

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

日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg「アメル」

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」

日本薬局方バルプロ酸ナトリウム徐放錠A

バルプロ酸ナトリウムSR錠 100mg「アメル」

バルプロ酸ナトリウムSR錠 200mg「アメル」

SODIUM VALPROATE Tab.100mg・Tab.200mg
・SR Tab.100mg・SR Tab.200mg 「AMEL」

剤形	バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg「アメル」：フィルムコーティング錠 バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg「アメル」：糖衣錠				
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	バルプロ酸ナトリウム錠 100mg「アメル」： 1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有する。 バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」： 1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。 バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg「アメル」： 1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有する。 バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg「アメル」： 1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 200mg 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		錠 100mg	錠 200mg	SR 錠 100mg	SR 錠 200mg
	製造販売承認年月日	2011年1月14日	2008年3月5日*	2013年8月15日	2006年2月20日
	薬価基準収載年月日	2011年6月24日	2008年6月20日*	2013年12月13日	2006年7月7日
発売年月日	2011年6月24日	1984年6月	2014年1月16日	2006年7月7日	
※：販売名変更による					
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社				
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2021年12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，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	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	24
		3. 臨床成績	24
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 一般名	3	2. 薬理作用	27
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	4	1. 血中濃度の推移・測定法	28
5. 化学名（命名法）	4	2. 薬物速度論的パラメータ	35
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	3. 吸収	36
7. CAS 登録番号	4	4. 分布	36
		5. 代謝	37
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	38
1. 物理化学的性質	5	7. トランスポーターに関する情報	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	38
3. 有効成分の確認試験法	5	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	6	1. 警告内容とその理由	39
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	39
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	39
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	39
2. 製剤の組成	8	5. 慎重投与内容とその理由	40
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	40
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	41
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	8. 副作用	42
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	9. 高齢者への投与	45
7. 溶出性	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	45
8. 生物学的試験法	23	11. 小児等への投与	46
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	23	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
10. 製剤中の有効成分の定量法	23	13. 過量投与	46
11. 力価	23	14. 適用上の注意	46
12. 混入する可能性のある夾雑物	23		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	23		
14. その他	23		

15. その他の注意	47
16. その他	47

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	48
2. 毒性試験	48

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	49
2. 有効期間又は使用期限	49
3. 貯法・保存条件	49
4. 薬剤取扱い上の注意点	49
5. 承認条件等	50
6. 包装	50
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	50
9. 国際誕生年月日	50
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	51
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	51
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	52
14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52

X I. 文献

1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	53

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	54

X III. 備考

その他の関連資料	55
----------	----

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の構造はジプロピル酢酸のナトリウム塩で、本品の遊離酸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、本剤の作用がわかった。アメリカ Chemetron Chemicals 社で合成され、1962 年フランスのグルノーブル医科薬科大学とベルチェ研究所の協力により開発された。N 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。¹⁾

本邦では昭和 50 年に錠 200mg、平成 3 年に徐放性錠 200mg が上市されている。

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」(旧名称：セボトボル錠)は、共和薬品工業株式会社が発行医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造(輸入)承認申請における資料の提出について(昭和 46 年 6 月 29 日 薬発第 589 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、昭和 58 年 3 月に承認を取得して翌年 6 月に上市した。

その後、処方方を一部変更し、「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、平成 8 年 2 月に承認を取得した。

バルプロ酸ナトリウム製剤の躁病および躁うつ病の躁状態に対する有用性が認められ、平成 14 年 9 月に効能・効果が追加された。

また、バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」は、「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、平成 18 年 2 月に承認を取得して同年 7 月に上市した。

なお、医療事故防止のため平成 20 年 3 月に販売名を「セボトボル錠」から「バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」として代替新規承認を取得し、同年 6 月に薬価収載された。

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」は、日本薬局方 第 15 改正 第二追補により、日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠に変更された。

その後、共和薬品工業株式会社はバルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」を「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の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」を標準製剤とした溶出挙動の同等性試験を実施して生物学的に同等であると判断され、平成 23 年 1 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

バルプロ酸ナトリウム製剤は平成 23 年 10 月 18 日に「片頭痛発作の発症抑制」の適応とともに用法・用量を追加取得した。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が発行医薬品として開発を企画し、平成 25 年 8 月に承認を取得して同年 12 月に薬価収載された。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」は、日本薬局方 第 17 改正 第二追補により、日本薬局方バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A に変更された。

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)。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) 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錠 100mg 「アメル」
バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

(2) 洋名：

SODIUM VALPROATE Tab. 100mg 「AMEL」
SODIUM VALPROATE Tab. 200mg 「AMEL」
SODIUM VALPROATE SR Tab. 100mg 「AMEL」
SODIUM VALPROATE SR Tab. 200mg 「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。

SR (Slow Release)とは徐放性製剤のことである。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

バルプロ酸ナトリウム(JAN)

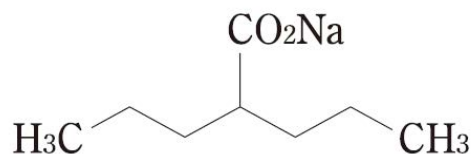
(2) 洋名(命名法)：

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 : $C_8H_{15}NaO_2$

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 $C_8H_{15}NaO_2$)

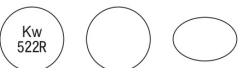

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」	フィルムコーティング錠	 直径：約 8.1mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約 187mg	Kw502
	黄色		
バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」	フィルムコーティング錠	 直径：約 10.1mm 厚さ：約 5.0mm 質量：約 380mg	Kw221
	橙黄色		

本剤はマトリックスを核とする錠剤に、徐放性皮膜をコーティングすることにより徐放化した製剤である。

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」	糖衣錠	 直径：約 8.4mm 厚さ：約 5.7mm 質量：約 288.9mg	Kw 522R
	白色		
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」	糖衣錠	 直径：約 10.4mm 厚さ：約 6.4mm 質量：約 510.0mg	Kw VPA R
	白色		

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

IV-1-(1)参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

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錠 100mg 「アメル」

1 錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有する。

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

1 錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」

1 錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 100mg を含有する。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

1 錠中、日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。

(2) 添加物：

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色 4 号(タートラジン)、黄色 5 号、カルナウバロウ

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポビドン、白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、酸化チタン、アラビアゴム末、マクロゴール 6000、カルナウバロウ

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポビドン、カルナウバロウ、白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、酸化チタン、アラビアゴム末、マクロゴール 6000

(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) 加速試験での安定性⁶⁾

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

バルプロ酸ナトリウム錠 SR100mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装、 バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：防湿ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔
バラ包装：ポリエチレン瓶

バルプロ酸ナトリウム錠 SR200mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装、 バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：防湿ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔
バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

(2) 無包装下の安定性⁷⁾

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	3 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	3 日目に錠剤の軟化を認め、硬度は測定不可となった(規格外)
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
温湿度なりゆき、 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

バルプロ酸ナトリウム SR錠 100mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30日目：規格内 60日目：溶出性 規格外(溶出が早くなる)
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60万lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	透明ガラス瓶		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

バルプロ酸ナトリウム SR錠 200mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・ グラシン紙分包	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	90日目：錠剤表面の 光沢が消失した(規格内)
40±1℃、 75±5%RH (温度)	遮光・気密容器	180日間	性状、溶出性、定量法	規格内
60万lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	60万lx・hr：錠剤表面の 光沢が消失した(規格内)
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

