

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤

日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠

バルプロ酸ナトリウム錠200mg「アメル」

SODIUM VALPROATE

承認番号	22000AMX00281
薬価収載	2008年6月
販売開始	2008年6月
再評価結果	1989年12月
効能追加	2002年9月

規制区分:
処方せん医薬品 ^{注1)}
貯法:
「取扱上の注意」の項参照
使用期限:
包装箱に表示。 使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

【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・シラスタチンナトリウム、ピアペネム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル)を併用しないこと。(「相互作用」の項参照)
- (3)尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。〕

【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)】

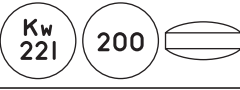
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**【組成・性状】

1. 組成

販売名	バルプロ酸ナトリウム錠200mg「アメル」
有効成分	1錠中、日局バルプロ酸ナトリウム200.0mgを含有する。
添加物	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色4号(タートラジン)、黄色5号、カルナウパロウ

2. 製剤の性状

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

【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

【用法・用量】

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。

【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)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。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)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。
- (5)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。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

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・ベタミブロン (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) デビペネム 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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシמיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

本剤の各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害に対する使用においては、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

○躁病および躁うつ病の躁状態

本剤の躁病および躁うつ病の躁状態に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号・医薬審第104号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)^{※2)}

- 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)急性脾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)過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、更にリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- *8)脳の萎縮、認知症様症状(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。
- 9)横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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

	頻度不明 ^{注2)}
血液	白血球減少、貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
精神神経系	傾眠、失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常、感覚変化、振戦、めまい、抑うつ ^{注3)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘、口内炎、下痢、食欲亢進、腹痛
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇
皮膚	脱毛
過敏症	発疹
* 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2) 先発品の副作用を参考に記載した。

注3) 「抑うつ」については国外報告に基づく。

5. 高齢者への投与

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。また、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。

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

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)。

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

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】

＜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 ¹⁾	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 ¹⁾	>90%(およそ100 μ g/mL以上の濃度では結合が飽和する。 ²⁾)
分布容積 ¹⁾	0.1~0.4L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス ^{※3)}	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。 ⁴⁾)
尿中排泄率 ⁵⁾	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。³⁾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⁷⁾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。⁶⁾⁸⁾

○有効血中濃度：40~120 μ g/mL

有効濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告もあり、上限は150 μ g/mLとする報告もある。

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

* * (生物学的同等性試験)⁹⁾

バルプロ酸ナトリウム錠200mg「アメル」は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、処方変更前のバルプロ酸ナトリウム錠200mg「アメル」(ヒトを対象に実施した生物学的同等性試験において同等性が確認されている)を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

〈溶出挙動〉¹⁰⁾

バルプロ酸ナトリウム錠200mg「アメル」は、日本薬局方医薬品各条に定められたバルプロ酸ナトリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【臨床成績】¹¹⁾¹²⁾

○躁病および躁うつ病の躁状態

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

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

- 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が得られていない。

【薬効薬理】^{13)~15)}

動物実験ではメトラゾール痙攣、最大電撃痙攣、ベメグリド痙攣、ストリキニーネ痙攣、ピクロトキシン痙攣、聴原性発作、無酸素痙攣の抑制を示す。GABA合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素の活性を増強し、GABA分解酵素であるGABAトランスアミナーゼを抑制することにより、脳内GABA量を増加する。

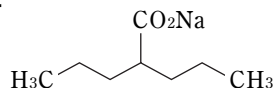
また、躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロルジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する(マウス、ラット)。抗躁作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

【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)

分子式： $C_8H_{15}NaO_2=166.19$

構造式：



化学名：Monosodium 2-propylpentanoate

性状：白色の結晶性の粉末である。

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。

吸湿性である。

【取扱い上の注意】

＊＊１．貯法

気密容器、室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること。)

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

＊＊２．安定性試験¹⁶⁾

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

＊＊【包装】

PTP100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

【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)
- 2) Gómez B. M. J., et al. : J. Clin. Pharm. & Ther., **18**, 191, (1993)
- 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)
- 5) Gugler R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **12**, 125, (1977)
- 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)
- 8) Scheyer R. D., Mattson R. H. : Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)
- 9) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同位性試験
- 10) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験
- 11) Bowden C. L., et al. : JAMA, **271**, 918, (1994)
- 12) Pope H. G., et al. : Arch. Gen. Psychiat., **48**, 62, (1991)
- 13) 第十五改正日本薬局方解説書 C-3158(2006)
- 14) Cao B-J., et al. : Eur. J. Pharmacol., **237**, 177, (1993)
- 15) Emrich H. M., et al. : Arch. Psychiat. Nervenkr., **229**, 1, (1980)
- 16) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験

〈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。
共和薬品工業株式会社 薬事・安全管理部
〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-13-9
TEL 06-6308-3388 FAX 06-6308-0334

【お問い合わせ先】

共和薬品工業株式会社
TEL 0120-041-189 FAX 06-6308-0334

製造販売元

 共和薬品工業株式会社
大阪市淀川区西中島5-13-9