

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

バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」

バルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」

Sodium Valproate fine granules 20% / 40%「EMEC」

<バルプロ酸ナトリウム細粒>

剤形	細粒			
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	細粒 20% 細粒 40%	1g 中 バルプロ酸ナトリウム 200mg 含有 1g 中 バルプロ酸ナトリウム 400mg 含有		
一般名	和名：バルプロ酸ナトリウム（JAN） 洋名：Sodium Valproate（JAN、INN）			
製造販売承認年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
薬価基準収載 ・発売年月日	細粒 20%	1996年3月15日	1997年7月11日	1997年7月11日
	細粒 40%	2011年1月14日	2011年6月24日	2011年7月22日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社			
医薬情報担当者 の連絡先				
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/			

本IFは2022年5月改訂の添付文書（第26版、承継に伴う改訂）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/>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て、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 (<https://www.info.pmda.go.jp/>)^{注1)} 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、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、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^{注2)}・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^{注1)}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、随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もあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

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^{注2)}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材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法^{注2)}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)

注 1) 現 (独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)

注 2) 現 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

目 次

I. 概要に関する項目	
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	
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
(3) ステム (stem)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4
(2) 製剤の物性	4
(3) 識別コード	4
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨 及び安定な pH 域等	4
2. 製剤の組成	4
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4
(2) 添加物	4
(3) その他	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8
7. 溶出性	8
(1) 公的溶出規格への適合性	8
(2) バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」と 標準製剤の溶出挙動	9
(3) バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」と 標準製剤の溶出挙動	10
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	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する 情報	12
14. その他	12
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	13
2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床効果	13
(3) 臨床薬理試験	13
(4) 探索的試験	13
(5) 検証的試験	13
(6) 治療の使用	14
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	15
2. 薬理作用	15
(1) 作用部位・作用機序	15
(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(3) 作用発現時間・持続時間	15
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	16
(1) 治療上有効な血中濃度	16
(2) 最高血中濃度到達時間	16
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	16
(4) 中毒域	17
(5) 食事・併用薬の影響	17
(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	17
2. 薬物速度論的パラメータ	17
(1) 解析方法	17
(2) 吸収速度定数	17
(3) バイオアベイラビリティ	17
(4) 消失速度定数	17
(5) クリアランス	18
(6) 分布容積	18
(7) 血漿蛋白結合率	18
3. 吸収	18

4. 分布	18	(2) 副次的薬理試験	26
(1) 血液-脳関門通過性	18	(3) 安全性薬理試験	26
(2) 血液-胎盤関門通過性	18	(4) その他の薬理試験	26
(3) 乳汁への移行性	18	2. 毒性試験	26
(4) 髄液への移行性	18	(1) 単回投与毒性試験	26
(5) その他の組織への移行性	18	(2) 反復投与毒性試験	26
5. 代謝	18	(3) 生殖発生毒性試験	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	18	(4) その他の特殊毒性	26
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	18	X. 管理的事項に関する項目	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18	1. 規制区分	27
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19	2. 有効期間又は使用期限	27
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19	3. 貯法・保存条件	27
6. 排泄	19	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
(1) 排泄部位及び経路	19	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	27
(2) 排泄率	19	(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)	27
(3) 排泄速度	19	(3) 調剤時の留意点について	27
7. トランスポーターに関する情報	19	5. 承認条件等	27
8. 透析等による除去率	19	6. 包装	27
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		7. 容器の材質	27
1. 警告内容とその理由	20	8. 同一成分・同効薬	28
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	20	9. 国際誕生年月日	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	20	11. 薬価基準収載年月日	28
5. 慎重投与内容とその理由	20	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	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	28
7. 相互作用	21	14. 再審査期間	28
(1) 併用禁忌とその理由	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
(2) 併用注意とその理由	21	16. 各種コード	29
8. 副作用	22	17. 保険給付上の注意	29
(1) 副作用の概要	22	XI. 文献	
(2) 重大な副作用と初期症状	22	1. 引用文献	30
(3) その他の副作用	23	2. その他の参考文献	30
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	23	XII. 参考資料	
(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	23	1. 主な外国での発売状況	31
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	23	2. 海外における臨床支援情報	31
9. 高齢者への投与	24	XIII. 備考	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	32
11. 小児等への投与	24	2. その他の関連資料	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24	(別表) バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」 配合変化試験成績表	34
13. 過量投与	25		
14. 適用上の注意	25		
15. その他の注意	25		
16. その他	25		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	26		
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」 参照)	26		

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、抗てんかん剤として本邦では1974年（昭和49年）に上市された。

バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」は、三生製薬株式会社（現 サンノーバ株式会社）が、薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1996年（平成8年）3月15日に承認を得て、1997年（平成9年）7月、エルメッドエーザイ株式会社が販売に至った。

2002年（平成14年）9月、躁病及び躁うつ病の躁状態の治療の効能効果が追加された。

2009年（平成21年）9月、本剤の医薬品製造販売承認が、サンノーバ株式会社から小林化工株式会社に承継された。

規格追加品目であるバルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」は、2011年（平成23年）1月14日に小林化工株式会社が承認を得て、2011年（平成23年）7月、エルメッドエーザイ株式会社が販売に至った。

