

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 徐放U顆粒40%「アメル」

SODIUM VALPROATE SR U GRANULES 40% 「AMEL」

剤形	徐放性顆粒剤
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	1g 中、日局バルプロ酸ナトリウム 400mg を含有する。
一般名	和名：バルプロ酸ナトリウム 洋名：Sodium Valproate
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：2014 年 7 月 28 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2014 年 12 月 12 日（販売名変更による） 発売年月日：2001 年 9 月 1 日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発売元：共和薬品工業株式会社 製造販売元：ネオクリティケア製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2022 年 10 月改訂の添付文書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。この変更に合わせて、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・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、添付文書で赤字・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，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材であり，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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	11
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 一般名	2	2. 薬理作用	13
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	14
5. 化学名（命名法）	2	2. 薬物速度論的パラメータ	17
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	17
7. CAS登録番号	3	4. 分布	17
		5. 代謝	18
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	19
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	19
3. 有効成分の確認試験法	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	5	1. 警告内容とその理由	20
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
2. 製剤の組成	6	5. 慎重投与内容とその理由	20
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	7. 相互作用	22
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	8. 副作用	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	9. 高齢者への投与	25
7. 溶出性	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	25
8. 生物学的試験法	9	11. 小児等への投与	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	13. 過量投与	26
11. 力価	10	14. 適用上の注意	27
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10		
14. その他	10		

15. その他の注意	27
16. その他	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

X I. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

X III. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

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、抗てんかん薬として開発された。てんかん発作及びてんかんに伴う行動障害を抑える。GABA トランスアミナーゼを阻害することにより抑制シナプスの GABA 量を増し、セロトニン代謝が促進され、脳内抑制系の賦活作用により薬効が現れるといわれる。¹⁾ バルプラム R 顆粒は、小林製薬工業株式会社(現 ネオクリティケア製薬株式会社)が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和 55 年 5 月 30 日 薬発第 698 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、承認を取得し、2001 年 9 月より共和薬品工業株式会社が販売することとなった。

その後、医療事故防止のため平成 19 年 9 月に販売名を「バルプラム R 顆粒」から「バルプラム R 顆粒 40%」として代替新規承認を取得し、同年 12 月に薬価収載され、平成 26 年 7 月に「バルプラム R 顆粒 40%」から『バルプロ酸ナトリウム徐放 U 顆粒 40% 「アメル」』として代替新規承認を取得し、同年 12 月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) Na⁺チャンネルと T 型 Ca²⁺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⁾
- (2) 躁病の動物モデルと考えられる、デキササンフェタミンとクロルジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する(マウス、ラット)。²⁾
- (3) 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。^{3,4)}
- (4) 副作用として、傾眠、失調、めまい、悪心・嘔吐、食欲不振、高アンモニア血症等が報告されている。
- (5) 重大な副作用として、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、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：

バルプロ酸ナトリウム徐放U顆粒 40% 「アメル」

(2) 洋名：

SODIUM VALPROATE SR U GRANULES 40% 「AMEL」

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「バルプロ酸ナトリウム」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

「U」とは1日1回投与製剤のことである。

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)：

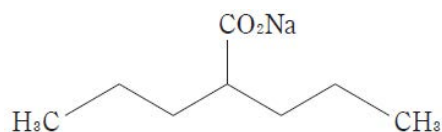
Sodium Valproate(JAN)

Valproic Acid(INN)

(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(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

VPA、DPA、SV

7. CAS 登録番号

1069-66-5(Sodium Valproate)

99-66-1(Valproic Acid)

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。

特異なおいがあり、味はわずかに苦い。¹⁾

(2) 溶解性：

溶 媒	日局表現
水	極めて溶けやすい
エタノール(99.5) 酢酸(100)	溶けやすい

溶解度(37℃)⁵⁾：pH1.2：0.6 mg/mL、pH4.0：1.2 mg/mL、pH6.8：1000 mg/mL以上、水：1000 mg/mL以上

(3) 吸湿性：

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⁵⁾：

p *K* a：4.6

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾：

本品 1.0 g 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

日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム」による

- (1) 硝酸コバルト(Ⅱ)との沈殿反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(液膜法)
- (3) ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム」による

電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL=16.62 mg $C_8H_{15}NaO_2$)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別, 外観及び性状 :
白色の徐放性顆粒剤である。
- (2) 製剤の物性 :
該当資料なし
- (3) 識別コード :
設定していない
- (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :
該当資料なし

