

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第一部会  
議 事 次 第

[ 審 議 事 項 ]

- 議題1 医薬品ベタニス錠25mg及び同錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ホストイン静注750mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品コアベータ静注用12.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品ラミクタール錠25mg及び同錠100mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品トラゼンタ錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品リカルボン錠50mg及びボノテオ錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品ガバペンシロップ5%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びに医薬品ガバペン錠200mg、同錠300mg及び同錠400mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題8 医薬品ペガシス皮下注90 $\mu$ g及びコペガス錠200mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題9 医薬品ジトリペンタートカル静注1000mg及びアエントリペンタート静注1055mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題10 ルフィナミドを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

[ 報 告 事 項 ]

- 議題1 医薬品デパケン錠100、同錠200mg、同細粒20%、同細粒40%、同R錠100、同R錠200及び同シロップ5%の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品セレニカR顆粒40%、同R錠200mg及び同R錠400mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 優先審査指定品目の審査結果について

平成 23 年 6 月 1 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 ( 会 社 名 )	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 ベタニス錠25mg 同 錠50mg  (アステラス製薬(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>ミラベグロン</u>	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体：毒薬 (予定) 製剤：劇薬 (予定)
2 ホストイン静注 750mg  (ノーベルファーマ(株))	製 販	承 認	<u>ホスフェニトインナトリウム水和物</u>	てんかん重積状態、脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制、フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体：劇薬 (予定) 製剤：劇薬 (予定)
3 コアベータ静注用12.5mg  (小野薬品工業(株))	製 販	承 認	<u>ランジオロール塩酸塩</u>	コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善を効能・効果とする、新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品	4年	原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (予定)
4 ラミクタール錠25mg、 同 錠100mg  (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	<u>ラモトリギン</u>	双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成 28年10 月15日 まで)	原体：毒薬 (済) 製剤：劇薬 (済)
5 トラゼンタ錠5mg  (日本ベーリンガーインゲルハイム(株))	製 販	承 認	<u>リナグリプチン</u>	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体：非該当 (予定) 製剤：非該当 (予定)
6 リカルボン錠50mg  (小野薬品工業(株))  ボノテオ錠50mg  (アステラス製薬(株))	製 販  製 販	承 認  承 認	<u>ミノドロン酸水和物</u>	骨粗鬆症を効能・効果とする、新用量・剤型追加に係る医薬品	残 余 期 間 (平成 29年1 月20日 まで)	原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (予定)

販売名 (会社名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬等
7 ガバペン錠200mg 同 錠300mg 同 錠400mg 同 シロップ5%  (ファイザー(株))	製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 承認	ガバペンチン	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量・剤型追加に係る医薬品	4年	原体:非該当(済) 製剤:非該当(済)
8 ペガシス皮下注90μg  コペガス錠200mg  (中外製薬(株))	製販  製販	一変  一変	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)  リバビリン	C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品  【優先審査】	4年	原体:いずれも劇薬(済) 製剤:いずれも劇薬(済)
9 ジトリペンタートカル静注1000mg  アエントリペンタート静注1055mg  (日本メジフィジックス(株))	製販  製販	承認  承認	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム  ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	超ウラン元素(プルトニウム, アメリシウム, キュリウム)による体内汚染の軽減を効能・効果とする新有効成分含有医薬品  【迅速審査】	8年	原体:非該当(予定) 製剤:非該当(予定)
10 デパケン錠100 同 錠200 同 細粒20% 同 細粒40% 同 R錠100 同 R錠200 同 シロップ5%  (協和発酵キリン(株))	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変	バルプロ酸ナトリウム	片頭痛発作の発症抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品  【事前評価済公知申請】	—	原体:非該当(済) 製剤:非該当(済)
11 セレニカR顆粒40% 同 R錠200mg 同 R錠400mg  (興和(株))	製販 製販 製販	一変 一変 一変	バルプロ酸ナトリウム	片頭痛発作の発症抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	原体:非該当(済) 製剤:非該当(済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ルフィナミド	<p>Lennox-Gastaut症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法</p> <p>※Lennox-Gastaut症候群(以下「LGS」)は、重篤なてんかん症候群の一つであり、通常1～8歳の小児期に罹患する。発作の抑制は困難で、疾患の経過とともに不可逆的な精神遅滞が進行し、長期予後は極めて不良である。</p> <p>国内の患者数は、約3600人と推定される。</p> <p>薬剤抵抗性の発作を伴うLGS患者を対象とした海外臨床試験において、本剤併用群はプラセボ併用群と比較して、発作頻度の有意な減少等が認められており、また、既承認のラモトリギン無効例に奏効した症例も報告されていることから、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>国内において第Ⅲ相試験が実施中であり、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	エーザイ株式会社

(新聞発表用)

1	販売名	①デパケン錠 100、同錠 200 ②デパケン細粒 20%、同細粒 40% ③デパケン R 錠 100、同 R 錠 200 ④デパケンシロップ 5%
2	一般名	バルプロ酸ナトリウム
3	申請者名	協和発酵キリン株式会社
4	成分・含量	①1錠中、バルプロ酸ナトリウム 100 mg 又は 200 mg を含有するフィルムコーティング錠 ②1g 中、バルプロ酸ナトリウム 200 mg 又は 400 mg を含有する細粒 ③1錠中、バルプロ酸ナトリウム 100 mg 又は 200 mg を含有する徐放錠 ④1mL 中、バルプロ酸ナトリウム 50 mg を含有するシロップ剤
5	用法・用量	①デパケン錠 100、同錠 200 及び②デパケン細粒 20%、同細粒 40%  <u>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</u> <u>2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療</u>  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。  <u>3. 片頭痛発作の発症抑制</u>  <u>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。</u> <u>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。</u>  ③デパケン R 錠 100、200  <u>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</u> <u>2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療</u>  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。  <u>3. 片頭痛発作の発症抑制</u>  <u>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。</u> <u>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。</u>

		<p>④デパケンシロップ 5%</p> <p><u>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</u></p> <p><u>2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療</u></p> <p>通常 1 日量 8~24mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400~1,200mg）を 1 日 2~3 回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。</p> <p><u>3. 片頭痛発作の発症抑制</u></p> <p>通常 1 日量 8~16mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400~800mg）を 1 日 2~3 回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 20mL（バルプロ酸ナトリウムとして 1,000mg）を超えないこと。</p> <p style="text-align: right;">（下線部今回追加）</p>
6	効能・効果	<p><u>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</u></p> <p><u>2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療</u></p> <p><u>3. 片頭痛発作の発症抑制</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部今回追加）</p>
7	備考	添付文書（案）を別紙として添付

※※2011年●月改訂 (効能・効果、用法・用量追加、下線部分) (第17版)

※2010年10月改訂

貯法: 室温保存(開封後湿気を避けること。)[「取扱い上の注意」の項参照]

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方せん医薬品\*

日本標準商品分類番号  
871139, 871179

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

デパケン®錠100

デパケン®錠200

※※

	100mg錠	200mg錠
承認番号	15600AMZ00049	21500AMZ00078
薬価収載	1981年8月	2003年7月
販売開始	1981年9月	1975年3月
再評価結果	1989年12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態: 2002年9月 片頭痛発作の発症抑制: 2011年●月	

DEPAKENE® Tablets

\*注意-医師等の処方せんにより使用すること

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]

### 【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)】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

品名	デパケン錠100	デパケン錠200
有効成分	1錠中 日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中 日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添加物	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、日局カルナウバロウ、日局カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース (置換度タイプ: 2910)、日局D-マンニトール	

#### 2. 製剤の性状

品名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	側面	色調 剤皮	識別 記号
デパケン錠100	8.2	4.2	0.19	○	○	黄色 フィルム コーティ ング錠	KH102 (PTPシ ートに表 示)
デパケン錠200	9.2	4.9	0.26	○	○	黄色 フィルム コーティ ング錠	KH103 (PTPシ ートに表 示)

### ※※【効能・効果】

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

### ※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

#### 【片頭痛発作の発症抑制】

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

### ※※【用法・用量】

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

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~1, 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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者 [肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]
- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者 [重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。]  
(1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者  
(2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

#### ※※ 2. 重要な基本的注意

- 1) 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婦人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注意すること。

### 3. 相互作用

#### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	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・ベタミブロン (カルベニン) メロペネム(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) 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(併用に注意すること)

薬剤名	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。
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。
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。

ベンゾジアゼピン	左記薬剤の作用が	遊離型の左記薬剤
----------	----------	----------

系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	増強することがある。	の血中濃度を上昇させる。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

### 4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害  
錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

○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。

#### 1) 重大な副作用

- (1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等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、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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)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。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。

#### 2) その他の副作用

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

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
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、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
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、AI-P上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
※ その他		倦怠感、夜尿・頻尿、鼻血	口渇、浮腫、月経異常(月経不順、無月経)、発熱	血尿、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

#### ※※ 5. 高齢者への投与

- 1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- 2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。
- 3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ※1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。〕
- 2) 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独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕
  - 3) 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。
  - 4) 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。
  - 5) 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。
  - 6) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