バルプロ酸ナトリウム細粒20%「EMEC」及びバルプロ酸ナトリウム細粒40%「EMEC」は、2011年（平成23年）9月に「片頭痛発作の発症抑制」の「効能・効果」の一部変更承認を取得した。

2019年（平成31年）4月1日、エルメッドエーザイ株式会社からエルメッド株式会社に社名変更され、日医工株式会社が販売することとなった。

2022年（令和4年）5月24日、製造販売承認が小林化工株式会社から日医工株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 治療学的特性

バルプロ酸ナトリウムは、すべての全般発作に有効な抗てんかん薬である。特に欠伸発作に有効であるが、部分発作への有効性は低い。作用機序としては、 Na^+ チャネルとT型 Ca^{2+} チャネルの抑制、及びGABA分解酵素のGABAトランスアミナーゼの阻害によるGABAの増量が考えられている。①

躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。（マウス、ラット）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。②,③,④

(2) 製剤学的特性

本剤は、主薬由来の苦みマスキングを目的としてアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を添加している。

(3) 重大な副作用

劇症肝炎等の重篤な肝障害、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（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）、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、好酸球性肺炎が報告されている（頻度不明）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」

バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」

(2) 洋名

Sodium Valproate fine granules 20%「EMEC」

Sodium Valproate fine granules 40%「EMEC」

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

バルプロ酸ナトリウム（JAN）

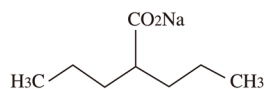
(2) 洋名（命名法）

Sodium Valproate（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

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

なし

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。

(2) 溶解性

溶 媒	日本薬局方の溶解度表記
水	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	溶けやすい
酢酸 (100)	溶けやすい

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 4.6$

(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 20mL 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

- (1) コバルト錯体形成による沈殿生成反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」：1g 中にバルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する白色の細粒である。
バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」：1g 中にバルプロ酸ナトリウム 400mg を含有する白色の細粒である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」：1g 中 バルプロ酸ナトリウム 200mg 含有
バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」：1g 中 バルプロ酸ナトリウム 400mg 含有

(2) 添加物

バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」：

アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、精製白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、D-マンニトール

バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」：

アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、カルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、精製白糖、部分アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」

加速試験（40℃・75%RH、6 ヶ月）の結果、バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」及びバルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」（最終包装）は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(5)

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃・75%RH	・アルミ袋包装品 〔アルミ袋に充てんした状態（乾燥剤入り）〕	6 ヶ月	性状	白色の細粒	白色の細粒
				確認試験	*1	*1
				粒度試験	適合	適合
		含量 (%)		99.8~102.6	97.8~101.7	
		・アルミ分包 (アルミ箔でヒートシール包装したものを紙箱に入れた状態)		性状	白色の細粒	白色の細粒
				確認試験	※1	※1
粒度試験	適合		適合			
長期保存試験	25℃・60%RH	・アルミ分包 (アルミ箔でヒートシール包装したものを紙箱に入れた状態)	36 ヶ月	性状	白色の細粒	白色の細粒
				溶出性 (%)	97.6~101.1	98.1~100.7
				含量 (%)	98.3~99.3	98.1~100.1

※1：「IV.製剤に関する項目 9.製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した

無包装状態の安定性試験

試験実施期間：2020/7/17~2020/11/16

● 無包装 25℃・40%RH [遮光・開放]

(最小値~最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	試験結果			
		開始時	1 週	2 週	1 ヶ月
性状 n=10 <白色の細粒>	P0HA08	白色の細粒	白色の細粒	白色の細粒	白色の細粒
溶出性 (%) n=6 <30 分, 75%以上>	P0HA08	103.9~106.9	100.8~103.5	96.1~101.9	99.0~102.5
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	P0HA08	100.53~102.24	101.84~103.81	101.90~103.21	100.15~101.62
(参考値) 重量変化 (%)	P0HA08	—	+4.1	+4.6	+4.1

※2：表示量に対する含有率 (%)

IV. 製剤に関する項目

● 無包装 25℃・60%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	試験結果			
		開始時	1 週	2 週	1 ヶ月
性状 n=10 <白色の細粒>	P0HA08	白色の細粒	白色の細粒 ^{※3}	白色の細粒 ^{※4}	白色の細粒 ^{※4}
溶出性 (%) n=6 <30 分, 75%以上>	P0HA08	103.9~106.9	100.3~103.0	102.2~103.8	98.6~99.9
含量 (%) ^{※2} n=3 <95.0~105.0%>	P0HA08	100.53~102.24	100.50~101.23	100.78~101.77	100.33~100.61
(参考値) 重量変化 (%)	P0HA08	—	+8.4	+8.4	+7.7