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量 :
1g 中、日局バルプロ酸ナトリウム 400mg を含有する。
- (2) 添加物 :
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
- (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

4. 製剤の各種条件下における安定性

- (1) 長期保存試験での安定性⁶⁾ :
バルプロ酸ナトリウム徐放 U 顆粒 40% 「アメル」で実施した長期保存試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	長期保存試験
試験期間	42 ヶ月
試験条件	室温、なりゆき湿度
包装形態	バラ包装

バラ包装品*¹(n=9)

試験項目	規 格	開始時	42 ヶ月
性 状	白色の顆粒剤	白色の顆粒剤	変化なし
溶出試験* ²	日局 溶出試験法 3.5 時間：15～45% 6 時間：35～65% 14 時間：70～93%	31.6% 52.8% 80.6%	24.8% 50.7% 90.4%
定量試験* ³	96～104%	100.4%	99.4%

*1.バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、密栓したもの。

*2.42 ヶ月は現行規格(3 時間：15～45%、6 時間：35～65%、24 時間：75%以上)

*3.現行規格は 95～105%

(2) 加速試験での安定性⁽⁶⁾：

バルプロ酸ナトリウム徐放 U 顆粒 40%「アメル」で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40℃、湿度：75%RH
包装形態	バラ包装

バラ包装品*¹(n=9)

試験項目	規 格	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の顆粒剤	白色の顆粒剤	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験* ²	日局 溶出試験法 3.5 時間：15～45% 6 時間：35～65% 14 時間：70～93%	適	適	適	適
定量試験	95～105%	97.3%	97.3%	96.9%	97.5%

*1.バラ P 包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、密栓したもの。

*2.現行規格は、3 時間：15～45%、6 時間：35～65%、24 時間：75%以上

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)

該当しない

7. 溶出性⁷⁾

(1) 溶出挙動における同等性

「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 医薬発審第634号)」に基づき、バルプロ酸ナトリウム製剤であるバルプロ酸ナトリウム徐放U顆粒40%「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法溶出試験法パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

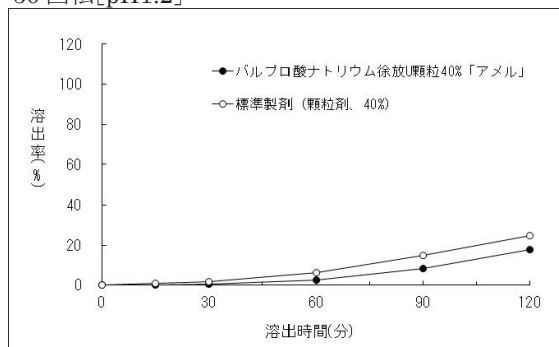
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	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±15%の範囲にある。
	pH4.0 pH6.8 水	標準製剤の平均溶出率が30%、50%及び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。

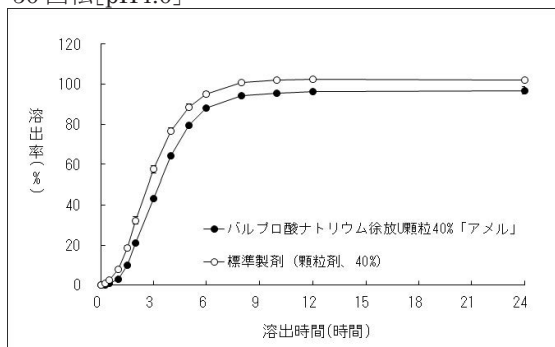
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

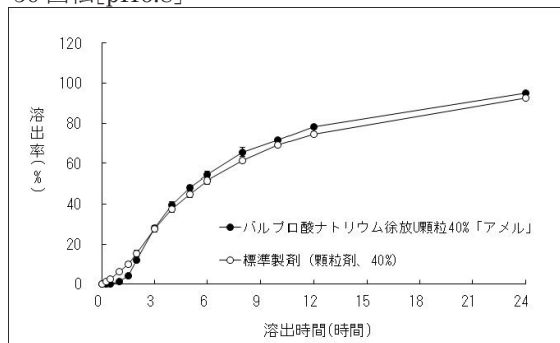
50回転[pH1.2]



