

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

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：注意一医師等の処方箋により使用すること】

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」

バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ

バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」

SODIUM VALPROATE TABLETS, SYRUP "FUJINAGA"

バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」

SODIUM VALPROATE EXTENDED RELEASE GRANULES "FUJINAGA"

バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤

剤 形	バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」 バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」 バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」 バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」	：フィルムコーティング錠 ：フィルムコーティング錠 ：シロップ剤 ：顆粒剤（徐放性顆粒）	
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」 バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」 バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」 バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」	：1錠中にバルプロ酸ナトリウム（日局）100mgを含有 ：1錠中にバルプロ酸ナトリウム（日局）200mgを含有 ：1mL中にバルプロ酸ナトリウム（日局）50mgを含有 ：1g中にバルプロ酸ナトリウム（日局）400mgを含有	
一般名	和名：バルプロ酸ナトリウム（JAN） 洋名：Sodium Valproate（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 2015年2月2日 （販売名変更による） 2015年2月2日 （販売名変更による） 2015年2月2日 （販売名変更による） 2015年2月2日 （販売名変更による）	薬価基準収載年月日 2015年6月19日 （販売名変更による） 2015年6月19日 （販売名変更による） 2015年6月19日 （販売名変更による） 2015年6月19日 （販売名変更による）	発売年月日 2011年1月17日 1981年9月1日 1981年9月1日 2001年10月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：藤永製薬株式会社 販売元：第一三共株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL: 0120-189-132 FAX: 03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info		

本IFは2020年6月改訂（第26版）の添付文書（バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」・錠200mg「フジナガ」・シロップ5%「フジナガ」）及び2020年6月改訂（第20版）の添付文書（バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」）の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受け、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとつても、医師・薬剤師等にとつても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5
(2) 製剤の物性	5
(3) 識別コード	5
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6
(2) 添加物	6
(3) その他	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	13
12. 混入する可能性のある夾雜物	13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13
14. その他	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 用法及び用量	14
3. 臨床成績	15
(1) 臨床データパッケージ	15
(2) 臨床効果	15
(3) 臨床薬理試験	15
(4) 探索的試験	15
(5) 検証的試験	15
1) 無作為化並行用量反応試験	15
2) 比較試験	15
3) 安全性試験	15
4) 患者・病態別試験	15
(6) 治療的使用	16
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	16
2) 承認条件として実施予定の内容	
又は実施した試験の概要	16
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
(1) 作用部位・作用機序	17
(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(3) 作用発現時間・持続時間	17
VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移・測定法	18
(1) 治療上有効な血中濃度	18
(2) 最高血中濃度到達時間	18
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(4) 中毒域	20
(5) 食事・併用薬の影響	21
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21
(1) 解析方法	21
(2) 吸収速度定数	21
(3) バイオアベイラビリティ	21
(4) 消失速度定数	21
(5) クリアランス	21
(6) 分布容積	21
(7) 血漿蛋白結合率	22

3. 吸 収	22	13. 過量投与	32
4. 分 布	22	14. 適用上の注意	32
(1) 血液-脳関門通過性	22	15. その他の注意	33
(2) 血液-胎盤関門通過性	22	16. その他	33
(3) 乳汁への移行性	22		
(4) 體液への移行性	22		
(5) その他の組織への移行性	22		
5. 代 謝	23		
(1) 代謝部位及び代謝経路	23		
(2) 代謝に関する酵素 (CYP450等) の分子種	23		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23		
6. 排 泌	23		
(1) 排泄部位及び経路	23		
(2) 排泄率	23		
(3) 排泄速度	24		
7. トランスポーターに関する情報	24		
8. 透析等による除去率	24		
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	25		
1. 警告内容とその理由	25		
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	25		
3. 効能又は効果に関する使用上の注意 とその理由	25		
4. 用法及び用量に関する使用上の注意 とその理由	25		
5. 慎重投与内容とその理由	25		
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26		
7. 相互作用	28		
(1) 併用禁忌とその理由	28		
(2) 併用注意とその理由	28		
8. 副作用	29		
(1) 副作用の概要	29		
(2) 重大な副作用と初期症状	29		
(3) その他の副作用	30		
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	30		
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	30		
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	30		
9. 高齢者への投与	31		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31		
11. 小児等への投与	32		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32		
IX. 非臨床試験に関する項目	34		
1. 薬理試験	34		
(1) 薬効薬理試験	34		
(2) 副次的薬理試験	34		
(3) 安全性薬理試験	34		
(4) その他の薬理試験	34		
2. 毒性試験	34		
(1) 単回投与毒性試験	34		
(2) 反復投与毒性試験	34		
(3) 生殖発生毒性試験	35		
(4) その他の特殊毒性	35		
X. 管理的項目に関する項目	36		
1. 規制区分	36		
2. 有効期間又は使用期限	36		
3. 貯法・保存条件	36		
4. 薬剤取扱い上の注意点	36		
5. 承認条件等	37		
6. 包 裝	37		
7. 容器の材質	37		
8. 同一成分・同効薬	37		
9. 國際誕生年月日	38		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38		
11. 薬価基準収載年月日	38		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	38		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	38		
14. 再審査期間	39		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39		
16. 各種コード	39		
17. 保険給付上の注意	39		
XI. 文 献	40		
1. 引用文献	40		
2. その他の参考文献	41		
XII. 参考資料	42		
1. 主な外国での発売状況	42		
2. 海外における臨床支援情報	49		
XIII. 備 考	69		
その他の関連資料	69		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バルプロ酸ナトリウムは、アメリカ Chemetron Chemicals 社で合成され、1962年（昭和37年）フランスのグルノーブル医科大学とベルシェ研究所の協力により開発された。窒素原子を含まない低級脂肪酸であることが従来の抗てんかん薬と異なっている。構造はジプロピル酢酸のナトリウム塩で、バルプロ酸ナトリウムを溶媒に用いた薬物のスクリーニングにおいて抗てんかん作用が認められたことから、バルプロ酸ナトリウムの作用であることがわかった。

「エピレナート錠^{注)}」「エピレナートシロップ^{注)}」は、「デパケン錠200」「デパケンシロップ5%」の後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定し、1979年（昭和54年）5月に承認を得て、1981年（昭和56年）9月に発売した。

2002年（平成14年）9月に追加適応症として「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」が承認された。

「エピレナート錠^{注)}」は、品質再評価に伴い、2004年（平成16年）7月に小型錠に改良した。

医療事故防止対策として「エピレナート錠^{注)}」から「エピレナート錠200mg^{注)}」「エピレナートシロップ^{注)}」から「エピレナートシロップ5%^{注)}」にそれぞれ販売名の変更を申請し、2006年（平成18年）6月に承認された。

2011年（平成23年）12月に追加適応症として「片頭痛発作の発症抑制」が承認された。

「エピレナート徐放顆粒40%^{注)}」は、「セレニカR顆粒40%」の後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成11年4月8日医薬発第481号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2001年（平成13年）2月に承認を得て、2001年（平成13年）10月に発売した。

2002年（平成14年）9月に追加適応症として「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」が承認された。

「エピレナート錠100mg^{注)}」は、「デパケン錠100」の後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成17年3月31日薬食発第0331015号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、「含量の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日薬食審第1124004号）」に基づき、エピレナート錠200mg^{注)}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、2010年（平成22年）7月に承認を得て、2011年（平成23年）1月に発売した。

2011年（平成23年）12月に追加適応症として「片頭痛発作の発症抑制」が承認された。

また、2015年2月にバルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」、バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」、バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」及びバルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」へそれぞれ販売名を変更した。

注) エピレナート各製剤は、バルプロ酸Na「フジナガ」各製剤の旧販売名である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 全般てんかんに対して高い有効性を示し、第一選択薬として使用できる。
- (2) けいれん発作抑制以外に、てんかんに伴う性格行動障害にも効果を有する。
- (3) 躁病および躁うつ病の躁状態に対して有効性を示す。
- (4) 片頭痛発作の発症に対して有効性を示す。
- (5) 「バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」」は顆粒剤であるため、年齢・体重等、個々の患者に応じて投与量の微量調整が可能である。
- (6) 「バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」」は徐放性製剤であるため、1日1回投与で安定した有効血中濃度が維持でき、良好なコンプライアンスと、患者のQOL（Quality of Life）の向上が期待できる。また、血中濃度の急激な上昇による副作用を軽減できる。

I. 概要に関する項目

(7) 各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害に対する使用においては、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。

また、躁病およ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、厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（研第4号・医薬審第104号 平成11年2月1日付）」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。

なお、重大な副作用として、劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等、高アンモニア血症を伴う意識障害、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、急性膵炎、間質性腎炎、ファンコニー症候群、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）、過敏症症候群、脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状、横紋筋融解症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」
 バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」
 バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」
 バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

(2)洋名

SODIUM VALPROATE TABLETS 100mg "FUJINAGA"
 SODIUM VALPROATE TABLETS 200mg "FUJINAGA"
 SODIUM VALPROATE SYRUP 5% "FUJINAGA"
 SODIUM VALPROATE EXTENDED RELEASE GRANULES 40% "FUJINAGA"

(3)名称の由来

本剤の一般名「バルプロ酸ナトリウム」、藤永製薬株式会社の屋号に由来

2. 一般名

(1)和名(命名法)

バルプロ酸ナトリウム (JAN)

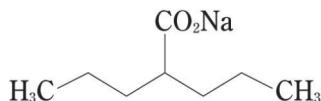
(2)洋名(命名法)

Sodium Valproate (JAN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₈H₁₅NaO₂

分子量 : 166.19

5. 化学名(命名法)

Monosodium 2-propylpentanoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : VPA

7. CAS登録番号

1069-66-5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

吸湿性である。

(2)溶解性

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。

(3)吸湿性

極めて吸湿性が強く、空気中で徐々に潮解する¹⁾。

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 360°C（分解）¹⁾

(5)酸塩基解離定数

pKa : 4. 6¹⁾

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を水 20 mL に溶かした液の pH は 7.0～8.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「バルプロ酸ナトリウム」による

4. 有効成分の定量法

日局「バルプロ酸ナトリウム」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	剤形	色調
バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」	○	○	○	フィルムコーティング錠	白色
	重さ 131 (mg) ・ 直径 7.1 (mm) ・ 厚さ 3.7 (mm)				
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」	○	○	○	フィルムコーティング錠	白色
	重さ 260 (mg) ・ 直径 9.1 (mm) ・ 厚さ 4.8 (mm)				

販売名	剤形	色調	におい	味
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」	シロップ剤	無色透明	柑橘系の芳香	甘味がある

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」は、用時、水道水・牛乳による混合希釈可。

販売名	剤形	色調	におい	味
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」	徐放性顆粒剤	白色	なし	なし

(2) 製剤の物性

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」

硬度 : 6.48kg

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

硬度 : 8.75kg

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

安息角 : 21.4°

見掛け密度 : 0.60g/mL

粒度分布 : 10 号残留 0.0%

12 号残留 0.0%

42 号通過 0.1%

(3) 識別コード

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : EP100 (PTP シートに表示)

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : EP200 (PTP シートに表示)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

pH : 7.5

比重 : 1.233

粘度 : 28.5

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : 1錠中に日本薬局方バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : 1錠中に日本薬局方バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : 1mL 中に日本薬局方バルプロ酸ナトリウム 50mg を含有
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 : 1g 中に日本薬局方バルプロ酸ナトリウム 400mg を含有

(2) 添加物

販売名	添加物		
バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム クロスカルメロースナトリウム ステアリン酸マグネシウム	賦形剤 崩壊剤 滑沢剤	局外規 日局 日局
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」	ヒプロメロース 酸化チタン	コーティング剤 コーティング剤	日局 日局
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」	白糖 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 香料	甘味剤 保存剤 保存剤 香料	日局 日局 日局 薬添規
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」	ステアリン酸カルシウム エチルセルロース クエン酸トリエチル 軽質無水ケイ酸 その他 2 成分	賦形剤 他 コーティング剤 可塑剤 流動化剤	日局 薬添規 薬添規 日局

(3) その他

シロップ剤 1mLあたりの熱量は 2.40kcal である。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH*	6 カ月	PTP 包装/ アルミピロー	変化なし
25°C/75%RH			3 カ月目に錠剤表面に油状物が浸出、6 カ月目で油状物の浸出顕著 ^{注)}
25°C/90%RH		PTP 包装	3 カ月目に錠剤表面に油状物が浸出、6 カ月目で油状物の浸出顕著 ^{注)}
40°C/75%RH			3 時間目に油状物の浸出確認 ^{注)} 、5 時間目以降に油状物の浸出増加 ^{注)}
40°C/90%RH		無包装	変化なし
25°C/75%RH	24 時間	無包装	3 時間目に油状物の浸出確認 ^{注)} 、5 時間目以降に油状物の浸出増加 ^{注)}
1,000Lux (25°C)	60 万 Lux · hr	PTP 包装	変化なし
室温*	36 カ月	PTP 包装/ アルミピロー	変化なし

試験項目：性状、含量 (*溶出試験も実施)

注) 性状変化前に含量変化は認められないが、性状変化後は含量測定不能であった。

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40°C/75%RH*	6 カ月	PTP 包装/ アルミピロー	変化なし
25°C/75%RH			
25°C/90%RH		PTP 包装	3 カ月目に錠剤表面に油状物が浸出、6 カ月目で油状物の浸出顕著又は亀裂発生 ^{注)}
40°C/75%RH			1 カ月目に錠剤表面に油状物が浸出、3 カ月目で油状物の浸出顕著又は亀裂発生、6 カ月目で亀裂顕著 ^{注)}
40°C/90%RH			
25°C/75%RH	24 時間	無包装	5 時間目から錠剤表面に膨らみが発生、6 時間目以降は油状物の浸出確認 ^{注)}
1,000Lux (25°C)	60 万 Lux · hr	PTP 包装	変化なし
室温*	60 カ月	PTP 包装/ アルミピロー	変化なし

試験項目：性状、含量 (*溶出試験も実施)