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：吸湿してわずかに膨張した。一部に固まりが見られた。

※4：吸湿して膨張した。一部に固まりが見られた。

● 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	試験結果			
		開始時	1 週	2 週	1 ヶ月
性状 n=10 <白色の細粒>	P0HA08	白色の細粒	白色の細粒 ^{※4}	白色の細粒 ^{※4}	白色の細粒 ^{※4}
溶出性 (%) n=6 <30 分, 75%以上>	P0HA08	103.9~106.9	95.3~99.9	103.2~105.2	100.5~104.4
含量 (%) ^{※2} n=3 <95.0~105.0%>	P0HA08	100.53~102.24	102.66~103.44	102.59~104.62	102.29~104.42
(参考値) 重量変化 (%)	P0HA08	—	+7.7	+13.9	+13.4

※2：表示量に対する含有率 (%)

※4：吸湿して膨張した。一部に固まりが見られた。

IV. 製剤に関する項目

(2) バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃・60%RH、36 ヶ月）の結果、バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」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。

(5)

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃・75%RH	・アルミ袋包装品 〔アルミ袋に充てんした状態（乾燥剤入り）〕	6 ヶ月	性状	白色の細粒	白色の細粒
				確認試験	*1	*1
				粒度試験	適合	適合
				溶出性 (%)	98.5~103.0	97.0~102.9
		含量 (%)		99.0~102.5	99.7~102.8	
		・アルミ分包 (アルミ箔でヒートシール包装したものを紙箱に入れた状態)		性状	白色の細粒	白色の細粒
				確認試験	*1	*1
				粒度試験	適合	適合
溶出性 (%)	98.5~103.0		99.0~106.1			
長期保存試験	25℃・60%RH	・アルミ分包 (アルミ箔でヒートシール包装したものを紙箱に入れた状態)	36 ヶ月	性状	白色の細粒	白色の細粒
				溶出性 (%)	99.0~105.5	100.3~102.4
				含量 (%)	100.0~101.7	98.4~99.7

※1：「IV.製剤に関する項目 9.製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した

無包装状態の安定性試験

試験実施期間：2020/7/21~2020/11/16

● 無包装 25℃・40%RH [遮光・開放]

(最小値~最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	試験結果			
		開始時	1 週	2 週	1 ヶ月
性状 n=10 <白色の細粒>	P0HB08	白色の細粒	白色の細粒	白色の細粒	白色の細粒
溶出性 (%) n=6 <15 分, 85%以上>	P0HB08	103.7~104.0	96.7~99.8	95.5~101.2	96.4~101.4
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	P0HB08	99.66~100.61	99.90~101.73	101.11~102.83	101.39~103.44
(参考値) 重量変化 (%)	P0HB08	—	+5.3	+7.0	+6.3

※2：表示量に対する含有率 (%)

IV. 製剤に関する項目

- 無包装 25℃・60%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	試験結果			
		開始時	1 週	2 週	1 ヶ月
性状 n=10 <白色の細粒>	P0HB08	白色の細粒	白色の細粒 ^{※3}	白色の細粒 ^{※3}	白色の細粒 ^{※3}
溶出性 (%) n=6 <15 分, 85%以上>	P0HB08	103.7~104.0	96.9~101.8	99.9~102.8	100.3~100.8
含量 (%) ^{※2} n=3 <95.0~105.0%>	P0HB08	99.66~100.61	100.80~101.39	101.24~101.40	101.25~102.18
(参考値) 重量変化 (%)	P0HB08	—	+14.7	+14.6	+13.4

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：吸湿して膨張した。一部に固まりが見られた。

- 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	試験結果			
		開始時	1 週	2 週	1 ヶ月
性状 n=10 <白色の細粒>	P0HB08	白色の細粒	白色の細粒 ^{※3}	白色の細粒 ^{※3}	白色の細粒 ^{※3}
溶出性 (%) n=6 <15 分, 85%以上>	P0HB08	103.7~104.0	104.3~104.7	103.6~104.6	101.9~104.1
含量 (%) ^{※2} n=3 <95.0~105.0%>	P0HB08	99.66~100.61	102.45~103.36	101.96~103.32	101.43~101.92
(参考値) 重量変化 (%)	P0HB08	—	+23.2	+23.0	+22.4

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：吸湿して膨張した。一部に固まりが見られた。

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（物理化学的变化）

巻末の『バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」配合変化試験成績表』参照

7. 溶出性

(1) 公的溶出規格への適合性

局外規第三部バルプロ酸ナトリウム細粒 200mg/g、400mg/g に従い試験するとき適合した。
(試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 液により毎分 50 回転で試験を行う。)

<公的溶出規格（局外規第三部）>

表示量	規定時間	溶出率
200mg/g	30 分	75%以上
400mg/g	15 分	85%以上

IV. 製剤に関する項目

(2) バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」と標準製剤の溶出挙動 品質再評価時の溶出試験結果

(6)

[後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号別紙）]

1) 試験方法

日本薬局方 (JP15) 一般試験法 溶出試験法第 2 法

2) 試験条件

- ・試験回数：6 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37°C±0.5°C
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 崩壊試験法 第 1 液
pH4.0 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液
pH6.8 日本薬局方 崩壊試験法 第 2 液
水 日本薬局方 精製水
- ・回転数：50rpm
- ・終了時点：標準製剤の平均溶出率が 85%以上の時点

