心・嘔吐29件(0.7%)、Al-P上昇14件(0.4%)、白血球減少・好中球減少17件(0.4%)、血小板減少11件(0.3%)、好酸球増多11件(0.3%)、体重増加・肥満11件(0.3%)、失調10件(0.3%)等であった(再審査終了時) ⑤躁病及び躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制：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

②重大な副作用 ③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中止し、適切な処置を行う ④高アンモニア血症を伴う意識障害が現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中止し、適切な処置を行う ⑤溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少が現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中止するなど適切な処置を行う ⑥急性肺炎が現れることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状が現れたり、脾臓素値の上昇が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う ⑦間質性腎炎、ファンコニー症候群が現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中止するなど適切な処置を行う ⑧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)が現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中止し、適切な処置を行う ⑨過敏症候群が現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、更にリンパ節腫脹、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現れた場合には中止し、適切な処置を行う。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 ⑩脳の萎縮、認知様症状(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)が現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中止し、適切な処置を行う。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどのが1～2ヵ月で回復している ⑪横紋筋融解症が現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中止し、適切な処置を行う ⑫抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が現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、高尿張等が現れた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行う ⑬間質性肺炎、好酸球性肺炎が現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。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う

⑤その他の副作用：次のような副作用が現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

④〔普通剤〕

	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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
その他		倦怠感、夜尿・頻尿、鼻血	口渇、浮腫、月経異常(月経不順、無月経)、発熱	血尿、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁、多囊胞性卵巣、カルニチン減少

*：「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく
⑤〔徐放錠〕

	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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P上昇		
皮膚		脱毛	
過敏症	発疹		
その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫	月経異常(月経不順、無月経)、多囊胞性卵巣、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、カルニチン減少

*：「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく
【高齢者への投与】①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ので、用量に留意して慎重に投与する 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中止により、てんかん重積状態が現れやすいため慎重に投与する 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 【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】①片頭痛発作の発症抑制：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 ②各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病及び躁うつ病の躁状態の治療 ③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 ④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] ⑤効能共通 ⑥二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する報告がみられる ⑦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現れることがある ⑧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)が現れるとの報告がある ①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 ②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、本剤を投与し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)〕 ③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關与する可能性があるとの報告がある ④授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせる〔ヒト母乳中へ移行することがある〕 【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〔使用経験が少ない〕 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 【過量投与】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。徐放性製剤の場合、症状が遅れて現れることがある ②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 【適用上の注意】〔徐放錠〕①噛み砕かずに、水とともに服薬させる ②本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される 【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(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 【取扱い上の注意】〔普通錠〕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。また、保存に際してPTPシートを破損しないよう留意する(PTPシートから取り出し一包化調剤することには避ける) 【保存等】〔細粒・普通錠〕室温・開封後防湿保存〔普通錠〕取扱い上の注意の項参照)〔徐放錠・シロップ〕室温保存

【散剤・錠剤(普通錠)・シロップ】:【薬物動態】①バルプロ酸の薬物動態の特徴:②薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)③生物学的利用率:約100%(剤型の違いにより異なる)④血漿中自由結合率:>90%(およそ100µg/mL以上の濃度では結合が飽和)⑤分布容積:0.1~0.4 L/kg(ほぼ細胞外液に相当)⑥全身クリアランス(吸収率を100%と仮定):6~8mL/hr/kg(健康成人16~60歳)、13~18mL/hr/kg(小児てんかん患者3~16歳、単剤投与時)、高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある⑦尿中排泄率:1~3%(未変化体)⑧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。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。バルビツール酸製剤、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ので併用には注意が必要(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いわれている⑨有効血中濃度:40~120µg/mL⑩各種てんかん及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50µg/mLを示唆する報告もあり、上限は150µg/mLとする報告もある⑪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、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、必要に応じて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⑫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、用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じて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⑬⑭吸収:健康成人8例に普通錠200mgを1回3錠(600mg)経口投与時の薬物動態パラ

メータ(測定法:ガスクロマトグラフィー。1-コンパートメントモデルを用いて算出)は次のとおり

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	V _d (L)	AUC _{0-∞} (µg・hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時	59.4±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964±236	0.73*
食後	50.6±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868±195	0.83*