注) 性状変化前に含量変化は認められないが、性状変化後は含量測定不能であった。

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40°C/75%RH	6 カ月	ガラス瓶（褐色）	変化なし
1,000Lux (約 25°C)	60 万 Lux · hr		
室温	60 カ月		

試験項目：性状、pH、含量

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40°C/75%RH	6 カ月	プラスチック製瓶	変化なし
25°C/60%RH*	30 日間	開封したガラス瓶	容器に数粒付着（使用可）
40°C/75%RH*			10 日目に粘着化、付着凝集化（使用不可）
室温	36 カ月	プラスチック製瓶	変化なし

試験項目：性状、含量、溶出性 (*性状のみ実施)

（「X.4.薬剤取扱い上の注意点 2.安定性試験」参照）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 30mL にフェノバールエリキシル 0.4% 30mL 及び水 60mL を加えたものを 30±1°C で 7 日間保存したところ、外観、再分散性、味、におい及び含量に変化はなかった。

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

「XIII.備考バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 配合変化試験成績」参照

7. 溶出性

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」

(1)公的溶出規格への適合性²⁾

日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠の医薬品各条に従い試験するとき、30 分の溶出率が 85%以上であった。

(2)本剤と標準製剤の溶出挙動²⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号」)

試験製剤：バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」

標準製剤：先発製剤（バルプロ酸ナトリウム 100mg 含有錠）

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法（パドル法）

試験条件：

試験液 pH 1.2=日局溶出試験第 1 液

pH 4.0=薄めた McIlvaine 緩衝液

pH 6.8=日局溶出試験第 2 液

水=日局精製水

回転数 50rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムがないため、以下の 3 条件を適用して判定した。

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合（pH4.0、水）：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲内にある。

標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合（pH6.8）：標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にある。又は f_2 関数の値は 42 以上である。

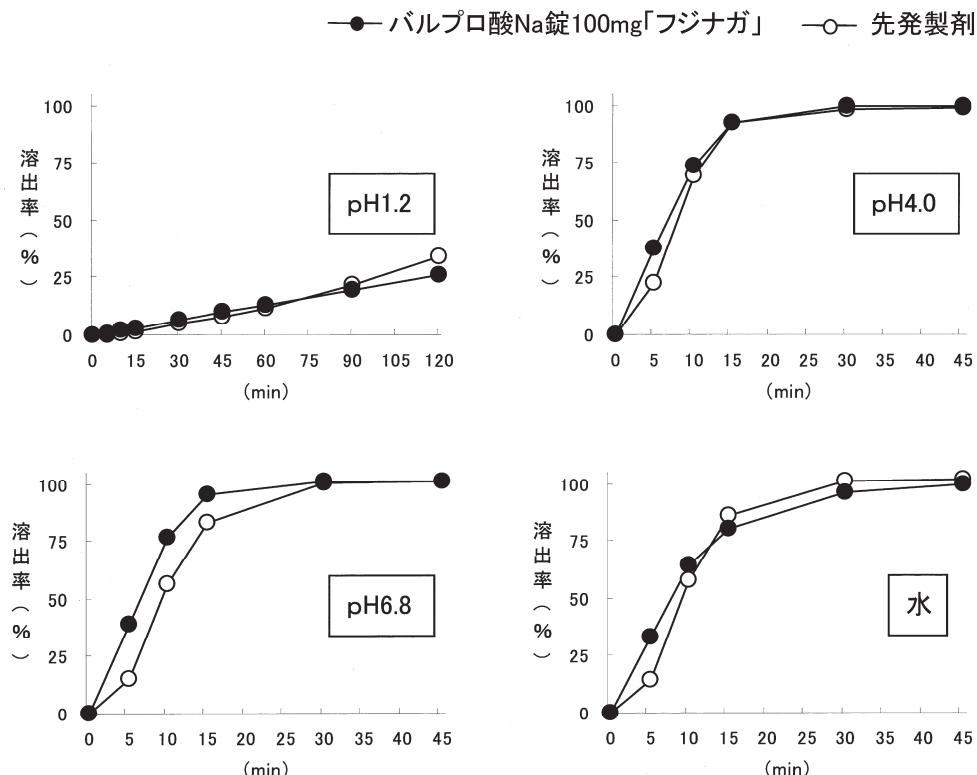
標準製剤の平均溶出率が 30 分以内に平均 85% に達しない場合で、規定時間での平均溶出率 50% 未満の場合（pH1.2）：標準製剤が規定された試験時間（2 時間）における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9% の範囲にある。又は f_2 関数の値が 53 以上である。

試験結果：pH4.0 及び水の 2 試験液性において、標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」は、いずれも 15 分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲内にあった。

pH6.8 において、標準製剤は 15~30 分に平均 85%以上溶出した。バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」は、標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の 2 時点（採取時間 10 分及び 15 分）において、60% 付近の時点で標準製剤の平均溶出率±15% の範囲外であったため、 f_2 関数により判定した。15 分、30 分及び 45 分にて f_2 関数で比較した結果、 f_2 関数の値は 57.8 となり 42 以上であった。

pH1.2 において、標準製剤の平均溶出率は規定された試験時間（2 時間）で 50% 未満であった。バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」の、標準製剤の規定された試験時間における平均溶出率（33.9%）の 1/2 の平均溶出率（16.9%）を示す適当な時点は 75.2 分（内挿法により）であり、計算上 75.2 分時点での平均溶出率が 14.5%、2 時間後の平均溶出率が 26.4% であり、2 時点とも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9% の範囲にあった。

したがって、バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」と先発製剤の溶出挙動は類似していると判定された。



(3) 本剤と含量違い製剤の溶出挙動³⁾

(「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日付 薬食審査発第1124004号」)

試験製剤：バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」

標準製剤：バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」（含量違い製剤）

試験方法：日局一般試験法溶出試験第2法（パドル法）

試験条件：標準製剤の規格及び試験方法の溶出試験条件

試験液 水=日局精製水

回転数 50 rpm

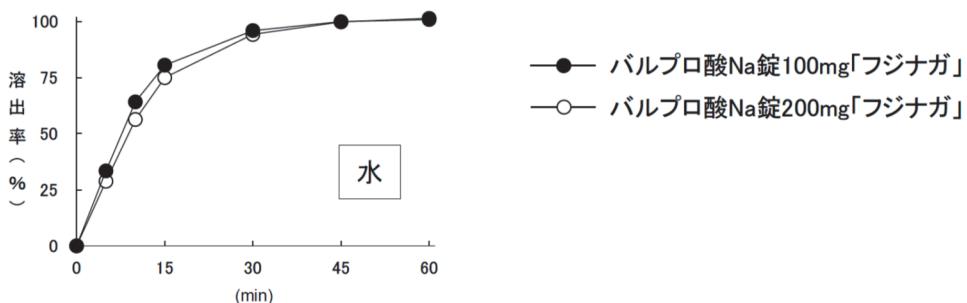
判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムはない。

平均溶出率 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2閾数の値が50以上である。

個々の溶出率 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：平均溶出率 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出した。標準製剤の平均溶出率約60%及び85%付近2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲内であった。

個々の溶出率 最終比較時点（30分）における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。したがって、バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」とバルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」の溶出挙動が同等と判定し、生物学的に同等とみなすことができた。



バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

本剤は 2004 年 2 月 23 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.19 に掲載されている。

(1)公的溶出規格への適合性²⁾

日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠の医薬品各条に従い試験するとき、30 分の溶出率が 85%以上であった。

(2)本剤と標準製剤の溶出挙動²⁾

品質再評価時の溶出試験結果

(「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発第 634 号」)

試験製剤： バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

標準製剤： 先発製剤（バルプロ酸ナトリウム 200mg 含有錠）

試験方法： 日局一般試験法溶出試験第 2 法（パドル法）

試験条件：

試験液 pH1.2=日局溶出試験第 1 液

pH 4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH 6.8=日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液

水=日局精製水

回転数 50rpm

判定基準： 標準製剤の溶出に明確なラグタイムがなく、標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合
(pH4.0、pH6.8、水)：標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又は f2 関数の値は 45 以上である。

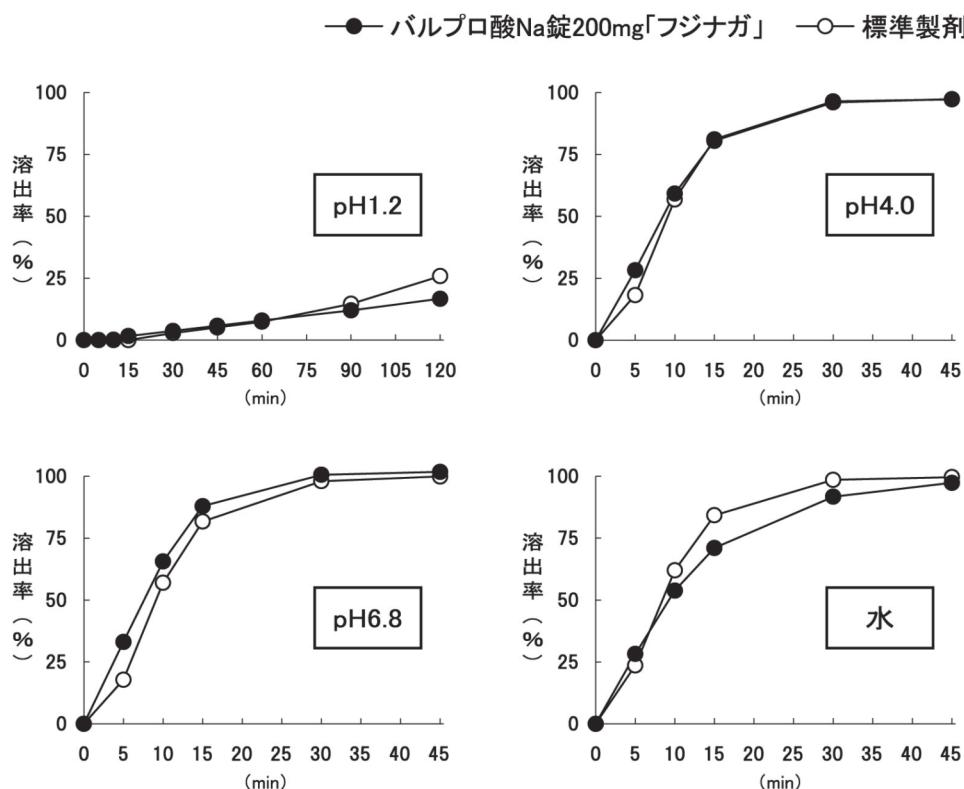
標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達しない場合で、規定時間での平均溶出率が 50%未満の場合 (pH1.2)：標準製剤が規定された試験時間 (2 時間) における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。又は f2 関数の値は 55 以上である。

試験結果： pH4.0、pH6.8 及び水の 3 試験液性において、標準製剤は 15～30 分に平均 85%以上溶出した。

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」は、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点 (採取時間 10 分及び 15 分) において、いずれも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

pH1.2 においては、標準製剤の平均溶出率は規定された試験時間 (2 時間) 以内に 85%に達せず、2 時間後の平均溶出率が 50%未満であった。バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」の、標準製剤の規定時間における平均溶出率 (20.9%) の 1/2 の平均溶出率 (10.9%) を示す適当な時点は 71.9 分 (内挿法による) であり、計算上 71.9 分時点での平均溶出率が 9.5%、2 時間後の平均溶出率が 16.1%であり、2 時点とも平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

したがって、バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」の溶出挙動は標準製剤と同等であると判定された。



バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

該当しない

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

本剤は 2003 年 6 月 24 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.16 に掲載されている。

(1)公的溶出規格への適合性²⁾

局外規第三部バルプロ酸ナトリウム徐放顆粒に従い試験するとき、3 時間の溶出率が 15~45%、6 時間の溶出率が 35~60%、24 時間の溶出率が 75%以上であった。

(2)本剤と標準製剤の溶出挙動²⁾

品質再評価時の溶出試験結果

(「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発第 634 号」)

試験製剤： バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

標準製剤： 先発製剤 (バルプロ酸ナトリウム 40% 含有徐放顆粒)

試験方法： 日局一般試験法溶出試験第 2 法 (パドル法)

試験条件：

試験液 pH1.2=日局溶出試験第 1 液

pH 4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH 6.8=日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液

水=日局精製水

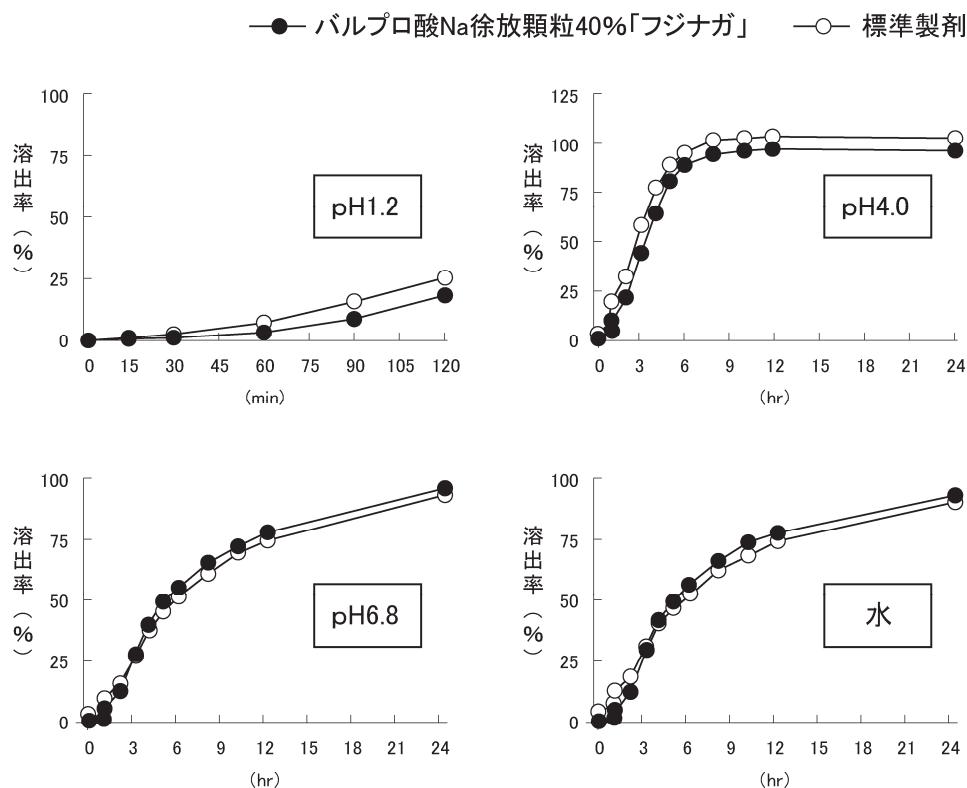
回転数 50rpm

判定基準： 標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にある。但し、標準製剤が規定された時間内に平均溶出率