3) 判定基準

ガイドラインの判定基準に従って同等性を判定した。

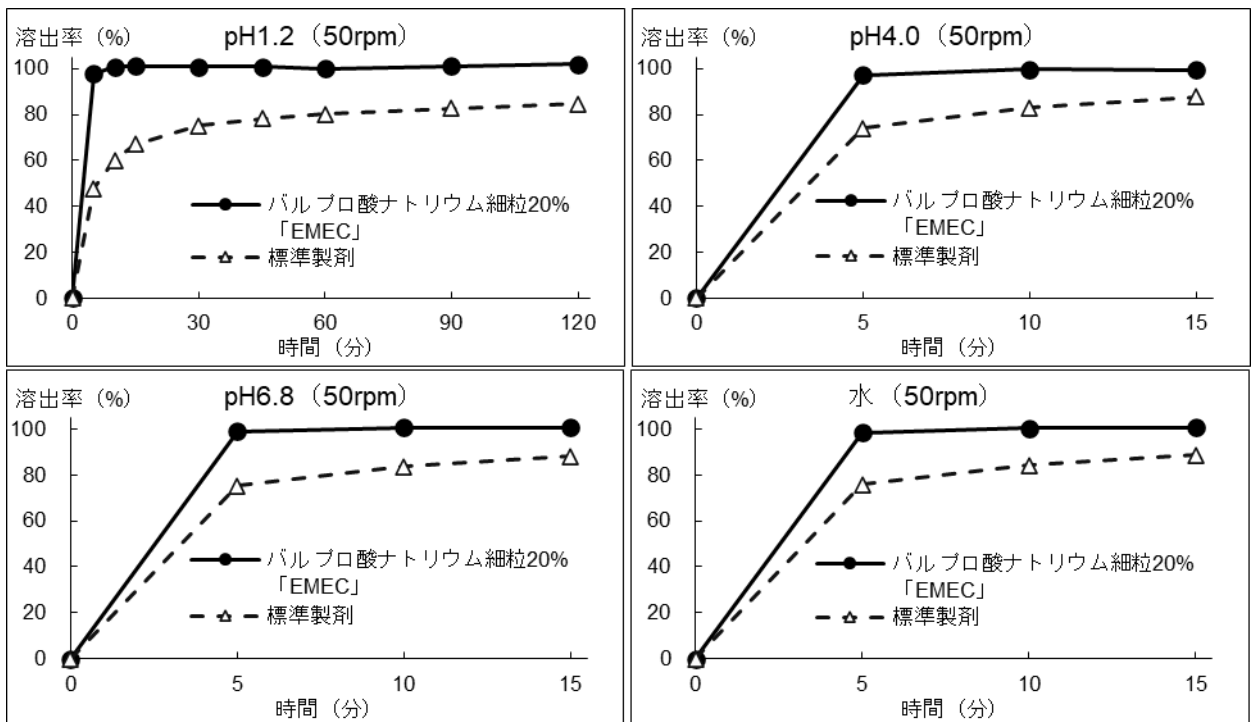
①pH1.2

標準製剤が規定時間以内に 85%溶出しない：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当な時点、及び、規定された試験時間において、本剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。a は、溶出率が 50%以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。

②pH4.0、6.8 及び水

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する：本剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点において、本剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

4) 結果



IV. 製剤に関する項目

表 バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」の溶出挙動における同等性（平均溶出率の比較）

試験条件				平均溶出率(%)		判定
方法	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	5分	97.8	47.8	非同等
			120分	101.9	84.7	
		pH4.0	15分	99.4	87.7	同等
		pH6.8	15分	100.6	88.3	同等
		水	15分	100.7	88.7	同等

以上より、溶出挙動の比較において pH1.2 の試験液では、本剤と標準製剤は同等と判定されなかったことより、生物学的同等性については、ヒト血中濃度の比較により同等と確認した（「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度」の項参照）。

(3) バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」と標準製剤の溶出挙動 (6)

[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 日薬食審査発第 1124004 号 別紙 1）]

1) 試験方法

日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法第 2 法

2) 試験条件

- ・試験回数：12 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37°C±0.5°C
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 溶出試験 第 1 液
pH5.5 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH7.5 薄めた McIlvaine の緩衝液
水 日本薬局方 精製水
- ・回転数：50rpm、100rpm
- ・終了時点：標準製剤の平均溶出率が 85%以上の時点

3) 判定基準

全試験液（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）：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%の範囲にある。