50回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

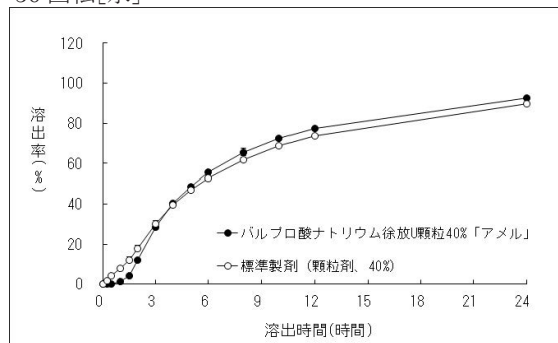


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	規定された試験時間	120分	24.9	17.9	適合
		pH4.0	30%付近	2時間	32.3	21.0	適合
			50%付近	3時間	57.6	43.2	適合
			80%付近	5時間	88.6	79.3	適合
		pH6.8	30%付近	3時間	27.7	28.2	適合
			50%付近	6時間	51.4	54.5	適合
			80%付近	12時間	74.7	78.1	適合
		水	30%付近	3時間	30.3	28.7	適合
			50%付近	6時間	52.9	55.7	適合
			80%付近	12時間	73.7	77.4	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたバルプロ酸ナトリウム徐放顆粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
40 mg/g	50 rpm	水	3時間	15 ~ 45%
			6時間	35 ~ 65%
			24時間	75%以上

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)赤外吸収スペクトル測定法(液膜法)

(2)ナトリウム塩の定性反応(2)

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. カ 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

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療。

躁病および躁うつ病の躁状態の治療。

片頭痛発作の発症抑制。

〈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

○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^{8,9)}：

○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以下のとおりである。

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。

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が認めなかった。

(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

(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

なし

(抗てんかん剤あるいは躁病・躁状態治療剤としてバルプロ酸以外に低分子の脂肪酸化合物は使用されていない。)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1~4)} :

Na⁺チャンネルと T 型 Ca²⁺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。

また、躁病の動物モデルと考えられる、デキサメタゾンとクロルジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する(マウス、ラット)。

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) 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¹⁰⁾：

絶食時投与：9.5 \pm 2.7 時間(健康成人男子にを1g (バルプロ酸ナトリウムとして400mg)投与した場合)

食後投与：8.1 \pm 2.1 時間(健康成人男子にを1g (バルプロ酸ナトリウムとして400mg)投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁰⁾：

バルプロ酸ナトリウム徐放U顆粒40%「アメル」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)健康成人男子に絶食時及び食後に単回経口投与して血漿中バルプロ酸濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について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。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成9年12月22日医薬審第487号)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。	
	初めの4泊5日の入院期間を第I期とし、2回目の入院期間を第II期とした。なお、第I期と第II期の間の休薬期間は14日間とした。	
		被験者の人数
	絶食時投与	20例(1群10例)
	食後投与	14例(1群7例)

投与条件	<p>絶食時投与 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1g 中にバルプロ酸ナトリウムとして 400mg 含有するバルプロ酸ナトリウム徐放 U 顆粒 40%「アメル」 1g 又は標準製剤 1g を、150mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とし、安静座位とした。</p> <p>食後投与 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、食事(900kcal 以上で、かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上)を 20 分以内に摂らせ、食後 10 分以内に、1g 中にバルプロ酸ナトリウムとして 400mg 含有するバルプロ酸ナトリウム徐放 U 顆粒 40%「アメル」 1g 又は標準製剤 1g を、150mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とし、安静座位とした。</p>
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 2、4、6、8、10、12、24、36、48、60 及び 72 時間後の 12 時点とした。
分析法	FID-GC 法

絶食時投与

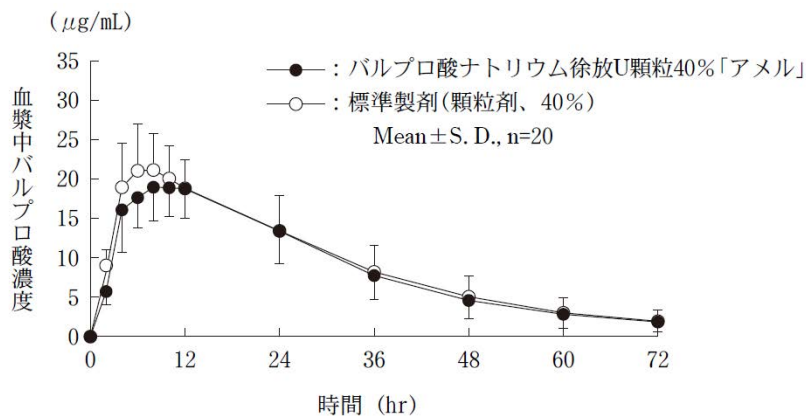
<薬物動態パラメータ>

	AUC ₍₀₋₇₂₎ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸ナトリウム 徐放 U 顆粒 40%「アメル」	640.1±166.7	20.73±4.35	9.5±2.7	16.71±3.53
標準製剤 (顆粒剤、40%)	679.1±185.9	22.52±5.68	9.2±5.5	16.19±3.38