#### ※※ 7. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

#### 8. 過量投与

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

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

#### 9. 適用上の注意

##### 薬剤交付時

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

#### 10. その他の注意

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

#### 【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考: 海外文献報告値)

生物学的利用率 <sup>1)</sup>	約100% (剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 <sup>1)</sup>	>90% (およそ100µg/mL以上の濃度では結合が飽和する。 <sup>2)</sup> )
分布容積 <sup>1)</sup>	0.1~0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス <sup>3)</sup>	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。 <sup>4)</sup> )
尿中排泄率 <sup>5)</sup>	1~3% (未変化体)

\*吸収率を100%と仮定

○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。<sup>3)</sup> 6)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<sup>7)</sup>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。<sup>6)</sup> 8)

※※○有効血中濃度：40～120μg/mL

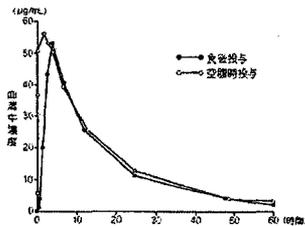
(各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50μg/mLを示唆する報告もあり、上限は150μg/mLとする報告もある。

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。

### 1. 吸収<sup>9)</sup>

健康成人8名にデパケン錠200を1回3錠(600mg)経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法：ガスクロマトグラフィー)



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

#### 薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	Vd (L)	AUC 0~∞ (μg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	59.4	0.92	9.54	9.67	964±236	0.73*
食後投与	50.6	3.46	7.92	9.09	868±195	0.83*

\*CLはVd、Kelより算出した。

mean±S.D., n=8

### 2. 分布

●体組織への分布(参考：ラットでのデータ)<sup>10)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 <sup>11)</sup>	脳内濃度：6.8～27.9% (対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 <sup>12)</sup>	臍帯血中濃度：1.7倍 (対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 <sup>13)</sup>	母乳中濃度：3～6% (対血中濃度比)
髄液への移行性 <sup>14)</sup>	髄液中濃度：12% (対血清中濃度比)

●蛋白結合率

添加濃度 (μg/mL)	20	50	100	150	200
結合率 (%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37℃ 3時間)による

mean±S.D

### 3. 代謝・排泄<sup>15)16)</sup>

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-pyruvyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

## 【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害<sup>17)18)</sup>

(錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例 有効率(有効例/症例数)	他剤併用例 有効率(有効例/症例数)
全般てんかん	87.7% (128/146)	69.1% (414/599)
部分てんかん	75.7% (28/37)	65.4% (134/205)
その他*	80.4% (37/46)	70.5% (189/268)

\*混合発作、脳波異常、てんかに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態<sup>19)20)</sup>

国内において、本剤に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1)米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

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。

## 【薬効薬理】

1. 薬理作用<sup>21)~25)</sup>

- 1)最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテトラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 2)全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 3)部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 4)海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5)中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6)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ボ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. 作用機序<sup>26)~28)</sup>

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくものと推定されている。

抗躁作用およ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。

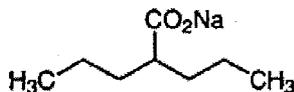
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate

化学名：Monosodium 2-propylpentanoate

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>=166.19

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。  
本品は吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する）。

溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

分配係数：logP<sup>1</sup><sub>OCT</sub>=0.26

〔測定法：フラスコシェイキング法

n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

## 【取扱い上の注意】

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注意ください（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）。

## 【包装】

デバケン錠100：[PTP] 100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

デバケン錠200：[PTP] 100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）、  
3000錠（10錠×300）

## 【主要文献及び文献請求先】

### 〈主要文献〉

### 〈文献請求No.〉

- 1) Zaccara G., et al. : Clin. Pharmacokinet., 15, 367, (1988) 015-385
- 2) Gomez B. M. J., et al. : J. Clin. Pharm. & Ther., 18, 191, (1993) 015-349
- 3) Levy R. H., Shen D. D. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)
- 4) Perucca E., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 17, 665, (1984) 005-329
- 5) Gugler R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 12, 125, (1977) 000-777
- 6) 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本直明 : 臨床薬物動態学—薬物治療の適正化のために—, 125, (2000)
- 7) Riva R., et al. : Clin. Pharmacokinet., 31, 470, (1996) 015-350
- 8) Scheyer R. D., Mattson R. H. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)
- 9) 武田明夫, 他 : てんかん研究, 6, (2), 196, (1988) 009-204
- 10) 久木野和暁, 他 : 久留米医学会雑誌, 34, (4), 369, (1971) 000-743
- 11) Vajda F. J. E., et al. : Neurology, 31, 486, (1981) 000-661
- 12) Ishizaki T., et al. : Pediatr. Pharmacol., 1, 291, (1981) 012-092
- 13) 前田共秀, 他 : 九州薬学会会報, 40, 27, (1986) 008-582
- 14) 武田明夫, 他 : 脳と発達, 8, (5), 401, (1976) 000-568
- 15) 龍原 徹, 他 : 臨床薬理, 19, (4), 749, (1988) 009-152
- 16) Loscher W., et al. : Neuropharmacology, 24, (5), 427, (1985) 012-093
- 17) 青木恭規, 他 : 脳と神経, 21, (11), 1297, (1969) 003-404
- 18) 鈴木昌樹, 他 : 医学のあゆみ, 82, (7), 470, (1972) 000-500
- 19) Bowden C. L., et al. : JAMA, 271, 918, (1994) 014-380
- 20) Pope H. G., et al. : Arch. Gen. Psychiat., 48, 62, (1991) 014-381
- 21) 君島健次郎, 他 : 米子医学雑誌, 20, (4), 317, (1969) 000-739
- 22) 石飛達男, 他 : 福岡医学雑誌, 60, (11), 806, (1969) 000-741
- 23) 周藤勝一, 他 : 応用薬理, 4, (6), 937, (1970) 000-740
- 24) 渋谷 健, 他 : 東京医科大学雑誌, 30, (3), 275, (1972) 005-014
- 25) Cao B.-J., et al. : Eur. J. Pharmacol., 237, 177, (1993) 014-382
- 26) Kukino K., et al. : Chem. Pharm. Bull., 25, (9), 2257, (1977) 000-522
- 27) Emrich H. M., et al. : Arch. Psychiat. Nervenkr., 229, 1, (1980) 014-384
- 28) Cutrer F. M., et al. : Br. J. Pharmacol., 116, 3199, (1995) 019-643

### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 ファクシ 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

※2010年10月改訂

貯法：室温保存(開封後湿気を避けること。)

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

871139, 871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方せん医薬品\*

# デパケン®細粒20%

# デパケン®細粒40%

DEPAKENE® Fine Granules

バルプロ酸ナトリウム細粒

\*注意-医師等の処方せんにより使用すること

	細粒20%	細粒40%
承認番号	21700AMX00157	21700AMX00158
薬価収載	2006年 6月	2006年 6月
販売開始	1987年10月	1984年 6月
再評価結果	1989年12月	
※※ 効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態：2002年9月 片頭痛発作の発症抑制：2011年●月	

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。〕
- 2) 本剤投与中はカルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミブロン、メロベネム水和物、イミベネム水和物・シラスタチンナトリウム、ピアペネム、ドリベネム水和物、テピペネムピボキシル)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。〕

### 【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)】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

品名	デパケン細粒20%	デパケン細粒40%
有効成分	1g中 日局バルプロ酸ナトリウム200mg	1g中 日局バルプロ酸ナトリウム400mg
添加物	日局軽質無水ケイ酸、日局バレイシヨデンブ、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	

#### 2. 製剤の性状

品名	外観	味	におい	識別記号
デパケン細粒20%	白色細粒	メントール様の特異な味	無臭	KH112 (分包シートに表示)
デパケン細粒40%	白色細粒	メントール様の特異な味	無臭	KH111 (分包シートに表示)

### ※※【効能・効果】

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

#### ※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

#### 【片頭痛発作の発症抑制】

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

### ※※【用法・用量】

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

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~1,200mg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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕
- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕  
(1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者  
(2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

#### ※※ 2. 重要な基本的注意

- 1) 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婦人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注意すること。

### 3. 相互作用

#### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	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 (メロベン) 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 (オラベネム)	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

#### 2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	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。
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。
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。
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。
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	機序は不明であ

	(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	る。
--	------------------------	----

### 4. 副作用

○各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

※※○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。

#### 1) 重大な副作用

- (1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)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。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。

## 2) その他の副作用

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

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1%未 満	頻度不明 <sup>※</sup>
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、 不穏、視覚 異常	感覚変 化	振戦、めまい、 抑うつ
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		
※ その他		倦怠感、夜 尿・頻尿、 鼻血	口渇、浮 腫、月経 異常(月 経不順、 無月 経)、発 熱	血尿、高アン モニア血症、 歯肉肥厚、体 重増加、尿失 禁

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

## ※※ 5. 高齢者への投与

- 1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- 2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。
- 3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ※1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔二分産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。〕
- 2) 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独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

※※

## 7. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 8. 過量投与

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

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

## 9. 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。

## 【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考: 海外文献報告値)

生物学的利用率 <sup>1)</sup>	約100% (剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 <sup>1)</sup>	>90% (およそ100µg/mL以上の濃度では結合が飽和する。 <sup>2)</sup> )
分布容積 <sup>1)</sup>	0.1~0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス <sup>※3)</sup>	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。 <sup>4)</sup> )
尿中排泄率 <sup>5)</sup>	1~3% (未変化体)