IV. 製剤に関する項目

4) 結果

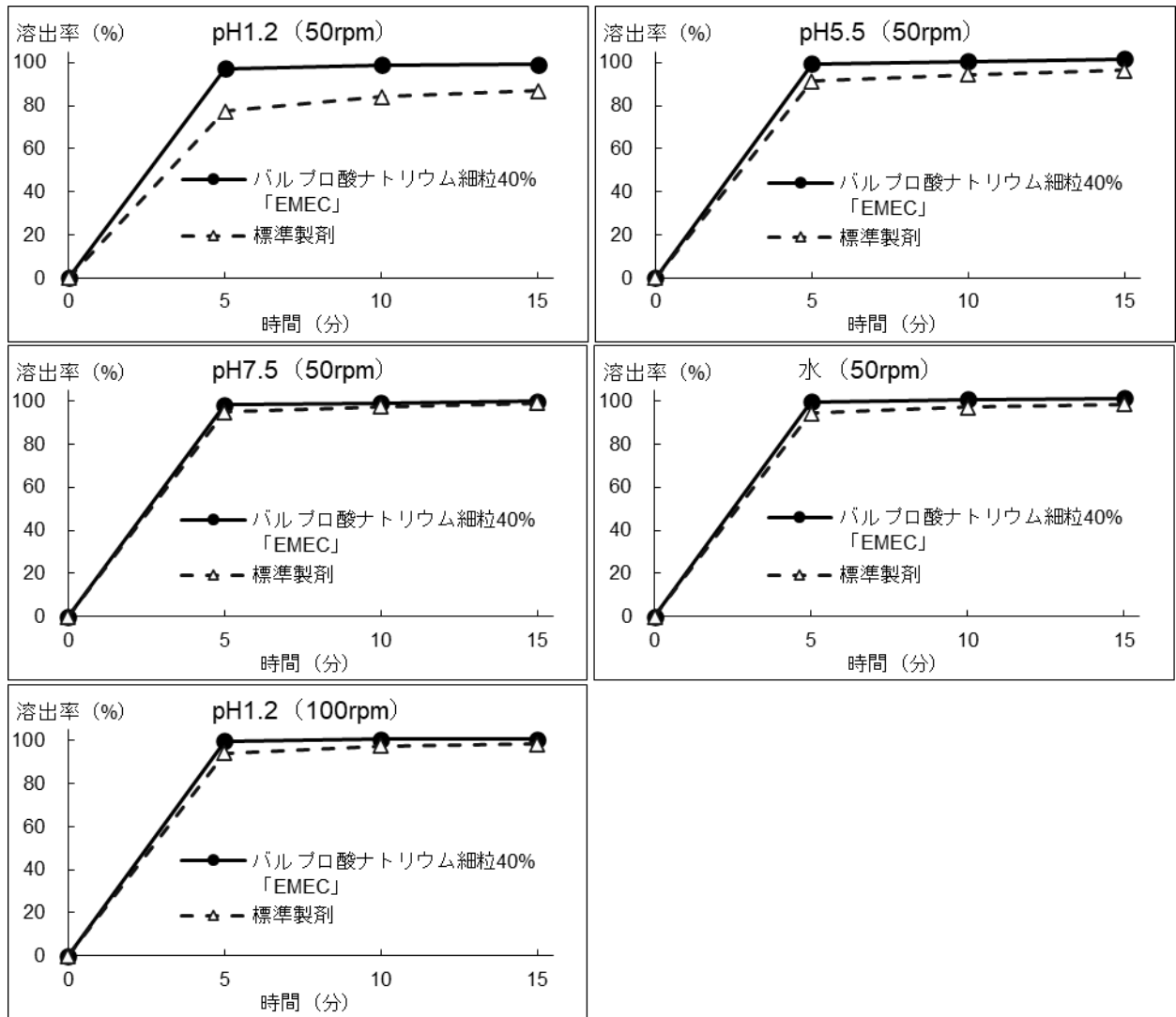


表 バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」の溶出挙動における類似性（平均溶出率の比較）

試験条件				平均溶出率(%)		判定
方法	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	15分	99.2	85.9	適合
		pH5.5	15分	101.6	96.5	適合
		pH7.5	15分	100.0	99.1	適合
		水	15分	101.4	98.5	適合
	100rpm	pH1.2	15分	100.6	98.2	適合

以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

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

- (1) ヒドロキサム酸鉄キレート生成による呈色反応
- (2) コバルト錯体形成による沈殿生成反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

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

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療
- (2) 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
- (3) 片頭痛発作の発症抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

片頭痛発作の発症抑制

本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

2. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療	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。
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療	
3. 片頭痛発作の発症抑制	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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

国内において、臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

○躁病および躁うつ病の躁状態

国内において、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通りである。 (⑦,⑧)

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

V. 治療に関する項目

優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

②米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意) バルプロ酸の躁病及び躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

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

(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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

(抗てんかん剤)

カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、クロナゼパム、クロバザム、エトスクシミド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

バルプロ酸ナトリウムは、すべての全般発作に有効な抗てんかん薬である。特に欠神発作に有効であるが、部分発作への有効性は低い。作用機序としては、 Na^+ チャンネルと T 型 Ca^{2+} チャンネルの抑制、及び GABA 分解酵素の GABA トランスアミナーゼの阻害による GABA の増量が考えられている。 (①)

躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット) 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。 (②,③,④)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

有効血中濃度：40～120 $\mu\text{g}/\text{mL}$

(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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示唆する報告もあり、上限は150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とする報告もある。躁病及び躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