IV. 製剤に関する項目

が 80%に達しない場合 (pH1.2) には、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適當な時点及び規定された試験時間 (2 時間) において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。

試験結果： 試験製剤は、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の適當な 3 時点において、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、pH1.2においては標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適當な時点及び 2 時間において、標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあり、溶出挙動は同等と判定された。



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」、バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

日局「バルプロ酸ナトリウム錠」による

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

日局「バルプロ酸ナトリウムシロップ」による

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

日局「バルプロ酸ナトリウム」に準じる

10. 製剤中の有効成分の定量法

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」、バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

日局「バルプロ酸ナトリウム錠」による

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

日局「バルプロ酸ナトリウムシロップ」による

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」に準じる

11. 力 値

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

[バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」・錠 200mg 「フジナガ」・シロップ 5% 「フジナガ」]

- 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

＜効能又は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。

[バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」]

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。

＜効能又は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。

2. 用法及び用量

[バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」・錠 200mg 「フジナガ」・シロップ 5% 「フジナガ」]

- 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

[錠 100mg、錠 200mg]

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%]

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、錠 200mg]

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%]

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。

〔バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」〕

○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

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

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。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⁴⁾。
- 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。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⁵⁾。

注意) 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、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。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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の增量が考えられている[※]。

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^{6,7)}。

※) 第十七改正日本薬局方解説書 2016 : C3970-3974, 廣川書店

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 抗けいれん作用

バルプロ酸ナトリウムは、マウスにおいてメトラゾールけいれん、最大電撃けいれん、ベメグリドけいれん、ストリキニーネけいれん、ピクロトキシンけいれん、無酸素けいれんを、またラットにおいて聴原発作を抑制する^{8,9)}。

2) 発作性放電に対する作用

バルプロ酸ナトリウムは、ウサギにおいて海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する⁸⁾。

3) 筋肉微細振動に対する作用

バルプロ酸ナトリウムは、マウスにおいて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⁸⁾。

4) 抗躁作用

バルプロ酸ナトリウムは、マウス及びラットにおいて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¹⁰⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

有効血中バルプロ酸濃度：40～120 μ g/mL¹⁾

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病およ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。

躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

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。

(2)最高血中濃度到達時間

下記「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3)臨床試験で確認された血中濃度

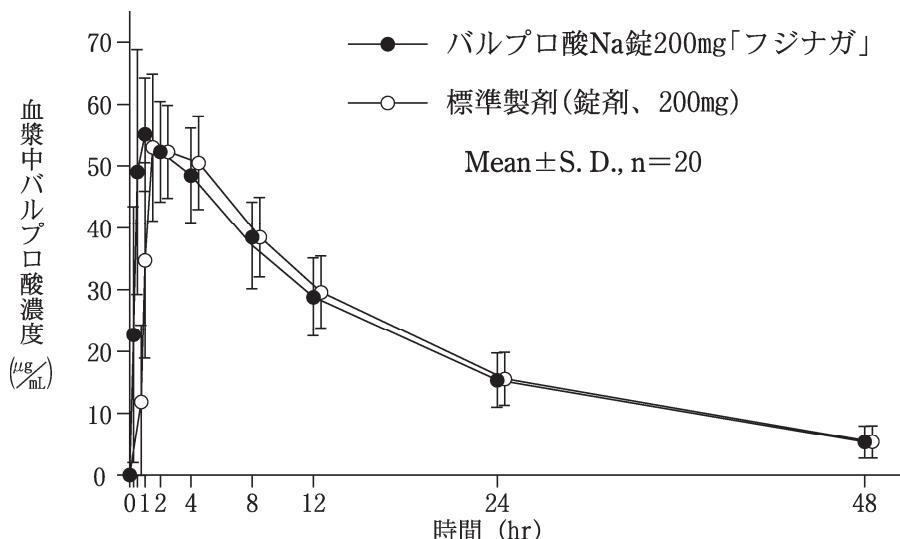
1) バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」

生物学的同等性試験¹¹⁾

バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ3錠（バルプロ酸ナトリウムとして600mg）健康成人男子20名に空腹時単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータについて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0-48hr) (hr· μ g/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸Na錠 200mg「フジナガ」	1007.4±212.2	59.7±10.8	1.0±0.8	13.8±2.4
標準製剤 (錠剤、200mg)	1021.3±196.0	55.8±8.0	1.4±0.8	13.8±2.8

(Mean±S.D., n=20)



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

2) バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

単回経口投与試験 ¹²⁾

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 12mL (バルプロ酸ナトリウムとして 600mg) を健康成人男子 5 名に空腹時単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータは下記のとおりである。

AUC _(0-24hr) (hr· μ g/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
680.5±46.3	55.6±3.7	0.7±0.3	10.7±2.0

(Mean±S.D., n=5)

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

3) バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

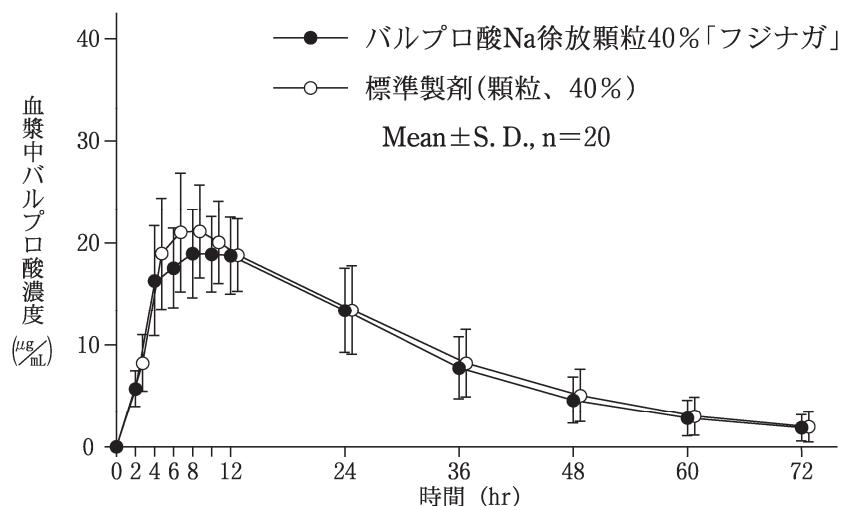
生物学的同等性試験 ¹³⁾

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g (バルプロ酸ナトリウムとして 400mg) 健康成人男子 34 名 (絶食時投与 : 20 名、食後投与 : 14 名) に絶食時及び食後に単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータについて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

絶食時投与

	AUC _(0-72hr) (hr· μ g/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」	640.1±166.7	20.7±4.3	9.5±2.7	16.7±3.5
標準製剤 (顆粒、40%)	679.2±185.9	22.5±5.7	9.2±5.5	16.2±3.4

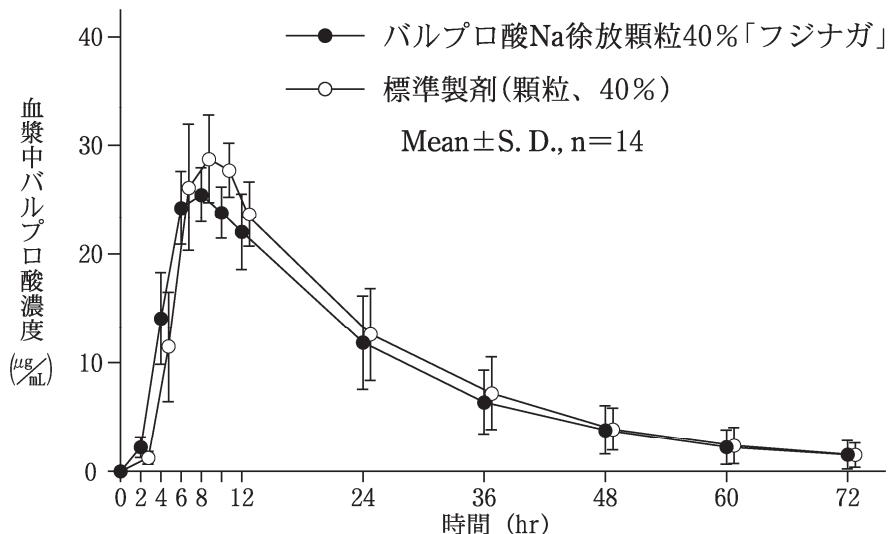
(Mean±S.D., n=20)



食後投与

	AUC _(0-72hr) (hr·μg /mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」	635.5±170.2	26.4±3.2	8.1±2.1	16.2±4.1
標準製剤(顆粒、40%)	679.3±159.1	30.2±2.6	8.1±1.5	15.7±3.0

(Mean±S.D., n=14)



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

バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」の反復投与における血中濃度について 1-コンパートメントモデルを用いてシミュレーションした結果、絶食時（バルプロ酸ナトリウムとして 1,000mg 投与）及び食後投与（バルプロ酸ナトリウムとして 1,200mg 投与）とも 1 日 1 回投与で有効血中濃度を維持することが確認できた。

(4)中毒域

200μg/mL 以上と推定されるが個人差もある¹⁾。

(5)食事・併用薬の影響

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

約 100%（剤型の違いによらない。）¹⁴⁾

(4)消失速度定数

1) バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」

Kel（健康成人男子にバルプロ酸ナトリウムとして 600mg 空腹時単回投与、Mean±S.D.、n=20）
 $0.052 \pm 0.009 \text{hr}^{-1}$ ¹¹⁾

2) バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」

Kel（健康成人男子にバルプロ酸ナトリウムとして 600mg 空腹時単回投与、Mean±S.D.、n=5）
 $0.066 \pm 0.011 \text{hr}^{-1}$ ¹²⁾

3) バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

Kel（バルプロ酸ナトリウムとして 400mg 単回投与、Mean±S.D.）
 絶食時投与（n=20）： $0.044 \pm 0.008 \text{hr}^{-1}$ ¹³⁾
 食後投与（n=14）： $0.046 \pm 0.009 \text{hr}^{-1}$ ¹³⁾

(5)クリアランス

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

全身クリアランス（吸収率を 100% と仮定）¹⁵⁾

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¹⁶⁾。）

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^{15,17)}。バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン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¹⁸⁾ので併用には注意が必要である（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」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^{17,19)}。

(6)分布容積

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

0.1～0.4 L/kg（ほぼ細胞外液に相当）¹⁴⁾

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

>90%¹⁴⁾ (およそ 100μg/mL 以上の濃度では結合が飽和する²⁰⁾。)

3. 吸 収

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

胃から下部の消化管¹⁾。

4. 分 布

(1) 血液－脳閥門通過性

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

脳内濃度は、血漿中濃度の 6.8～27.9% である²¹⁾。

(2) 血液－胎盤閥門通過性

臍帯血中濃度は、母体血漿中濃度の約 1.7 倍である²²⁾。

(3) 乳汁への移行性

乳汁中濃度は、血中濃度の 3～6% である²³⁾。

(4) 髓液への移行性

髄液中濃度は、血清中濃度の 12% である²⁴⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

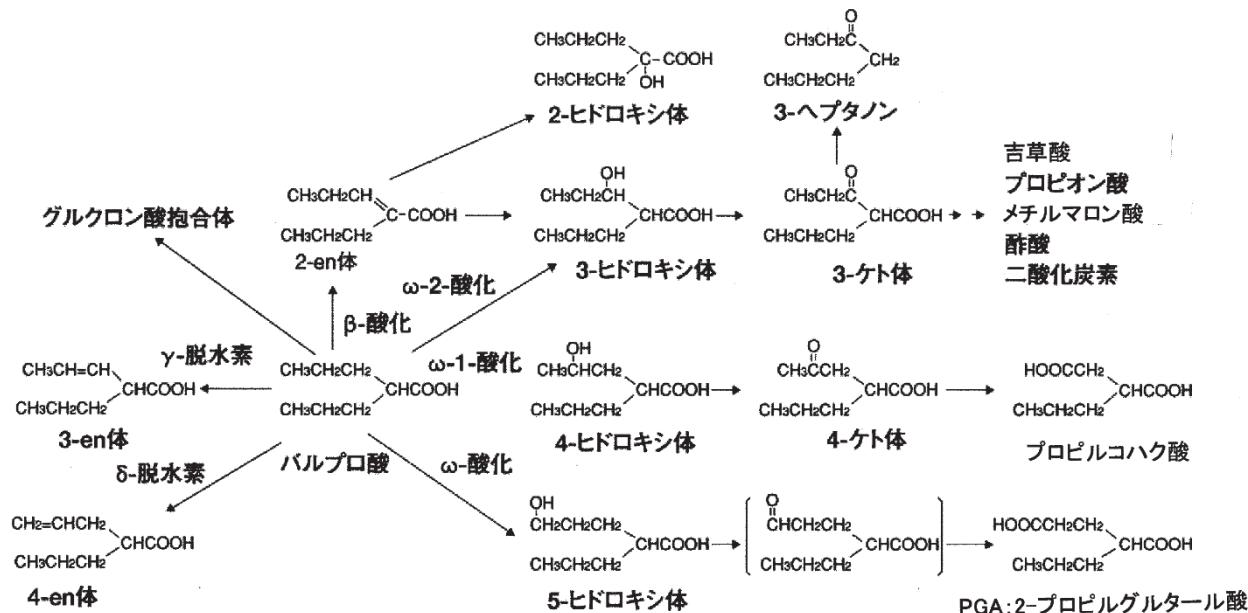
＜参考：外国人データ＞

血球中：28%²⁵⁾、精液中：6～9%²⁶⁾、唾液中：0.4～4.5%²⁷⁾、涙液中：10%²⁸⁾ (対血漿中濃度比) である。

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で代謝され、下図のような代謝経路が考えられる²⁹⁾。



(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

マウスにおいて 2-en 体、4-en 体はバルプロ酸より弱い薬理活性を有する³⁰⁾。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞

主として尿中に排泄される³¹⁾。

＜参考：動物データ＞

ラットにおいて便や呼気中に排泄が認められる³²⁾。

(2)排泄率

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

1~3% (未変化体)²⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

＜参考＞

持続的腹膜透析法（CAPD）施行中患児において、総血中濃度及び遊離型血中濃度はほとんど変動しなかつた³³⁾。

血液透析

該当資料なし

直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ビアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル）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（「妊娠、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〕

妊娠、産婦、授乳婦等への投与の項参照

3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

[バルプロ酸Na錠 100mg「フジナガ」・錠200mg「フジナガ」・シロップ5%「フジナガ」]

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、運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。
その後も運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) 運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。

〔バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」〕

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、運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。
その後も運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) 運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) 眼気、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。
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、血中濃度が変動があるので注意すること。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

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) ビアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニパックス) テビペネム ピボキシル (オラペネム)	本剤の血中濃度が低下してんかんの 発作が再発することがある。	パニペネム・ベタミプロンについては、肝 臓において本剤のグルクロン酸抱合代謝を 亢進させると考えられている。

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

(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	本剤の血中濃度が低下することがある。 また、これらの薬剤の血中濃度を上昇 させることがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用に による。また、本剤がこれらの薬剤の代謝を 抑制する。
フェニトイント	本剤の血中濃度が低下することがある。 また、これらの薬剤の血中濃度を上昇 又は低下させることがある。	フェニトイントの肝薬物代謝酵素誘導作用に による。本剤がフェニトイントの肝代謝を抑制 する。また、本剤による蛋白結合からの置 換により、遊離型フェニトイント濃度が上昇 し、肝代謝が促進すると考えられている。
カルバマゼピン		カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用に による。本剤がカルバマゼピン及びカルバ マゼピン代謝物の代謝を阻害する。また、 併用によるカルバマゼピンの血中濃度低下 の機序は不明である。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ ることがある。	本剤がこれらの薬剤の肝代謝を抑制する と考えられている。
クロバザム	本剤の作用が増強されることがある。	機序不明
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。
ロラゼパム（注射剤）	ロラゼパムの消失半減期が延長する ことがある。	
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を増強させること がある。	本剤による蛋白結合からの置換により、 これらの薬剤の遊離型濃度が上昇する。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	本剤の作用が増強されることがある。	本剤の遊離型濃度が上昇する。また、これ らの薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
エリスロマイシン シメチジン		これらの薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
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。	機序不明

8. 副作用

(1)副作用の概要

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。

躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

本剤の躁病およ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)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等（頻度不明）**：これらの症状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（頻度不明）**：高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれるので、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、重篤な血小板減少、顆粒球減少（頻度不明）**：これらの症状があらわれるので、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（頻度不明）**：急性膵炎があらわれるので、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（頻度不明）**：これらの症状があらわれるので、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）（頻度不明）**：これらの症状があらわれるので、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（頻度不明）**：過敏症症候群があらわれるので、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、好酸球增多、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があるので注意すること。
- 8) **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）（頻度不明）**：これらの症状があらわれるので、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（頻度不明）**：横紋筋融解症があらわれるので、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：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（頻度不明）：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。

(3) その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻度不明
血液 ^{注1)}	白血球減少、貧血、好酸球增多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
精神神経系 ^{注1)}	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 ^{注2)}
消化器 ^{注1)}	恶心・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 ^{注1)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇
皮膚 ^{注1)}	脱毛
過敏症 ^{注1)}	発疹
泌尿器 ^{注1)}	夜尿・頻尿、血尿、尿失禁
生殖器 ^{注1)}	月経異常（月経不順、無月経）、多囊胞性卵巢
その他 ^{注1)}	倦怠感、鼻血、口渴、浮腫、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、発熱、カルニチン減少

注 1) 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。

注 2) 国外報告に基づく。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2) 薬物過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

7) 過敏症症候群：過敏症症候群があらわれがあるので、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、好酸球增多、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があるので注意すること。

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹

注 1) 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。

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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、けいれん、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³⁴⁾。
- (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)〕³⁵⁾。
- (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。〕。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 小児等への投与

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

[バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」・錠200mg「フジナガ」・シロップ5%「フジナガ」]

8. 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）、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。
- (2) **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。

[バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」]

8. 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）、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。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。
- (2) **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。

14. 適用上の注意

[バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」・錠200mg「フジナガ」・シロップ5%「フジナガ」]

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。）。

[バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」]

9. 適用上の注意

- (1) **保存時**：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れること。
- (2) **服用時**：
 - 1) 本剤は徐放性製剤であり、製剤をかみ碎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。
 - 2) 本剤投与後に白色の粒子が糞便中に排泄されるが、これは賦形剤の一部である。

15. その他の注意

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 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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

催眠増強作用、鎮痛作用、自発運動量減少、条件回避反応抑制等がみられ、中枢神経抑制作用を示す⁸⁾。循環器系、平滑筋にほとんど作用を示さず、極めて大量を投与すると、非特異的な血管拡張にもとづく緩徐な血圧下降作用や平滑筋収縮作用物質との非特異的な弱い拮抗がみられる⁸⁾。全般的には抗けいれん作用を含む中枢作用以外は、極めて作用の弱い薬物と考えられる⁸⁾。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

LD₅₀値（バルプロ酸ナトリウムとして）³⁶⁾

動物	静脈内		腹腔内		経 口		皮 下	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ウサギ	—	—	—	—	1,650	1,468	—	—
マウス (dd 系)	766	801	838	876	1,197	1,197	1,000	958
ラット (Wistar 系)	946	981	1,045	1,236	1,494	1,822	1,029	1,179

(mg/kg)

(2)反復投与毒性試験³⁶⁾

Sprague-Dawley 系ラットを下記の投与群に分け、バルプロ酸ナトリウムを経口投与した。亜急性及び慢性毒性を一連の試験とし、90 日までを亜急性毒性試験、180 日までを慢性毒性試験とした。

検査時は、30 日、90 日、180 日目の各投与後及び試験期間中 50% 致死率に達した群は、その時点とした。

亜急性毒性試験の投与量

100、230、540、1,250mg/kg/day

慢性毒性試験の投与量

100、230、540mg/kg/day

1) 一般症状

540mg/kg 以上の投与群に、体重の増加抑制と試験開始後 1 カ月間、摂餌、摂水量の低下を認め、症状としては投与直後の失調歩行と、それに引続く鎮静状態を認めた。

1,250mg/kg 投与群においては、24 日までに雄 2/10、雌 5/10 の衰弱死を認めた。

230mg/kg 以下の投与群には全く異常を認めなかった。

2) 血液学的検査

1,250mg/kg 投与群の 24 日目の検査では、白血球の減少、リンパ球比の減少と好中球比の上昇及び血小板の減少を認めた。

540mg/kg 以下の投与群にも同様の傾向が軽度に認められたが、180 日目の検査ではほとんど異常を認めなかった。

3) 血液生化学的検査

1,250mg/kg 投与群の 24 日目の検査では、血清蛋白、血糖及び血清 Na^+ の低下を、また雌に尿素窒素及び残余窒素の上昇例をわずかに認めた。

4) 病理学的検査

1,250mg/kg 投与群の 24 日目及び 540mg/kg の 180 日目の検査で、睾丸萎縮、軟化が少数例に認められた。

5) 臓器重量

肝臓及び腎臓の重量上昇、胸腺及び睾丸の重量低下の傾向を軽度に認めた。

6) 組織学的検査

リンパ系組織及び細網内皮系組織に対する影響、即ち脾臓の濾胞萎縮、脾臓と胸腺の細網細胞の増生と腫大を認め、180 日目の検査では、さらに腎臓の軽度の浮腫、睾丸の精細胞形成不全等の所見を散見した。

(3)生殖発生毒性試験

ラット (Wistar 系) において、バルプロ酸ナトリウム 400mg/kg 以上、マウス (ICR-JCL) では 200mg/kg 以上の投与量で口蓋裂等の催奇形性を認める³⁶⁾。

アカゲザルにおいては、バルプロ酸ナトリウム高投与量 (400mg/kg) 群に流産が認められるが、催奇形性は認められなかった³⁷⁾。

(4)その他の特殊毒性

ラット (Wistar 系) に、バルプロ酸ナトリウム 600~1,200mg を連続 46 日間経口投与したが身体依存性は認められなかった³⁸⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : 3 年 (安定性試験結果に基づく)
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : 5 年 (安定性試験結果に基づく)
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : 5 年 (安定性試験結果に基づく)
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 : 3 年 (安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : 室温保存
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : 室温保存
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : 室温保存
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 : 気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

[バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 ・錠 200mg 「フジナガ」 ・シロップ 5% 「フジナガ」]

【取扱い上の注意】

1. 保存上の注意

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 、バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : 吸湿性が強いので、ピ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 (一包化調剤は避けること。)。また、保存に際して PTP シートを破損しないよう留意すること。

2. 安定性試験³⁹⁾

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : 最終包装製品を用いた長期保存試験 (室温、3 年間) の結果、規格の範囲内であり、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。
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 、バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : 最終包装製品を用いた長期保存試験 (室温、5 年間) の結果、規格の範囲内であり、通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

[バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」]

【取扱い上の注意】

1. 保存上の注意

本剤は吸湿があるので開封後の保存には注意すること。

2. 安定性試験³⁹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、3年間）の結果、規格の範囲内であり、バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」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。

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(8)」、「VIII.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

上記、「X.4.(1)薬局での取扱い上の留意点について」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」	100錠 (PTP)
バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」	100錠 (PTP) 1,000錠 (PTP)
バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」	100mL (瓶) 500mL (瓶)
バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」	100g (プラスチック製瓶) 500g (プラスチック製瓶)

7. 容器の材質

バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」、バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」

PTP：ポリ塩化ビニル複合、アルミニウム箔

バルプロ酸Naシロップ5%「フジナガ」

100mL瓶：ガラス（褐色）、ポリプロピレンキャップ、ポリエチレンパッキン

500mL瓶：ガラス（褐色）、ポリエチレン中栓付ポリプロピレンキャップ

バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」

ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：

デパケン、セレニカ等

同効薬：

〔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〕

フェノバルビタール、フェニトイイン、カルバマゼピン等

〔躁病および躁うつ病の躁状態の治療〕

炭酸リチウム、カルバマゼピン等

〔片頭痛発作の発症抑制〕

ロメリジン

X. 管理的事項に関する項目

9. 國際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : 2015年2月2日 (販売名変更による)

注: 旧販売名 エピレナート錠 100mg 承認年月日: 2010年7月15日

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : 2015年2月2日 (販売名変更による)

注: 旧販売名 エピレナート錠 承認年月日: 1979年5月31日

旧販売名 エピレナート錠 200mg 承認年月日: 2006年1月30日

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : 2015年2月2日 (販売名変更による)

注: 旧販売名 エピレナートシロップ 承認年月日: 1979年5月31日

旧販売名 エピレナートシロップ 5% 承認年月日: 2006年1月30日

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 : 2015年2月2日 (販売名変更による)

注: 旧販売名 エピレナート徐放顆粒 40% 承認年月日: 2001年2月6日

承認番号

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : 22700AMX00109

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : 22700AMX00108

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : 22700AMX00110

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 : 22700AMX00111

11. 薬価基準収載年月日

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 : 2015年6月19日

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」 : 2015年6月19日

バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」 : 2015年6月19日

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」 : 2015年6月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加承認年月日: 2002年9月20日

内容: 「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」を追加

効能・効果追加承認年月日: 2011年12月22日

内容: 「片頭痛発作の発症抑制」を追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」

該当しない

バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」・シロップ 5% 「フジナガ」

再評価結果公表年月日: 1989年12月20日

内容: 効能・効果の一部変更

バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」

該当しない

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」	1203011010103 (PTP 100錠)	1139004F1010	622709000
バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」	1006544010205 (PTP 100錠) 1006544010206 (PTP 1,000錠)	1139004F2190	620065401
バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」	1006636010302 (瓶 100mL) 1006636010202 (瓶 500mL)	1139004Q1127	620066301
バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」	1139075010103 (プラスチック製瓶 100g) 1139075010202 (プラスチック製瓶 500g)	1139004D1010	622708900

