



抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品^注

日本薬局方

バルプロ酸ナトリウム徐放錠A

バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーフ」

バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーフ」

SODIUM VALPROATE SR TABLETS 100mg “TOWA”/ SR TABLETS 200mg “TOWA”

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号 871139、871179				
	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
錠A100mg	30100AMX00215	2019年12月	2010年11月	2011年9月
錠A200mg	30100AMX00216	2019年12月	2006年7月	2011年9月

※【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・ベタミブロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチン、レバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチン、ピアベネム、ドリペネム水和物、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）

【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
通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1200mg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。
3. 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1000mg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) 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) 原因不明の脳症若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) バルプロ酸ナトリウム製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。

【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】

	バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーフ」	バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 バルプロ酸ナトリウム ……………100mg	日局 バルプロ酸ナトリウム ……………200mg
添加物	メタケイ酸アルミン酸Mg、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、エチルセルロース、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、白糖、沈降炭酸Ca、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、アラビアゴム末、酸化チタン	
性状	白色の糖衣錠	
本体表示	表	バルプロ A 100 トーフ
	裏	—
外形	表	
	裏	
	側面	
錠径(mm)	8.4	10.5
厚さ(mm)	5.6	6.6
質量(mg)	289	520

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

- 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。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**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等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 9) 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。従って**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**ので注意すること。
- 10) 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こと。

3. 相互作用

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 メロベネム水和物 メロペン イミペネム水和物・シラスタチン チエナム レレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチン レカルプリオ ピアベネム オメガシン ドリペネム水和物 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 (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
バルピツール酸剤 フェノバルピタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルピ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、バルピ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מיד 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 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。
- 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。
- 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。
- 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、酵素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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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ヵ月で回復している。
- 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。
- 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。

	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
※ 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	けん怠感、高アンモニア血症、体重増加、鼻血、口渴、浮腫、歯肉肥厚、発熱、カルシウム減少

5. 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こと。
- 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。
- 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)
- 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バルプロ酸ナトリウム製剤単剤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、その他の顔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。
- 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、バルプロ酸ナトリウム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)]、フェントイン [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、バルプロ酸ナトリウムの投与量が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。

- 8) 海外で実施された観察研究において、妊娠中にバルプロ酸ナトリウムを投与された母親からの出生児508例は、バルプロ酸ナトリウム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)]
- 9) 動物実験(マウス)で、バルプロ酸ナトリウム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。(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。

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)、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、症状が遅れてあらわれることがある。

処置: 意識の低下、嚥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

- 1) 本剤は噛み砕かず、水とともに服薬させること。
- 2) 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。
- 3) **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

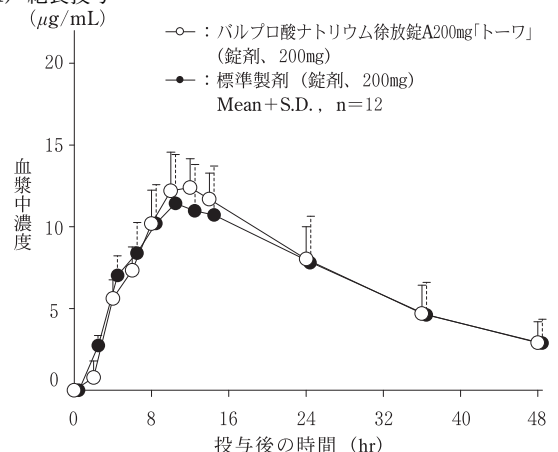
海外で実施されたバルプロ酸ナトリウム製剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

- 1) バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーワ」
バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(バルプロ酸ナトリウムとして200mg)健康成人男子に絶食(n=12)及び食後(n=24)単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(0.80)~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¹⁾。

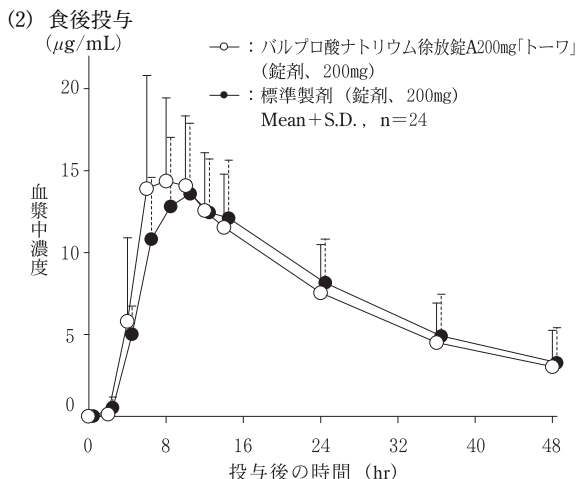
(1) 絶食投与



	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT ₀₋₈ [*] (hr)
バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーワ」 (錠剤、200mg)	328.99±66.22	12.765±2.179	11.7±1.4	15.903±3.419	20.485±1.578
標準製剤 (錠剤、200mg)	324.47±96.91	11.870±2.720	10.3±2.7	16.498±3.346	19.970±1.681

(Mean±S.D., n=12)
*MRT: 平均血中滞留時間

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT ₀₋₈ [*] (hr)
バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーワ」 (錠剤、200mg)	346.29±127.08	16.050±4.976	8.4±2.8	17.166±5.218	19.443±1.805
標準製剤 (錠剤、200mg)	351.44±116.26	13.889±4.280	9.8±2.0	17.765±5.299	20.196±1.460

(Mean±S.D., n=24)
*MRT: 平均血中滞留時間

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

- 2) バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーワ」
バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーワ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

2. 溶出挙動

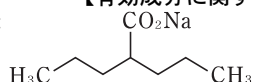
バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーワ」及びバルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルプロ酸ナトリウム徐放錠Aの溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている³⁾⁴⁾。

【薬効薬理】

Na⁺チャネルとT型Ca²⁺チャネルの抑制、及びGABA分解酵素のGABAトランスアミナーゼの阻害によるGABAの増量が考えられている⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



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】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度75%、6ヵ月) の結果、通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された⁶⁾⁷⁾。

【包装】

バルプロ酸ナトリウム徐放錠A100mg「トーワ」: 100錠 (PTP)

300錠 (バラ)

バルプロ酸ナトリウム徐放錠A200mg「トーワ」: 100錠、1000錠 (PTP)

300錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) 坂田 之訓ほか: 新薬と臨床, 55(3), 368, 2006
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(錠A100mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料: 溶出試験(錠A100mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料: 溶出試験(錠A200mg)
- 5) 第十六改正日本薬局方解説書, C-3539, 2011
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料: 安定性試験(錠A100mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料: 安定性試験(錠A200mg)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号