(3) PTP包装での安定性

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
温湿度なりゆき (室温)	PTP包装	6ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内
40℃、80%RH (加温加湿)	PTP包装	3ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内
37℃、 144万lx・hr (光)	PTP包装	1000lx、 2ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートフィルム+アルミニウム箔

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⁸⁾

(1) 溶出挙動における類似性

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 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錠 100mg 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 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、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

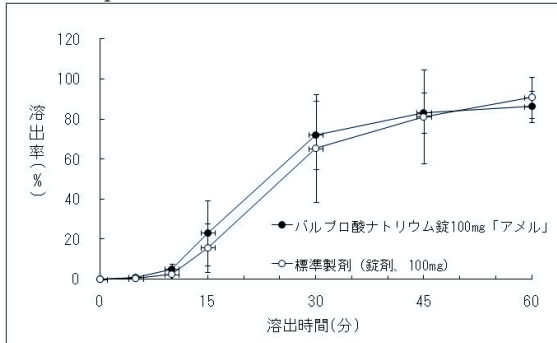
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる とき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点におい て、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0 pH6.8 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	100	pH1.2

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。

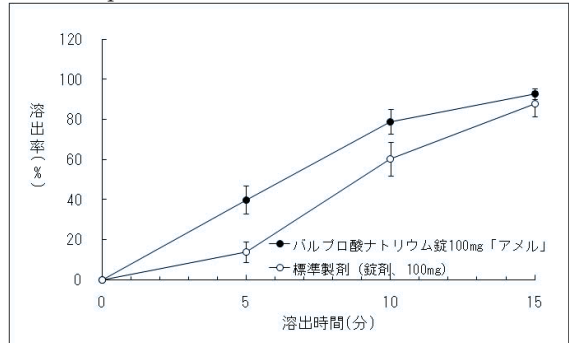
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

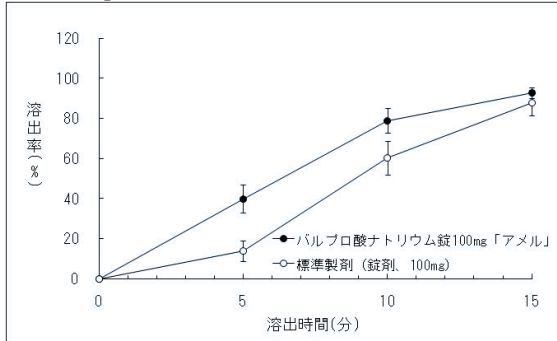
50 回転 [pH1.2]



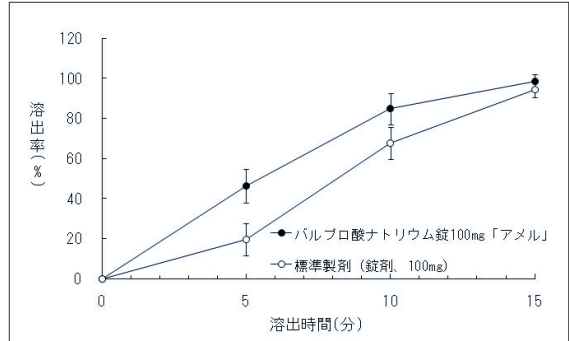
50 回転 [pH4.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH1.2]

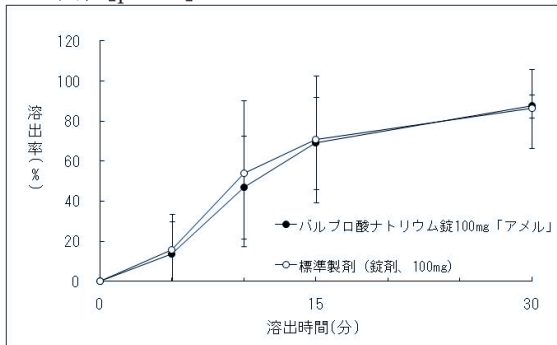


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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	40%付近	15分	15.7	23.1	適合
			85%付近	45分	81.1	83.1	適合
		pH4.0	85%以上	15分	87.9	92.8	適合
		pH6.8	85%以上	15分	86.6	97.7	適合
		水	85%以上	15分	94.5	98.7	適合
	100	pH1.2	60%付近	10分	53.8	46.9	適合
			85%付近	30分	86.4	87.6	適合

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

「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 医薬審発第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錠 200mg 「アメル」(試験製剤)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	標準製剤の平均溶出率が40%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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点において、試験製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。
	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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

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=6 ; mean ± S.D.)

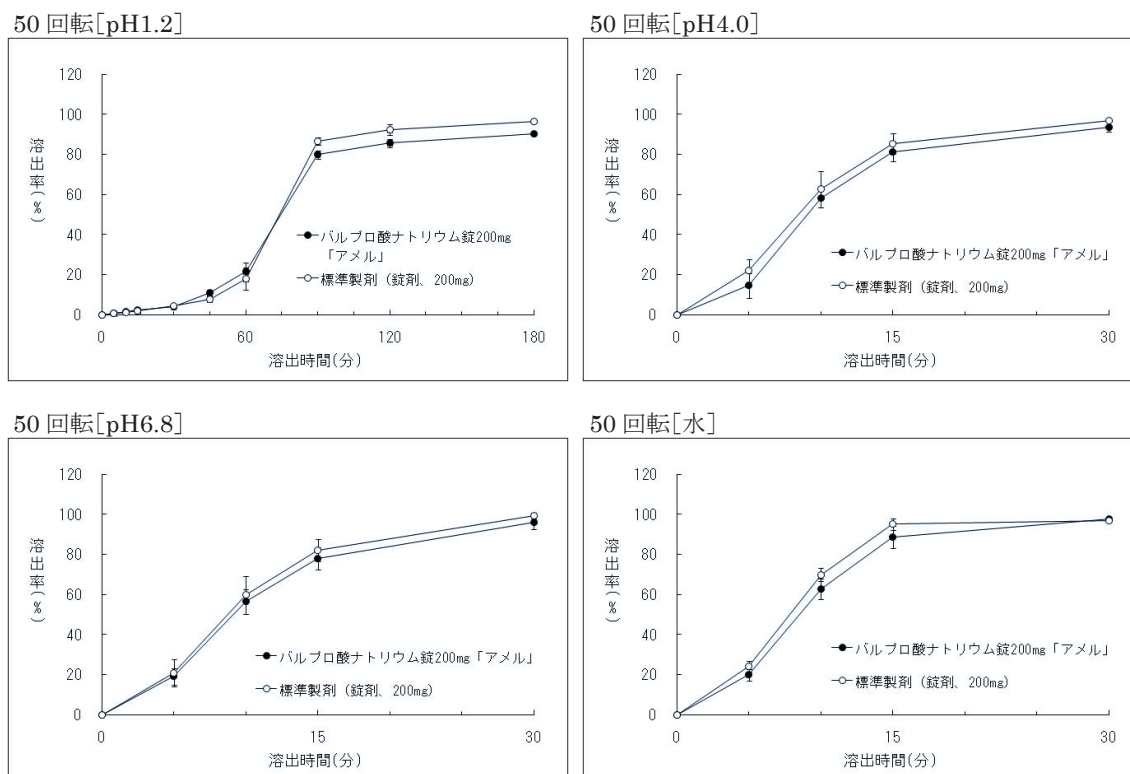


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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	60%付近	60分	17.9	21.6	適合
			85%付近	90分	86.5	79.9	適合
		pH4.0	85%付近	15分	85.3	81.4	適合
		pH6.8	60%付近	10分	59.7	56.4	適合
			85%付近	15分	82.0	78.0	適合
		水	85%以上	15分	95.1	88.8	適合