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

(2) 最高血中濃度到達時間

(8)

販売名	対象	投与量	投与方法	最高血漿中濃度到達時間
バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」	健康成人男性 16名	1g (バルプロ酸ナトリウムとして 200mg)	絶食下单回経口投与	10～30分
バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」	健康成人男性 13名	1g (バルプロ酸ナトリウムとして 400mg)	絶食下单回経口投与	15～60分

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

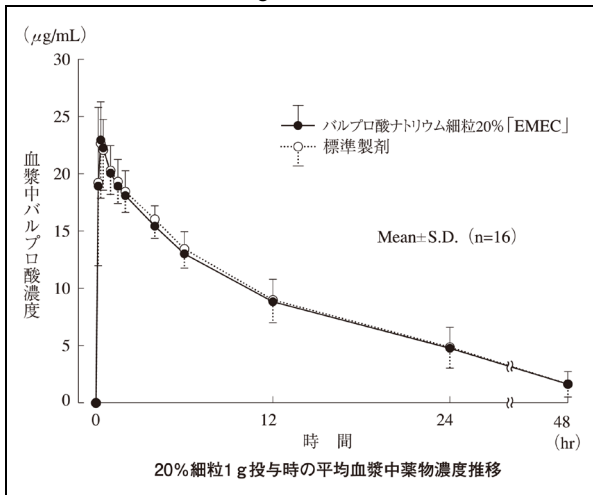
1) バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」

品質再評価時の生物学的同等性試験結果

「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン（平成13年5月31日医薬審発第786号別紙）」に従って、健康成人男性16名にクロスオーバー法にて本剤と標準製剤（同一成分含有細粒剤）を1g（バルプロ酸ナトリウムとして200mg）絶食下单回経口投与した。その結果、生物学的同等性の判定パラメータである $\text{AUC}_{0-48\text{hr}}$ 及び C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、共に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

(9)

● 本剤と標準製剤を1g（バルプロ酸ナトリウムとして200mg）投与時の平均血漿中濃度推移



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$\text{AUC}_{0-48\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$\text{T}_{1/2}$ (hr)
本 剤	323.51 \pm 73.76	24.02 \pm 3.51	0.35 \pm 0.12	14.10 \pm 4.04
標準製剤	332.10 \pm 73.07	24.02 \pm 3.14	0.36 \pm 0.19	14.09 \pm 3.96

(Mean \pm S.D., n=16)

* 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。

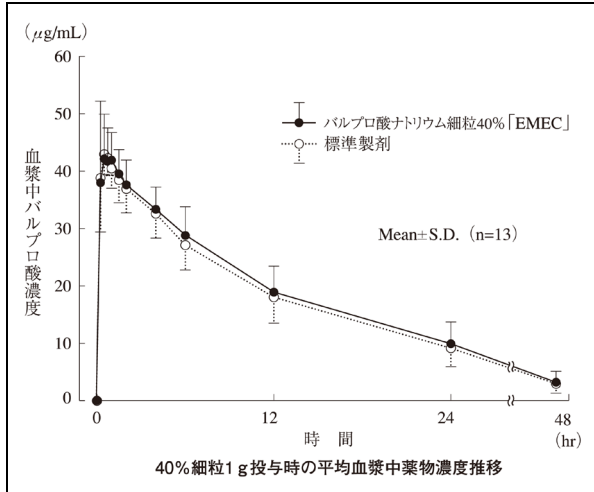
VII. 薬物動態に関する項目

2) バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」

(9)

「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号 別紙 1）」に従って、健康成人男性 13 名にクロスオーバー法にて本剤と標準製剤（同一成分含有細粒剤）を 1g（バルプロ酸ナトリウムとして 400mg）絶食下单回経口投与した。その結果、生物学的同等性の判定パラメータである AUC_{0-48hr} 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、共に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

● 本剤と標準製剤を 1g（バルプロ酸ナトリウムとして 400mg）投与時の平均血漿中濃度推移



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-48hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
本 剤	680.26 ± 158.42	47.10 ± 6.30	0.52 ± 0.31	12.35 ± 3.41
標準製剤	645.05 ± 142.71	45.22 ± 3.40	0.58 ± 0.33	12.00 ± 3.05

(Mean±S.D., n=13)

* 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII.-7. 相互作用」の項参照

(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

該当資料なし

(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

約 100%（剤型の違いによらない）

(10)

(4) 消失速度定数

バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」 $0.0531 \pm 0.0154\text{hr}^{-1}$

バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」 $0.0616 \pm 0.0225\text{hr}^{-1}$

(9)

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス

吸収率を100%と仮定した。

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。) (⑪,⑫)

<全身クリアランスに影響を与える因子>

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。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ので併用には注意が必要である(「VIII-7. 相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。(⑪,⑬,⑭,⑮)

(6) 分布容積

0.1~0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)

(⑩)

(7) 血漿蛋白結合率

>90% (およそ100µg/mL以上の濃度では結合が飽和する)

(⑩,⑯)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中へ移行することがある。

[「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし

(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

(2) 排泄率
尿中排泄率 1～3% (未変化体)