\*吸収率を100%と仮定

○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。<sup>3)</sup> 6)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<sup>7)</sup>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。<sup>6) 8)</sup>

※※ ○有効血中濃度: 40~120µg/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50µg/mLを示唆する報告もあり、上限は150µg/mLとする報告もある。

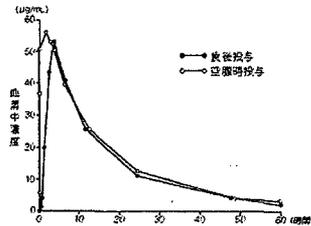
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

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。)

### 1. 吸収<sup>9)</sup>

健康成人8名にデバケン錠200を1回3錠 (600mg) 経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法: ガスクロマトグラフィー)



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

#### 薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	V <sub>d</sub> (L)	AUC 0~∞ (μg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時 投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964±236	0.73*
食後 投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868±195	0.83*

\*CLはV<sub>d</sub>、K<sub>el</sub>より算出した。

mean ± S. D., n=8

### 2. 分布

#### ●体組織への分布 (参考: ラットでのデータ<sup>10)</sup>)

ラットに<sup>14</sup>C-バルプロ酸ナトリウム (100mg/kg) 経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>辜丸>骨の順であった。

#### ●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 <sup>11)</sup>	脳内濃度: 6.8~27.9% (対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 <sup>12)</sup>	臍帯血中濃度: 1.7倍 (対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 <sup>13)</sup>	母乳中濃度: 3~6% (対血中濃度比)
髄液への移行性 <sup>14)</sup>	髄液中濃度: 12% (対血清中濃度比)

#### ●蛋白結合率

添加濃度 (μg/mL)	20	50	100	150	200
結合率 (%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法 (37°C 3時間) による

mean ± S. D

### 3. 代謝・排泄<sup>15)16)</sup>

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデバケン錠を600mg 単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60% (バルプロ酸当量) であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA (2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

### 【臨床成績】

#### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害<sup>17)18)</sup>

(錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例		他剤併用例	
	有効率 (有効例/症例数)	有効率 (有効例/症例数)	有効率 (有効例/症例数)	有効率 (有効例/症例数)
全般てんかん	87.7% (128/146)	69.1% (414/599)		
部分てんかん	75.7% (28/37)	65.4% (134/205)		
その他*	80.4% (37/46)	70.5% (189/268)		

\*混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

#### ○躁病および躁うつ病の躁状態<sup>19)20)</sup>

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の

成績概要は次のとおりである。

1)米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善 (躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合) を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

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。

### 【薬効薬理】

#### 1. 薬理作用<sup>21)~25)</sup>

- 1)最大電撃痙攣 (マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣 (マウス)、ピクロトキシン痙攣 (マウス)、聴原発作 (ラット)、無酸素痙攣 (マウス)、ペンテトラゾール痙攣 (マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣 (マウス) を抑制する。
- 2)全般てんかんモデルの光誘発痙攣 (ヒヒ)、聴原発作 (マウス) を抑制する。
- 3)部分てんかんモデルのコバルト焦点発作 (ネコ)、Kindling痙攣 (ネコ) を抑制する。
- 4)海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5)中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6)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)

#### ※※ 2. 作用機序<sup>26)~28)</sup>

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくものと推定されている。

抗躁作用およ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。

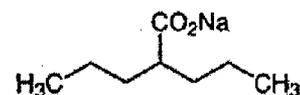
### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate

化学名: Monosodium 2-propylpentanoate

分子式: C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>=166.19

化学構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。本品は吸湿性である (極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)。

溶解性: 水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。

分配係数: logP<sup>1</sup> OCT=0.26

(測定法: フラスコシェイキング法

n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液)

### 【包装】

デバケン細粒20%: [分包] 0.5g×120包

[バラ] 100g、500g

デバケン細粒40%: [分包] 0.5g×120包、0.5g×1200包、

1g×120包

[バラ] 100g、500g

## 【主要文献及び文献請求先】

### 〈主要文献〉

### 〈文献請求No.〉

- |   |         |
|---|---------|
| 1) Zaccara G., et al. : Clin. Pharmacokinet., 15, 367, (1988)               | 015-385 |
| 2) Gomez B. M. J., et al. : J. Clin. Pharm. & Ther., 18, 191, (1993)        | 015-349 |
| 3) Levy R. H., Shen D. D. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)       |         |
| 4) Perucca E., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 17, 665, (1984)            | 005-329 |
| 5) Gugler R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 12, 125, (1977)            | 000-777 |
| 6) 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本宣明 : 臨床薬物動態学-薬物治療の適正化のために-, 125, (2000)                    |         |
| 7) Riva R., et al. : Clin. Pharmacokinet., 31, 470, (1996)                  | 015-350 |
| 8) Scheyer R. D., Mattson R. H. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995) |         |
| 9) 武田明夫, 他 : てんかん研究, 6, (2), 196, (1988)                                    | 009-204 |
| 10) 久木野和暁, 他 : 久留米医学会雑誌, 34, (4), 369, (1971)                               | 000-743 |
| 11) Vajda F. J. E., et al. : Neurology, 31, 486, (1981)                     | 000-661 |
| 12) Ishizaki T., et al. : Pediatr. Pharmacol., 1, 291, (1981)               | 012-092 |
| 13) 前田共秀, 他 : 九州薬学会会報, 40, 27, (1986)                                       | 008-582 |
| 14) 武田明夫, 他 : 脳と発達, 8, (5), 401, (1976)                                     | 000-568 |
| 15) 龍原 徹, 他 : 臨床薬理, 19, (4), 749, (1988)                                    | 009-152 |
| 16) Loscher W., et al. : Neuropharmacology, 24, (5), 427, (1985)            | 012-093 |
| 17) 青木恭規, 他 : 脳と神経, 21, (11), 1297, (1969)                                  | 003-404 |
| 18) 鈴木昌樹, 他 : 医学のあゆみ, 82, (7), 470, (1972)                                  | 000-500 |
| 19) Bowden C. L., et al. : JAMA, 271, 918, (1994)                           | 014-380 |
| 20) Pope H. G., et al. : Arch. Gen. Psychiat., 48, 62, (1991)               | 014-381 |
| 21) 君島健次郎, 他 : 米子医学雑誌, 20, (4), 317, (1969)                                 | 000-739 |
| 22) 石飛達男, 他 : 福岡医学雑誌, 60, (11), 806, (1969)                                 | 000-741 |
| 23) 周藤勝一, 他 : 応用薬理, 4, (6), 937, (1970)                                     | 000-740 |
| 24) 渋谷 健, 他 : 東京医科大学雑誌, 30, (3), 275, (1972)                                | 005-014 |
| 25) Cao B.-J., et al. : Eur. J. Pharmacol., 237, 177, (1993)                | 014-382 |
| 26) Kukino K., et al. : Chem. Pharm. Bull., 25, (9), 2257, (1977)           | 000-522 |
| 27) Emrich H. M., et al. : Arch. Psychiat. Nervenkr., 229, 1, (1980)        | 014-384 |
| 28) Cutrer F. M., et al. : Br. J. Pharmacol., 116, 3199, (1995)             | 019-643 |

### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 リサーチ部 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

※※2011年●月改訂(効能・効果、用法・用量追加、下線部分)(第14版)

※2010年10月改訂

貯 法: 室温保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方せん医薬品\*

日本標準商品分類番号

871139, 871179

# デパケン®R錠100

# デパケン®R錠200

DEPAKENE®-R Tablets

バルプロ酸ナトリウム徐放錠

\*注意-医師等の処方せんにより使用すること

	100mg錠	200mg錠
承認番号	20200AMZ00937	20200AMZ00938
薬価収載	1990年11月	1990年11月
販売開始	1991年 1月	1991年 1月
再審査結果	1996年12月	
※効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態: 2002年9月 片頭痛発作の発症抑制: 2011年●月	

※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

【片頭痛発作の発症抑制】

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

※※【用法・用量】

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

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~1,200mg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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者[肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]
- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者[重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。]  
(1)原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者  
(2)尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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、ドリベネム水和物、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。]

【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)】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

## 1. 組成

品名	デパケンR錠100	デパケンR錠200
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添加物	日局カルナウパロウ、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ゼラチン、日局沈降炭酸カルシウム、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、日局白色セラック、日局白糖、日局ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(6)グリコール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他4成分	

## 2. 製剤の性状

本剤はマトリックスを核とし、その上を徐放性被膜でコーティングすることにより徐放化した製剤である。

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 削皮	識別 記号
デパケンR錠100	8.3	5.4	0.26				白色 糖衣錠	KH113 (錠剤本体、PTPシートに表示)
デパケンR錠200	10.6	6.6	0.52				白色 糖衣錠	KH114 (錠剤本体、PTPシートに表示)

安定性: 本剤は糖衣錠であり、吸湿による急激な品質劣化の懸念はない。

※※【効能・効果】

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

※※

## 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 2) てんかん患者においては、運用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- 3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- 4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