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「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)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 SR 錠 100mg 「アメル」(試験製剤)及びバルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法、回転バスケット法 日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転、200 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH7.2	薄めた McIlvaine 緩衝液
	水	日本薬局方 精製水
	pH7.2(1.0%)	薄めた McIlvaine 緩衝液(ポリソルベート 80 濃度 1.0%)

判定基準：

試験法	回転数等	試験液	判定
パドル法	50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、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、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。
		pH3.0 pH7.2 水 pH7.2(1.0%)*	
	100	pH7.2	
	200	pH7.2	
回転バスケット法	100	pH7.2	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%及び 80%付近となる適当な 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。
	200	pH7.2	
崩壊試験	30 ストローク/分	pH7.2 (ディスク無)	
	30 ストローク/分	pH7.2 (ディスク有)	

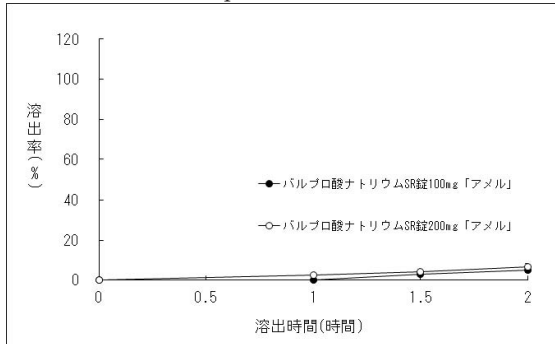
※()内はポリソルベート 80 の濃度

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

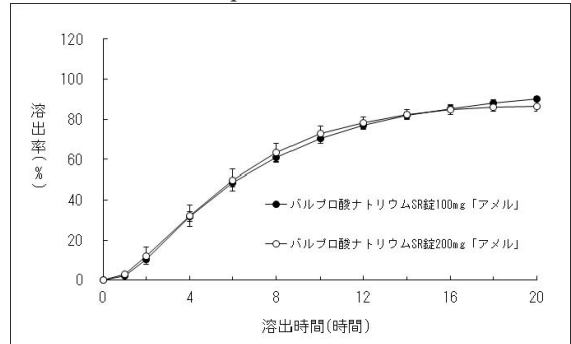
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

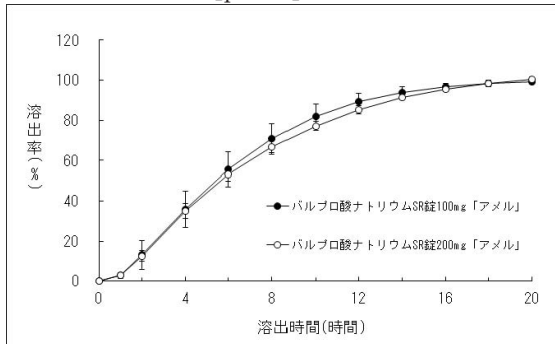
パドル法・50回転[pH1.2]



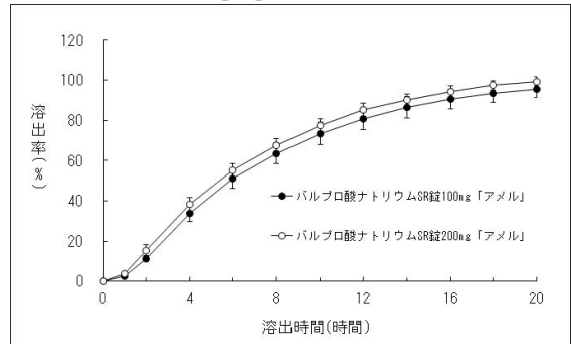
パドル法・50回転[pH3.0]



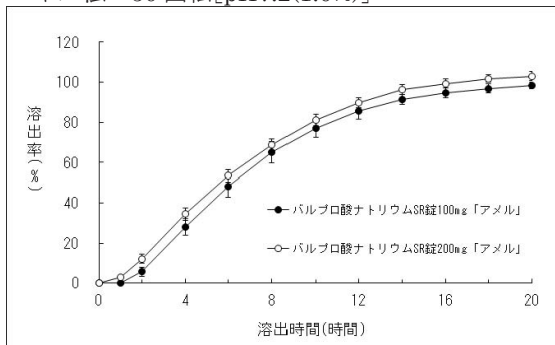
パドル法・50回転[pH7.2]



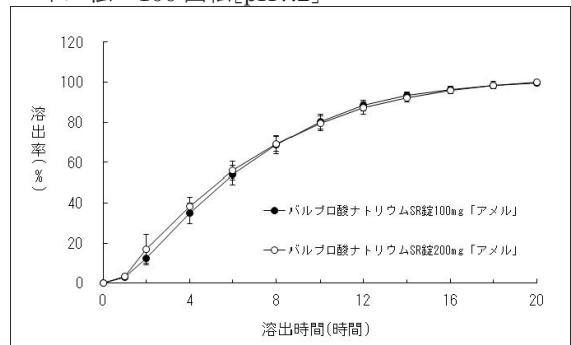
パドル法・50回転[水]



パドル法・50回転[pH7.2(1.0%)]

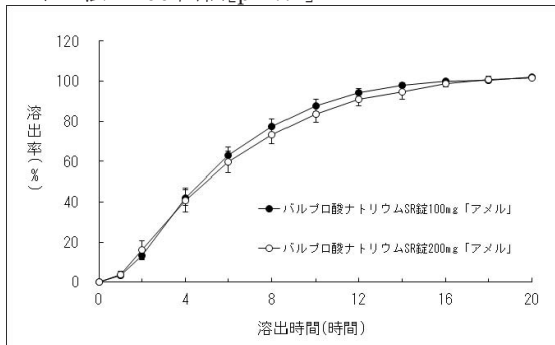


パドル法・100回転[pH7.2]

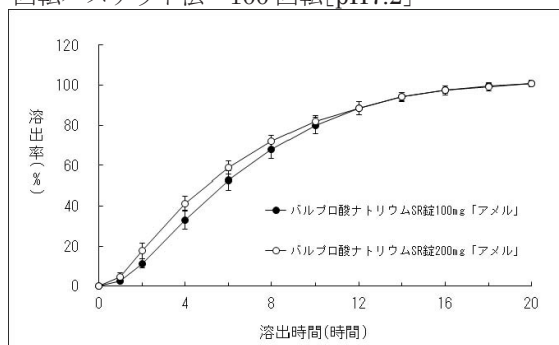


()内はポリソルベート 80 の濃度

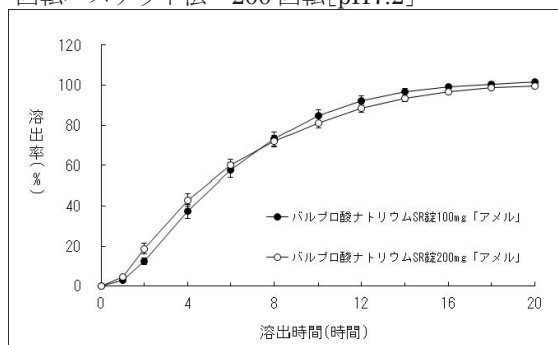
パドル法・200回転[pH7.2]