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方医薬品情報 2016 JPDI 2016 2016:533-535, じほう
- 2) 藤永製薬社内資料：溶出に関する資料
- 3) 藤永製薬社内資料：生物学的同等性に関する資料（バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」）
- 4) Bowden CL, et al. : JAMA 1994;271(12):918-924
- 5) Pope HG, et al. : Arch Gen Psychiat 1991;48(1):62-68
- 6) Emrich, HM, et al. : Arch Psychiat Nervenkr 1980;229(1):1-16
- 7) Cutrer FM, et al. : Br J Pharmacol 1995;116:3199-3204
- 8) 周藤勝一、西垣偉夫：応用薬理 1970;4(6):937-949
- 9) 君島健次郎ほか：米子医学雑誌 1969;20(4):317-325
- 10) Cao BJ and Peng NA : Eur J Pharmacol 1993;237(2-3):177-181
- 11) 藤永製薬社内資料：生物学的同等性に関する資料（バルプロ酸 Na 錠 200mg 「フジナガ」）
- 12) 藤永製薬社内資料：体内動態に関する資料（バルプロ酸 Na シロップ 5% 「フジナガ」）
- 13) 藤永製薬社内資料：生物学的同等性に関する資料（バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」）
- 14) Zaccara G, et al. : Clin Pharmacokinet 1988;15(6):367-389
- 15) Levy RH and Shen DD : Antiepileptic Drugs 4th ed 1995:605-619, Raven Press Ltd
- 16) Perucca E, et al. : Br J Clin Pharmacol 1984;17(6):665-669
- 17) 緒方宏泰編 増原慶壯、松本宜明：臨床薬物動態学—薬物治療の適正化のために— 2000:125-128, 丸善
- 18) Riva R, et al. : Clin Pharmacokinet 1996;31(6):470-493
- 19) Scheyer RD and Mattson RH : Antiepileptic Drugs 4th ed 1995:621-631, Raven Press Ltd
- 20) Gómez BMJ, et al. : J Clin Pharm Ther 1993;18(3):191-197
- 21) Vajda FJE, et al. : Neurology 1981;31:486-487
- 22) Ishizaki T, et al. : Pediatr Pharmacol 1981;1:291-303
- 23) 前田共秀ほか：九州薬学会会報 1986;(40):27-30
- 24) 武田明夫ほか：脳と発達 1976;8(5):401-408
- 25) Klotz U and Antonin KH : Clin Pharmacol Ther 1977;21(6):736-743
- 26) Swanson, BN, et al. : Epilepsia 1978;19:541-546
- 27) Gugler R, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1977;12(2):125-132
- 28) Monaco F, et al. : Epilepsia 1982;23:23-26
- 29) 龍原 徹、室 秀輝：病院薬学 1990;16(6):329-342
- 30) Löscher W and Nau H : Neuropharmacology 1985;24(5):427-435
- 31) 龍原 徹ほか：臨床薬理 1988;19(4):749-757
- 32) 久木野和暁、松本 勇：久留米医学会雑誌 1971;34(4):369-378
- 33) 星 順ほか：小児科臨床 1986;39(4):987-990
- 34) Meador KJ, et al. : Lancet Neurol 2013;12(3):244-252
- 35) Christensen J, et al. : JAMA 2013;309(16):1696-1703
- 36) 宮川 晃ほか：Clin Rep* 1971;5(1):41-65
- 37) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報 1975;1(2):157-164
- 38) 織間博光：応用薬理 1970;4(6):951-959

39) 藤永製薬社内資料：安定性に関する資料

(＊ 1975年より「基礎と臨床」に誌名変更)

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

The Merck Index 14th ed. 2006:p1704, Merck&Co., Inc.

医療用医薬品品質情報集 No.16 2004, 日本公定書協会

医療用医薬品品質情報集 No.19 2004, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

バルプロ酸製剤は、以下の国又は地域で販売されている。

アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、中国、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシア、香港、ハンガリー、インド、インドネシア、アイルランド、イスラエル、イタリア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、タイ、トルコ、アラブ首長国連邦、英国、ウクライナ、米国、ベネズエラ

(Martindale 39th ed. 2017)

主な外国での効能・効果、用法・用量は以下の通りである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release AbbVie Inc. 2020年5 月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Mania</p> <p>Depakote (divalproex sodium) is a valproate and is indicated for the treatment of the manic episodes associated with bipolar disorder. A manic episode is a distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive, or irritable mood. Typical symptoms of mania include pressure of speech, motor hyperactivity, reduced need for sleep, flight of ideas, grandiosity, poor judgment, aggressiveness, and possible hostility.</p> <p>The efficacy of Depakote was established in 3-week trials with patients meeting DSM-III-R criteria for bipolar disorder who were hospitalized for acute mania [<i>see Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of Depakote for long-term use in mania, i.e., more than 3 weeks, has not been demonstrated in controlled clinical trials. Therefore, healthcare providers who elect to use Depakote for extended periods should continually reevaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.</p> <p>1.2 Epilepsy</p> <p>Depakote is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of patients with complex partial seizures that occur either in isolation or in association with other types of seizures. Depakote is also indicated for use as sole and adjunctive therapy in the treatment of simple and complex absence seizures, and adjunctively in patients with multiple seizure types that include absence seizures.</p> <p>Simple absence is defined as very brief clouding of the sensorium or loss of consciousness accompanied by certain generalized epileptic discharges without other detectable clinical signs.</p> <p>Complex absence is the term used when other signs are also present.</p> <p>1.3 Migraine</p> <p>Depakote is indicated for prophylaxis of migraine headaches. There is no evidence that Depakote is useful in the acute treatment of migraine</p>

	<p>headaches.</p> <p>1.4 Important Limitations</p> <p>Because of the risk to the fetus of decreased IQ, neurodevelopmental disorders, neural tube defects, and other major congenital malformations, which may occur very early in pregnancy, valproate should not be used to treat women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable [see <i>Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4), Use in Specific Populations (8.1), and Patient Counseling Information (17)</i>].</p> <p>For prophylaxis of migraine headaches, Depakote is contraindicated in women who are pregnant and in women of childbearing potential who are not using effective contraception [see <i>Contraindications (4)</i>].</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Depakote tablets are intended for oral administration. Depakote tablets should be swallowed whole and should not be crushed or chewed.</p> <p>Patients should be informed to take Depakote every day as prescribed. If a dose is missed it should be taken as soon as possible, unless it is almost time for the next dose. If a dose is skipped, the patient should not double the next dose.</p> <p>2.1 Mania</p> <p>Depakote tablets are administered orally. The recommended initial dose is 750 mg daily in divided doses. The dose should be increased as rapidly as possible to achieve the lowest therapeutic dose which produces the desired clinical effect or the desired range of plasma concentrations. In placebocontrolled clinical trials of acute mania, patients were dosed to a clinical response with a trough plasma concentration between 50 and 125 mcg/mL. Maximum concentrations were generally achieved within 14 days. The maximum recommended dosage is 60 mg/kg/day.</p> <p>There is no body of evidence available from controlled trials to guide a clinician in the longer term management of a patient who improves during Depakote treatment of an acute manic episode. While it is generally agreed that pharmacological treatment beyond an acute response in mania is desirable, both for maintenance of the initial response and for prevention of new manic episodes, there are no data to support the benefits of Depakote in such longer-term treatment. Although there are no efficacy data that specifically address longer-term antimanic treatment with Depakote, the safety of Depakote in long-term use is supported by data from record reviews involving approximately 360 patients treated with Depakote for greater than 3 months.</p> <p>2.2 Epilepsy</p> <p>Depakote tablets are administered orally. Depakote is indicated as</p>
--	---

monotherapy and adjunctive therapy in complex partial seizures in adults and pediatric patients down to the age of 10 years, and in simple and complex absence seizures. As the Depakote dosage is titrated upward, concentrations of clonazepam, diazepam, ethosuximide, lamotrigine, tolbutamide, phenobarbital, carbamazepine, and/or phenytoin may be affected [*see Drug Interactions (7.2)*].

Complex Partial Seizures

For adults and children 10 years of age or older.

Monotherapy (Initial Therapy)

Depakote has not been systematically studied as initial therapy. Patients should initiate therapy at 10 to 15 mg/kg/day. The dosage should be increased by 5 to 10 mg/kg/week to achieve optimal clinical response. Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 60 mg/kg/day. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels should be measured to determine whether or not they are in the usually accepted therapeutic range (50 to 100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made.

The probability of thrombocytopenia increases significantly at total trough valproate plasma concentrations above 110 mcg/mL in females and 135 mcg/mL in males. The benefit of improved seizure control with higher doses should be weighed against the possibility of a greater incidence of adverse reactions.

Conversion to Monotherapy

Patients should initiate therapy at 10 to 15 mg/kg/day. The dosage should be increased by 5 to 10 mg/kg/week to achieve optimal clinical response.

Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 60 mg/kg/day. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels should be measured to determine whether or not they are in the usually accepted therapeutic range (50- 100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made.

Concomitant antiepilepsy drug (AED) dosage can ordinarily be reduced by approximately 25% every 2 weeks. This reduction may be started at initiation of Depakote therapy, or delayed by 1 to 2 weeks if there is a concern that seizures are likely to occur with a reduction. The speed and duration of withdrawal of the concomitant AED can be highly variable, and patients should be monitored closely during this period for increased seizure frequency.

Adjunctive Therapy

Depakote may be added to the patient's regimen at a dosage of 10 to 15 mg/kg/day. The dosage may be increased by 5 to 10 mg/kg/week to achieve optimal clinical response. Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 60 mg/kg/day. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels should be measured to determine whether or not they are in the usually accepted therapeutic range (50 to 100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made. If the total daily dose exceeds 250 mg, it should be

	<p>given in divided doses.</p> <p>In a study of adjunctive therapy for complex partial seizures in which patients were receiving either carbamazepine or phenytoin in addition to valproate, no adjustment of carbamazepine or phenytoin dosage was needed [<i>see Clinical Studies (14.2)</i>]. However, since valproate may interact with these or other concurrently administered AEDs as well as other drugs, periodic plasma concentration determinations of concomitant AEDs are recommended during the early course of therapy [<i>see Drug Interactions (7)</i>].</p> <p>Simple and Complex Absence Seizures</p> <p>The recommended initial dose is 15 mg/kg/day, increasing at one week intervals by 5 to 10 mg/kg/day until seizures are controlled or side effects preclude further increases. The maximum recommended dosage is 60 mg/kg/day. If the total daily dose exceeds 250 mg, it should be given in divided doses.</p> <p>A good correlation has not been established between daily dose, serum concentrations, and therapeutic effect. However, therapeutic valproate serum concentrations for most patients with absence seizures is considered to range from 50 to 100 mcg/mL. Some patients may be controlled with lower or higher serum concentrations [<i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>As the Depakote dosage is titrated upward, blood concentrations of phenobarbital and/or phenytoin may be affected [<i>see Drug Interactions (7.2)</i>].</p> <p>Antiepilepsy drugs should not be abruptly discontinued in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life.</p> <p>In epileptic patients previously receiving Depakene (valproic acid) therapy, Depakote tablets should be initiated at the same daily dose and dosing schedule. After the patient is stabilized on Depakote tablets, a dosing schedule of two or three times a day may be elected in selected patients.</p> <p>2.3 Migraine</p> <p>Depakote is indicated for prophylaxis of migraine headaches in adults. Depakote tablets are administered orally. The recommended starting dose is 250 mg twice daily. Some patients may benefit from doses up to 1,000 mg/day. In the clinical trials, there was no evidence that higher doses led to greater efficacy.</p> <p>2.4 General Dosing Advice</p> <p><u>Dosing in Elderly Patients</u></p> <p>Due to a decrease in unbound clearance of valproate and possibly a greater sensitivity to somnolence in the elderly, the starting dose should be reduced in these patients. Dosage should be increased more slowly and with regular monitoring for fluid and nutritional intake, dehydration, somnolence, and other adverse reactions. Dose reductions or discontinuation of valproate should be considered in patients with decreased food or fluid intake and in patients with excessive somnolence. The ultimate therapeutic dose should be</p>
--	--

	<p>achieved on the basis of both tolerability and clinical response [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.14), <i>Use in Specific Populations</i> (8.5), and <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].</p> <p><u>Dose-Related Adverse Reactions</u></p> <p>The frequency of adverse effects (particularly elevated liver enzymes and thrombocytopenia) may be dose-related. The probability of thrombocytopenia appears to increase significantly at total valproate concentrations of ≥ 110 mcg/mL (females) or ≥ 135 mcg/mL (males) [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.8)]. The benefit of improved therapeutic effect with higher doses should be weighed against the possibility of a greater incidence of adverse reactions.</p> <p><u>G.I. Irritation</u></p> <p>Patients who experience G.I. irritation may benefit from administration of the drug with food or by slowly building up the dose from an initial low level.</p> <p>2.5 Dosing in Patients Taking Rufinamide</p> <p>Patients stabilized on rufinamide before being prescribed valproate should begin valproate therapy at a low dose, and titrate to a clinically effective dose [see <i>Drug Interactions</i> (7.2)].</p>
英国のSPC (Epilim 100mg Crushable Tablets, SANOFI 2020年3 月)	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>In the treatment of generalized, partial or other epilepsy.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Epilim 100 mg Crushable Tablets are for oral administration.</p> <p>Daily dosage requirements vary according to age and body weight. Epilim tablets may be given twice daily. Uncoated tablets may be crushed if necessary.</p> <p>In patients where adequate control has been achieved Epilim Chrono formulations are interchangeable with other Epilim conventional or prolonged release formulations on an equivalent daily dosage basis.</p> <p><u>Dosage</u></p> <p>Usual requirements are as follows:</p> <p><u>Adults</u></p> <p>Dosage should start at 600 mg daily increasing by 200 mg at three-day intervals until control is achieved. This is generally within the dosage range 1000 – 2000 mg per day, i.e. 20 – 30 mg/kg/day body weight. Where adequate control is not achieved within this range the dose may be further increased to 2500 mg per day.</p> <p><u>Children over 20 kg</u></p> <p>Initial dosage should be 400 mg/day (irrespective of weight) with spaced increases until control is achieved; this is usually within the range 20 – 30 mg/kg body weight per day. Where adequate control is not achieved within this range the dose may be increased to 35 mg/kg body weight per day.</p> <p><u>Children under 20 kg</u></p> <p>20 mg/kg of body weight per day; in severe cases this may be increased but only in patients in whom plasma valproic acid levels can be monitored. Above</p>