- 5) 重篤な肝障害(投与初期6ヵ月以内に多い。)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も運用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) 運用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
- 7) 尿素サイクル異常症が疑われる患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
- 8) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 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ため注意すること。
- 10) 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

### 3. 相互作用

#### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	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・ベタミブロン (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) 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(併用に注意すること)

薬剤名	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。
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。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカ	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。

リウム		
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

### 4. 副作用

- 各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害  
承認時及び使用成績調査において、3,919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は254例(発現率6.5%)で、341件であった。  
主な副作用は高アンモニア血症35件(0.9%)、傾眠・眠気34件(0.9%)、悪心・嘔吐29件(0.7%)、Al-P上昇14件(0.4%)、白血球減少・好中球減少17件(0.4%)、血小板減少11件(0.3%)、好酸球増多11件(0.3%)、体重増加・肥満11件(0.3%)、失調10件(0.3%)等であった。(再審査終了時)
- ※※○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。

#### 1) 重大な副作用

- (1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等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) 急性肺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、腓醇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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)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。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。

## 2) その他の副作用

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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇		
皮膚		脱毛	
過敏症	発疹		
※ その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫	月経異常(月経不順、無月経)、歯肉肥厚、尿失禁、発熱

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

## ※※5. 高齢者への投与

- 1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- 2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。
- 3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ※1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔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。〕
- 2) 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。〕
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

## ※※7. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 2) 片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 8. 過量投与

症状: 誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。徐放性製剤の場合、症状が遅れてあらわれることがある。

処置: 意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、

一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

## 9. 適用上の注意

- 1) 本剤は噛み砕かずに、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。
- 3) 薬剤交付時  
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 10. その他の注意

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

## 【薬物動態】

### バルプロ酸の薬物動態の特徴

#### ○薬物動態パラメータ(参考: 海外文献報告値)

生物学的利用率 <sup>1)</sup>	約100% (剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 <sup>1)</sup>	>90% (およそ100µg/mL以上の濃度では結合が飽和する。 <sup>2)</sup> )
分布容積 <sup>1)</sup>	0.1~0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス <sup>3)</sup>	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。 <sup>4)</sup> )
尿中排泄率 <sup>5)</sup>	1~3% (未変化体)

\*吸収率を100%と仮定

#### ○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。<sup>3)</sup> 6)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<sup>7)</sup>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。<sup>8)</sup> 9)

#### ※※ ○有効血中濃度: 40~120µg/mL

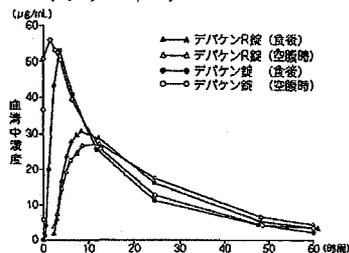
(各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50µg/mLを示唆する報告もあり、上限は150µg/mLとする報告もある。

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。)

1. 吸収

1) 単回投与<sup>9)</sup>

健康成人8名にデパケンR錠200 (徐放錠: 200mg錠)、及びデパケン錠200 (普通錠: 200mg錠) をそれぞれ1回3錠 (600mg) 経口投与した場合の血清中パルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法: ガスクロマトグラフィー)



普通錠と比較してデパケンR錠では制御された溶出に由来する血中濃度の安定した持続性 (服薬後6、12及び24時間のそれぞれの濃度は食後投与群: 28.0、28.8、16.3µg/mL、空腹時投与群: 22.9、27.4、16.8µg/mL) が認められ、また、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた。

また、デパケンR錠の1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

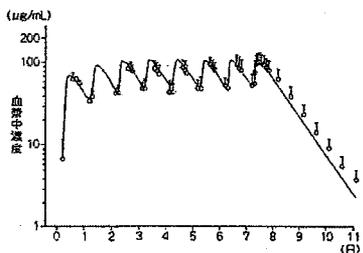
	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	Vd (L)	AUC 0~∞ (µg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	27.9 ±5.3	10.26 ±1.51	12.92 ±3.34	14.00 ±2.03	863±271	0.79*
食後投与	31.4 ±5.3	8.95 ±1.08	12.18 ±4.03	12.84 ±1.35	843±262	0.83*

\*CLはVd、Kelより算出した。

mean±S. D., n=8

2) 反復投与<sup>10)</sup>

健康成人各6名にデパケンR錠200 1回600mg (3錠) 1日2回、15回の反復投与及び1200mg (6錠) 1日1回、8回の反復投与を行い、パルプロ酸の血漿中動態を検討した。(測定法: ガスクロマトグラフィー) その結果、1回600mg 1日2回の反復投与では6~7日で血漿中濃度が定常状態に達し、最終回投与後のCmax及びCminはそれぞれ103.8±10.9、85.4±7.6µg/mLであった。また、1200mg 1日1回反復投与後の血漿中濃度の推移は下図のとおりであって7日間で定常状態に達し、最終回投与後のCmax及びCminはそれぞれ103.9±25.9、61.8±15.7µg/mLであった。



2. 分布

●体組織への分布 (参考: ラットでのデータ)<sup>11)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-パルプロ酸ナトリウム (100mg/kg) 経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 <sup>12)</sup>	脳内濃度: 6.8~27.9% (対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 <sup>13)</sup>	臍帯血中濃度: 1.7倍 (対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 <sup>14)</sup>	母乳中濃度: 3~6% (対血中濃度比)
髄液への移行性 <sup>15)</sup>	髄液中濃度: 12% (対血清中濃度比)

●蛋白結合率

添加濃度 (µg/mL)	20	50	100	150	200
結合率 (%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法 (37°C 3時間) による

mean±S. D

3. 代謝・排泄<sup>16) 17)</sup>

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケンR錠又はデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は両製剤投与群間で差はなく、投与後5日以内に投与量の約60% (パルプロ酸当量) であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下パルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA (2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はパルプロ酸より弱い薬理活性がある。

【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

1. 開発治験時の成績

1) 一般臨床成績<sup>18)~20)</sup>

国内36施設においてデパケン錠 (普通錠) 1日1~3回の投与によって治療されている症例を対象として、用量を変更することなくデパケン錠 (徐放錠) 1日1~2回投与に用法を変更し評価した。全般改善度では著明改善42.5% (171/402)、改善45.0% (181/402) で改善以上は87.6%であった。また、両製剤間の優劣を比較すると同等若しくはデパケンR錠が優る例が多かった。(下表)

	デパケンR錠が優る	同等である	デパケンR錠が劣る
臨床発作に対する効果	14例 (5.0%)	259例 (92.8%)	5例 (1.8%)
性格行動障害に対する効果	3例 (9.1%)	30例 (90.9%)	0例 (-)
脳波に対する効果	47例 (17.5%)	20.6例 (76.6%)	16例 (5.9%)

なお、デパケン錠からデパケンR錠への1日の投与回数の変更は2回→1回が217例で最も多く、次いで3回→2回80例、2回→2回52例、3回→1回44例、その他9例の順であった。

2) クロスオーバー比較試験<sup>21)</sup>

国内30施設の共同研究においてデパケン錠1日2回投与とデパケンR錠1日1回投与のクロスオーバー法で同等性を評価した結果、全般改善度、有用度とも同等以上と判定されたものが98.9% (94/95) であった。

2. 使用成績調査 (参考: 新鮮例発作型別改善度)

承認後 (1990. 9. 28~1994. 9. 27) に行われた使用成績調査での症例 (総症例数: 3,035例) の中で、デパケンR錠使用前に他のパルプロ酸ナトリウム製剤の使用がない新鮮例: 1,013例中、1981年のてんかん発作の国際分類にて記載のあった症例について、下記に改善度を示す。

●デパケンR錠の新鮮例発作型別改善度

てんかん発作の国際分類 (1981年)		改善度 [改善以上症例/調査症例数 (%)]
全般発作	欠神発作	119/125 (95.2)
	ミオクローニー発作	20/27 (74.1)
	間代発作	29/36 (80.6)
	強直発作	98/109 (89.9)
	強直間代発作	340/393 (86.5)
部分発作	脱力発作	13/19 (68.4)
	単純部分発作	55/71 (77.5)
	複雑部分発作	142/174 (81.6)
二次性全般化発作		135/181 (74.6)

○躁病および躁うつ病の躁状態<sup>22) 23)</sup>

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1) 米国で、双極性障害患者179例を対象に、パルプロ酸、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、パルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、パ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。有害事象についてパ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、プラセボを対照にパ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パルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とパルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べパ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) パ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。

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用<sup>24)~28)</sup>

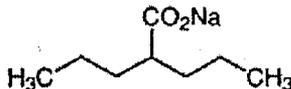
- 1) 最大電撃痙攣 (マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣 (マウス)、ピクロトキシン痙攣 (マウス)、聴原発作 (ラット)、無酸素痙攣 (マウス)、ペンテトラゾール痙攣 (マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣 (マウス) を抑制する。
- 2) 全般てんかんモデルの光誘発痙攣 (ヒヒ)、聴原発作 (マウス) を抑制する。
- 3) 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作 (ネコ)、Kindling痙攣 (ネコ) を抑制する。
- 4) 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5) 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6) 躁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)