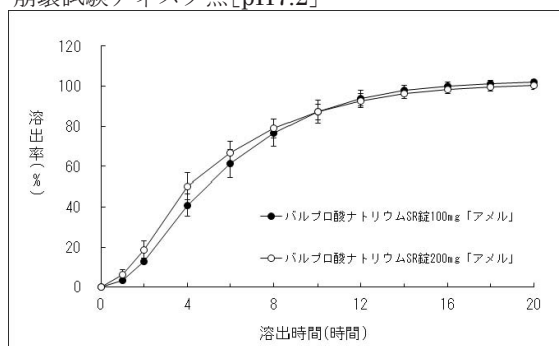
回転バスケット法・100回転[pH7.2]



回転バスケット法・200回転[pH7.2]



崩壊試験ディスク無[pH7.2]



崩壊試験ディスク有[pH7.2]

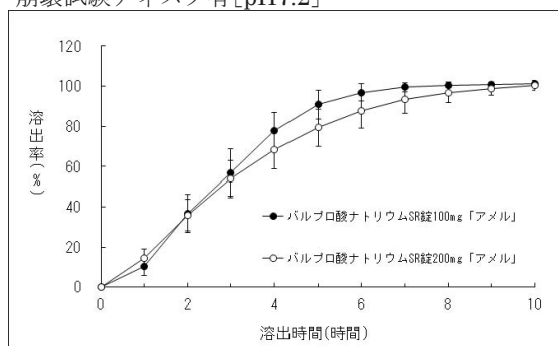


表 1. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験方法	試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間 (hr)	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	1/2 の平均溶出率	1.5	4.1	3.0	適合
			規定された試験時間	2.0	6.8	5.2	
		pH3.0	30%付近	4.0	32.1	31.8	適合
			50%付近	6.0	49.9	48.7	
			80%付近	12.0	78.4	77.0	
		pH7.2	30%付近	4.0	35.1	36.0	適合
			50%付近	6.0	53.1	55.7	
			80%付近	10.0	77.2	81.9	
		水	30%付近	4.0	38.3	33.9	適合
			50%付近	6.0	55.1	51.2	
			80%付近	10.0	77.6	73.5	
		pH7.2 (1.0%)	30%付近	4.0	34.6	27.9	適合
50%付近	6.0		53.4	48.4			
80%付近	10.0		81.1	77.2			

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 (hr)	標準製剤	試験製剤	
パドル法	100	pH7.2	30%付近	4.0	38.4	34.9	適合
			50%付近	6.0	56.2	53.8	
			80%付近	10.0	79.4	80.4	
	200	pH7.2	30%付近	4.0	41.0	42.2	適合
			50%付近	6.0	59.8	62.9	
			80%付近	10.0	83.5	87.9	
回転バスケット法	100	pH7.2	30%付近	4.0	41.2	33.2	適合
			50%付近	6.0	58.9	52.7	
			80%付近	10.0	82.0	80.0	
	200	pH7.2	30%付近	2.0	18.7	12.6	適合
			50%付近	4.0	43.0	37.4	
			80%付近	10.0	81.3	84.7	
崩壊試験	30 ストローク/分	pH7.2 (ディスク無)	30%付近	2.0	18.8	13.0	適合
			50%付近	4.0	50.3	40.9	
			80%付近	8.0	78.9	76.7	
	30 ストローク/分	pH7.2 (ディスク有)	30%付近	2.0	35.8	36.7	適合
			50%付近	3.0	53.8	57.0	
			80%付近	5.0	79.3	90.9	

表 2. 溶出挙動の類似性判定(個々の溶出率)

50rpm、水

判定時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
10	73.5	78.7 81.1 78.3 75.3 77.2 76.6 72.5 69.4 74.1 70.4 64.1 64.8	5.2 7.6 4.8 1.8 3.7 3.1 -1.0 -4.1 0.6 -3.1 -9.4 -8.7	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 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 SR 錠 200mg 「アメル」(試験製剤)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、回転バスケット法 日本薬局方(JP13) 一般試験法 崩壊試験法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転、200 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水
	pH6.8(1.0%)	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第 2 液(ポリソルベート 80 濃度 1.0%)

判定基準：

試験法	回転数等	試験液	判定
パドル法	50	pH1.2	f2 関数の値が 55 以上である。 f2 関数の値が 40 以上である。
		pH3.0 pH6.8 水 pH6.8(1.0%)※	
	100	pH6.8	
200	pH6.8		
回転バスケット法	100	pH6.8	
	200	pH6.8	
崩壊試験	30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク無)	
	30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク有)	

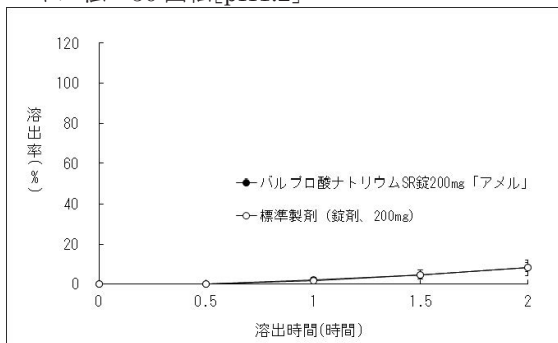
※()内はポリソルベート 80 の濃度

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。

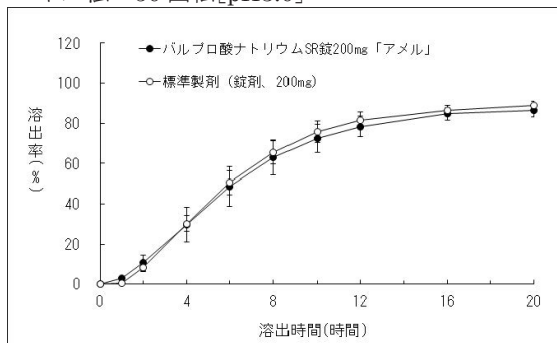
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

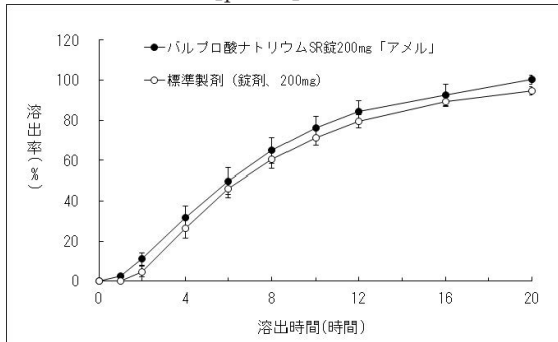
パドル法・50回転[pH1.2]