	<p>40 mg/kg/day, clinical chemistry and haematological parameters should be monitored.</p> <p><u>Use in the elderly</u></p> <p>Although the pharmacokinetics of Epilim are modified in the elderly, they have limited clinical significance and dosage should be determined by seizure control. The volume of distribution is increased in the elderly and because of decreased binding to serum albumin, the proportion of free drug is increased. This will affect the clinical interpretation of plasma valproic acid levels.</p> <p><u>In patients with renal insufficiency</u></p> <p>It may be necessary to decrease the dosage. Dosage should be adjusted according to clinical monitoring since monitoring of plasma concentrations may be misleading (see section 5.2.)</p> <p><u>In patients with hepatic insufficiency</u></p> <p>Salicylates should not be used concomitantly with Epilim since they employ the same metabolic pathway (see sections 4.4 and 4.8). Liver dysfunction, including hepatic failure resulting in fatalities, has occurred in patients whose treatment included valproic acid (see sections 4.3 and 4.4). Salicylates should not be used in children under 16 years (see aspirin/salicylate product information on Reye's syndrome). In addition, in conjunction with Epilim, concomitant use in children under 3 years can increase the risk of liver toxicity (see section 4.4.1).</p> <p><u>Female children and women of childbearing potential</u></p> <p>Valproate must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy. Valproate should not be used in female children and women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not tolerated (see sections 4.3, 4.4 and 4.6). Valproate is prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Programme (see sections 4.3 and 4.4). The benefits and risks should be carefully reconsidered at regular treatment reviews (see section 4.4). Valproate should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses (see section 4.6).</p> <p><u>Combined Therapy</u></p> <p>When starting Epilim in patients already on other anti-convulsants, these should be tapered slowly. Initiation of Epilim therapy should then be gradual, with target dose being reached after about 2 weeks. In certain cases, it may be necessary to raise the dose by 5 – 10 mg/kg/day when used in combination with anti-convulsants which induce liver enzyme activity, e.g. phenytoin, phenobarbital and carbamazepine. Once known enzyme inducers have been withdrawn it may be possible to maintain seizure control on a reduced dose of Epilim. When barbiturates are being administered concomitantly and particularly if sedation is observed (particularly in children) the dosage of barbiturate should be reduced.</p> <p>NB: In children requiring doses higher than 40 mg/kg/day clinical chemistry and haematological parameters should be monitored.</p>
--	---

	<p>Optimum dosage is mainly determined by seizure control and routine measurement of plasma levels is unnecessary. However, a method for measurement of plasma levels is available and may be helpful where there is poor control or side effects are suspected (see section 5.2).</p>
--	--

本邦における本剤の効能・効果、用法・用量は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

[バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 ・ 錠 200mg 「フジナガ」 ・ シロップ 5% 「フジナガ」]

- 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

＜効能又は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。

[バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」]

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。

＜効能又は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。

【用法及び用量】

[バルプロ酸 Na 錠 100mg 「フジナガ」 ・ 錠 200mg 「フジナガ」 ・ シロップ 5% 「フジナガ」]

- 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

[錠 100mg、錠 200mg]

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%]

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、錠 200mg]

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%]

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。

[バルプロ酸 Na 徐放顆粒 40% 「フジナガ」]

○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

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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D [VALPRO, Sodium valproate, Alphapharm Pty Limited, 2018 年 10 月]	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release AbbVie Inc. 2020 年 5 月)	<p>WARNING: LIFE THREATENING ADVERSE REACTIONS</p> <p>Fetal Risk</p> <p>Valproate can cause major congenital malformations, particularly neural tube defects (e.g., spina bifida). In addition, valproate can cause decreased IQ scores and neurodevelopmental disorders following <i>in utero</i> exposure.</p> <p>Valproate is therefore contraindicated for prophylaxis of migraine headaches in pregnant women and in women of childbearing potential who are not using effective contraception [<i>see Contraindications (4)</i>]. Valproate should not be used to treat women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable.</p> <p>Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. In such situations, effective contraception should be used [<i>see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4)</i>].</p> <p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> For use in prophylaxis of migraine headaches: Depakote is contraindicated in women who are pregnant and in women of childbearing potential who are not using effective contraception [<i>see Warnings and</i>

Precautions (5.2, 5.3, 5.4) and Use in Specific Populations (8.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.2 Structural Birth Defects

Valproate can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Pregnancy registry data show that maternal valproate use can cause neural tube defects and other structural abnormalities (e.g., craniofacial defects, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). The rate of congenital malformations among babies born to mothers using valproate is about four times higher than the rate among babies born to epileptic mothers using other anti-seizure monotherapies. Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

5.3 Decreased IQ Following *in utero* Exposure

Valproate can cause decreased IQ scores following *in utero* exposure. Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate *in utero* have lower cognitive test scores than children exposed *in utero* to either another antiepileptic drug or to no antiepileptic drugs. The largest of these studies is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94–101]) than children with prenatal exposure to the other antiepileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105–110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102–108]), and phenytoin (108 [95% C.I. 104–112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to antiepileptic drugs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed.

Although all of the available studies have methodological limitations, the weight of the evidence supports the conclusion that valproate exposure *in utero* can cause decreased IQ in children.

In animal studies, offspring with prenatal exposure to valproate had malformations similar to those seen in humans and demonstrated neurobehavioral deficits [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

5.4 Use in Women of Childbearing Potential

Because of the risk to the fetus of decreased IQ, neurodevelopmental disorders, and major congenital malformations (including neural tube defects), which may occur very early in pregnancy, valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. This is especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death such as prophylaxis of migraine headaches [*see Contraindications (4)*]. Women should use effective contraception while using valproate.

Women of childbearing potential should be counseled regularly regarding

the relative risks and benefits of valproate use during pregnancy. This is especially important for women planning a pregnancy and for girls at the onset of puberty; alternative therapeutic options should be considered for these patients [*see Boxed Warning and Use in Specific Populations (8.1)*].

To prevent major seizures, valproate should not be discontinued abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life.

Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended for patients using valproate.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

For use in prophylaxis of migraine headaches, valproate is contraindicated in women who are pregnant and in women of childbearing potential who are not using effective contraception [*see Contraindications (4)*].

For use in epilepsy or bipolar disorder, valproate should not be used to treat women who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2, 5.3)*]. Women with epilepsy who become pregnant while taking valproate should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life.

Maternal valproate use during pregnancy for any indication increases the risk of congenital malformations, particularly neural tube defects including spina bifida, but also malformations involving other body systems (e.g., craniofacial defects including oral clefts, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). This risk is dose-dependent; however, a threshold dose below which no risk exists cannot be established. *In utero* exposure to valproate may also result in hearing impairment or hearing loss. Valproate polytherapy with other AEDs has been associated with an increased frequency of congenital malformations compared with AED monotherapy. The risk of major structural abnormalities is greatest during the first trimester; however, other serious developmental effects can occur with valproate use throughout pregnancy. The rate of congenital malformations among babies born to epileptic mothers who used valproate during pregnancy has been shown to be about four times higher than the rate among babies born to epileptic mothers who used other anti-seizure monotherapies [*see Warnings and Precautions (5.2) and Data (Human)*].

Epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate *in utero* have lower IQ scores and a higher risk of neurodevelopmental disorders compared to children exposed to either another AED *in utero* or

to no AEDs *in utero* [see *Warnings and Precautions (5.3) and Data (Human)*].

An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy increases the risk of autism spectrum disorders [see *Data (Human)*].

In animal studies, valproate administration during pregnancy resulted in fetal structural malformations similar to those seen in humans and neurobehavioral deficits in the offspring at clinically relevant doses [see *Data (Animal)*].

There have been reports of hypoglycemia in neonates and fatal cases of hepatic failure in infants following maternal use of valproate during pregnancy.

Pregnant women taking valproate may develop hepatic failure or clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.8)*].

Available prenatal diagnostic testing to detect neural tube and other defects should be offered to pregnant women using valproate.

Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended for patients using valproate [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.4)*].

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

To prevent major seizures, women with epilepsy should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life. Even minor seizures may pose some hazard to the developing embryo or fetus [see *Warnings and Precautions (5.4)*]. However, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy in individual cases if the seizure disorder severity and frequency do not pose a serious threat to the patient.

Maternal adverse reactions

Pregnant women taking valproate may develop clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death [see *Warnings and Precautions (5.8)*]. If valproate

is used in pregnancy, the clotting parameters should be monitored carefully in the mother. If abnormal in the mother, then these parameters should also be monitored in the neonate.

Patients taking valproate may develop hepatic failure [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]. Fatal cases of hepatic failure in infants exposed to valproate *in utero* have also been reported following maternal use of valproate during pregnancy.

Hypoglycemia has been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.

Data

Human

Neural tube defects and other structural abnormalities

There is an extensive body of evidence demonstrating that exposure to valproate *in utero* increases the risk of neural tube defects and other structural abnormalities. Based on published data from the CDC's National Birth Defects Prevention Network, the risk of spina bifida in the general population is about 0.06 to 0.07% (6 to 7 in 10,000 births) compared to the risk following *in utero* valproate exposure estimated to be approximately 1 to 2% (100 to 200 in 10,000 births).

The NAAED Pregnancy Registry has reported a major malformation rate of 9-11% in the offspring of women exposed to an average of 1,000 mg/day of valproate monotherapy during pregnancy. These data show an up to a five-fold increased risk for any major malformation following valproate exposure *in utero* compared to the risk following exposure *in utero* to other AEDs taken as monotherapy. The major congenital malformations included cases of neural tube defects, cardiovascular malformations, craniofacial defects (e.g., oral clefts, craniosynostosis), hypospadias, limb malformations (e.g., clubfoot, polydactyly), and other malformations of varying severity involving other body systems [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Effect on IQ and neurodevelopmental effects

Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate *in utero* have lower IQ scores than children exposed to either another AED *in utero* or to no AEDs *in utero*. The largest of these studies is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94-101]) than children with prenatal exposure to the other anti-epileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105-110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102-108]) and phenytoin (108 [95% C.I. 104-112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to AEDs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Although the available studies have methodological limitations, the weight of the evidence supports a causal association between valproate exposure *in utero* and subsequent adverse effects on neurodevelopment,

including increases in autism spectrum disorders and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy increases the risk of autism spectrum disorders. In this study, children born to mothers who had used valproate products during pregnancy had 2.9 times the risk (95% confidence interval [CI]: 1.7-4.9) of developing autism spectrum disorders compared to children born to mothers not exposed to valproate products during pregnancy. The absolute risks for autism spectrum disorders were 4.4% (95% CI: 2.6%-7.5%) in valproate-exposed children and 1.5% (95% CI: 1.5%-1.6%) in children not exposed to valproate products. Another observational study found that children who were exposed to valproate *in utero* had an increased risk of ADHD (adjusted HR 1.48; 95% CI, 1.09-2.00) compared with the unexposed children. Because these studies were observational in nature, conclusions regarding a causal association between *in utero* valproate exposure and an increased risk of autism spectrum disorder and ADHD cannot be considered definitive.

Other

There are published case reports of fatal hepatic failure in offspring of women who used valproate during pregnancy.

Animal

In developmental toxicity studies conducted in mice, rats, rabbits, and monkeys, increased rates of fetal structural abnormalities, intrauterine growth retardation, and embryo-fetal death occurred following administration of valproate to pregnant animals during organogenesis at clinically relevant doses (calculated on a body surface area [mg/m²] basis). Valproate induced malformations of multiple organ systems, including skeletal, cardiac, and urogenital defects. In mice, in addition to other malformations, fetal neural tube defects have been reported following valproate administration during critical periods of organogenesis, and the teratogenic response correlated with peak maternal drug levels. Behavioral abnormalities (including cognitive, locomotor, and social interaction deficits) and brain histopathological changes have also been reported in mice and rat offspring exposed prenatally to clinically relevant doses of valproate.

8.2 Lactation

Risk Summary

Valproate is excreted in human milk. Data in the published literature describe the presence of valproate in human milk (range: 0.4 mcg/mL to 3.9 mcg/mL), corresponding to 1% to 10% of maternal serum levels. Valproate serum concentrations collected from breastfed infants aged 3 days postnatal to 12 weeks following delivery ranged from 0.7 mcg/mL to 4 mcg/mL, which were 1% to 6% of maternal serum valproate levels. A published study in children up to six years of age did not report adverse developmental or cognitive effects following exposure to valproate via breast milk [*see Data (Human)*].

There are no data to assess the effects of Depakote on milk production or excretion.

	<p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Depakote and any potential adverse effects on the breastfed infant from Depakote or from the underlying maternal condition.</p> <p>Monitor the breastfed infant for signs of liver damage including jaundice and unusual bruising or bleeding. There have been reports of hepatic failure and clotting abnormalities in offspring of women who used valproate during pregnancy [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human</i></p> <p>In a published study, breast milk and maternal blood samples were obtained from 11 epilepsy patients taking valproate at doses ranging from 300 mg/day to 2,400 mg/day on postnatal days 3 to 6. In 4 patients who were taking valproate only, breast milk contained an average valproate concentration of 1.8 mcg/mL (range: 1.1 mcg/mL to 2.2 mcg/mL), which corresponded to 4.8% of the maternal plasma concentration (range: 2.7% to 7.4%). Across all patients (7 of whom were taking other AEDs concomitantly), similar results were obtained for breast milk concentration (1.8 mcg/mL, range: 0.4 mcg/mL to 3.9 mcg/mL) and maternal plasma ratio (5.1%, range: 1.3% to 9.6%).</p> <p>A published study of 6 breastfeeding mother-infant pairs measured serum valproate levels during maternal treatment for bipolar disorder (750 mg/day or 1,000 mg/day). None of the mothers received valproate during pregnancy, and infants were aged from 4 weeks to 19 weeks at the time of evaluation. Infant serum levels ranged from 0.7 mcg/mL to 1.5 mcg/mL. With maternal serum valproate levels near or within the therapeutic range, infant exposure was 0.9% to 2.3% of maternal levels. Similarly, in 2 published case reports with maternal doses of 500 mg/day or 750 mg/day during breastfeeding of infants aged 3 months and 1 month, infant exposure was 1.5% and 6% that of the mother, respectively.</p> <p>A prospective observational multicenter study evaluated the long-term neurodevelopmental effects of AED use on children. Pregnant women receiving monotherapy for epilepsy were enrolled with assessments of their children at ages 3 years and 6 years. Mothers continued AED therapy during the breastfeeding period. Adjusted IQs measured at 3 years for breastfed and non-breastfed children were 93 (n=11) and 90 (n=24), respectively. At 6 years, the scores for breastfed and non-breastfed children were 106 (n=11) and 94 (n=25), respectively (p=0.04). For other cognitive domains evaluated at 6 years, no adverse cognitive effects of continued exposure to an AED (including valproate) via breast milk were observed.</p>
--	---

出典	記載内容
英国の SPC (Epilim 100mg Crushable Tablets, SANOFI 2020 年 3 月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>4.4.1 Special warnings</p> <p><i>Female children, women of childbearing potential and pregnant women: Pregnancy Prevention Programme</i></p>

Valproate has a high teratogenic potential and children exposed *in utero* to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see section 4.6).