### ※※ 2. 作用機序<sup>29)~31)</sup>

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。  
抗躁作用およ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。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate  
 化学名：Monosodium 2-propylpentanoate  
 分子式：C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>=166.19  
 化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)。

溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

分配係数：logP<sup>0</sup> OCT=0.26

〔測定法：フラスコシェイキング法

n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

## 【包装】

デパケンR錠100：[PTP] 100錠 (10錠×10)、1000錠 (10錠×100)  
 [バラ] 1000錠

デパケンR錠200：[PTP] 100錠 (10錠×10)、1000錠 (10錠×100)、  
 3000錠 (10錠×300)  
 [バラ] 1000錠

## 【主要文献及び文献請求先】

### 〈主要文献〉

- |   |         |
|---|---------|
| 1) Zaccara G., et al. : Clin. Pharmacokinet., 15, 367, (1988)               | 015-385 |
| 2) Gomez B. M. J., et al. : J. Clin. Pharm. & Ther., 18, 191, (1993)        | 015-349 |
| 3) Levy R. H., Shen D. D. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)       |         |
| 4) Perucca E., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 17, 665, (1984)            | 005-329 |
| 5) Gugler R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 12, 125, (1977)            | 000-777 |
| 6) 緒方宏泰, 増原慶社, 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)                     |         |
| 7) Riva R., et al. : Clin. Pharmacokinet., 31, 470, (1996)                  | 015-350 |
| 8) Scheyer R. D., Mattson R. H. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995) |         |
| 9) 武田明夫, 他: てんかん研究, 6, (2), 196, (1988)                                     | 009-204 |
| 10) 小林 智, 他: 臨床薬理, 25, (2), 419, (1994)                                     | 012-020 |
| 11) 久木野和暁, 他: 久留米医学会雑誌, 34, (4), 369, (1971)                                | 000-743 |
| 12) Vajda F. J. E., et al. : Neurology, 31, 486, (1981)                     | 000-661 |
| 13) Ishizaki T., et al. : Pediatr. Pharmacol., 1, 291, (1981)               | 012-092 |
| 14) 前田共秀, 他: 九州薬学会会報, 40, 27, (1986)  | 008-582 |
| 15) 武田明夫, 他: 脳と発達, 8, (5), 401, (1976)                                      | 000-568 |
| 16) 龍原 徹, 他: 臨床薬理, 19, (4), 749, (1988)                                     | 009-152 |
| 17) Loscher W., et al. : Neuropharmacology, 24, (5), 427, (1985)            | 012-093 |
| 18) 河合逸雄, 他: 診療と新薬, 25, (10), 2037, (1988)                                  | 009-199 |
| 19) 村田忠良, 他: 診療と新薬, 25, (10), 2073, (1988)                                  | 009-179 |
| 20) 太田秀臣, 他: 診療と新薬, 25, (10), 2111, (1988)                                  | 009-154 |
| 21) 大田原俊輔, 他: 診療と新薬, 25, (10), 2013, (1988)                                 | 009-200 |
| 22) Bowden C. L., et al. : JAMA, 271, 918, (1994)                           | 014-380 |
| 23) Pope H. G., et al. : Arch. Gen. Psychiat., 48, 62, (1991)               | 014-381 |
| 24) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, 20, (4), 317, (1969)                                  | 000-739 |
| 25) 石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, 60, (11), 806, (1969)                                  | 000-741 |
| 26) 周藤勝一, 他: 応用薬理, 4, (6), 937, (1970)                                      | 000-740 |
| 27) 渋谷 健, 他: 東京医科大学雑誌, 30, (3), 275, (1972)                                 | 005-014 |
| 28) Cao B.-J., et al. : Eur. J. Pharmacol., 237, 177, (1993)                | 014-382 |
| 29) Kukino K., et al. : Chem. Pharm. Bull., 25, (9), 2257, (1977)           | 000-522 |
| 30) Emrich H. M., et al. : Arch. Psychiat. Nervenkr., 229, 1, (1980)        | 014-384 |
| 31) Cutrer F. M., et al. : Br. J. Pharmacol., 116, 3199, (1995)             | 019-643 |

### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室  
 〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1  
 電話 03 (3282) 0069 7ヶケ付# 0120-850-150  
 FAX 03 (3282) 0102  
 受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

処方せん医薬品

## 日本薬局方 ハルプロ酸ナトリウムシロップ デパケン®シロップ5%

DEPAKENE® Syrup 5%

\*注意-医師等の処方せんにより使用すること

※※

承認番号	21900AMX01204
薬価収載	2007年12月
販売開始	1975年 3月
再評価結果	1989年12月
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態: 2002年9月 片頭痛発作の発症抑制: 2011年●月

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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、ドリベネム水和物、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。]

### 【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)】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

有効成分	1mL中日局ハルプロ酸ナトリウム50mg
添加物	赤色102号、日局パラオキシ安息香酸プロピル、日局パラオキシ安息香酸メチル、日局白糖香料成分として香料、日局プロピレングリコール、日局エタノール、日局グリセリン含有

(本剤1mL中に日局白糖600mgを含有する。)

#### 2. 製剤の性状

外観	におい	味	規格pH域	識別記号
赤色澄明	パイナップル臭	甘味	7.0~7.8	KH110 (120mLのみラベルに表示)

(用時、水道水、牛乳により混合希釈可)

### ※※【効能・効果】

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

#### ※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

#### 【片頭痛発作の発症抑制】

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

### ※※【用法・用量】

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

通常1日量8~24mL (ハ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8~16mL (ハルプロ酸ナトリウムとして400~800mg) を1日2~3回に分けて経口投与する。  
なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として20mL (ハルプロ酸ナトリウムとして1,000mg) を超えないこと。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者 [肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]
- 2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者 [重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。]  
(1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者  
(2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

#### ※※ 2. 重要な基本的注意

- 1) 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婦人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注意すること。

### 3. 相互作用

#### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	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 (フィニボックス) テピペネム 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(併用に注意すること)

薬剤名	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减弱、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减弱、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。
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。
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。
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。

エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

### 4. 副作用

#### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

#### ※※○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。

#### 1) 重大な副作用

(1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)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。

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。

## 2) その他の副作用

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

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>※)</sup>
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
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		
※ その他		倦怠感、夜尿・頻尿、鼻血	口渇、浮腫、月経異常(月経不順、無月経)、発熱	血尿、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

## ※※ 5. 高齢者への投与

1)本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

2)てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。

3)片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

※1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔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。]

2)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独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

3)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。

4)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。

5)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。

6)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。]

## ※※7. 小児等への投与

1)低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

2)片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

## 8. 過量投与

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

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

## 9. 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。

## 【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 <sup>1)</sup>	約100% (剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 <sup>1)</sup>	>90% (およそ100µg/mL以上の濃度では結合が飽和する。 <sup>2)</sup> )
分布容積 <sup>1)</sup>	0.1~0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス <sup>3)</sup>	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。 <sup>4)</sup> )
尿中排泄率 <sup>5)</sup>	1~3% (未変化体)

\*吸収率を100%と仮定

○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。<sup>3) 6)</sup>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<sup>7)</sup>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。<sup>6) 8)</sup>

※※○有効血中濃度：40~120µg/mL

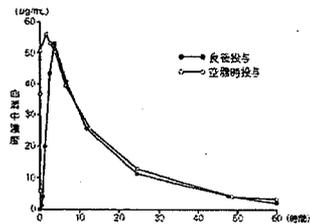
(各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50µg/mLを示唆する報告もあり、上限は150µg/mLとする報告もある。

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。)

1. 吸収<sup>9)</sup>

健康成人8名にデパケン錠200を1回3錠(600mg)経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法：ガスクロマトグラフィー)



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	Vd (L)	AUC 0~∞ (µg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時 投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964±236	0.73*
食後 投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868±195	0.83*

\*CLはVd、Kelより算出した。

mean±S. D., n=8

2. 分布

●体組織への分布(参考：ラットでのデータ)<sup>10)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 <sup>11)</sup>	脳内濃度：6.8~27.9% (対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 <sup>12)</sup>	臍帯血中濃度：1.7倍 (対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 <sup>13)</sup>	母乳中濃度：3~6% (対血中濃度比)
髄液への移行性 <sup>14)</sup>	髄液中濃度：12% (対血清中濃度比)

●蛋白結合率

添加濃度 (µg/mL)	20	50	100	150	200
結合率 (%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37℃ 3時間)による

mean±S. D

3. 代謝・排泄<sup>15) 16)</sup>

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-ket o体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱い薬理活性がある。

【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害<sup>17) 18)</sup>

(錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例 有効率(有効例/症例数)	他剤併用例 有効率(有効例/症例数)
全般てんかん	87.7% (128/146)	69.1% (414/599)
部分てんかん	75.7% (28/37)	65.4% (134/205)
その他*	80.4% (37/46)	70.5% (189/268)

\*混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態<sup>19) 20)</sup>

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1)米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用<sup>21)~25)</sup>

- 1)最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 2)全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 3)部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 4)海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5)中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6)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ソ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. 作用機序<sup>26)~28)</sup>