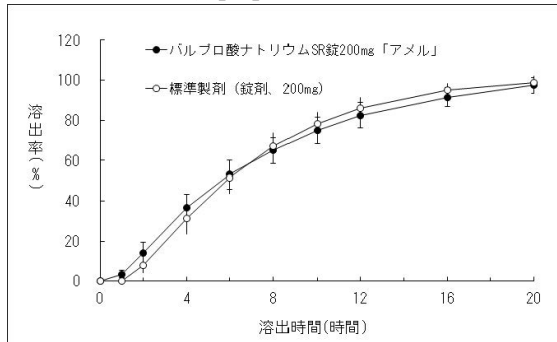
パドル法・50回転[pH3.0]



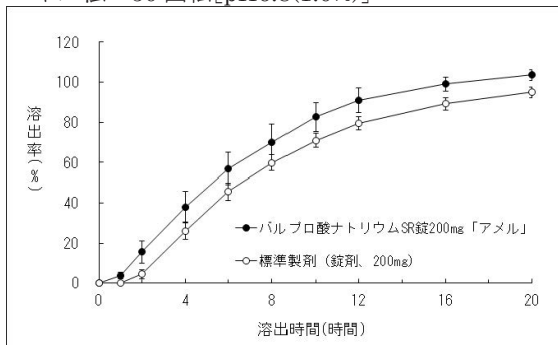
パドル法・50回転[pH6.8]



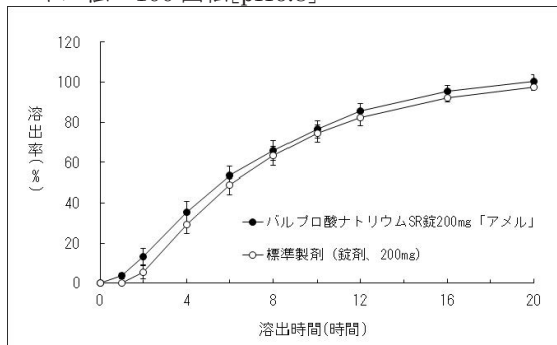
パドル法・50回転[水]



パドル法・50回転[pH6.8(1.0%)]

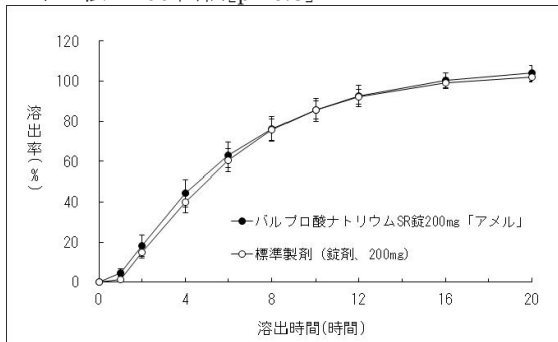


パドル法・100回転[pH6.8]

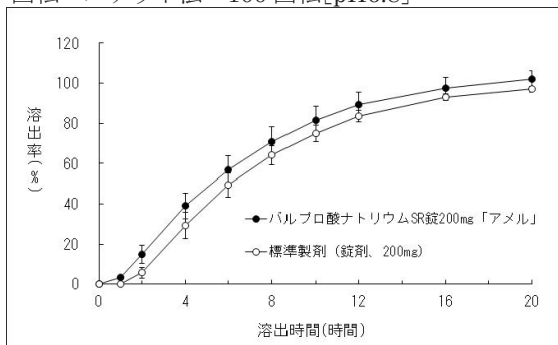


()内はポリソルベート 80 の濃度

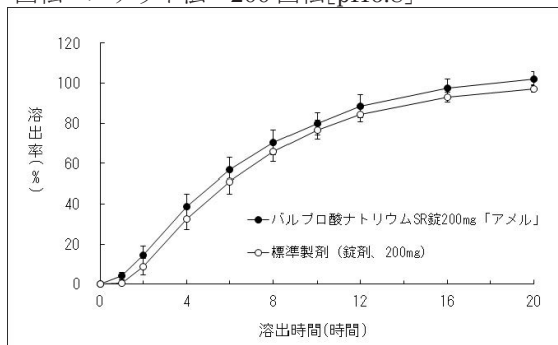
パドル法・200回転[pH6.8]



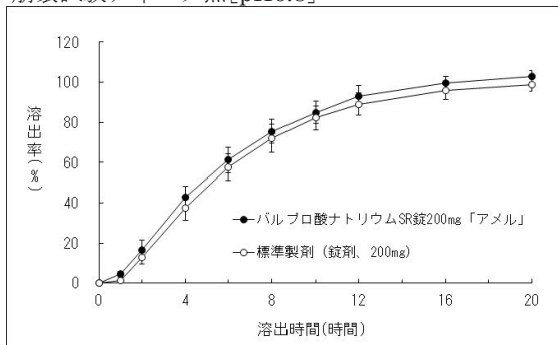
回転バスケット法・100回転[pH6.8]



回転バスケット法・200回転[pH6.8]



崩壊試験ディスク無[pH6.8]



崩壊試験ディスク有[pH6.8]

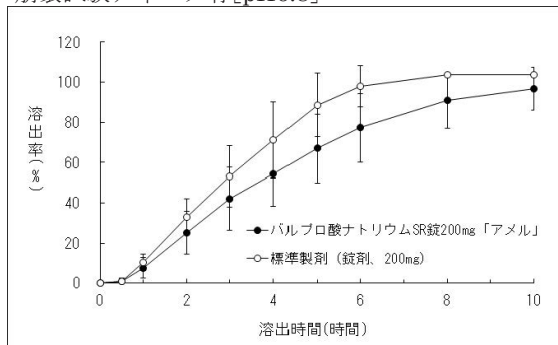


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験方法	試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		f2 値	判定結果
	回転数 (rpm)	試験液	f2 値	判定時間 (hr)	標準製剤	試験製剤		
パドル法	50	pH1.2	55 以上	0.5	0.0	0.3	98.1	適合
				1.0	1.6	2.3		
				1.5	4.5	4.8		
				2.0	8.5	8.2		
		pH3.0	40 以上	4.0	30.3	29.7	80.7	適合
8.0	65.7			62.9				
pH6.8	40 以上	12.0	81.4	78.4	66.0	適合		
		16.0	86.3	84.7				
水	40 以上	4.0	26.3	34.9	70.5	適合		
		6.0	51.7	53.0				
pH6.8 (1.0%)	40 以上	9.0*	72.6	70.0	48.1	適合		
		12.0	86.2	82.4				
pH6.8 (1.0%)	40 以上	4.0	26.0	38.0	48.1	適合		
		8.0	59.9	69.9				
pH6.8 (1.0%)	40 以上	12.0	79.6	91.0	48.1	適合		
		16.0	89.2	99.1				
100	pH6.8	40 以上	3.0*	17.6	24.3	66.4	適合	
			6.0	49.1	53.6			
100	pH6.8	40 以上	9.0*	68.9	71.2	66.4	適合	
			12.0	82.2	85.6			

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		f2 値	判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	f2 値	判定時間 (hr)	標準製剤	試験製剤		
パドル法	200	pH6.8	40 以上	2.5* 5.0* 7.5* 10.0	21.3 50.2 71.9 85.6	24.7 53.9 73.0 85.6	77.9	適合
回転バスケット法	100	pH6.8	40 以上	3.0* 6.0 9.0* 12.0	17.6 49.4 69.6 83.5	27.0 56.9 76.3 89.2	56.2	適合
	200	pH6.8	40 以上	3.0* 6.0 9.0* 12.0	20.6 51.3 71.4 84.3	26.7 56.9 75.2 88.5	64.6	適合
崩壊試験	30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク無)	40 以上	2.5* 5.0* 7.5* 10.0	19.0 47.5 68.5 82.3	23.2 52.1 72.0 84.9	70.3	適合
	30 ストローク/分	pH6.8 (ディスク有)	40 以上	1.25* 2.5* 3.75* 5.0	16.1 43.1 66.8 88.7	12.0 33.7 51.4 67.0	42.3	適合