*:CLはV_d、K_{el}より算出

⑮分布 ⑯体組織への分布(参考:ラット):¹⁴C-標識体(100mg/kg)経口投与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 ⑰通過性・移行性 (1)血液-脳関門通過性:脳内濃度6.8~27.9%(対血漿中濃度比) (2)血液-胎盤関門通過性:胎盤血中濃度1.7倍(対母体血漿中濃度) (3)母乳中への移行性:母乳中濃度3~6%(対血中濃度比) (4)髄液への移行性:髄液中濃度12%(対血清中濃度比) ⑱蛋白結合率(平衡透析法37℃、3時間による):各添加濃度での結合率は20µg/mLで91.39±0.72%、50µg/mLで91.36±0.20%、100µg/mLで88.63±0.72%、150µg/mLで85.52±0.74%、200µg/mLで80.03±0.37% ⑲代謝・排泄:大半は肝臓で代謝される。健康成人6例に普通錠を600mg単回投与時、尿中への総排泄量は投与後5日以内に約60%(バルプロ酸当量)。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、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-エン体、trans-2-エン体の順であり、未変化体、3-エン体、4-エン体はほとんど排泄されなかった。なお、2-エン体、4-エン体はバルプロ酸より弱い薬理活性がある 【臨床成績】①各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害(錠剤、シロップによる):2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験で、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要(有効率)は次のとおり

てんかん型	単独使用例	他剤併用例
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*	80.4%(37/46)	70.5%(189/268)

*: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 ②躁病及び躁うつ病の躁状態:国内で、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 ③双極性障害患者179例にバルプロ酸(本剤群)、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で、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善)は、本剤群48%、リチウム群49%であり、本剤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。有害事象について本剤群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみ ④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で、プラセボを対照にバルプロ酸(本剤群)の安全性と有効性を二重盲検比較試験で検討した結果、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本剤群で54%、プラセボ群で5%と本剤群で有意に優れていた。プラセボ群に比べ本剤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】①薬理作用 ②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)、ペンテトゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグロリ痙攣(マウス)を抑制 ③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 ④部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制 ⑤海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制(ウサギ) ⑥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(ウサギ) ⑦躁病の動物モデルと考えられる、デキソ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(マウス、ラット) ⑧作用機序:本剤により脳内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ものと推定されている。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

【徐放錠】:【薬物動態】①バルプロ酸の薬物動態の特徴:〔散剤・錠剤(普通錠)・シロップの項〕参照 ②③吸収(健康成人) ④単回投与:8例に徐放錠200mg及び普通錠200mgをそれぞれ1回3錠(600mg)経口投与時の血清中バルプロ酸濃度推移(測定法:ガスクロマトグラフィー)は、普

4 ハルフ

通錠と比較して徐放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, 16.3µg/mL, 空腹時投与群 : 22.9, 27.4, 16.8µg/mL)が認められ、また、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた。また、徐放錠の 1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは次表のとおり

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	Vd (L)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時	27.9±5.3	10.26 ±1.51	12.92 ±3.34	14.00 ±2.03	863±271	0.79*
食後	31.4±5.3	8.95 ±1.08	12.18 ±4.03	12.84 ±1.35	843±262	0.83*

* : CLはVd, Kelより算出

④反復投与 : 各 6 例に徐放錠 200mg を 1 回 600mg (3 錠) 1 日 2 回, 15 回の反復投与及び 1,200mg (6 錠) 1 日 1 回, 8 回の反復投与を行い、バルプロ酸の血漿中動態を検討(測定法 : ガスクロマトグラフィー)した結果、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±10.9, 85.4±7.6µg/mL。また、1,200mg 1 日 1 回反復投与後の血漿中濃度の推移は、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±25.9, 61.8±15.7µg/mL ⑤分布、代謝・排泄 : 普通剤参照 【臨床成績】①各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害 ②開発治験時の成績 ③一般臨床試験 : 36 施設で普通錠 1 日 1~3 回の投与によって治療されている症例を対象として、用量を変更することなく徐放錠 1 日 1~2 回投与に用法を変更し評価。全般改善度では著明改善 42.5% (171/402)、改善 45.0% (181/402) で改善以上は 87.6%。また、両製剤間の優劣を比較すると同等若しくは徐放錠が優る例が多かった(次表)

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

なお、普通錠から徐放錠への 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 ④クロスオーバー比較試験 : 30 施設の共同研究において普通錠 1 日 2 回投与と徐放錠 1 日 1 回投与のクロスオーバー法で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) ⑤使用成績調査(参考 : 新鮮例発作型別改善度) : 承認後 (1990 年 9 月 28 日~1994 年 9 月 27 日) 3,035 例中で、本剤徐放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記載のあった症例の発作型別改善度を次に示す ⑦全般発作 : 欠神発作 95.2% (119/125), ミオクロニー発作 74.1% (20/27), 間代発作 80.6% (29/36), 強直発作 89.9% (98/109), 強直間代発作 86.5% (340/393), 脱力発作 68.4% (13/19) ⑧部分発作 : 単純部分発作 77.5% (55/71), 複雑部分発作 81.6% (142/174), 二次性全般化発作 74.6% (135/181) ⑨躁病及び躁うつ病の躁状態 : 普通剤参照 【薬効薬理】普通剤参照 (性状) バルプロ酸ナトリウムは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