(17)

(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

「VIII.-13. 過量投与」の項参照

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、レバクタム水和物・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。

〔「VIII.-7. 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

〔「VIII.-10. 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

〔「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者

〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕

(2) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者

〔症状が悪化するおそれがある。〕

(4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者

〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕

1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者

2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〔VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

- (2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- (3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- (4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- (5) **重篤な肝障害**（投与初期6ヵ月以内に多い）があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに**急激な意識障害**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (6) 連用中は定期的に腎機能検査、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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®）、 レレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム（レカルプリオ®）、 ビアペネム（オメガシン®）、 ドリペネム水和物（フィニボックス®）、 テビペネム ピボキシル（オラペネム®）	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

併用注意（併用に注意すること）（つづき）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ロラゼパム （注射剤）	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクローム P-450 による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

○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

重大な副作用（頻度不明、先発品の副作用を参考に記載）

- 1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 急性膵炎があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性腎炎、ファンコニー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 8) 脳の萎縮、認知症様症状（健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等）、パーキンソン様症状（静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。

- 9) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- 11) 間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

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

注)「抑うつ」については国外報告に基づく。

(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

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

重大な副作用（頻度不明、先発品の副作用を参考に記載）

- 7) 過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明、先発品の副作用を参考に記載
過敏症	発疹

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 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

片頭痛発作の発症抑制

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療

- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。
[他の抗てんかん剤（特にカルバマゼピン）と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

効能共通

- (4) 二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌（前頭部突出、両眼離開、鼻根扁平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとする報告がみられる。]
- (5) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。
- (6) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）があらわれるとの報告がある。
- (7) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数（IQ）[平均値（95%信頼区間）] を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ [98（95-102）] は、ラモトリギン [108（105-111）]、フェニトイン [109（105-113）]、カルバマゼピン [106（103-109）] を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ と比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が 1,000mg/日（本研究における中央値）未満の場合は [104（99-109）]、1,000mg/日を超える場合は [94（90-99）] であった。
- (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）]。
- (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。]

11. 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

(1) 症状

誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害（傾眠、昏睡）、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。

(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

該当資料なし

15. 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

特になし

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
該当資料なし

(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
該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

(4) その他の特殊毒性
該当資料なし

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)}

注) 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：3年間（安定性試験結果に基づく。「IV.-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存

分包以外は開封後湿気を避けて保存すること。

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

該当しない

(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）

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「VIII.-6. 重要な基本的注意」の項(8)参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

なし

6. 包装

販 売 名	バラ包装	分包
バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」	100g、500g	120g (1g×120)、1200g (1g×1200)
バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」	100g	60g (0.5g×120)

7. 容器の材質

(1) バラ包装

袋	乾燥剤	箱
本体：ポリエチレン／アルミ箔／ポリエチレン 内袋：ポリエチレン	シリカゲル混＋不織布	紙

(2) 分包

アルミ分包	バンディング	箱
セロハン／ポリエチレン／アルミ箔／ポリエチレン	ポリプロピレン	紙

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：デパケン（協和キリン）

同効薬：[カルバマゼピン製剤] テグレートール（サンファーマ＝田辺三菱）
[フェニトイン製剤] アレビアチン（大日本住友）、ヒダントール（藤永＝第一三共）
[ゾニサミド製剤] エクセグラン（大日本住友）
[クロナゼパム製剤] リボトリール（太陽ファルマ）、ランドセン（大日本住友）
[クロバザム製剤] マイスタン（大日本住友＝アルフレッサファーマ）
[エトスクシミド製剤] エピレオプチマル（エーザイ）、ザロンチン（ファイザー）

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」	1996年3月15日	20800AMZ00304000
バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」	2011年1月14日	22300AMX00210000

11. 薬価基準収載年月日

バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」：1997年7月11日

バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」：2011年6月24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

「躁病および躁うつ病の躁状態」に対する効能・効果を追加（2002年9月20日付承認）。

「片頭痛発作の発症抑制」に対する効能・効果を追加（2011年9月9日付承認）。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT(9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
バルプロ酸ナトリウム 細粒 20%「EMEC」	100645202	1139004C1014	610412139
バルプロ酸ナトリウム 細粒 40%「EMEC」	120428502	1139004C2010	622042801

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献

- ① 第十七改正日本薬局方解説書（廣川書店） C-3973（2016）
- ② Cao B-J., et al. : Eur. J.Pharmacol., 237, 177（1993）
- ③ Emrich H. M., et al. : Arch. Psychiat. Nervenkr., 229, 1（1980）
- ④ Cutrer F. M., et al. : Br. J. Pharmacol., 116, 3199（1995）
- ⑤ 安定性に関する資料（社内資料）
- ⑥ 溶出性に関する資料（社内資料）
- ⑦ Bowden C. L., et al. : JAMA 271, 918（1994）
- ⑧ Pope H. G., et al. : Arch. Gen. Psychiat., 48, 62（1991）
- ⑨ 生物学的同等性に関する資料（社内資料）
- ⑩ Zaccara G., et al. : Clin. Pharmacokinet., 15, 367（1988）
- ⑪ Levy R. H., Shen D. D. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605（1995）
- ⑫ Perucca E., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 17, 665（1984）
- ⑬ 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本宜明 : 臨床薬物動態学—薬物治療の適正化のために— 125（2000）
- ⑭ Riva R., et al. : Clin. Pharmacokinet., 31, 470（1996）
- ⑮ Scheyer R. D., Mattson R. H. : Antiepileptic Drugs. 4th ed., 621（1995）
- ⑯ Gómez B. M. J., et al. : J. Clin. Pharm. & Ther., 18, 191（1993）
- ⑰ Gugler R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 12, 125（1977）