*：内挿した値

(2) 溶出規格

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg 「アメル」

日本薬局方医薬品各条に定められたバルプロ酸ナトリウム錠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
100 mg	50 rpm	水 (シンカー使用)	30 分	85%以上
200 mg				

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

日本薬局方医薬品各条に定められたバルプロ酸ナトリウム徐放錠 A の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」	100 mg	50 rpm	水	4 時間 6 時間 12 時間	15 ~ 45% 40 ~ 70% 75%以上
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」	200 mg	50 rpm	水	4 時間 6 時間 12 時間	15 ~ 45% 35 ~ 65% 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

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg 「アメル」

日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム錠」による
硝酸コバルト(Ⅱ)との沈殿反応

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A」による
硝酸コバルト(Ⅱ)との沈殿反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg 「アメル」

日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム錠」による
液体クロマトグラフィー

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

日本薬局方「バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A」による
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

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来している患者にのみ投与すること。

2. 用法及び用量

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg 「アメル」

1. 各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mg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
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。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

1. 各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
通常、1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mgを1日1～2回に分けて経口投与する。
ただし、年齢・症状に応じ、適宜増減する。
3. 片頭痛発作の発症抑制
通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日1～2回に分けて経口投与する。
なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として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：

該当しない

(2) 臨床効果^{9, 10)} :

○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)。

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 $\mu\text{g/mL}$

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 $\mu\text{g/mL}$ を示唆する報告もあり、上限は 150 $\mu\text{g/mL}$ 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：

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」¹¹⁾

空腹時：1.04 \pm 0.43 時間

(健康成人男子にバルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」¹²⁾

空腹時：12.3 \pm 5.8 時間

(健康成人男子にバルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

食 後：14.8 \pm 7.2 時間

(健康成人男子にバルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」¹¹⁾

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錠 100mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子に絶食[14 例(1 群 7 例)]に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

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等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査第 1124004 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 3 泊 4 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 7 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にバルプロ酸ナトリウムとして 100 mg 含有するバルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠を、150 mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.33、0.66、1、1.5、2、3、4、6、9、12、24 及び 48 時間後の 13 時点とした。 採血量は 1 回につき 10 mL とした。
分析法	GC-MS 法

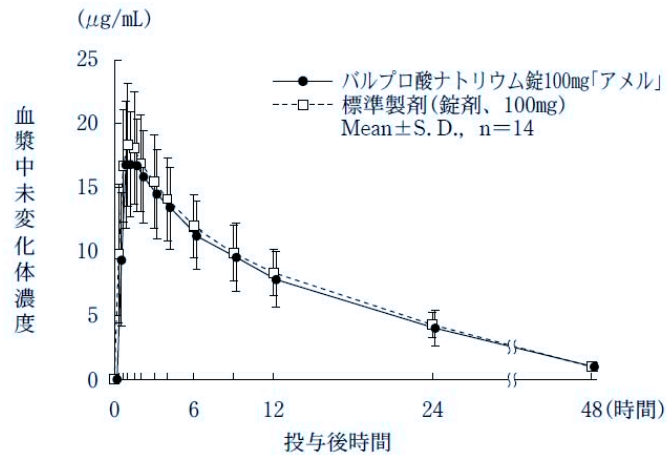
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→48) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」	270.41 ± 70.91	18.39 ± 4.53	1.04 ± 0.43	12.13 ± 1.64
標準製剤 (錠剤、100 mg)	286.43 ± 56.49	19.55 ± 4.72	1.02 ± 0.42	11.86 ± 1.41

(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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→48)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.9309)$	$\log(0.9374)$
90%信頼区間	$\log(0.8529) \sim \log(1.0161)$	$\log(0.8529) \sim \log(1.0303)$



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。

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」¹¹⁾

<参考：処方変更前における生物学的同等性>

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錠 200mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 14 例(1 群 7 例)に単回経口投与し、血清中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 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 2 泊 3 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 期間の休薬期間は 8 日以上とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にバルプロ酸ナトリウムとして 200 mg 含有するバルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」 2 錠又は標準製剤 2 錠を、150 mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後、4 時間までは絶食で実施した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 及び 36 時間後の 10 時点とした。 採血量は 1 回につき 10 mL とした。
分析法	HPLC 法

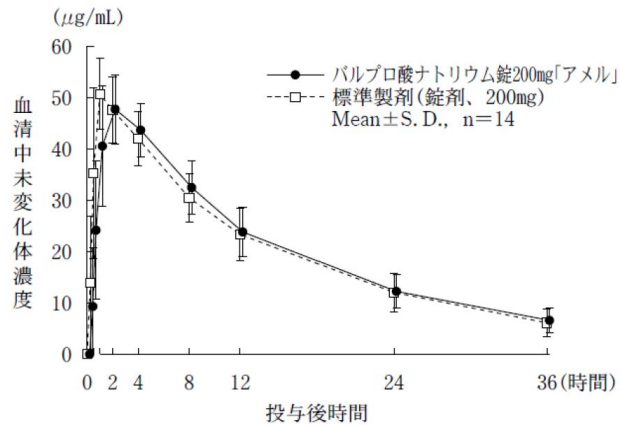
<薬物動態パラメータ>

	AUC ₍₀₋₃₆₎ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」	751.76 ± 124.19	49.32 ± 7.38	2.07 ± 0.92	13.24 ± 3.55
標準製剤 (錠剤、200mg)	742.07 ± 139.93	51.96 ± 6.35	1.11 ± 0.53	12.34 ± 2.79

(Mean ± S.D., n=14)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%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→36)、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→36)	Cmax
95%信頼区間(%)	-14.0 ~ + 11.3	-3.8 ~ + 13.9



血清中濃度並びに 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。

<処方変更前後の製剤における生物学的同等性>

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、バルプロ酸ナトリウム製剤であるバルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」(処方変更後)及び標準製剤(処方変更前)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 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、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

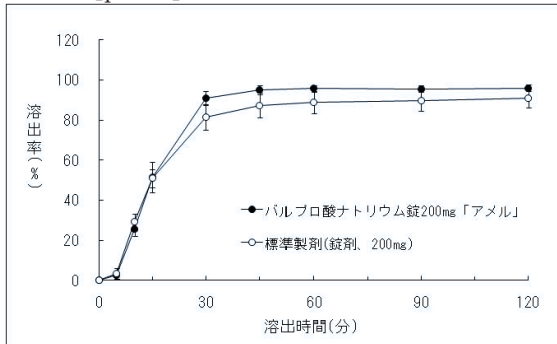
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH3.0 pH6.8 水	f2 関数の値が 50 以上である。
100	pH1.2	15 分における試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率 \pm 10%の範囲である。