Epilim is contraindicated in the following situations:

- In pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.6).
- In women of childbearing potential unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.6).

Conditions of Pregnancy Prevention Programme:

The prescriber must ensure that:

- Individual circumstances should be evaluated in each case. Involving the patient in the discussion to guarantee her engagement, discuss therapeutic options and ensure her understanding of the risks and the measures needed to minimise the risks.
- The potential for pregnancy is assessed for all female patients.
- The patient has understood and acknowledged the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate *in utero*.
- The patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed.
- The patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (for further details please refer to subsection contraception of this boxed warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate.
- The patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy.
- The patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception and before contraception is discontinued.
- The patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy.
- The patient has received the Patient Guide.
- The patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form).

These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.

Female children

The prescriber must ensure that:

- The parents/caregivers of female children understand the need to

	<p>contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche.</p> <ul style="list-style-type: none"> · The parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate <i>in utero</i>. <p>In patients who have experienced menarche, the prescribing specialist must annually reassess the need for valproate therapy and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of the pregnancy prevention programme should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch female children to alternative treatment before they reach adulthood.</p> <p><u>Pregnancy test</u></p> <p>Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a healthcare provider, to rule out unintended use in pregnancy.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user independent form such as an intrauterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case when choosing the contraception method, involving the patient in the discussion to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea, she must follow all the advice on effective contraception.</p> <p><u>Oestrogen-containing products</u></p> <p>Concomitant use with oestrogen-containing products, including oestrogen-containing hormonal contraceptives, may potentially result in decreased valproate efficacy (see section 4.5). Prescribers should monitor clinical response (seizure control) when initiating or discontinuing oestrogen-containing products.</p> <p>On the opposite, valproate does not reduce efficacy of hormonal contraceptives.</p> <p><u>Annual treatment reviews by a specialist</u></p> <p>The specialist should review at least annually whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the Annual Risk Acknowledgement Form at initiation and during each annual review and ensure that the patient has understood its content.</p> <p><u>Pregnancy planning</u></p>
--	---

If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued (see section 4.6). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the risks of valproate for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.

In case of pregnancy

If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative treatment options. The patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see section 4.6).

Pharmacists must ensure that:

- The Patient Card is provided with every valproate dispensation and that patients understand its content.
- Patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy.

Educational materials

In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorisation Holder has provided educational materials to reinforce the warnings, provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and provide details of the Pregnancy Prevention Programme. A Patient Guide and Patient Card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.

An Annual Risk Acknowledgement Form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist.

Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a specialist experienced in the management of epilepsy.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

- Valproate is contraindicated as treatment for epilepsy during pregnancy unless there is no suitable alternative to treat epilepsy.
- Valproate is contraindicated for use in women of childbearing potential unless the conditions of the Pregnancy Prevention Programme are fulfilled (see sections 4.3 and 4.4).

Teratogenicity and developmental effects

Pregnancy exposure risk related to valproate

Both valproate monotherapy and valproate polytherapy including other anti-epileptics are frequently associated with abnormal pregnancy outcomes. Available data suggest that anti-epileptic polytherapy

including valproate may be associated with a greater risk of congenital malformations than valproate monotherapy.

Valproate was shown to cross the placental barrier both in animal species and in humans (see section 5.2).

In animals: teratogenic effects have been demonstrated in mice, rats and rabbits (see section 5.3).

Congenital malformations

Data derived from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown that 10.73% of children of epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy suffer from congenital malformations (95% CI:8.16 – 13.29). This is a greater risk of major malformations than for the general population, for whom the risk is about 2 –3%. The risk is dose dependent but a threshold dose below which no risk exists cannot be established.

Available data show an increased incidence of minor and major malformations. The most common types of malformations include neural tube defects, facial dysmorphism, cleft lip and palate, craniostenosis, cardiac, renal and urogenital defects, limb defects (including bilateral aplasia of the radius), and multiple anomalies involving various body systems.

In utero exposure to valproate may also result in hearing impairment or deafness due to ear and/or nose malformations (secondary effect) and/or to direct toxicity on the hearing function. Cases describe both unilateral and bilateral deafness or hearing impairment. Outcomes were not reported for all cases. When outcomes were reported, the majority of the cases did not recover.

Developmental disorders

Data have shown that exposure to valproate *in utero* can have adverse effects on mental and physical development of the exposed children. The risk seems to be dose-dependent but a threshold dose below which no risk exists, cannot be established based on available data. The exact gestational period of risk for these effects is uncertain and the possibility of a risk throughout the entire pregnancy cannot be excluded.

Studies in preschool children exposed *in utero* to valproate show that up to 30 – 40% experience delays in their early development such as talking and walking later, lower intellectual abilities, poor language skills (speaking and understanding) and memory problems.

Intelligence quotient (IQ) measured in school aged children (age 6) with a history of valproate exposure *in utero* was on average 7 – 10 points lower than those children exposed to other anti-epileptics. Although the role of confounding factors cannot be excluded, there is evidence in children exposed to valproate that the risk of intellectual impairment may be independent from maternal IQ.

There are limited data on the long-term outcomes.

Available data from a population-based study show that children exposed to valproate *in utero* are at increased risk of autistic spectrum disorder

	<p>(approximately 3-fold) and childhood autism (approximately 5-fold) compared to the unexposed population in the study.</p> <p>Available data from another population-based study show that children exposed to valproate <i>in utero</i> are at increased risk of developing attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (approximately 1.5-fold) compared to the unexposed population in the study.</p> <p><i>Female children and woman of childbearing potential (see above and section 4.4).</i></p> <p><i>Oestrogen-containing products</i></p> <p>Oestrogen-containing products, including oestrogen-containing hormonal contraceptives, may increase the clearance of valproate, which would result in decreased serum concentration of valproate and potentially decreased valproate efficacy (see section 4.4 and 4.5)</p> <p><i>If a woman plans a pregnancy</i></p> <p>If a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception and before contraception is discontinued (see section 4.4). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the risks of valproate for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.</p> <p><i>Pregnant women</i></p> <p>Valproate as treatment for epilepsy is contraindicated in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.3 and 4.4). If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to consider alternative treatment options.</p> <p>During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia may carry a particular risk of death for the mother and the unborn child. If in exceptional circumstances, despite the known risks of valproate in pregnancy and after careful consideration of alternative treatment, a pregnant woman must receive valproate for epilepsy, it is recommended to:</p> <ul style="list-style-type: none">• Use the lowest effective dose and divide the daily dose valproate into several small doses to be taken throughout the day.• The use of a prolonged release formulation may be preferable to other treatment formulations in order to avoid high peak plasma concentrations (see section 4.2). <p>All patients with valproate-exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist experienced in prenatal medicine for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy. Specialised prenatal monitoring should take place to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Folate supplementation before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects which may occur in all pregnancies. However, the available evidence does not suggest it</p>
--	--

prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure.

Risk in the neonate

- Cases of haemorrhagic syndrome have been reported very rarely in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to a decrease in other coagulation factors. Afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.
- Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of their pregnancy.
- Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.
- Withdrawal syndrome (such as, in particular, agitation, irritability, hyper-excitability, jitteriness, hyperkinesia, tonicity disorders, tremor, convulsions and feeding disorders) may occur in neonates whose mothers have taken valproate during the last trimester of their pregnancy.

Breast-feeding

Valproate is excreted in human milk with a concentration ranging from 1 - 10% of maternal serum levels. Haematological disorders have been shown in breastfed newborns/infants of treated women (see section 4.8).

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Epilim therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Amenorrhoea, polycystic ovaries and increased testosterone levels have been reported in women using valproate (see section 4.8). Valproate administration may also impair fertility in men (see section 4.8). Case reports indicate that fertility dysfunctions are reversible after treatment discontinuation.

本邦における使用上の注意「禁忌」、「原則禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

〔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）

【使用上の注意】「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、けいれん、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³⁴⁾。

(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)〕³⁵⁾。

(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。〕。

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (DEPAKOTE® divalproex sodium tablet, delayed release AbbVie Inc. 2020 年 3 月)	<p>WARNING: LIFE THREATENING ADVERSE REACTIONS</p> <p>Hepatotoxicity</p> <p>Children under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those on multiple anticonvulsants, those with congenital metabolic disorders, those with severe seizure disorders accompanied by mental retardation, and those with organic brain disease. When Depakote is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of therapy should be weighed against the risks. The incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups.</p> <p><i>Patients with Mitochondrial Disease:</i> There is an increased risk of valproate-induced acute liver failure and resultant deaths in patients with hereditary neurometabolic syndromes caused by DNA mutations of the</p>

mitochondrial DNA Polymerase γ (POLG) gene (e.g. Alpers-Huttenlocher Syndrome). Depakote is contraindicated in patients known to have mitochondrial disorders caused by POLG mutations and children under two years of age who are clinically suspected of having a mitochondrial disorder [*see Contraindications (4)*]. In patients over two years of age who are clinically suspected of having a hereditary mitochondrial disease, Depakote should only be used after other anticonvulsants have failed. This older group of patients should be closely monitored during treatment with Depakote for the development of acute liver injury with regular clinical assessments and serum liver testing. POLG mutation screening should be performed in accordance with current clinical practice [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Pancreatitis

Cases of life-threatening pancreatitis have been reported in both children and adults receiving valproate. Some of the cases have been described as hemorrhagic with a rapid progression from initial symptoms to death. Cases have been reported shortly after initial use as well as after several years of use. Patients and guardians should be warned that abdominal pain, nausea, vomiting, and/or anorexia can be symptoms of pancreatitis that require prompt medical evaluation. If pancreatitis is diagnosed, valproate should ordinarily be discontinued. Alternative treatment for the underlying medical condition should be initiated as clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

4 CONTRAINDICATIONS

- Depakote is contraindicated in patients known to have mitochondrial disorders caused by mutations in mitochondrial DNA polymerase γ (POLG; e.g., Alpers-Huttenlocher Syndrome) and children under two years of age who are suspected of having a POLG-related disorder [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

General Information on Hepatotoxicity

Caution should be observed when administering valproate products to patients with a prior history of hepatic disease. Patients on multiple anticonvulsants, children, those with congenital metabolic disorders, those with severe seizure disorders accompanied by mental retardation, and those with organic brain disease may be at particular risk. See below, "Patients with Known or Suspected Mitochondrial Disease."

Experience has indicated that children under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those with the aforementioned conditions. When Depakote is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of therapy should be weighed against the risks. In progressively older patient groups experience in epilepsy has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably.

Patients with Known or Suspected Mitochondrial Disease

Depakote is contraindicated in patients known to have mitochondrial disorders caused by POLG mutations and children under two years of age

who are clinically suspected of having a mitochondrial disorder *[see Contraindications (4)].* Valproate-induced acute liver failure and liver-related deaths have been reported in patients with hereditary neurometabolic syndromes caused by mutations in the gene for mitochondrial DNA polymerase γ (POLG) (e.g., Alpers-Huttenlocher Syndrome) at a higher rate than those without these syndromes. Most of the reported cases of liver failure in patients with these syndromes have been identified in children and adolescents.

In patients over two years of age who are clinically suspected of having a hereditary mitochondrial disease, Depakote should only be used after other anticonvulsants have failed. This older group of patients should be closely monitored during treatment with Depakote for the development of acute liver injury with regular clinical assessments and serum liver test monitoring.

The drug should be discontinued immediately in the presence of significant hepatic dysfunction, suspected or apparent. In some cases, hepatic dysfunction has progressed in spite of discontinuation of drug *[see Boxed Warning and Contraindications (4)].*

5.5 Pancreatitis

Cases of life-threatening pancreatitis have been reported in both children and adults receiving valproate. Some of the cases have been described as hemorrhagic with rapid progression from initial symptoms to death. Some cases have occurred shortly after initial use as well as after several years of use. The rate based upon the reported cases exceeds that expected in the general population and there have been cases in which pancreatitis recurred after rechallenge with valproate. In clinical trials, there were 2 cases of pancreatitis without alternative etiology in 2,416 patients, representing 1,044 patient-years experience. Patients and guardians should be warned that abdominal pain, nausea, vomiting, and/or anorexia can be symptoms of pancreatitis that require prompt medical evaluation. If pancreatitis is diagnosed, Depakote should ordinarily be discontinued. Alternative treatment for the underlying medical condition should be initiated as clinically indicated *[see Boxed Warning].*

6 ADVERSE REACTIONS

6.4 Postmarketing Experience

Endocrine: There have been rare reports of Fanconi's syndrome occurring chiefly in children.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Co-Administered Drugs on Valproate Clearance

Drugs for which a potentially important interaction has been observed
Aspirin

A study involving the co-administration of aspirin at antipyretic doses (11 to 16 mg/kg) with valproate to pediatric patients (n=6) revealed a decrease in protein binding and an inhibition of metabolism of valproate. Valproate free fraction was increased 4-fold in the presence of aspirin compared to valproate alone. The β-oxidation pathway consisting of 2-E-valproic acid, 3-OH-valproic acid, and 3-keto valproic acid was decreased from 25% of

total metabolites excreted on valproate alone to 8.3% in the presence of aspirin. Caution should be observed if valproate and aspirin are to be co-administered.