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。

抗躁作用およ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。

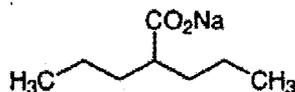
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate

化学名：Monosodium 2-propylpentanoate

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>=166.19

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。  
本品は吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する）。

溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

分配係数：logP' OCT=0.26

〔測定法：フラスコシェイキング法

n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

## 【包装】

デバケンシロップ5%：120mL、500mL

## 【主要文献及び文献請求先】

### 〈主要文献〉

### 〈文献請求No.〉

- |   |         |
|---|---------|
| 1) Zaccara G., et al. : Clin. Pharmacokinet., 15, 367, (1988)               | 015-385 |
| 2) Gomez B. M. J., et al. : J. Clin. Pharm. & Ther., 18, 191, (1993)        | 015-349 |
| 3) Levy R. H., Shen D. D. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)       |         |
| 4) Perucca E., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 17, 665, (1984)            | 005-329 |
| 5) Gugler R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 12, 125, (1977)            | 000-777 |
| 6) 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)                    |         |
| 7) Riva R., et al. : Clin. Pharmacokinet., 31, 470, (1996)                  | 015-350 |
| 8) Scheyer R. D., Mattson R. H. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995) |         |
| 9) 武田明夫, 他 : てんかん研究, 6, (2), 196, (1988)                                    | 009-204 |
| 10) 久木野和暎, 他 : 久留米医学会雑誌, 34, (4), 369, (1971)                               | 000-743 |
| 11) Vajda F. J. E., et al. : Neurology, 31, 486, (1981)                     | 000-661 |
| 12) Ishizaki T., et al. : Pediatr. Pharmacol., 1, 291, (1981)               | 012-092 |
| 13) 前田共秀, 他 : 九州薬学会会報, 40, 27, (1986)                                       | 008-582 |
| 14) 武田明夫, 他 : 脳と発達, 8, (5), 401, (1976)                                     | 000-568 |
| 15) 龍原 徹, 他 : 臨床薬理, 19, (4), 749, (1988)                                    | 009-152 |
| 16) Loscher W., et al. : Neuropharmacology, 24, (5), 427, (1985)            | 012-093 |
| 17) 青木恭規, 他 : 脳と神経, 21, (11), 1297, (1969)                                  | 003-404 |
| 18) 鈴木昌樹, 他 : 医学のあゆみ, 82, (7), 470, (1972)                                  | 000-500 |
| 19) Bowden C. L., et al. : JAMA, 271, 918, (1994)                           | 014-380 |
| 20) Pope H. G., et al. : Arch. Gen. Psychiat., 48, 62, (1991)               | 014-381 |
| 21) 君島健次郎, 他 : 米子医学雑誌, 20, (4), 317, (1969)                                 | 000-739 |
| 22) 石飛達男, 他 : 福岡医学雑誌, 60, (11), 806, (1969)                                 | 000-741 |
| 23) 周藤勝一, 他 : 応用薬理, 4, (6), 937, (1970)                                     | 000-740 |
| 24) 渋谷 健, 他 : 東京医科大学雑誌, 30, (3), 275, (1972)                                | 005-014 |
| 25) Cao B.-J., et al. : Eur. J. Pharmacol., 237, 177, (1993)                | 014-382 |
| 26) Kukino K., et al. : Chem. Pharm. Bull., 25, (9), 2257, (1977)           | 000-522 |
| 27) Emrich H. M., et al. : Arch. Psychiat. Nervenkr., 229, 1, (1980)        | 014-384 |
| 28) Cutrer F. M., et al. : Br. J. Pharmacol., 116, 3199, (1995)             | 019-643 |

### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 ファクシムル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

(新聞発表用)

1	販売名	セレニカ R 顆粒 40%, セレニカ R 錠 200mg, セレニカ R 錠 400mg
2	一般名	バルプロ酸ナトリウム
3	申請者名	興和株式会社
4	成分・含量	セレニカ R 顆粒 40% (1g 中バルプロ酸ナトリウムとして 400mg 含有) セレニカ R 錠 200mg (1 錠中バルプロ酸ナトリウムとして 200mg 含有) セレニカ R 錠 400mg (1 錠中バルプロ酸ナトリウムとして 400mg 含有)
5	用法・用量	<u>○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)</u> <u>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</u> <u>および躁うつ病の躁状態の治療</u> 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。 <u>○片頭痛発作の発症抑制</u> <u>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</u> <u>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</u> <u>超えないこと。</u> (下線部は今回追加)
6	効能・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。 (下線部は今回追加)
7	備考	「添付文書 (案)」は, 別紙として添付

抗てんかん剤・躁状態治療剤・片頭痛治療剤

規制区分：処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用すること

貯法：気密容器、室温保存  
「取扱以上の注意」の項参照

使用期限：外箱等に表示

**セレンカ®R 顆粒 40%**  
**SELENICA-R Granules 40%**  
(バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤)

承認番号	21700AMX00085
薬価収載	2005年12月
販売開始	1991年12月
再審査結果	1996年12月
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態：2002年9月 片頭痛発作の発症抑制 ： 年 月

**禁忌<sup>1)</sup> (次の患者には投与しないこと)**

- (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、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]<sup>1)</sup>
- (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。]

**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)**

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**組成・性状**

本剤は1g中にバルプロ酸ナトリウム400mgを含有する。

添加物	ステアリン酸 Ca、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース
剤形	顆粒剤 (核顆粒を二重コーティングした膜制御拡散型の徐放性製剤)
色	白色
におい	無臭
識別コード	Ⓐ 014

**効能・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。

**用法・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。

**使用上の注意<sup>1)～5)</sup>**

1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝機能障害又はその既往歴のある患者 [肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]
- (2)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3)自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (4)以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者 [重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。]  
1)原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者  
2)尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

2.重要な基本的注意

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

### 3.相互作用

#### (1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ペタミブロン (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 (チエナム) ピアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニックス) テビペネム ピボキシール (オラペネム)	てんかんの発作が再発することがある <sup>1)</sup> 。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

#### (2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が减弱、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减弱、左記薬剤の作用が増強又は、减弱することがある。	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。

クロナゼム	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結合が競合する。
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。
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されることがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
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 P450 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 (欠伸発作重積) があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

### 4.副作用

#### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査により報告された症例 5,366 例中、320 例 (5.96%) に 414 件の副作用が認められている。その主なものは高アンモニア血症 75 件 (1.40%)、AST (GOT) 上昇・ALT (GPT) 上昇等の肝臓胆管系障害 78 件 (1.45%)、眠気 47 件 (0.88%)、血小板減少 39 件 (0.73%)、Al-P 上昇 19 件 (0.35%)、白血球減少 17 件 (0.32%) 等であった。(再審査終了時)

#### ○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。

#### (1)重大な副作用

- 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等 (頻度不明) を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 高アンモニア血症を伴う意識障害 (頻度不明) があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少 (頻度不明) 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<sup>2)</sup>。
- 急性膵炎 (頻度不明) 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。
- 間質性腎炎、ファンコニー症候群 (頻度不明) 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)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明) 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)過敏症候群 (頻度不明) 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、認知様症状 (健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状 (静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等) (頻度不明) 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<sup>3) 4)</sup>。
- 9)横紋筋融解症 (頻度不明) 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) (頻度不明) 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。

(2)その他の副作用

	0.1%~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>1)</sup>
皮膚		脱毛	
精神神経系	めまい	傾眠、頭痛、不眠、振戦	失調、不穏、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、ALP 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		
その他	夜尿・頻尿、高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常 (月経不順、無月経)、血尿、鼻血、口渇、歯肉肥厚、尿失禁、発熱

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)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5.高齢者への投与

- (1)本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- (2)てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。
- (3)片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。  
[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。]
- (2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤 (特にカルバマゼピン) と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]
- (3)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。
- (4)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。
- (5)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<sup>9)</sup>。
- (6)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7.小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。
- (2)片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8.過量投与

- (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。本剤は徐放性製剤であるため、症状が遅れてあらわれることがある。
- (2)処置:  
意識の低下、嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進し、一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。

9. 適用上の注意

(1) 保存時：

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

(2) 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。

10. その他の注意

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

薬物動態<sup>6) 7) 29) ~36)</sup>

1. バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

生物学的利用率 <sup>29)</sup>	約100%（剤型の違いによらない）
血漿中蛋白結合率 <sup>29)</sup>	>90%（およそ100 μg/mL以上の濃度では結合が飽和する <sup>30)</sup> ）
分布容積 <sup>29)</sup>	0.1~0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当）
全身クリアランス <sup>31) 32)</sup>	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 <sup>32)</sup> 。）
尿中排泄率 <sup>33)</sup>	1~3%（未変化体）

注) 吸収率を100%と仮定

○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<sup>31) 34)</sup>。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<sup>35)</sup>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<sup>36) 37)</sup>。

○有効血中濃度：40~120 μg/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 μg/mLを示唆する報告もあり、

上限は150 μg/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. 吸収（血中濃度）

健康成人12名に本剤3g（バルプロ酸ナトリウム（以下VPA-Naと略）1200mg）をクロスオーバー法により絶食時及び食後に単回投与した場合のAUC<sub>0-∞</sub>、Cmax及びTmaxは、それぞれ以下の通りで、食事による影響をほとんど受けなかった。

	AUC <sub>0-∞</sub> (hr・μg/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)
絶食時投与	2141.8±299.4	56.9±5.5	10.2±2.1
食後投与	2069.4±349.9	71.0±7.6	7.5±2.5

反復投与における血中濃度のシミュレーションを行った場合、絶食時及び食後投与とも1日1回投与で有効血中濃度を維持し、投与開始後6~7日間で定常状態に達する<sup>9)</sup>。

3. 代謝・排泄

健康成人6名に本剤3g（VPA-Na 1200mg）を単回投与した場合の血中及び尿中代謝物は、血中では主に3-keto体（AUC<sub>0-∞</sub> 328.15±94.73 hr・μg/mL）が検出され、尿中でも主に3-keto体（投与後56hrまでの排泄率34.05±2.57%）が排泄され、以下VPA、3-OH体、4-OH体、PGA、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であった。また、尿中の総排泄率は投与後56hrまでで61.20±5.59%であった<sup>7)</sup>。

臨床成績<sup>8) ~18)</sup>

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

クロスオーバー法による比較試験を含め、国内30施設（小児科領域25施設、神経精神科領域5施設）で実施した臨床症例195例中、著明改善あるいは中等度改善と判定されたものは156例（80.0%）であった。また、VPA-Naの速放性製剤と比較し得た165例中、同等又は本剤が優れると判定されたものは155例（93.9%）であった<sup>8) ~10)</sup>。

○躁病および躁うつ病の躁状態<sup>17) 18)</sup>

国内において、本剤能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次の通りである。

- 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は認めなかった。

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は得られていない。

## 薬効薬理<sup>19)~28)37)</sup>

### 1.薬理作用

(1)急性痙攣モデルでは、マウスの最大電撃痙攣、ペンテトランール痙攣、ピクロトキシン痙攣、ピククリン痙攣、ストリキニーネ痙攣、イソニアジド痙攣を抑制する<sup>19) 20)</sup>。

(2)痙攣準備状態を備えたモデルでは、ネコのキンドリング痙攣、マウスの聴原発作、ヒヒの光誘発痙攣に対し抑制作用を示す<sup>21)~24)</sup>。

(3)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ルジアゼポキン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)<sup>25)</sup>

### 2.作用機序

作用機序の一つとして、脳内のGABA・グルタミン酸の代謝経路においてGABA合成に関与しているグルタミン酸脱炭酸酵素活性の低下抑制やGABA分解に関与しているGABAトランスアミナーゼ及びピコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素活性を阻害することにより、脳内GABA濃度を増加し、痙攣を抑制することが考えられている<sup>20) 22) 23) 26) 27)</sup>。

抗躁作用<sup>28)</sup>及び片頭痛発作の発症抑制作用<sup>37)</sup>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。

## 有効成分に関する理化学的知見

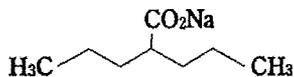
一般名：バルプロ酸ナトリウム (Sodium Valproate)

化学名：Monosodium 2-propylpentanoate

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>

分子量：166.19

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。水に極めて溶けやすく、ギ酸、エタノール(95)、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

## 取扱い上の注意

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。

## 包装

100g、500g

1g×100包、1g×500包

1.5g×100包、1.5g×500包

## 主要文献

- 1) 荒木 敦他：第128回大阪小児科学会,13.6(1996)
- 2) 谷口義弘他：日本小児科学会雑誌,100.1550(1996)
- 3) Papazian,O.et al. : Ann.Neurol.,38.687(1995)
- 4) Armon,C.et al. : Neurology,47.626(1996)
- 5) Delgado-Escueta,A.V.et al. : Neurology,42(Suppl.5).149(1992)
- 6) 細谷健一他：薬剤学,54.55(1994)
- 7) 室 秀輝他：TDM 研究,8.35(1991)
- 8) 三牧孝至他：小児科臨床,44.183(1991)
- 9) 有泉基水他：小児科臨床,43.2977(1990)
- 10) 小松幹夫他：小児科臨床,44.417(1991)
- 11) 山内俊雄他：臨床と研究,68.1873(1991)
- 12) 久郷敏明他：臨床と研究,68.892(1991)
- 13) 今泉友一他：小児科臨床,44.621(1991)
- 14) 牧野吉眞他：臨床と研究,68.1209(1991)
- 15) 高橋 寛他：小児科臨床,44.408(1991)
- 16) 山野恒一他：小児科臨床,44.411(1991)
- 17) Bowden,C.L.et al. : JAMA,271.918(1994)
- 18) Pope,H.Get al. : Arch.Gen.Psychiat.,48.62(1991)
- 19) Frey,H.-H.et al. : Arzneimittelforschung,26.299(1976)
- 20) Löscher,W.et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.,296.263(1977)
- 21) Levie,V.et al. : Epilepsia,18.229(1977)
- 22) Simler,S.et al. : Biochem.Pharmacol.,22.1701(1973)
- 23) Anlezark,Get al. : Biochem.Pharmacol.,25.413(1976)
- 24) Patry,Get al. : Can.J.Physiol.Pharmacol.,49.568(1971)
- 25) Cao,B.-J.et al. : Eur.J.Pharmacol.,237.177(1993)
- 26) Godin,Y.et al. : J.Neurochem.,16.869(1969)
- 27) Sawaya,M.C.B.et al. : Epilepsia,16.649(1975)
- 28) Emrich,H.M.et al. : Arch.Psychiat.Nervenkr.,229.1(1980)
- 29) Zaccara,Get al. : Clin.Pharmacokinet.,15.367(1988)
- 30) Gómez,B.M.J.et al. : J.Clin.Pharm.& Ther.,18.191(1993)
- 31) Levy,R.H.,Shen,D.D. : Antiepileptic Drugs 4th ed.,605(1995)
- 32) Perucca,E.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol.,17.665(1984)
- 33) Gugler,R.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol.,12.125(1977)
- 34) 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)
- 35) Riva,R.et al. : Clin.Pharmacokinet.,31.470(1996)
- 36) Scheyer,R.D.,Mattson,R.H. : Antiepileptic Drugs 4th ed.,621(1995)
- 37) Cutrer,F.M.et al. : Br.J.Pharmacol.,116.3199(1995)

## 文献請求先

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

## 製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元 興和株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14  
販売元 興和創薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

抗てんかん剤・躁状態治療剤・片頭痛治療剤

規制区分：処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用する  
こと

貯 法：気密容器、室温保存  
「取扱い上の注意」の  
項参照

使用期限：外箱に表示

セレニカ<sup>®</sup>R錠 200mg  
セレニカ<sup>®</sup>R錠 400mg  
SELENICA-R Tab.  
200mg・400mg  
(バルプロ酸ナトリウム徐放性錠剤)

	錠 200mg	錠 400mg
承認番号	21600AMZ0426	21800AMZ10040
薬価収載	2004年7月	2006年7月
販売開始	2004年7月	2006年7月
効能追加	片頭痛発作の発症抑制： 年 月	

禁忌<sup>1)</sup> (次の患者には投与しないこと)

- (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、ピアペネム、ドリベネム水和物、テビペネム ビボキシル）を併用しないこと。〔「相互作用」の項参照<sup>1)</sup>〕
- (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。〕

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。

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)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

用法・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。

組成・性状

本剤は核錠に水不溶性高分子を二重コーティングした膜制御型の徐放性製剤である。

	セレニカ R錠 200mg	セレニカ R錠 400mg				
有効成分	1錠中、バルプロ酸ナトリウム200mg含有	1錠中、バルプロ酸ナトリウム400mg含有				
添加物	エチルセルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸Ca、メタクリル酸共重合体L、クエン酸トリエチル					
剤形	徐放性錠剤					
色	白色					
におい	無臭					
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
	直径 9.2mm	厚さ 5.0mm	重量 0.25g	直径 11.2mm	厚さ 6.5mm	重量 0.49g
識別コード	Ⓐ 603			Ⓐ 604		

使用上の注意<sup>1)～7)</sup>

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3)自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4)以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕

- 1)原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
- 2)尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

2.重要な基本的注意

- (1)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婦人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。

効能・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。

(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 ヶ月以内に多い。）があらわれることがあるので、投与初期 6 ヶ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。

(9)本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性があるので注意すること。

(10)他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

### 3.相互作用

#### (1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミロン （カルベニン） メロペネム水和物 （メロベシ） イミペネム水和物・シラスタチン （チエナム） ピアペネム （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 ヒボキシル （オラペネム）	てんかんの発作が再発することがある <sup>1)</sup> 。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

#### (2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が减弱、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减弱、左記薬剤の作用が増強又は、减弱することがある。	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。
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。
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。
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されることがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクローム P-450 による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

#### 4.副作用

##### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

セレニカ R錠 200mg の承認時の臨床試験<sup>2) 3)</sup>により報告された症例 66 例中、2 例 (3.0%) に 4 件の副作用が認められ、アンモニア増加 1 件 (1.5%)、傾眠 1 件 (1.5%)、無為 1 件 (1.5%)、振戦 1 件 (1.5%) であった。