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。

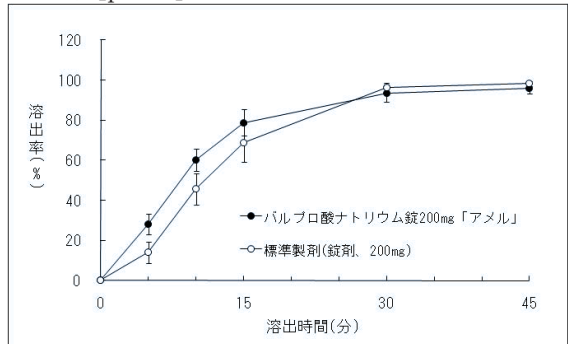
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (mean \pm S.D., n=12)

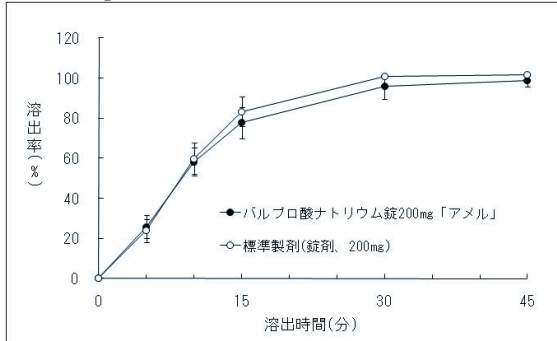
50 回転 [pH1.2]



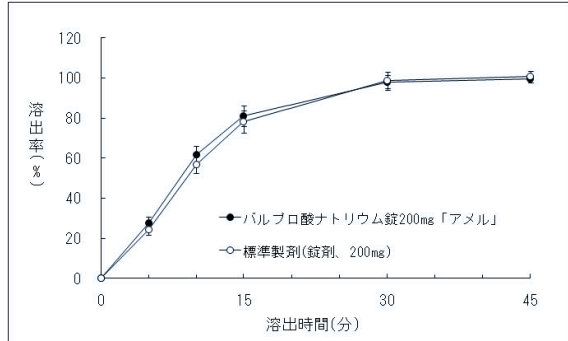
50 回転 [pH3.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH1.2]

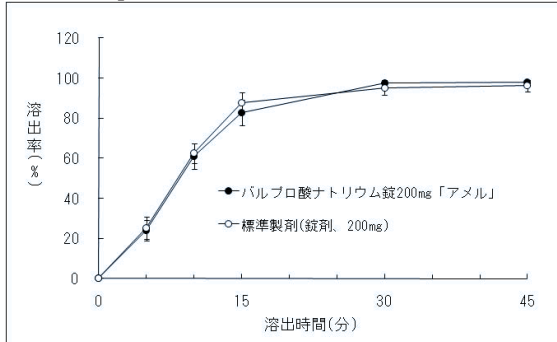


表. 溶出挙動における同等性(処方変更前後の平均溶出率の比較)

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	f2 値又は溶出率	判定時間	標準製剤(処方変更前)	処方変更後	
パドル法	50	pH1.2	50 以上	11.3 分*	34.6	32.3	適合
				22.5 分*	66.4	71.3	適合
				33.8 分*	83.1	92.0	適合
				45 分	87.4	95.2	適合
		pH3.0	50 以上	15 分	68.7	78.9	適合
				30 分	96.3	93.6	適合
				45 分	98.3	95.8	適合
		pH6.8	50 以上	15 分	83.4	77.8	適合
				30 分	100.7	95.8	適合
				45 分	101.7	98.9	適合
		水	50 以上	15 分	78.3	81.0	適合
				30 分	98.6	98.1	適合
	45 分			100.8	99.6	適合	
100	pH1.2	85%付近	15 分	87.9	82.8	適合	

*: 内挿した値

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」¹²⁾

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 SR 錠 200mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子に絶食[30 例(1 群 15 例)]又は食後[26 例(1 群 13 例)]単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

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等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審第 786 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 7 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にバルプロ酸ナトリウムとして 200 mg 含有するバルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠を、150 mL の水とともに絶食又は食後に単回経口投与した。 また、絶食又は食後に投与後、4 時間までは絶食で実施した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 2.5、4、6、8、10、12、24、36、48、60 及び 72 時間後の 12 時点とした。 採血量は 1 回につき 7mL とした。
分析法	蛍光偏光免疫測定法(TDx)

1)絶食投与

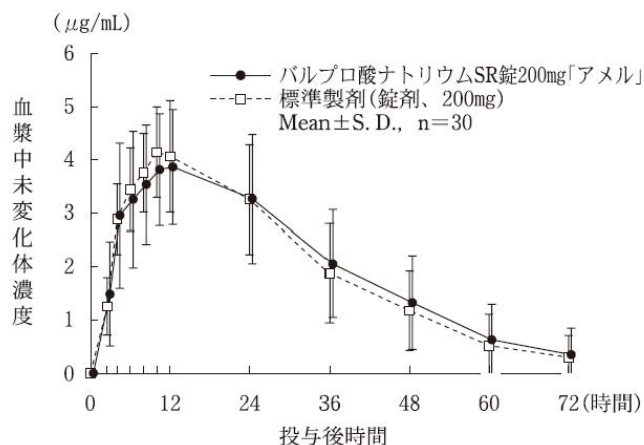
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→72) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」	146.08±57.26	4.24±1.23	12.3±5.8	17.27±4.67	23.90±5.32
標準製剤 (錠剤、200mg)	142.63±50.49	4.37±0.81	10.0±2.1	14.88±3.63	22.96±4.84

(Mean±S.D.,n=30)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2製剤間の対数変換値の差	$\log(1.0143)$	$\log(0.9519)$
90%信頼区間	$\log(0.9199) \sim \log(1.1183)$	$\log(0.8943) \sim \log(1.0132)$



2)食後投与

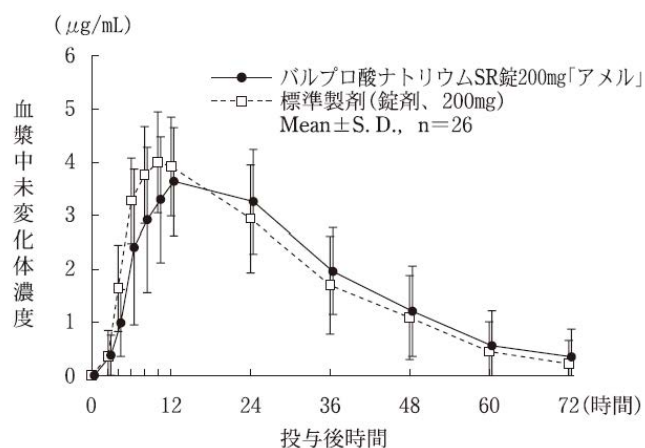
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→72) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」	131.25±46.36	4.04±1.03	14.8±7.2	16.83±6.14	25.20±5.14
標準製剤 (錠剤、200mg)	128.54±48.29	4.21±0.89	11.2±4.1	15.22±4.58	22.74±5.09

(Mean±S.D.,n=26)

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₍₀₋₇₂₎	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.0363)$	$\log(0.9500)$
90%信頼区間	$\log(0.9132) \sim \log(1.1761)$	$\log(0.8739) \sim \log(1.0327)$



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¹³⁾：

約 100% (剤形の違いによらない)

(4) 消失速度定数¹¹⁾ :