7.2 Effects of Valproate on Other Drugs

Drugs for which a potentially important valproate interaction has been observed

Rufinamide

Based on a population pharmacokinetic analysis, rufinamide clearance was decreased by valproate. Rufinamide concentrations were increased by <16% to 70%, dependent on concentration of valproate (with the larger increases being seen in pediatric patients at high doses or concentrations of valproate). Patients stabilized on rufinamide before being prescribed valproate should begin valproate therapy at a low dose, and titrate to a clinically effective dose [*see Dosage and Administration (2.5)*]. Similarly, patients on valproate should begin at a rufinamide dose lower than 10 mg/kg per day (pediatric patients) or 400 mg per day (adults).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Experience has indicated that pediatric patients under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those with the aforementioned conditions [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]. When Depakote is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of therapy should be weighed against the risks. Above the age of 2 years, experience in epilepsy has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups.

Younger children, especially those receiving enzyme-inducing drugs, will require larger maintenance doses to attain targeted total and unbound valproate concentrations. Pediatric patients (i.e., between 3 months and 10 years) have 50% higher clearances expressed on weight (i.e., mL/min/kg) than do adults. Over the age of 10 years, children have pharmacokinetic parameters that approximate those of adults.

The variability in free fraction limits the clinical usefulness of monitoring total serum valproic acid concentrations. Interpretation of valproic acid concentrations in children should include consideration of factors that affect hepatic metabolism and protein binding.

Pediatric Clinical Trials

Depakote was studied in seven pediatric clinical trials.

Two of the pediatric studies were double-blinded placebo-controlled trials to evaluate the efficacy of Depakote ER for the indications of mania (150 patients aged 10 to 17 years, 76 of whom were on Depakote ER) and migraine (304 patients aged 12 to 17 years, 231 of whom were on Depakote ER). Efficacy was not established for either the treatment of migraine or the treatment of mania. The most common drug-related adverse reactions (reported >5% and twice the rate of placebo) reported in the controlled pediatric mania study were nausea, upper abdominal pain,

somnolence, increased ammonia, gastritis and rash.

The remaining five trials were long term safety studies. Two six-month pediatric studies were conducted to evaluate the long-term safety of Depakote ER for the indication of mania (292 patients aged 10 to 17 years). Two twelve-month pediatric studies were conducted to evaluate the long-term safety of Depakote ER for the indication of migraine (353 patients aged 12 to 17 years). One twelve-month study was conducted to evaluate the safety of Depakote Sprinkle Capsules in the indication of partial seizures (169 patients aged 3 to 10 years).

In these seven clinical trials, the safety and tolerability of Depakote in pediatric patients were shown to be comparable to those in adults [*see Adverse Reactions (6)*].

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.3 Pharmacokinetics

Special Populations

Effect of Age

Neonates

Children within the first two months of life have a markedly decreased ability to eliminate valproate compared to older children and adults. This is a result of reduced clearance (perhaps due to delay in development of glucuronosyltransferase and other enzyme systems involved in valproate elimination) as well as increased volume of distribution (in part due to decreased plasma protein binding). For example, in one study, the half-life in children under 10 days ranged from 10 to 67 hours compared to a range of 7 to 13 hours in children greater than 2 months.

Children

Pediatric patients (i.e., between 3 months and 10 years) have 50% higher clearances expressed on weight (i.e., mL/min/kg) than do adults. Over the age of 10 years, children have pharmacokinetic parameters that approximate those of adults.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Mutagenesis

Valproate was not mutagenic in an *in vitro* bacterial assay (Ames test), did not produce dominant lethal effects in mice, and did not increase chromosome aberration frequency in an *in vivo* cytogenetic study in rats. Increased frequencies of sister chromatid exchange (SCE) have been reported in a study of epileptic children taking valproate; this association was not observed in another study conducted in adults.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Birth Defects and Decreased IQ

Inform pregnant women and women of childbearing potential (including girls beginning the onset of puberty) that use of valproate during pregnancy increases the risk of birth defects, decreased IQ, and neurodevelopmental disorders in children who were exposed *in utero*.

Advise women to use effective contraception while taking valproate. When appropriate, counsel these patients about alternative therapeutic options.

	<p>This is particularly important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death such as prophylaxis of migraine headache [<i>see Contraindications (4)</i>]. Advise patients to read the Medication Guide, which appears as the last section of the labeling [<i>see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4) and Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p>
--	--

出典	記載内容
英国の SPC (Epilim 100mg Crushable Tablets, SANOFI 2020 年 3 月)	<p>4. Clinical particulars 4.3 Contraindications</p> <ul style="list-style-type: none"> Valproate is contraindicated in patients known to have mitochondrial disorders caused by mutations in the nuclear gene encoding the mitochondrial enzyme polymerase γ (POLG), e.g. Alpers-Huttenlocher Syndrome, and in children under two years of age who are suspected of having a POLG-related disorder (see section 4.4). <p>4.4 Special warnings and precautions for use 4.4.1 Special warnings</p> <p><i>Liver dysfunction:</i></p> <p><u>Conditions of occurrence:</u></p> <p>Severe liver damage, including hepatic failure sometimes resulting in fatalities, has been very rarely reported. Experience in epilepsy has indicated that patients most at risk, especially in cases of multiple anti-convulsant therapy, are infants and in particular young children under the age of 3 years and those with severe seizure disorders, organic brain disease, and (or) congenital metabolic or degenerative disease associated with mental retardation. After the age of 3 years, the incidence of occurrence is significantly reduced and progressively decreases with age.</p> <p>The concomitant use of salicylates should be avoided in children under 3 years due to the risk of liver toxicity. Additionally, salicylates should not be used in children under 16 years (see aspirin/salicylate product information on Reye's syndrome).</p> <p>Monotherapy is recommended in children under the age of 3 years when prescribing Epilim, but the potential benefit of Epilim should be weighed against the risk of liver damage or pancreatitis in such patients prior to initiation of therapy</p> <p>In most cases, such liver damage occurred during the first 6 months of therapy, the period of maximum risk being 2-12 weeks.</p> <p><u>Suggestive signs:</u></p> <p>Clinical symptoms are essential for early diagnosis. In particular the following conditions, which may precede jaundice, should be taken into consideration, especially in patients at risk (see above: 'Conditions of occurrence'):</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-specific symptoms, usually of sudden onset, such as asthenia, malaise, anorexia, lethargy, oedema and drowsiness, which are sometimes associated with repeated vomiting and abdominal pain. - in patients with epilepsy, recurrence of seizures.

	<p>These are an indication for immediate withdrawal of the drug.</p> <p>Patients (or their family for children) should be instructed to report immediately any such signs to a physician should they occur.</p> <p>Investigations including clinical examination and biological assessment of liver function should be undertaken immediately.</p> <p><i>Pancreatitis:</i></p> <p>Pancreatitis, which may be severe and result in fatalities, has been very rarely reported. Patients experiencing nausea, vomiting or acute abdominal pain should have a prompt medical evaluation (including measurement of serum amylase). Young children are at particular risk; this risk decreases with increasing age. Severe seizures and severe neurological impairment with combination anti-convulsant therapy may be risk factors. Hepatic failure with pancreatitis increases the risk of fatal outcome. In case of pancreatitis, Epilim should be discontinued.</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p>4.5.1 Effects of Epilim on other drugs</p> <p>- <i>Phenobarbital</i></p> <p>Epilim increases phenobarbital plasma concentrations (due to inhibition of hepatic catabolism) and sedation may occur, particularly in children. Therefore, clinical monitoring is recommended throughout the first 15 days of combined treatment with immediate reduction of phenobarbital doses if sedation occurs and determination of phenobarbital plasma levels when appropriate.</p> <p>- <i>Rufinamide</i></p> <p>Valproic acid may lead to an increase in plasma levels of rufinamide. This increase is dependent on concentration of valproic acid. Caution should be exercised, in particular in children, as this effect is larger in this population.</p> <p>5. Pharmacological properties</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>The half-life of Epilim is usually reported to be within the range 8-20 hours. It is usually shorter in children.</p>
--	--

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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。

XIII. 備 考

その他の関連資料

バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」配合変化試験成績

本試験は下記条件で実施した場合の結果を示したもので、配合条件（温度、湿度、配合方法）の違いにより異なる結果が得られる場合があります。

この配合変化試験は参考情報であり、配合を推奨するものではありません。

他剤との同時投与については各薬剤の添付文書をご確認ください。

(藤永製薬社内資料 試験実施年：2001年)

試験方法

1. 試験薬剤：バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」（1g）+相手薬剤（小児1日常用量）
2. 対照薬剤：バルプロ酸Na徐放顆粒40%「フジナガ」及び各相手薬剤
3. 保存形態：グラシンポリラミネート紙を用いて分包
4. 保存条件：25°C/60%RH、25°C/75%RH
5. 観察時期：1、2、3、4週間 「25°C/60%RH」のみ90日まで実施
6. 観察項目：外観（-：変化なし、±：変化の有無が判明しにくい）

試験結果

1. 25°C/60%RH

分類	薬剤名	会社名	成分名	外観変化			
				1週	2週	4週	90日
抗てんかん剤	エクセグラン散 20%	大日本住友	ゾニサミド	—	—	—	—
	エピレオプチマル散 50%	エーザイ	エトスクシミド	—	—	±*1	±*1
	カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」	藤永=第一三共	カルバマゼピン	—	—	—	—
	ダイアモックス末	三和化学	アセタゾラミド	—	—	—	—
	テグレトール細粒 50%	サンファーマ=田辺三菱	カルバマゼピン	—	—	—	—
	ヒダントール散 10%	藤永=第一三共	フェニトイント	—	—	—	—
	フェノバルール散 10%	藤永=第一三共	フェノバルビタール	—	—	—	—
	マイスタン細粒 1%	大日本住友	クロバザム	—	—	—	—
	プリミドン細粒 99.5%「日医工」	日医工	プリミドン	—	—	—	—
精神神経用剤	リポトリール細粒 0.1%	太陽ファルマ	クロナゼパム	—	—	—	—
	アーテン散 1%	ファイザー	トリヘキシフェニジル塩酸塩	—	—	—	—
	ヒルナミン細粒 10%	共和薬品工業	レボメプロマジンマレイン酸塩	—	—	—	—
	ベンザリン細粒 1%	共和薬品工業	ニトラゼパム	—	—	—	—
	ホリゾン散 1%	丸石	ジアゼパム	—	—	—	—
消化器用剤	レキソタン細粒 1%	中外=エーザイ	プロマゼパム	—	—	—	—
	S・M配合散	アルフレッサファーマ	タカヂアスター・生薬配合剤	—	—	—	—
	乾燥酵母エビオス	アサヒグループ食品=田辺三菱	乾燥酵母	—	—	—	—
	コランチル配合顆粒	共和薬品工業	ジサイクロミン・水酸化アルミニウム配合剤	—	—	—	—
	ビオフェルミン配合散	ビオフェルミン=武田	ラクトミン	—	—	—	—
ビタミン剤	ラックビー微粒 N	興和	ビフィズス菌	—	—	±*1	±*1
	アデロキシン散 10%	ゾンネボード	ピリドキシン塩酸塩	—	—	—	—
	シナール配合顆粒	シオノキファーマ=塩野義	アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム	—	—	—	—
	調剤用パンビタン末	武田テバ薬品=武田	レチノール・カルシフェロール配合剤	—	—	—	—

* 1: 対照薬剤ではわずかに相手薬剤の凝集がみられた。

(2020年1月時点の薬剤名及び会社名を記載)

2. 25°C/75%RH

分類	薬剤名	会社名	成分名	外観変化			
				1週	2週	3週	4週
抗てんかん剤	エクセグラン散 20%	大日本住友	ゾニサミド	—	—	—	±*2
	エピレオプチマル散 50%	エーザイ	エトスクシミド	±*1	±*1	±*1	±*2
	カルバマゼピン細粒 50%「フジナガ」	藤永=第一三共	カルバマゼピン	—	—	—	±*2
	ダイアモックス末	三和化学	アセタゾラミド	—	—	—	±*2
	テグレトール細粒 50%	サンファーマ=田辺三菱	カルバマゼピン	—	—	—	±*2
	ヒダントール散 10%	藤永=第一三共	フェニトイ	—	—	—	±*2
	フェノバルール散 10%	藤永=第一三共	フェノバルビタール	—	—	—	±*2
	マイスタン細粒 1%	大日本住友	クロバザム	—	—	—	±*2
	プリミドン細粒 99.5%「日医工」	日医工	プリミドン	—	—	—	±*2
	リボトリール細粒 0.1%	太陽ファルマ	クロナゼパム	—	—	—	±*2
精神神経用剤	アーテン散 1%	ファイザー	トリヘキシフェニジル塩酸塩	—	—	—	±*2
	ヒルナミン細粒 10%	共和薬品工業	レボメプロマジンマレイン酸塩	—	—	—	±*2
	ベンザリン細粒 1%	=共和薬品工業	ニトラゼパム	—	—	—	±*2
	ホリゾン散 1%	丸石	ジアゼパム	—	—	—	±*2
	レキソタン細粒 1%	中外=エーザイ	プロマゼパム	—	—	—	±*2
消化器用剤	S・M 配合散	アルフレッサファーマ	タカヂアスター [®] ・生薬配合剤	—	—	—	±*2
	乾燥酵母エビオス	アサヒグループ食品=田辺三菱	乾燥酵母	—	±*1	±*1	±*2
	コランチル配合顆粒	共和薬品工業	ジサイクロミン・水酸化アルミニウム配合剤	—	—	—	±*2
	ビオフェルミン配合散	ビオフェルミン=武田	ラクトミン	—	—	—	±*2
	ラックビー微粒 N	興和	ビフィズス菌	±*1	±*1	±*1	±*2
ビタミン剤	アデロキシン散 10%	ゾンネボード	ピリドキシン塩酸塩	—	—	—	±*2
	シナール配合顆粒	シオノキ [®] ファーマ=塩野義	アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム	—	—	—	±*2
	調剤用パンビタン末	武田テバ薬品=武田	レチノール・カルシフェロール配合剤	—	—	—	±*2

* 1: 対照薬剤ではわずかに相手薬剤の凝集がみられた。

* 2: 試験薬剤中のバルプロ酸 Na 徐放顆粒 40%「フジナガ」に透明感がみられ、一部に付着を認めたが、全体的には流動性があった。

(2020 年 1 月時点の薬剤名及び会社名を記載)

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

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