(Mean±S.D.,n=20)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差は AUC₍₀₋₇₂₎、Cmax とともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₍₀₋₇₂₎	Cmax
2 製剤間の平均値の差	-5.6	-7.4
90%信頼区間	$-9.0 \leq \delta \leq -2.1$	$-16.5 \leq \delta \leq 2.7$



食後投与

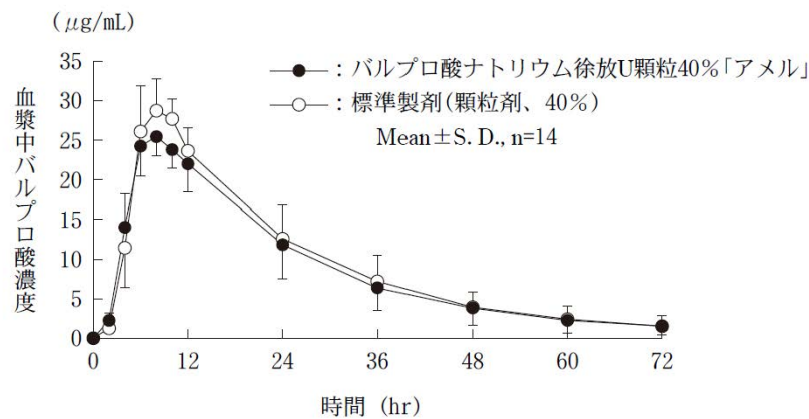
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→72) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸ナトリウム 徐放U顆粒40%「アメル」	635.5±170.2	26.41±3.19	8.1±2.1	16.20±4.05
標準製剤 (顆粒剤、40%)	679.3±159.1	30.15±2.63	8.1±1.5	15.70±3.05

(Mean±S.D.,n=14)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差はAUC_(0→72)、Cmaxともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2製剤間の平均値の差	-7.1	-12.7
90%信頼区間	$-9.8 \leq \delta \leq -4.2$	$-18.0 \leq \delta \leq -7.0$



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

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」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¹¹⁾：

約 100% (剤形の違いによらない)

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

1) 全身クリアランス(吸収率を 100%と仮定)¹²⁾

健康成人(16～60歳)：6～8 mL/hr/kg

小児てんかん患者(3～16歳、単剤投与時)：13～18 mL/hr/kg

高齢者：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¹³⁾。

2) 全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける^{12)、14)}。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¹⁵⁾ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている^{14)、16)}。

(6) 分布容積¹¹⁾：

0.1～0.4 L/kg (ほぼ細胞外液に相当)

(7) 血漿蛋白結合率：

> 90%¹¹⁾

(およそ 100 μg/mL 以上の濃度では結合が飽和する。¹⁷⁾)

3. 吸収¹⁾

消化管より効率よく吸収される。

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：

他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例がバルプロ酸ナトリウム製剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

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。

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。

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。

<参考：動物>

動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に關与する可能性があるとの報告がある。

(3) 乳汁への移行性：

ヒト母乳中へ移行することがある。

(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¹⁾：

代謝部位：主として肝臓

(2) 代謝に關与する酵素(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¹⁾：

代謝物の一部は活性を有する。

(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¹⁸⁾ :

排泄部位：尿中

(2) 排泄率 :

尿中排泄率：1～3%（未変化体）¹⁸⁾

尿中に排泄される主代謝物は 3-keto 体で、グルクロン酸抱合体、3-OH 体、4-OH 体、5-OH 体なども検出される。¹⁾

(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

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、ピアペネム、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)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

〈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。

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。（「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、虚弱者の場合に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に注意すること。
- (9) 本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
- (10) 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

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 (チェナム) ピアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニバックス) テビペネム ピボキシル (オラペネム)	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、左記薬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、左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシמיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ロラゼパム (注射剤)	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。

クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。
--------	-------------------------------	-----------

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

<p>○ 各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害 本剤の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。</p> <p>○ 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。</p>
--