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

絶食 : $0.0581 \pm 0.0076(\text{hr}^{-1})$

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

絶食 : $0.04343 \pm 0.01357(\text{hr}^{-1})$

食後 : $0.04556 \pm 0.01338(\text{hr}^{-1})$

(5) クリアランス :

1) 全身クリアランス(吸収率を 100%と仮定)¹⁴⁾

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¹⁵⁾。

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^{14)、16)}。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¹⁷⁾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^{16)、18)}。

(6) 分布容積¹³⁾ :

0.1 ~ 0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)

(7) 血漿蛋白結合率 :

> 90%¹³⁾

(およそ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度では結合が飽和する。¹⁹⁾)

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関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²⁰⁾ :

排泄部位 : 尿中

(2) 排泄率²⁰⁾ :

尿中排泄率 : 1 ~ 3% (未変化体)

(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、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、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来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

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg、SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

- (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。

バルプロ酸ナトリウム SR錠 100mg、SR錠 200mg「アメル」

(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・シラスチンナトリウム (レカルブリオ) ピアペネム (オメガシン) ドリベネム水和物 (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、片頭痛発作の発症抑制

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、片頭痛発作の発症抑制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。

○躁病および躁うつ病の躁状態

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態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)^{注1)}

- 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、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 ヶ月で回復している。
- 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) 先発品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

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。

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg 「アメル」

	頻度不明 ^{注2)}
血液	白血球減少、貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
精神神経系	傾眠、失調、頭痛、不眠、不穩、視覚異常、感覚変化、振戦、めまい、抑うつ ^{注3)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘、口内炎、下痢、食欲亢進、腹痛
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇
皮膚	脱毛
過敏症	発疹
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	倦怠感、鼻血、口渇、浮腫、発熱、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、カルニチン減少

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

	頻度不明 ^{注2)}
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多、低フィブリノーゲン血症、血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛、不眠、不穩、感覚変化、振戦、視覚異常、抑うつ ^{注3)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進、口内炎、便秘
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇
皮膚	脱毛
過敏症	発疹
泌尿器	血尿、夜尿・頻尿、尿失禁
生殖器	月経異常(月経不順、無月経)、多嚢胞性卵巣
その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加、鼻血、口渇、浮腫、歯肉肥厚、発熱、カルニチン減少

注 2)先発品の副作用を参考に記載した。

注 3)「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：

- 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(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(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。
- (7) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、バルプロ酸ナトリウム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。徐放性製剤の場合、症状が遅れてあらわれることがある。

処 置：

意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

14. 適用上の注意

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg、SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

薬剤交付時：

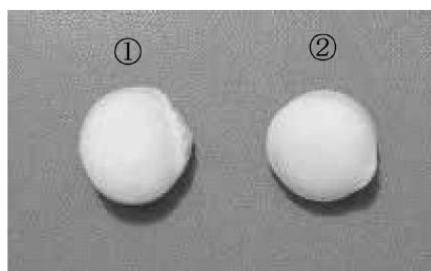
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

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

※本剤は、マトリックスを核とする錠剤に、徐放性皮膜をコーティングすることにより徐放化した製剤であり、このマトリックスの残渣が糞便中に排出される。

下記の写真は溶出試験を利用した擬生体内条件(①空腹時、②低胃酸条件)におけるバルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」の錠剤残渣である。



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 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

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

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg 「アメル」

気密容器、室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること。)

本剤は吸湿性が強いので、服用直前まで PTP シートから取り出さないで下さい。また、保存に際して PTP シートを破損しないようご留意下さい(本剤を PTP シートから取り出し一包化調剤することは避けて下さい)。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

室温保存

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⁾

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月)の結果、バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「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推測された。

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

室温保存(室温、6 ヶ月)、光照射(37℃、1000ルクス、2 ヶ月)及び加温加湿(40℃、湿度 80%、3 ヶ月)の各条件下での安定性試験の結果、バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」は経時的に安定であると考えられた。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月)の結果、バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「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推測された。

(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

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)、1,000 錠(10 錠×100)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)、バラ 100 錠

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)、バラ 500 錠

7. 容器の材質

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ：10 錠シート 34×85.3(mm)

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートフィルム+アルミニウム箔

PTP サイズ：10 錠シート 40×98(mm)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」

PTP 包装：防湿ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

PTP サイズ：10 錠シート 37×102(mm)

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

PTP 包装：防湿ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)、乾燥剤

PTP サイズ：10 錠シート 37×102(mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：デパケン錠 100、錠 200、デパケン R 錠 100、R 錠 200 (協和キリン株式会社)

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：

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」：2011年1月14日

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」：2008年3月5日

(旧販売名)セボトボル錠(2009年3月31日経過措置期間終了)：1983年3月29日

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」：2013年8月15日

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」：2006年2月20日

承認番号：

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」：22300AMX00265

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」：22000AMX00281

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」：22500AMX01526

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」：21800AMZ10075

11. 薬価基準収載年月日

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」：2011年6月24日

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」：2008年6月20日

(旧販売名)セボトボル錠(2009年3月31日経過措置期間終了)：1984年6月2日

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」：2013年12月13日

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」：2006年7月7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

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」

2011年10月18日：「片頭痛発作の発症抑制」

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

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18日：「片頭痛発作の発症抑制」

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

2011年10月18日：「片頭痛発作の発症抑制」

用法及び用量追加

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」、錠 200mg 「アメル」

2011年10月18日：「片頭痛発作の発症抑制」

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

2011年10月18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

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

該当しない

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

再評価結果公表年月日：1989 年 12 月 20 日

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錠 100mg 「アメル」	120509101	1139004F1010	622050901
バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」	100656801	1139004F2017	620007035
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg 「アメル」	122762801	1139004G1016	622276201
バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」	117357401	1139004G2012	620004028

17.保険給付上の注意

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、SR 錠 100mg、SR 錠 200mg 「アメル」

保険診療上の後発医薬品である。

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

後発医薬品として承認された医薬品であっても、先発医薬品と薬価が同額又は高いものについては、診療報酬における加算等の算定対象とならない後発医薬品である。

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) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 8) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 溶出試験
- 9) Bowden C.L. et al. : JAMA、 271,918 (1994)
- 10) Pope H.G. et al. : Arch. Gen. Psychiat.,48,62 (1991)
- 11) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 12) 陶易王 他 : 新薬と臨床,55(7),999 (2006)
- 13) Zaccara G. et al. : Clin. Phamacokinet.,15,367 (1988)
- 14) Levy R. H.、 Shen D.D. : Antiepileptic Drugs,4th ed.,605 (1995)
- 15) Perucca E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.,17,665 (1984)
- 16) 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)
- 17) Riva R. et al. : Clin. Pharmacokinet.,31,470 (1996)
- 18) Scheyer R.D.、 Mattson R.H. : Antiepileptic Drugs,4th ed.,621 (1995)
- 19) Gomez B.M.J. et al. : J. Clin. Pharm. & Ther.,18,191 (1993)
- 20) 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

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

該当資料なし

バルプロ酸ナトリウム SR 錠：「VIII. 14.適用上の注意」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、梶じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(12 Fr.、120cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」

破壊後、水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブの通過は困難であった。破壊後、水(約55℃)、10分、12 Fr.チューブは通過した。

バルプロ酸ナトリウム SR 錠 200mg 「アメル」

破壊後に使用しても崩壊しなかった。また、徐放性製剤であるため、粉碎は不可である。