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書（廣川書店）
医療用医薬品 品質情報集 No.16

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(バルプロ酸ナトリウム製剤としては、海外で販売されている)。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

検体 1.0g を容器にとり、約 55℃の温湯 20mL を加え、軽く攪拌し、ディスペンサー内に入れ、ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1.0g を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2015/11/24~11/26

ロット番号：P5HA03

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」	5 分以内に溶解・懸濁した。	6.5Fr.チューブを通過した。

【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

XII. 備考

バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1.0g をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2010/2/2

ロット番号：081110

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
バルプロ酸ナトリウム細粒 40%「EMEC」	10 分以内に溶解・懸濁した。	6.5Fr.チューブを通過した。

【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった个人防护具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」を一部改変して実施しました。

2. その他の関連資料

該当資料なし

<試験方法>

バルプロ酸ナトリウム細粒 20%「EMEC」 2.0g を、各種配合する薬物（通常 1 回用量）を分包機で重ねまきして分包し、その後手で軽く振とう、混合して調整した。本剤及び配合薬剤の単体も同様に調整した。分包直後、1, 3, 7, 14, 30 日後の外観を観察し、対照品（冷所 5℃保存品）と比較し評価した。また、吸湿水分量を測定した。

<保存条件>

温度、湿度：25℃・75%RH

分包紙：トーショーニューマット®（ポリエチレンとセロファンとのラミネーションフィルム）

<試験結果>

・薬剤単体での変化（25℃・75%RH 条件下）

（本剤の変化）7 日後に湿潤固結が観察された。

（配合薬剤の変化）外観変化は観察されなかった。

・配合した場合の変化（25℃・75%RH 条件下）

配合薬剤名（配合量） （成分名）		観察日（分包後）					外観変化
		1	3	7	14	30	
(参考)単体、2.0g バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」	色	—	—	—	—	—	7 日後 湿潤固結化
	形状	—	—	+	+	+	
	水分量(%)	1.62	3.46	5.80	8.42	11.30	
セルシン®散 1%*1 （ジアゼパム）	色	—	—	—	—	—	7 日後 湿潤固結化
	形状	—	—	+	+	+	
	水分量(%)	1.19	2.57	4.36	6.64	9.31	
フェノバル®散 10% (2.0g)*3 （フェノバルビタール）	色	—	—	—	—	—	7 日後 湿潤固結化
	形状	—	—	+	+	+	
	水分量(%)	-1.29	3.60	6.17	9.77	12.08	
テグレトール®細粒 50% (0.6g)*2 （カルバマゼピン）	色	—	—	—	—	—	30 日後 湿潤固結化
	形状	—	—	—	—	+	
	水分量(%)	1.54	4.32	8.33	9.88	13.58	
プリミドン細粒 99.5%「日医工」 (0.75g) （プリミドン）	色	—	—	—	—	—	14 日後 湿潤固結化
	形状	—	—	—	+	+	
	水分量(%)	1.03	0.34	2.41	1.03	2.41	
リボトリール®細粒 0.1% (6.0g)*4 （クロナゼパム）	色	—	—	—	—	—	変化なし
	形状	—	—	—	—	—	
	水分量(%)	-0.12	1.60	4.55	4.92	4.43	
エクセグラン®散 20% (2.0g) （ゾニサミド）	色	—	—	—	—	—	14 日後 湿潤固結化
	形状	—	—	—	+	+	
	水分量(%)	1.20	1.20	1.68	2.16	3.37	

*1 ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム等）と併用した場合、遊離型のベンゾジアゼピン系薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので併用に注意すること。

*2 フェニトインやカルバマゼピンと併用した場合、バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、フェニトインもしくはカルバマゼピンの血中濃度を上昇又は、低下させることがあるので併用に注意すること。

*3 バルビツール酸剤（フェノバルビタール等）と併用した場合、バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させることがあるので併用に注意すること。

*4 クロナゼパムと併用した場合、機序は不明であるが、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ので併用に注意すること。

色の評価基準 —：変化なし、±：対照と比較すると変化の分かる程度、+：着色変化、++：著しく着色変化

形状の評価基準 —：変化なし、±：微吸湿、固結傾向、+：湿潤、一部固結、++：液化、固結

（参考資料）加賀谷 肇*（北里大学病院薬剤部）ら：新薬と臨牀，48（1），2（1999）

*現 済生会 横浜市南部病院