##### ○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。

##### (1)重大な副作用

1)劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等（頻度不明）を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)高アンモニア血症を伴う意識障害（頻度不明）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(頻度不明)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<sup>4)</sup>。
- 4)急性膵炎(頻度不明)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(頻度不明)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)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)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)過敏症候群(頻度不明)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)(頻度不明)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<sup>5)6)</sup>。
- 9)横紋筋融解症(頻度不明)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)(頻度不明)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。

(2)その他の副作用

	0.1%~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>甲)</sup>
皮膚		脱毛	
精神神経系	めまい、傾眠、振戦	頭痛、不眠	失調、不穏、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、ALP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		
その他	夜尿・頻尿、高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常(月経不順、無月経)、血尿、鼻血、口渇、歯肉肥厚、尿失禁、発熱

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)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

5.高齢者への投与

- (1)本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。
- (2)てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。
- (3)片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。  
[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。]
- (2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]
- (3)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。
- (4)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。
- (5)動物実験(マウス)で、本剤が薬酸代謝を阻害し、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<sup>7)</sup>。
- (6)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

7.小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (2)片頭痛発作の発症抑制に対する、小児における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

8.過量投与

- (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。本剤は徐放性製剤であるため、症状が遅れてあらわれることがある。

(2)処置:

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

9.適用上の注意

(1)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。

(2)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)錠剤の嚥下能力が低いと考えられる小児等には、事前に本剤が服用可能なことを確認して十分注意し服用させること。また、本剤(錠剤)の服用が困難な小児等には、本剤以外の剤型を選択すること。
- 3)本剤投与後に白色の残渣が糞便中に排泄されるが、これは賦形剤の一部である。

(3)薬剤交付時:

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

10.その他の注意

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

薬物動態<sup>8)~18)</sup>

1.バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 <sup>8)</sup>	約 100% (剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 <sup>8)</sup>	>90% (およそ 100 μg/mL 以上の濃度では結合が飽和する <sup>9)</sup> )
分布容積 <sup>8)</sup>	0.1~0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス <sup>10)</sup>	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 <sup>11)</sup> 。)
尿中排泄率 <sup>12)</sup>	1~3% (未変化体)

注) 吸収率を 100%と仮定

○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<sup>10)13)</sup>。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<sup>14)</sup>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<sup>13)15)</sup>。

○有効血中濃度: 40~120 μg/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 μg/mL を示唆する報告もあり、上限は 150 μg/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.吸収(血中濃度)

健康成人 6 名にセレニカ R 錠 200mg×1 錠(バルプロ酸ナトリウム(以下 VPA-Na と略) 200mg) をクロスオーバー法により絶食時及び食後(高脂肪食)に単回投与した場合の AUC<sub>0-72</sub>、Cmax 及び Tmax は、それぞれ以下の通りで食事による影響をほとんど受けなかった<sup>16)</sup>。

	AUC <sub>0-72</sub> (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)
絶食時投与	296.29±23.93	8.82±0.52	18.0±4.7
食後投与	249.91±117.76	8.13±2.78	14.7±1.6

健康成人 5 名にセレニカ R 錠 200mg×4 錠(VPA-Na 800mg) を反復投与した場合、投与開始後約 5 日間で定常状態に達し、日内変動も少なかった<sup>17)</sup>。

3.代謝・排泄

健康成人 6 名にセレニカ R 顆粒 3g (VPA-Na 1200mg) を単回投与した場合の血中及び尿中代謝物は、血中では主に 3-keto 体(AUC<sub>0-6</sub> 328.15±94.73 μg·hr/mL) が検出され、尿中でも主に 3-keto 体(投与後 56 hr までの排泄率 34.05±2.57%) が排泄され、以下 VPA、3-OH 体、4-OH 体、PGA、5-OH 体、4-keto 体、cis-2-en 体、trans-2-en 体の順であった。また、尿中の総排泄率は投与後 56hr までで 61.20±5.59%であった<sup>18)</sup>。

## 臨床成績<sup>2) 3) 19) 20)</sup>

### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

セレニカ R 錠 200mg の承認時のクロスオーバー法による比較試験及び一般臨床試験を国内 16 施設 (17 診療科) で実施した結果、臨床効果が認められた症例は、60/65 例 (92.3%) であった<sup>2) 3)</sup>。

セレニカ R 錠 200mg とセレニカ R 顆粒の最低血漿中薬物濃度を比較した 36 例では、差の 90%信頼区間は -9.72~13.95% (検出力 0.876) であった<sup>2)</sup>。

### ○躁病および躁うつ病の躁状態<sup>19) 20)</sup>

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった 2 種の二重盲検比較試験の成績概要は次の通りである。

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は認めなかった。

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は得られていない。

## 薬効薬理<sup>21) ~31)</sup>

### 1. 薬理作用

(1) 急性痙攣モデルでは、マウスの最大電撃痙攣、ペンテトランゾール痙攣、ピクロトキシン痙攣、ピククリン痙攣、ストリキニーネ痙攣、イソニアジド痙攣を抑制する<sup>21) 22)</sup>。

(2) 痙攣準備状態を備えたモデルでは、ネコのキンドリング痙攣、マウスの聴原発作、ヒヒの光誘発痙攣に対し抑制作用を示す<sup>23) ~26)</sup>。

(3) 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)<sup>27)</sup>

### 2. 作用機序

作用機序の 1 つとして、脳内の GABA・グルタミン酸の代謝経路において GABA 合成に関与しているグルタミン酸炭酸脱水素活性の低下抑制や GABA 分解に関与している GABA トランスアミナーゼ及びコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素活性を阻害することにより、脳内 GABA 濃度を増加し、痙攣を抑制することが考えられている<sup>22) 24) 25) 28) 29)</sup>。

抗躁作用<sup>30)</sup>及び片頭痛発作の発症抑制作用<sup>31)</sup>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。

## 有効成分に関する理化学的知見

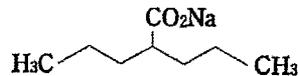
一般名：バルプロ酸ナトリウム (Sodium Valproate)

化学名：Monosodium 2-propylpentanoate

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>

分子量：166.19

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。水に極めて溶けやすく、ギ酸、エタノール (95)、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすく、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

## 取扱い上の注意

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こと。また、保存に際して PTP シートを破損しないよう注意すること (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ること)。

## 包装

セレニカ R 錠 200mg PTP : 100 錠 (10 錠×10)、  
1000 錠 (10 錠×100)

セレニカ R 錠 400mg PTP : 100 錠 (10 錠×10)、  
1000 錠 (10 錠×100)

## 主要文献

- 1) 荒木 教他：第 128 回大阪小児科学会, 13.6(1996)
- 2) 三浦寿男他：小児科臨床, 57.1729(2004)
- 3) 羽場篤嗣他：新薬と臨床, 53.378(2004)
- 4) 谷口義弘他：日本小児科学会雑誌, 100.1550(1996)
- 5) Papazian, O. et al. : Ann. Neurol., 38.687(1995)
- 6) Armon, C. et al. : Neurology, 47.626(1996)
- 7) Delgado-Escueta, A. V. et al. : Neurology, 42(Suppl.5). 149(1992)
- 8) Zaccara, G. et al. : Clin. Pharmacokinet., 15.367(1988)
- 9) Gómez, B. M. J. et al. : J. Clin. Pharm. & Ther., 18.191(1993)
- 10) Levy, R. H., Shen, D. D. : Antiepileptic Drugs 4th ed., 605(1995)
- 11) Perucca, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 17.665(1984)
- 12) Gugler, R. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 12.125(1977)
- 13) 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)
- 14) Riva, R. et al. : Clin. Pharmacokinet., 31.470(1996)
- 15) Scheyer, R. D., Mattson, R. H. : Antiepileptic Drugs 4th ed., 621(1995)
- 16) 興和株式会社資料：薬物動態(単回投与試験)
- 17) 興和株式会社資料：薬物動態(反復投与試験)
- 18) 室 秀輝他：TDM 研究, 8.35(1991)
- 19) Bowden, C. L. et al. : JAMA, 271.918(1994)
- 20) Pope, H. G. et al. : Arch. Gen. Psychiat., 48.62(1991)
- 21) Frey, H.-H. et al. : Arzneimittelforschung, 26.299(1976)

- 22) Löscher, W. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 296.263(1977)
- 23) Leviel, V. et al. : Epilepsia, 18.229(1977)
- 24) Simler, S. et al. : Biochem. Pharmacol., 22.1701(1973)
- 25) Anlezark, G. et al. : Biochem. Pharmacol., 25.413(1976)
- 26) Patry, G. et al. : Can. J. Physiol. Pharmacol., 49.568(1971)
- 27) Cao, B.-J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 237.177(1993)
- 28) Godin, Y. et al. : J. Neurochem., 16.869(1969)
- 29) Sawaya, M.C.B. et al. : Epilepsia, 16.649(1975)
- 30) Emrich, H.M. et al. : Arch. Psychiat. Nervenkr., 229.1 (1980)
- 31) Cutrer, F.M. et al. : Br. J. Pharmacol., 116.3199(1995)

#### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学部

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

#### 製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元 興和株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

販売元 興和創薬株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14