(2) 重大な副作用と初期症状：

<p>重大な副作用(頻度不明)^{注1)}</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、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、更にリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状が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。
 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。
- 注 1) 同一成分薬の副作用を参考に記載した。

(3) その他の副作用：

その他の副作用	
	頻度不明 ^{注2)}
皮膚	脱毛
精神神経系	めまい、傾眠、頭痛、不眠、振戦、失調、不穩、視覚異常、感覚変化、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感、口内炎、食欲不振、腹痛、下痢、便秘、食欲亢進
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇
血液	貧血、白血球減少、低フィブリノーゲン血症、好酸球増多、血小板凝集能低下
過敏症	発疹
泌尿器	夜尿・頻尿、血尿、尿失禁
生殖器	月経異常(月経不順、無月経)、多嚢胞性卵巣
その他	高アンモニア血症、体重増加、倦怠感、浮腫、鼻血、口渇、歯肉肥厚、発熱、カルニチン減少

こ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。

注 2) 「抑うつ」については国外報告、それ以外は同一成分薬の副作用を参考に記載した。

(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) 薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。
- 2) 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、更にリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状が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。
- 3) 過敏症(発疹)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。

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がある女性には、投与しないこと。

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

- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。〔他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例がバルプロ酸ナトリウム製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(神經過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。

(7) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、バルプロ酸ナトリウム製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、当該製剤の投与量が 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、妊娠中にバルプロ酸ナトリウム製剤を投与された母親からの出生児 508 例は、当該製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

13. 過量投与

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

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

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せること。

服用時：

- (1) 本剤は徐放性製剤であり、製剤をかみ砕くことにより溶出が加速されることがあるので、薬剤をかみ砕かないで服用させること。
- (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

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

16. その他

該当資料なし

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(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：バルプロ酸ナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

本剤は徐放性製剤であり、製剤の吸湿により溶出が加速されることがあるので、吸湿しないように保存させること。

本剤は吸湿することがあるので開封後の保存には注意すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉⁶⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、バルプロ酸ナトリウム徐放U顆粒40%「アメル」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) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

100 g(瓶)、500 g(瓶)

7. 容器の材質

ポリエチレン瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分：セレニカ R錠 100mg、R錠 200mg、R顆粒 40%（興和株式会社）

同効薬：カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、クロナゼパム 等

9. 国際誕生年月日

1967年

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：2014年7月28日

（旧販売名）バルプラム R顆粒 40%（2015年9月30日経過措置期間終了）：2007年9月10日

（旧販売名）バルプラム R顆粒（2008年8月31日経過措置期間終了）：2000年3月13日

承認番号：22600AMX00887

11. 薬価基準収載年月日

2014年12月12日

（旧販売名）バルプラム R顆粒 40%（2015年9月30日経過措置期間終了）：2007年12月21日

（旧販売名）バルプラム R顆粒（2008年8月31日経過措置期間終了）：2001年7月6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

効能又は効果追加

2002年9月20日：躁病および躁うつ病の躁状態の治療

2011年10月26日：片頭痛発作の発症抑制

用法及び用量追加

2011年10月26日：片頭痛発作の発症抑制

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

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 (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徐放 U 顆粒 40% 「アメル」	113906801	1139004D1010	621390601

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, バルプロ酸ナトリウム, 廣川書店(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) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集 No.16 , 薬事日報社(2003)
- 6) ネオクリティケア製薬株式会社 社内資料 : 安定性試験
- 7) ネオクリティケア製薬株式会社 社内資料 : 溶出試験
- 8) Bowden C.L. et al. : *JAMA*, 271, 918 (1994)
- 9) Pope H.G. et al. : *Arch. Gen. Psychiat.*, 48, 62 (1991)
- 10) ネオクリティケア製薬株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 11) Zaccara G. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, 15, 367 (1988)
- 12) Levy R. H.、Shen D.D. : *Antiepileptic Drugs*, 4th ed., 605 (1995)
- 13) Perucca E. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 17, 665 (1984)
- 14) 緒方宏泰 他 : 臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－, 125 (2000)
- 15) Riva R. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, 31, 470 (1996)
- 16) Scheyer R.D.、Mattson R.H. : *Antiepileptic Drugs*, 4th ed., 621 (1995)
- 17) Gomez B.M.J. et al. : *J. Clin. Pharm. & Ther.*, 18, 191 (1993)
- 18) Gugler R. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 12, 125 (1977)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし