

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

バレリン[®]錠100mg

バレリン[®]錠200mg

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ

バレリン[®]シロップ[°]5%

VALERIN[®]

剤形	糖衣錠、シロップ剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 100mg : 1錠中バルプロ酸ナトリウム 100mg 錠 200mg : 1錠中バルプロ酸ナトリウム 200mg シロップ 5% : 1mL 中バルプロ酸ナトリウム 50mg
一般名	和名：バルプロ酸ナトリウム 洋名：Sodium Valproate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日： バレリン錠 100mg : 1981年 5月 30日 バレリン錠 200mg : 2001年 2月 14日 バレリンシロップ 5% : 2006年 7月 26日 薬価基準収載年月日： バレリン錠 100mg : 1981年 9月 1日 バレリン錠 200mg : 2001年 7月 6日 バレリンシロップ 5% : 2006年 12月 8日 発売年月日 : 1981年 9月 1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大日本住友製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療情報サイト】 https://ds-pharma.jp/

本IFは2014年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤 形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	13

3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	14
6. 排泄	15
7. トランスポーターに関する情報	15
8. 透析等による除去率	15
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	18
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23
IX. 非臨床試験に関する項目	24
1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28
XI. 文献	29
1. 引用文献	29

2. その他の参考文献.....	30
XII 参考資料.....	31
1. 主な外国での発売状況.....	31
2. 海外における臨床支援情報.....	33
XIII 備考.....	35
その他の関連資料.....	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バルプロ酸ナトリウムは1882年にBurtonにより合成され、1963年にMeunierらによって抗けいれん作用が明らかにされた。この抗けいれん作用は、バルプロ酸を溶媒として用いて他の化合物の動物実験を行っている時に、偶然みつけられたものである。本剤は、それまでの多くの抗てんかん剤と異なり、直鎖型の低級脂肪酸である。

わが国では、1975年に発売（デパケン：1975年、バレリン：1981年）されてから、すでに40年以上にわたって臨床的に用いられてきており、適用範囲の広い薬剤として評価を得ている。

本剤は小発作の抑制に効果を示すほか、焦点発作、精神運動発作、混合発作の抑制効果も認められ、てんかんに伴う性格行動障害に対しても使用されている。

なお、医療事故防止対策の一環として、1981年に発売されたバレリン錠（1錠中バルプロ酸ナトリウム200mg含有）は2001年にバレリン錠200mgに、シロップは2006年にシロップ5%に名称変更している。

また、「躁病及び躁うつ病の躁状態の治療」に対する適応追加が、厚生省通知*「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、国内で新たに臨床試験を行うことなく、2002年9月に承認された。

さらに、通知**「後発医薬品における効能効果等の是正について」に基づき、片頭痛発作への発症抑制への適用について、2011年10月に一部変更承認された。

*平成11年2月1日 研第4号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知・医薬審第104号 医薬安全局審査管理課長通知 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」

**平成18年6月22日 医政経発第0622001号・薬食審査発第0622001号 厚生労働省医政局経済課長及び医薬食品局審査管理課長通知 「後発医薬品における効能効果等の是正について」

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)従来の抗けいれん剤とは構造が異なる直鎖系の低級脂肪酸であり、種々のタイプの発作に対して抗てんかん作用をもつ。作用機序の一つとして脳内 γ -アミノ酪酸（GABA）濃度に対する影響が示唆されている。（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2)躁病及び躁うつ病の躁状態の治療や片頭痛発作の抑制作用の作用機序は、てんかんと同様にGABA神経機能を亢進させることによると考えられている。（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）

(3)重大な副作用として、重篤な肝障害、高アンモニア血症を伴う意識障害、溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、血小板減少、顆粒球減少、急性膵炎、間質性腎炎、ファンコニー症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、過敏症候群、脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状、横紋筋融解症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、間質性肺炎、好酸球性肺炎が報告されている。（「VIII-8-(2)重大な副作用と初期症状」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バレリン錠 100mg
バレリン錠 200mg
バレリンシロップ 5%

(2) 洋名

VALERIN

(3) 名称の由来

化学名 sodium 2-propyl valerate に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

バルプロ酸ナトリウム (JAN)

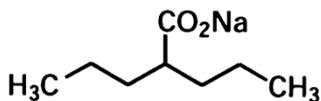
(2) 洋名 (命名法)

Sodium Valproate (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₈H₁₅NaO₂

分子量 : 166.19

5. 化学名 (命名法)

Monosodium 2-propylpentanoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : VPA

治験番号 : VP-539

7. CAS登録番号

1069-66-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

バルプロ酸ナトリウムは極めて強い吸湿性があり、40%RH以上の条件では潮解する。

臨界相対湿度は25%RH(20~30℃)である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.8 (THE MERCK INDEX)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH: 水溶液(1→20)のpHは7.0~8.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果
苛 酷 試 験	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	6ヵ月	性状 含量 類縁物質	変化なし
		50℃		3ヵ月		
	光	キセノンランプ	シャーレ上	21時間		変化なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「バルプロ酸ナトリウム」による。

4. 有効成分の定量法

日局「バルプロ酸ナトリウム」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	バレリン錠 100mg			バレリン錠 200mg		
剤形	白色の糖衣錠			白色の糖衣錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	8.1	4.3	0.18	10.1	5.2	0.33

販売名	バレリンシロップ 5%
剤形	無色～微黄色澄明の粘稠な液
におい・味	特異な芳香があり、味は甘い。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

バレリン錠 100mg : P721

バレリン錠 200mg : P722

バレリンシロップ 5% : —

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

バレリンシロップ 5% :

pH : 7~8

粘度 : 約 22cps [B 型粘度計による (25℃、1 号ロータ、30rpm、1 分後)] 比重 (20℃) : 約 1.24

pH 変動試験 :

試料 : 本剤 8mL を水で希釈して 25mL としたもの。

酸性側 : 0.1N HCl 試液滴下により混濁及び油状物析出の外観変化。変化点 pH5.6。

アルカリ側 : 0.1N NaOH 試液 5mL 滴下により外観変化なし。最終 pH は 11.1。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

バレリン錠 100mg : 1 錠中バルプロ酸ナトリウム 100mg

バレリン錠 200mg : 1 錠中バルプロ酸ナトリウム 200mg

バレリンシロップ 5% : 1mL 中バルプロ酸ナトリウム 50mg

(2) 添加物

販売名	バレリン錠 100mg	バレリン錠 200mg
添加物	部分アルファー化デンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、精製白糖、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ	部分アルファー化デンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、精製白糖、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

販売名	バレリンシロップ 5%
添加物	パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、精製白糖、pH 調節剤、エタノール、香料

(3) その他

シロップ剤 1 mL あたりの熱量は約 2.4 kcal である。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) バレリン錠 100mg、錠 200mg

[試験項目：性状、確認試験、含量、崩壊試験、溶出試験]

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ガラス瓶（密栓）	3 年	変化なし
		PTP 包装 （アルミラッピング）		変化なし
加速試験	40℃、75%RH	ガラス瓶（密栓）	6 ヶ月	変化なし
		PTP 包装 （アルミラッピング）		変化なし

(2) バレリンシロップ 5%

[試験項目：性状、含量、pH]

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	室温	ガラス瓶	4 年	変化なし	
苛酷試験	温度	無色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	40℃	変化なし
				50℃	変化なし
	光	直射日光	無色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

バレリンシロップ 5%：巻末参照

7. 溶出性

バレリン錠 100mg、錠 200mg：日局「バルプロ酸ナトリウム錠」に適合する^{1,2)}。
バレリンシロップ 5%：該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「バルプロ酸ナトリウム錠」及び日局「バルプロ酸ナトリウムシロップ」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「バルプロ酸ナトリウム錠」及び日局「バルプロ酸ナトリウムシロップ」による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

バレリンシロップ 5%の 120mL 瓶は、幼児の誤飲を防止する目的で安全キャップを使用している。

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

■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)及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. 躁病及び躁うつ病の躁状態の治療
3. 片頭痛発作の発症抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

片頭痛発作の発症抑制

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

2. 用法及び用量

■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)及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. 躁病及び躁うつ病の躁状態の治療

[錠 100mg 及び錠 200mg の場合]

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。

[シロップ 5% の場合]

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。

3. 片頭痛発作の発症抑制

[錠 100mg 及び錠 200mg の場合]

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。

[シロップ 5% の場合]

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

躁病及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³⁾。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⁴⁾。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で 54%、プ

ラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

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

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、ゾニサミド、クロナゼパム、等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

聴原性けいれん予防効果（マウス）⁵⁾あるいは最大電撃けいれん抑制作用（マウス）⁶⁾と関連して脳内 GABA 濃度の上昇がみられることから、バルプロ酸ナトリウムの作用機序の一つとして脳内 GABA 濃度に対する影響が示唆されている。

抗躁作用及び片頭痛発作の発症抑制作用についても GABA 神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている^{7,8)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 薬物誘発けいれん抑制作用（マウス）⁹⁾：

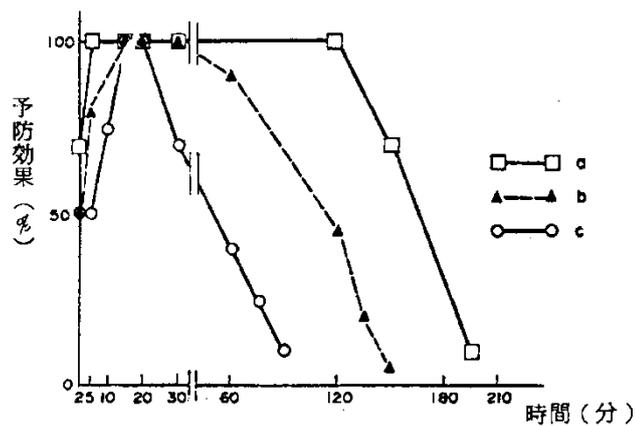
マウスのペンテトラゾール（100mg/kg s.c.）、ピクロトキシン（4mg/kg s.c.）、ビククリン（5.5mg/kg s.c.）、ストリキニーネ（1.2mg/kg s.c.）によるけいれんに対して抑制作用を示す。バルプロ酸ナトリウムの経口投与による ED₅₀ 値は、それぞれ 420mg/kg（290～610mg/kg）、200mg/kg（130～300mg/kg）、600mg/kg（550～660mg/kg）、700mg/kg（500～980mg/kg）であった。

2) 最大電撃けいれん抑制作用（マウス）⁹⁾：

マウスの最大電撃けいれんに対して抑制作用を示す。バルプロ酸ナトリウムの経口投与による ED₅₀ 値は 490mg/kg であった。

3) 聴原性けいれん予防効果（マウス）⁵⁾：

マウスの音刺激（拡声器：1～10,000Hz、1～110dB）によるけいれんをバルプロ酸ナトリウムは 400mg/kg 筋肉内投与により約 2 時間完全に抑制した。



a : 400 mg/kg, b : 300 mg/kg, c : 200 mg/kg (各 i.m.)

図 聴原性けいれん予防効果

4) Kindling preparation（ネコ）¹⁰⁾：

ネコにバルプロ酸ナトリウム 50mg/kg 静脈内投与後 3 分以内に扁桃核を電気刺激（1 日 1 回 1 秒）し、刺激前後の行動と脳波を記録した。総数 25 回の反復刺激を行い、それでもなお全身けいれんに発展しなかった場合は非投薬下で刺激を繰り返した。バルプロ酸ナトリウム投与群が全身けいれんに発展するのに要した総刺激回数は平均 33.5 回で、対照群の平均 17.0 回よりも明らかに多かった。これはバルプロ酸ナトリウムが扁桃核発作の発展を阻止する予防効果をもつことを示しており、予防効果は行動のみならず脳波面でも認められた。

また、ネコの扁桃核又は側頭葉皮質の電気刺激による扁桃核発作や側頭葉皮質焦点発作を、バルプロ酸ナトリウムは 50mg/kg 静脈内投与により抑制した。

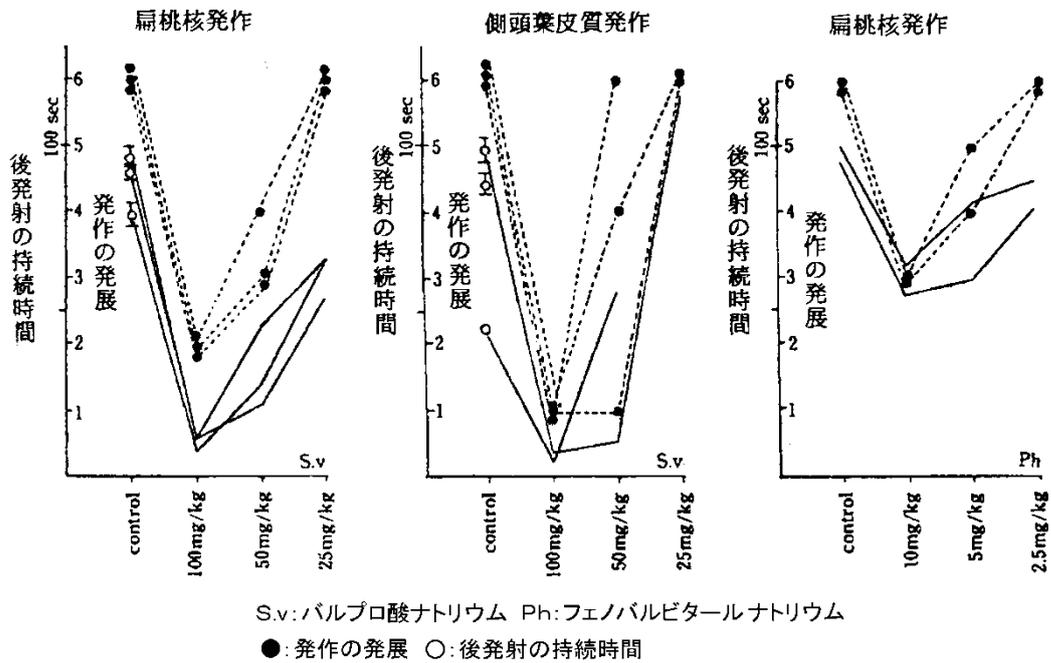


図 全身けいれんに対するバルプロ酸とフェノバルビタールの効果

5) 薬物誘発自発運動亢進モデルに対する抑制作用 (マウス、ラット) ¹¹⁾

マウス及びラットにデキサメタゾンとクロルジアゼポキsidを併用投与し、誘発させた自発運動亢進 (躁病モデル) に対して、バルプロ酸マグネシウムは抑制作用を示した。

マウスにバルプロ酸マグネシウムを 75~300mg/kg 経口投与、37.5~150mg/kg 静脈内投与又は 150mg/kg 腹腔内投与したところ、ホールボードテストにおける穴のぞき行動の増加を有意に抑制した。

また、ラットにバルプロ酸マグネシウムを 75~300mg/kg 経口投与及び腹腔内投与したところ、Y 字型迷路でのアームへの進入回数増加を有意に抑制した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

てんかんの場合：40～120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^{12~14)}

(2) 最高血中濃度到達時間

0.7 \pm 0.3 時間〔健康成人 16 例、空腹時 200mg 1 回投与（平均値 \pm 標準偏差）〕¹⁵⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

$T_{\text{max}}=0.7\pm 0.3\text{h}$ 、 $C_{\text{max}}=21.6\pm 2.6\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}=13.5\pm 2.0\text{h}$

〔健康成人 16 例、空腹時 200mg 1 回投与（平均値 \pm 標準偏差）〕¹⁵⁾

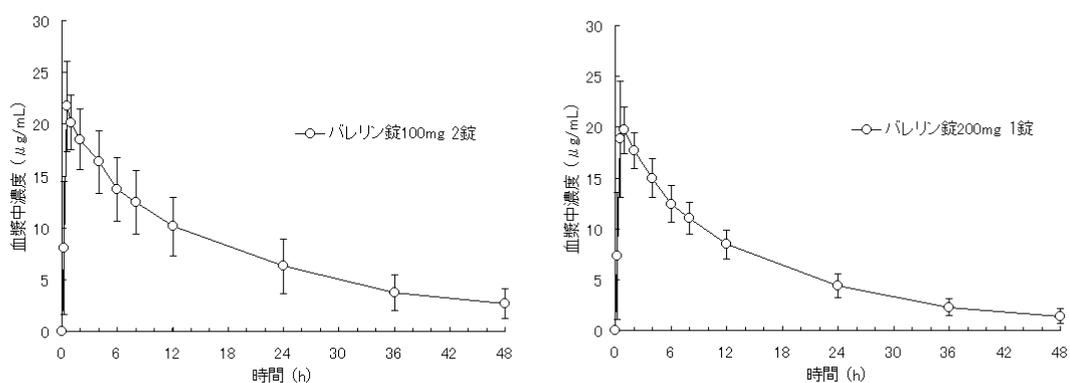


図 バレリン錠 100mg/錠 200mg 投与後のバルプロ酸の平均血漿中濃度—時間曲線 (n=

バルプロ酸ナトリウム服用中のてんかん患者 47 名（85 検体）で測定された血清中濃度は 12～107 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった¹⁶⁾。

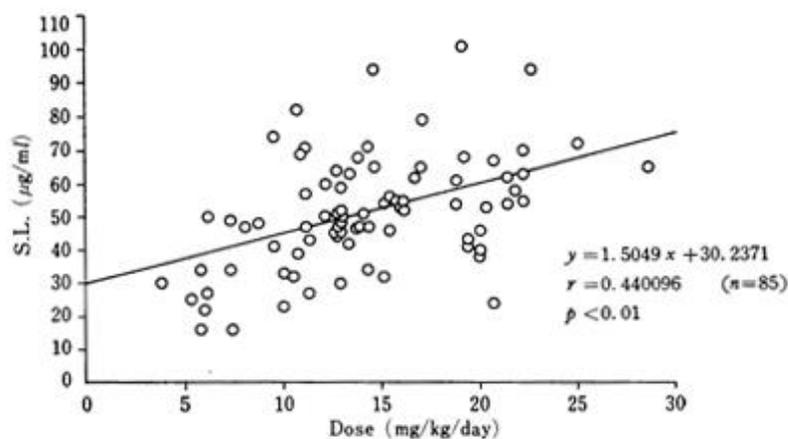


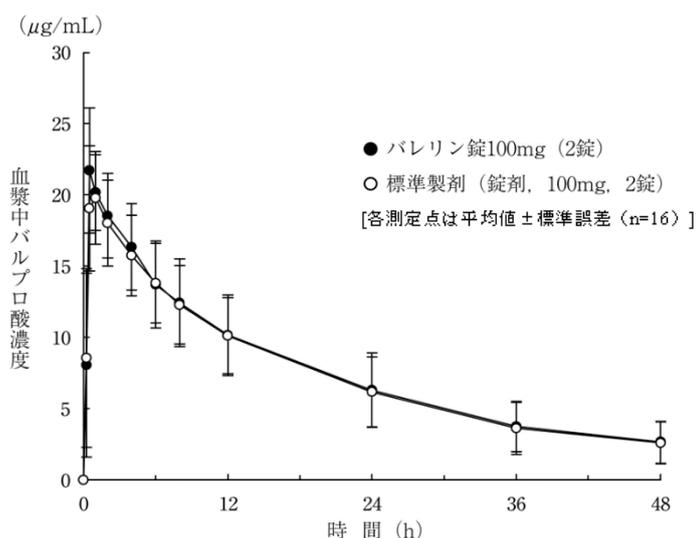
図 バルプロ酸ナトリウム投与量 (mg/kg/day) と血清中濃度の相

〈生物学的同等性試験〉

健康成人にバレリン錠 100mg¹⁷⁾又はバレリン錠 200mg¹⁵⁾と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれバルプロ酸ナトリウムとして 200mg 空腹時 1 回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8) ~log (1.25) の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

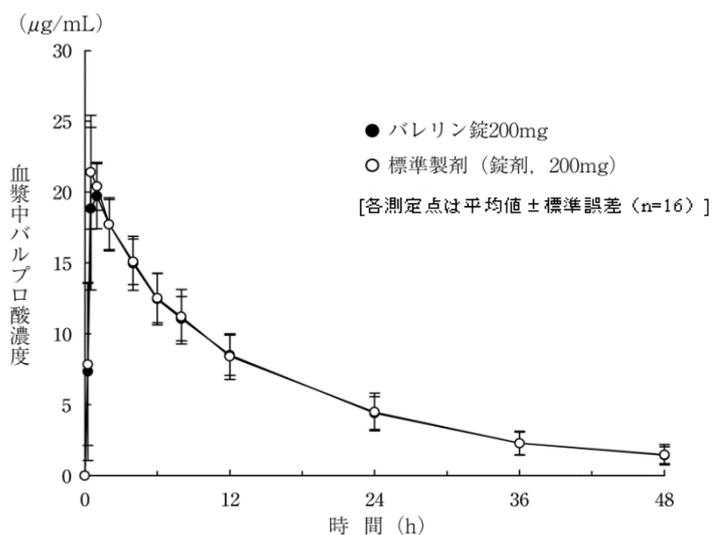
投与製剤	投与量	判定パラメータ	
		AUC _{0~48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Cmax($\mu\text{g/mL}$)
バレリン錠 100mg	200mg (2錠)	367.9 \pm 108.3	22.6 \pm 3.4
標準製剤 (錠剤、100mg)	200mg (2錠)	360.7 \pm 102.5	21.5 \pm 2.7

(平均値 \pm 標準偏差、n=16)



投与製剤	投与量	判定パラメータ	
		AUC _{0~48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Cmax($\mu\text{g/mL}$)
バレリン錠 200mg	200mg (1錠)	295.2 \pm 50.8	21.6 \pm 2.6
標準製剤 (錠剤、200mg)	200mg (1錠)	298.1 \pm 57.1	22.6 \pm 2.4

(平均値 \pm 標準偏差、n=16)



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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

$k_a = 2.387 \pm 2.593 \text{ h}^{-1}$ [健康成人 15 例、空腹時 200mg 1 回投与（平均値±標準偏差）] ¹⁵⁾

(3) バイオアベイラビリティ

生物学的利用率：約 100%（剤形の違いによらない。） [外国人] ¹⁸⁾

$AUC_t = 295.2 \pm 50.8 \text{ h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ [健康成人 16 例、空腹時 200mg 1 回投与（平均値±標準偏差）] ¹⁵⁾

（ AUC_t ：0～48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下の面積）

(4) 消失速度定数

$k_e = 0.0522 \pm 0.0075 \text{ h}^{-1}$ [健康成人 16 例、空腹時 200mg 1 回投与（平均値±標準偏差）] ¹⁵⁾

(5) クリアランス

全身クリアランス：

6～8mL/h/kg [健康成人、16～60 歳（外国人）] ¹⁹⁾

13～18mL/h/kg [小児てんかん患者、3～16 歳、単剤投与（外国人）] ¹⁹⁾

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 ²⁰⁾。

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 ^{19,21)}。

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酵素を誘導すると考えられる ²²⁾ので併用には注意が必要である（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている ^{21,23)}。

(6) 分布容積

0.1～0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当） [外国人] ¹⁸⁾

(7) 血漿蛋白結合率

93.3% [健康成人（外国人）、60～90μg/mL、平衡透析法] ²⁴⁾

>90% ¹⁸⁾ [およそ 100μg/mL 以上の濃度では結合が飽和する（外国人）] ²⁵⁾。

3. 吸収

消化管からほぼ完全に吸収される [健康成人（外国人）] ²⁶⁾。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

成人てんかん患者（外国人）8 例の脳皮質組織/血清の濃度比は 0.122 ± 0.02 であった ²⁷⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

てんかん妊婦 4 例の臍帯血/母体血の濃度比は 1.71 ± 0.23 であり、臍帯血濃度は母体血濃度に比して有意に高値であった²⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

てんかん授乳婦 2 例より得られた乳汁中濃度は $1.4 \sim 3.5 \mu\text{g/mL}$ であり、母体血中濃度の 3~6% 程度であった²⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

てんかん患者 15 例 (23 検体) の髄液中濃度の総血中濃度に対する割合は $10.3 \pm 3.6\%$ であった。髄液中濃度と血中遊離型濃度との間に高い正の相関関係がみられた ($r=0.86$)³⁰⁾。

(5) その他の組織への移行性

(参考)

マウスに ¹⁴C 標識バルプロ酸ナトリウムを静脈内投与したところ、肝、腎、膀胱、鼻腔、血液に高い放射活性がみられ、脳の放射活性は比較的lowかった。静脈内投与 15 分後の脳内濃度は血中の約 1/3 程度であった³¹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝され、β酸化経路やω-1酸化経路など多くの代謝経路がある^{32,33)}。

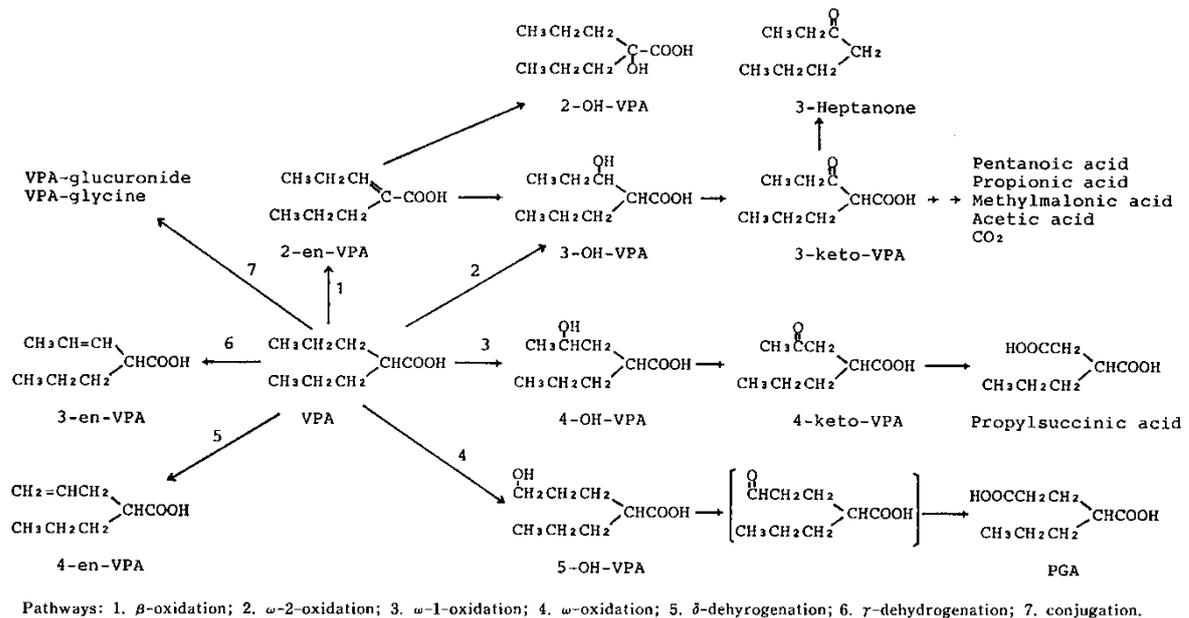


図 バルプロ酸の代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

代謝に関与する酵素の割合は、CYP (チトクローム P450) が 10%、UGT (グルクロン酸転移酵素) が 40%、β酸化が 30~35% である³⁴⁾。

2-propyl-4-pentenoic acid (4-en 体) の生成には主に CYP2A6、2B6、2C9 が関与し³⁵⁾、また、バルプロ酸のグルクロン酸抱合には UGT2B7 が関与することが報告されている³⁶⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

マウスにおいて、不飽和代謝物である 2-propyl-E-2-pentenoic acid (E-2-en 体)、2-propyl-4-pentenoic acid (4-en 体) の抗けいれん作用は未変化体の 60~100% の強さであった³³⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

E-2-en 体の薬物速度論的パラメータ³³⁾

健康成人、7mg/kg 1 回投与：

$C_{max}=1.10\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}=10.3\text{h}$ 、 $t_{1/2}=13.4\text{h}$ 、 $AUC=37\text{mg}\cdot\text{h/kg}$

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中

(2) 排泄率

1～3% (未変化体)²⁴⁾。

投与後 3 日間における尿中排泄率は、遊離酸として 1.8%、抱合体として 20.7%であった〔健康成人 (外国人)、600mg 1 回投与〕²⁴⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

12 時間あるいは 24 時間の腹膜透析で投与量の平均 4.5%が除去された〔てんかん小児 (外国人) 1 例、500mg 1 回投与又は 350mg 1 日 2 回反復投与〕³⁷⁾。

(2) 血液透析

4 時間の血液透析で投与量の 15.06～21.90%が除去された〔慢性腎不全患者 (外国人) 4 例、500mg 1 回投与〕³⁸⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (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、イミペネム・シラスタチン、ピアペネム、ドリペネム、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〕

（解説）

- (1) バルプロ酸の投与により死亡例を含む重篤な肝障害が報告されている。
- (2) パニペネム・ベタミプロン、メロペネムの投与中にバルプロ酸の血中濃度が低下し、けいれん発作が再発した報告^{39,40)}に基づき、これらの2剤との併用は禁忌とした。その後、イミペネム・シラスタチンについても同様の報告^{41,42)}が相つぎ、ピアペネムともラットでペンテトラゾール誘発けいれん抑制作用が有意に減弱したと報告⁴³⁾され、ドリペネム水和物でも動物実験（サル、ラット）で統計学的には有意ではないが、バルプロ酸のAUCが低下する傾向が認められたと報告⁴⁴⁾された。このため、カルバペネム系抗生物質5剤のいずれとも、本剤との併用は禁忌とした。テビペネム ピボキシルは経口用カルバペネム系抗生物質であり、承認に伴って追記した。
- (3) 尿素サイクル異常症と診断されている患者では、重篤な高アンモニア血症を発症する危険性があるため、バルプロ酸の投与を避ける必要がある。
また、尿素サイクル異常症が疑われる患者では、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査により、尿素サイクル異常症の診断を行うよう考慮するとともに、本剤の投与中はアンモニア値の変動に注意し、嘔吐や意識障害、振戦等の神経症状についての観察を十分に行うなど、慎重に投与する必要がある。
（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
尿素サイクル異常症が疑われる患者としては、高アンモニア血症の可能性のある「原因不明の脳症もしくは原因不明の昏睡の既往のある患者」、また、新生児や乳児での死亡が多いことから「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」が挙げられる。（「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）
バルプロ酸投与中に高アンモニア血症を発症した例で、その後、尿素サイクル異常症であるカルバミルリン酸合成酵素欠損症⁴⁵⁾、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症⁴⁶⁾、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）⁴⁷⁾、アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症（アルギニノコハク酸尿症）⁴⁸⁾と判明した症例が文献報告されている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V-1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 薬物過敏症のある患者
- (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) 原因不明の脳症も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

(解説)

- (1) バルプロ酸の投与により死亡例を含む重篤な肝障害が報告されている。
- (3) 「躁病及び躁うつ病の躁状態の治療」に対する適応追加に伴い、米国添付文書の記載を参考に記載した。
- (4) 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)(3)」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある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カ月以内に多い)があらわれることがあるので、投与初期6カ月は**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**自動車の運転など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。

(解説)

- (2) 服用中の抗てんかん剤を急激に減量あるいは中止すると、本来の発作よりさらに強い発作が起こり、しばしばてんかん重積状態があらわれることがある。てんかん重積状態は、「発作がある程度の長さ以上に続くか、又は短い発作でも反復してその間の意識の回復がない状態」と定義され、いずれの場合にも発熱、呼吸循環障害などの重篤な全身症状を示し、生命の危険にさらされることがある。投薬を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行う必要がある。
- (5) バルプロ酸の投与により死亡例を含む重篤な肝障害の症例が報告されている。致死的肝障害は投与開始後6カ月以内に発生している例が多いので、投与初期6カ月以内は特に定期的な肝機能のモニター等十分な注意が必要である。
- (7) 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)(3)」の項参照
- (8) 一般に、抗てんかん剤は中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用等を有するため、その投与により、ねむけ、注意力・集中力・反射運動能力等の低下があらわれることがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌 (併用しないこと)		
薬剤名	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 メロペン イミペネム・シラスタチン チエナム ビアペネム オメガシン ドリペネム 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。

(解説)

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) (2)」の項参照

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	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されることがある。また、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されることがある。また、これらの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、これらの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	これらの薬剤の作用が増強することがある。	これらの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	ラモトリギンの消失半減期が約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。	非結合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	これらの薬剤の作用が増強することがある。	これらの薬剤の非結合型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。	これらの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。

(解説)

バルビツール酸剤（フェノバルビタール等）との相互作用

フェノバルビタールによるバルプロ酸の血中濃度の低下が報告されている⁴⁹⁾。また、バルプロ酸の血中濃度の低下は、フェノバルビタールの投与量に依存的であるとの報告がある⁵⁰⁾。

バルプロ酸によるフェノバルビタールの血中濃度の上昇が報告されている^{49,51,52)}。フェノバルビタール又はプリミドン投与中の患者にバルプロ酸を併用し、眠気、運動失調、嘔吐が認められ、原因としてフェノバルビタール又はプリミドンの血中濃度の上昇が考えられたとする報告もある⁵³⁾。

フェニトインとの相互作用

フェニトインの血中濃度の上昇^{54,55)}又は低下⁵⁶⁾、バルプロ酸の血中濃度の低下⁵⁵⁾が報告されている。また、バルプロ酸併用により、フェニトイン血中濃度が一旦低下し、その後上昇した報告もある⁵⁷⁾。

カルバマゼピンとの相互作用

バルプロ酸との相互作用として、カルバマゼピンの血中濃度の上昇^{58,59)}、カルバマゼピンの血中濃度の低下とカルバマゼピンの活性代謝物であるエポキシド体の血中濃度の上昇^{58,59)}、バルプロ酸の血中濃度の低下⁶⁰⁾が報告されている。

また、エポキシド体濃度の上昇によると思われる精神症状の出現も報告⁶¹⁾されていることから、併用時にはカルバマゼピンだけでなくエポキシド体の血中濃度の変化も問題となる。

ラモトリギンとの相互作用^{62~65)}

ラモトリギンの消失半減期が約2倍に延長し、全身クリアランスが半減すると報告されている。

一方、バルプロ酸ナトリウムの血中濃度は、ほとんど影響を受けないと報告されている。

両剤はいずれもグルクロン酸抱合が主代謝経路であるため、併用した場合に、両者のグルクロン酸抱合反応が競合することによって考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

躁病及び躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

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

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 重篤な肝障害

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

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、血小板減少、顆粒球減少

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

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

間質性腎炎、ファンコニー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 過敏症症候群

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

8) 脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状

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カ月で回復している。

9) 横紋筋融解症

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)

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

11) 間質性肺炎、好酸球性肺炎

間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

1)重篤な肝障害

バルプロ酸による肝臓系の副作用として、肝機能障害〔AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 γ -GTP の異常等〕、肝炎 (劇症肝炎等)、肝性脳症状、致死性肝障害、Reye 様症候群等が報告されている。また、重篤な肝障害の発症に関する危険因子として、

①低年齢、②多剤併用、③身体合併症 (精神・身体的発達遅延等)、④低栄養状態等が指摘されている^{66,67)}。

2)高アンモニア血症に伴う意識障害

バルプロ酸による肝機能障害例の多くには血中アンモニア値の上昇が認められているが、肝機能障害を伴わない高アンモニア血症が報告されている。高アンモニア血症時にみられる臨床症状として、嘔気、嘔吐、イレウスなどの消化器症状、眠気、振戦、運動失調、嗜眠などが認められている。

バルプロ酸による高アンモニア血症の発現機序については、さまざまな報告があるが、その1つに、尿素サイクルへの関与が考えられている。つまり、バルプロ酸又はその代謝物により carbamyl phosphatesynthetase I の活性低下、N-acetyl glutamate の低下がおこり、尿素サイクルの第1段階であるカルバモイルリン酸合成が抑制され、アンモニアの代謝が抑制されるというものである^{68,69)}。また、バルプロ酸投与による血清カルニチン値の低下も報告されており、バルプロ酸の排泄のためのカルニチン消費の増加→カルニチンの不足→バルプロ酸の蓄積→毒性発現が示唆されている⁷⁰⁾。

(3) その他の副作用

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

分類	頻度不明(注)
血液	貧血、白血球減少、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、不眠、頭痛、振戦、失調、めまい、不穏、感覚変化、視覚異常、抑うつ
消化器	食欲亢進、悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、腹痛、便秘、下痢、口内炎
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	口渇、倦怠感、浮腫、高アンモニア血症、夜尿・頻尿、尿失禁、血尿、鼻血、月経異常(月経不順、無月経)、歯肉肥厚、体重増加、発熱、多嚢胞性卵巣、カルニチン減少

注：副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、頻度不明。他のバルプロ酸ナトリウム製剤による副作用を含む。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：「Ⅷ-8-(2) 重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ-8-(3) その他の副作用」の項参照
試験法：該当資料なし

9. 高齢者への投与

- (1) 高齢者には用量に留意して慎重に投与すること。〔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。〕
- (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（「重要な基本的注意」の項参照）。
- (3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に、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。〔妊娠中に他の抗てんかん剤（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、けいれん、嘔吐）があらわれるとの報告がある。
- (5) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ と比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が 1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は [104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった⁷¹⁾。
- (6) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児 508 例は、本剤を投与されていない母親からの出生児 655,107 例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある〔調整ハザード比：2.9 (95%信頼区間：1.7-4.9)〕⁷²⁾。
- (7) 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。
- (8) 授乳中の婦人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。〕

(解説)

- (1) 妊娠中のバルプロ酸単独療法と主要な先天奇形について、欧州先天奇形サーベイランス（European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)）の抗てんかん薬研究データベースを用いた症例対照研究において、6 つの先天奇形との関連ありとされている⁷³⁾。

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

症状 誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、けいれん、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。

14. 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。〕

15. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間：0.6～3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

(解説)

米国食品医薬品局 (FDA) のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから記載した。

なお、上記の解析結果におけるバルプロ酸ナトリウム製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は 0.83% (11/1,327) であり、プラセボ群では 0.91% (9/992) であった。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

催眠増強作用、鎮痛作用、自発運動の減少や条件回避反応の抑制を示すなど、高い投与量においては、中枢神経抑制作用を示した。また、循環器系、平滑筋にほとんど作用を示さないが、極端に高い投与量で、非特異的な血管拡張作用による緩徐な血圧低下を示し、平滑筋において、収縮作用物質との弱い拮抗がみられた⁷⁴⁾。

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種・性		投与経路		LD ₅₀ (mg/kg) ⁷⁵⁾	
		経口	静脈内	経口	静脈内
マウス	♂	1539 (1431~1655)	923 (817~1043)		
	♀	1366 (1224~1525)	903 (759~1074)		
ラット	♂	2795 (2438~3203)	882 (801~973)		
	♀	2523 (2189~2907)	889 (839~943)		

中毒症状（マウス、ラット）：経口投与では歩行失調、死亡例では昏睡に陥り、呼吸停止で死亡。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（SD）に 250、500 及び 1000mg/kg/日を 30 日間経口投与した⁷⁶⁾。

250mg/kg 群には毒性学的な異常所見は認められなかった。500mg/kg 群では末梢血中のリンパ球の減少、リンパ節のリンパ濾胞の萎縮、雌の少数例における肝細胞の好酸性肥大などが認められた。

1000mg/kg 群では貧血、血小板減少、末梢血中のリンパ球の減少と異形リンパ球の増加、胸腺及びリンパ節の退行性変化、巢及び雄の副生殖器の萎縮、肝細胞の好酸性肥大などの異常所見が認められた。死亡例は 1000mg/kg 群の雌の 5/10 例にみられ、その全例に骨髄の無顆粒細胞症、リンパ系組織の退行性変化、肝細胞の軽度ないし中等度の障害が認められた。

以上の結果から、反復投与時の最大安全量は 250mg/kg であると考えられた。

また、ラット（Wistar）とウサギにそれぞれ 100、230 及び 540mg/kg/日、200 及び 360mg/kg/日を 180 日間経口投与した⁷⁷⁾。

〔ラット〕

一般症状として 540mg/kg 以上の投与群に体重の増加抑制、投与直後の失調性歩行と、それに引き続く鎮静状態が認められた。また、組織学的には脾臓の濾胞萎縮、脾臓と胸腺の細網細胞の増生と腫大などリンパ系組織及び細網内皮系組織に対するバルプロ酸ナトリウムの影響が認められた。540mg/kg 以下の投与群に特記すべき異常はみられなかった。

〔ウサギ〕

ラットの実験でみられた結果と同様、リンパ系組織及び細網内皮系組織に対する軽度の影響を認めた以外は、360mg/kg 以下の投与群には特記すべき異常はみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

マウス (CD-1) に 225、340 及び 560mg/kg を投与した結果、同産群での奇形発生率、胎仔当りの奇形頻度、また、奇形としては開眼を伴う脳ヘルニア、四肢奇形の出現率がいずれも対象群に比べて高く、用量の増加に伴って奇形の出現も増加した⁷⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

身体依存性⁷⁹⁾：

ラットに 1 日 3 回、46 日間経口あるいは腹腔内投与して体重、体温、自発運動量の各変化を調べ、身体依存性の有無を検討した。投与量は経口では 600mg/kg/日から始め、最高 3600mg/kg/日、腹腔内では 600mg/kg/日から始め、最高 1200mg/kg/日投与した。

腹腔内投与群では禁断によってわずかに体重減少が認められた。体温に関しては、腹腔内投与によって体温が著明に下降するのに、同量を反復投与すると下降しなくなるか逆に上昇した。また、自発運動量はごく軽度ではあるが、第 1 日目投与で減少し、反復投与によって逆に増加し、禁断によって再び減少するというパターンを示した。

以上の結果から、①長期にわたって反復投与した場合、身体依存が形成される可能性はわずかであり、もしあっても依存の程度は軽度であろう、②反復投与すると耐性を形成する可能性がある、ことが推測された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：バレリン錠 100mg/錠 200mg/シロップ 5% 処方箋医薬品^注

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：バルプロ酸ナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：バレリン錠 100mg/錠 200mg：3年（安定性試験結果に基づく）

バレリンシロップ 5%：4年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

バレリン錠 100mg/錠 200mg：気密容器・室温保存

バレリンシロップ 5%：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

■取扱い上の注意

○バレリン錠 100mg、バレリン錠 200mg は開封後吸湿に注意すること。

○バレリンシロップ 5%の使用後は瓶の口の周囲をよく拭いてからキャップをしめること。（瓶の口からシロップがたれて固まり、キャップがあかない原因となる。）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ-14. 適用上の注意」及び「X-4-(1) 薬局での取扱い上の留意点について」の項参照

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

(3) 調剤時の留意点について

含量の異なる製剤がある。「Ⅳ-1-(1) 剤型の区別、外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

バレリン錠 100mg：[PTP] 100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）
[バラ] 500錠

バレリン錠 200mg：[PTP] 100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）
[バラ] 500錠

バレリンシロップ 5%：120mL、500mL

7. 容器の材質

商品名	包装		材質
バレリン錠 100mg	PTP 包装	PTP	PVC (ポリ塩化ビニル)、PVDC (ポリ塩化ビニリデン)・PE (ポリエチレン)、アルミニウム箔
		ピロー	PET (ポリエチレンテレフタレート)・PE (ポリエチレン)・アルミニウム箔
	バラ包装	瓶	ガラス
		キャップ	金属 (ブリキ)、PE (ポリエチレン)
バレリン錠 200mg	PTP 包装	PTP	PVC (ポリ塩化ビニル)、PVDC (ポリ塩化ビニリデン)・PE (ポリエチレン)、アルミニウム箔
		ピロー	PET (ポリエチレンテレフタレート)・PE (ポリエチレン)・アルミニウム箔
	バラ包装	瓶	ガラス
		キャップ	金属 (ブリキ)、PE (ポリエチレン)
バレリンシロップ 5%	瓶包装	瓶	(褐色) ガラス
		キャップ	PP (ポリプロピレン)
		パッキン	PE (ポリエチレン)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：デパケン

同効薬：〔各種てんかん及びてんかんに伴う性格行動障害〕

フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、ゾニサミド、クロナゼパム等

〔躁病及び躁うつ病の躁状態〕

炭酸リチウム、カルバマゼピン、ハロペリドール等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：

バレリン錠 100mg： 1981年5月30日

バレリン錠 200mg： 2001年2月14日

(旧販売名) バレリン錠：1978年6月17日

バレリンシロップ 5%：2006年7月26日

(旧販売名) バレリンシロップ：1978年6月17日

承認番号：

バレリン錠 100mg： 56AM-644

バレリン錠 200mg： 21300AMZ00106

(旧販売名) バレリン錠：53AM-777

バレリンシロップ 5%：21800AMX10615

(旧販売名) バレリンシロップ：53AM-776

11. 薬価基準収載年月日

バレリン錠 100mg： 1981年9月1日

バレリン錠 200mg： 2001年7月6日

(旧販売名) バレリン錠：1981年9月1日

バレリンシロップ 5%：2006年12月8日

(旧販売名) バレリンシロップ：1981年9月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日：

2002年 9月 20日（「躁病及び躁うつ病の躁状態の治療」の効能追加）

2011年 10月 18日（「片頭痛発作の発症抑制」の効能追加）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1989年 12月 20日

〔承認事項の一部を変更すれば薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない〕

＜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）及びてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の予防ならびに治療」から「予防」の語を削除

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
バレリン錠 100mg	100652001	1139004F1045	611130039
バレリン錠 200mg	100659901	1139004F2106	610453094
バレリンシロップ 5%	100666701	1139004Q1089	620004550

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI 文献

1. 引用文献

- 1)大日本住友製薬資料：バレリン錠 100mg の溶出試験
- 2)大日本住友製薬資料：バレリン錠 200mg の溶出試験
- 3)Bowden, C. L. , et al. : JAMA, 271 : 918, 1994
- 4)Pope, H. G. Jr. , et al. : Arch. Gen. Psychiatry, 48 : 62, 1991
- 5)Simler, S. , et al. : Biochem. Pharmacol. , 22 : 1701, 1973
- 6)Kupferberg, H. J. , et al. : Fed. Proc. , 34 : 283, 1975
- 7)Emrich, H. M. , et al : Arch. Psychiatr. Nervenkr. , 229 : 1, 1980
- 8)Cutrer, F. M. , et al. : Br. J. Pharmacol. , 116 : 3199, 1995
- 9)Frey, H. H. , et al. : Arzneim. -forsch. , 26 : 299, 1976
- 10)佐藤光源, ほか：脳と神経, 29 : 1267, 1977
- 11)Cao, B. -J. &Peng, N. -A. : Eur. J. Pharmacol. , 237 : 177, 1993
- 12)Covanis, A. , et al. : Epilepsia, 23 : 693, 1982
- 13)Erenberg, G. , et al. : Am. J. Dis. Child. , 136 : 526, 1982
- 14)Dulac, O. &Arthuis, M. : Epilepsia, 25 (suppl. 1) : S23, 1984
- 15)大日本住友製薬資料：バレリン錠 200mg の生物学的同等性試験
- 16)中谷進：薬理と治療, 13 : 7317, 1985
- 17)大日本住友製薬資料：バレリン錠 100mg の生物学的同等性試験
- 18)Zaccara, G. , et al. : Clin. Pharmacokinet. , 15 : 367, 1988
- 19)Levy, R. H. &Shen, D. D. : Antiepileptic Drugs, 4th ed. , Raven Press, p605, 1995
- 20)Perucca, E. , et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. , 17 : 665, 1984
- 21)増原慶壮：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－, 丸善, p125, 2000
- 22)Riva, R. , et al. : Clin. Pharmacokinet. , 31 : 470, 1996
- 23)Scheyer, R. D. &Mattson, R. H. : Antiepileptic Drugs, 4th ed. , Raven Press, p621, 1995
- 24)Gugler, R. , et al. : Europ. J. Clin. Pharmacol. , 12 : 125, 1977
- 25)Gomez, B. M. J. , et al. : J. Clin. Pharma. Ther. , 18 : 191, 1993
- 26)Klotz, U. , et al. : Clin. Pharmacol. Ther. , 21 : 736, 1977
- 27)Shen, D. D. , et al. : Epilepsia, 30 : 700, 1989
- 28)横地健治, ほか：日本新生児学会雑誌, 17 (3) : 325, 1981
- 29)前田共秀, ほか：九州薬学会会報, 40 : 27, 1986
- 30)村田祐一, ほか：脳と発達, 15 : 390, 1983
- 31)Schobben, F. , et al. : Pharmaceutische Weekblad. , 109 : 30, 1974
- 32)Loscher, W. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. , 249 : 158, 1981
- 33)龍原 徹, ほか：病院薬学, 16 (6) : 329, 1990
- 34)Riva, R. , et al. : Clin. Pharmacokinet. , 31 : 470, 1996
- 35)Anari, M. R. , et al. : J. Chromatogr. B. , 742 : 217, 2000
- 36)Jin, C. , et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. , 264 : 475, 1993
- 37)Orr, J. M. , et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. , 24 : 387, 1983
- 38)Marbury, T. C. , et al. : Dialysis Transplantation, 9 : 961, 1980
- 39)荒木 敦, ほか：大阪小児科学会誌, 13(2) : 6, 1996
- 40)長井健祐, ほか：日本化学療法学会西日本支部総会, 43 : 74, 1995
- 41)平井孝長, ほか：日本小児科学会兵庫県地方会, 20 : 3, 1996
- 42)高尾良洋, ほか：日本病院薬学会, 6 : 242, 1996
- 43)Noguchi, H. , et al. : Jpn. J. Pharmacol. , 79 (Suppl) : 294, 1999
- 44)Nakajima, Y. , et al. : Drug Metab. Dispos. , 32 : 1383, 2004
- 45)Horiuchi, M. , et al. : J. Inher. Metab. Dis. , 16 : 39, 1993
- 46)川越温代, ほか：大警病医誌, 16 : 169, 1992
- 47)小貫純一, ほか：肝臓, 41 : 555, 2000
- 48)三宅 進, ほか：小児科臨床, 51 : 454, 1998
- 49)松岡 収, ほか：脳と発達, 11 : 577, 1979
- 50)渡辺正彦, ほか：TDM 研究, 10 : 235, 1993
- 51)高橋勝雄, ほか：医薬品相互作用研究, 8 : 163, 1984
- 52)楠 祐一, ほか：臨床小児医学, 37 : 81, 1989

- 53)Richens, A. , et al. : Br. Med. J. , 4 : 255, 1975
- 54)Windorfer, A. , et al. : Acta Paediatr. Scand. , 64 : 771, 1975
- 55)宮越雅子, ほか : 脳と発達, 11 : 567, 1979
- 56)吉留一志, ほか : 九州神経精神医学, 34 : 195, 1988
- 57)Bruni, J. , et al. : Neurology, 30 : 1233, 1980
- 58)Macphee, G. J. A. , et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. , 25 : 59, 1988
- 59)Levy, R. H. , et al. : Epilepsia, 25 : 338, 1984
- 60)Reunanen. , M. I. , et al. : Curr. Ther. Res. , 28 : 456, 1980
- 61)McKee, R. J. W. , et al. : Lancet, 8630 : 167, 1989
- 62)Wolf, P. , et al. : J. Epilepsy, 5 : 73, 1992
- 63)Jawad, S. , et al. : Epilepsy Res. , 1 : 194, 1987
- 64)Anderson, G. D. , et al. : Clin. Pharmacol. Ther. , 60 : 145, 1996
- 65)Morris, R. G. , et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. , 46 : 547, 1998
- 66)Dreifuss, F. E. , et al. : Neurology, 37 : 379, 1987
- 67)山内俊雄 : 神経精神薬理, 11 : 111, 1989
- 68)武井 満 : 精神神経学雑誌, 85 : 71, 1983
- 69)Hjelm, M. , et al. : Lancet, 8538 : 923, 1987
- 70)Matsuda, I. , et al. : J. Pediatrics, 109 : 131, 1986
- 71)Meador,K.J.,et al.:Lancet Neurol.,12:244,2013
- 72)Christensen, J., et al.:JAMA,309:1696,2013
- 73)Jentink, J. , et al. : N. Engl. J. Med. , 362 : 2185, 2010
- 74)周藤勝一, ほか : 応用薬理, 4 : 937, 1970
- 75)大日本住友製薬資料 : マウス・ラットにおける急性毒性試験
- 76)大日本住友製薬資料 : ラットを用いた強制経口投与による 30 日間の亜急性毒性試験
- 77)宮川 晃, ほか : 基礎と臨床, 5 (1) : 41, 1971
- 78)Sucheston, M. E. , et al. : Teratology, 19 (2) : 49A, 1979
- 79)織間博光 : 応用薬理, 4 (6) : 951, 1970

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能・効果及び用法・用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	米国添付文書（2017年3月）	英国 SPC（2016年11月）
会社名	AbbVie Inc.	Sanofi
販売名	DEPAKENE	Depakote
承認年月	1978年	2009年2月
剤形・規格	Capsules : 250 mg valproic acid Oral Solution : 250 mg valproic acid per 5 mL as the sodium salt	Tablets : 250mg Containing 269.10mg of valproate semisodium* per tablet (equivalent to 250mg of valproic acid). Tablets : 500mg Containing 538.20mg of valproate semisodium* per tablet (equivalent to 500mg of valproic acid). *Valproate semisodium is a stable coordination compound comprised of sodium valproate and valproic acid in a 1:1 molar relationship. It is also known as divalproex sodium (USAN).
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Epilepsy Depakene (valproic acid) is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of patients with complex partial seizures that occur either in isolation or in association with other types of seizures. Depakene (valproic acid) is indicated for use as sole and adjunctive therapy in the treatment of simple and complex absence seizures, and adjunctively in patients with multiple seizure types which include absence seizures. (抜粋)	4.1 Therapeutic indications Treatment of manic episode in bipolar disorder when lithium is contraindicated or not tolerated. The continuation of treatment after manic episode could be considered in patients who have responded to Depakote for acute mania.
用法・用量 (抜粋)	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Epilepsy Complex Partial Seizures For adults and children 10 years of age or older. <u>Monotherapy (Initial Therapy)</u> Patients should initiate therapy at 10 to 15 mg/kg/day. The dosage should be increased by 5 to 10 mg/kg/week to achieve optimal clinical response. Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 60 mg/kg/day. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels should be measured to determine whether or not they are in the usually accepted therapeutic range (50 to 100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made. <u>Adjunctive Therapy</u> Depakene may be added to the patient's regimen at a dosage of 10 to 15 mg/kg/day. The dosage may be increased by 5 to 10 mg/kg/week to achieve optimal clinical response. Ordinarily, optimal clinical response is achieved at daily doses below 60 mg/kg/day. If satisfactory clinical response has not been achieved, plasma levels	4.2 Posology and method of administration Manic episodes in bipolar disorder: Adults The initial recommended daily dose is 750 mg. In addition, in clinical trials a starting dose of 20 mg valproate/kg body weight has also shown an acceptable safety profile. Prolonged-release formulations can be given once or twice daily. The dose should be increased as rapidly as possible to achieve the lowest therapeutic dose which produces the desired clinical effect. The mean daily dose usually ranges between 1000 and 2000 mg valproate. Patients receiving daily doses higher than 45mg/kg/day body weight should be carefully monitored. Continuation of treatment of manic episodes in bipolar disorder should be adapted individually using the lowest effective dose. Combined Therapy When starting Depakote in patients, already on anticonvulsants, these should be tapered slowly; if clinically possible; initiation of Depakote therapy should then be gradual, with target dose being reached after about 2 weeks. Faster titration

	<p>should be measured to determine whether or not they are in the usually accepted therapeutic range (50 to 100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made. If the total daily dose exceeds 250 mg, it should be given in divided doses.</p> <p>Simple and Complex Absence Seizures</p> <p>The recommended initial dose is 15 mg/kg/day, increasing at one week intervals by 5 to 10 mg/kg/day until seizures are controlled or side effects preclude further increases. The maximum recommended dosage is 60 mg/kg/day. If the total daily dose exceeds 250 mg, it should be given in divided doses.</p>	<p>may be permissible if plasma level monitoring is available.</p>
--	--	--

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

■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)及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. 躁病及び躁うつ病の躁状態の治療
3. 片頭痛発作の発症抑制

■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)及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. 躁病及び躁うつ病の躁状態の治療

[錠 100mg 及び錠 200mg の場合]

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。

[シロップ 5% の場合]

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。

3. 片頭痛発作の発症抑制

[錠 100mg 及び錠 200mg の場合]

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。

[シロップ 5% の場合]

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
FDA : Pregnancy Category	D for epilepsy (2017年3月)	D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
オーストラリアの分類	D (2016年12月)	D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦における使用上の注意「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に、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。〔妊娠中に他の抗てんかん剤(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、けいれん、嘔吐)があらわれるとの報告がある。
- (5) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数(IQ)[平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児の IQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が 1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった⁷⁰⁾。
- (6) 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児 508 例は、本剤を投与されていない母親からの出生児 655,107 例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある [調整ハザード比：2.9 (95%信頼区間：1.7-4.9)]⁷¹⁾。
- (7) 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。
- (8) 授乳中の婦人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。〕

(2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2017年3月)	8.4 Pediatric Use Experience has indicated that pediatric patients under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those with the aforementioned conditions. When Depakene is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of therapy should be weighed against the risks. Above the age of 2 years, experience in epilepsy has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups. Younger children, especially those receiving enzyme-inducing drugs, will require larger maintenance doses to attain targeted total and unbound valproic acid concentrations. Pediatric patients (i.e., between 3 months and 10 years) have 50% higher clearances expressed on weight (i.e., mL/min/kg) than do adults. Over the age of 10 years, children have pharmacokinetic parameters that approximate those of adults. The variability in free fraction limits the clinical usefulness of monitoring total serum valproic acid concentrations. Interpretation of valproic acid concentrations in children should include consideration of factors that affect hepatic metabolism and protein binding. (抜粋)
英国SPC (2016年11月)	4.2 Posology and method of administration Children and adolescents The safety and efficacy of Depakote for the treatment of manic episodes in bipolar disorder have not been evaluated in patients aged less than 18 years.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

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。
- (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。

XIII 備考

その他の関連資料

バレリンシロップ 5%配合変化表

「バレリンシロップと他社シロップ剤との配合変化試験結果」 (1996.4.3 報告)

※薬剤名は試験実施当時の名称とした。「バレリンシロップ」は「バレリンシロップ 5%」の旧名称である。

試験条件

配合方法

バレリンシロップ 8mL に表に示す各配合シロップ剤の配合量を加え、水で希釈して全量 25mL とし、試験液として、5°Cの条件下で 14 日間保存し、経時的変化を観察した。ただし、両者を加えて 25mL を超えるものについては、各々1/2 量を加え、水で希釈して全量 25mL とし、試料液とした。

なお、バレリンシロップ及び各シロップ剤のそれぞれ単味の配合量を取り、試料と同様に希釈して対照液とした。

① 外観変化

色、混濁、不溶物の析出、におい等について観察した。

－：変化を認めないもの

±：変化の有無の疑わしいもの

＋：明らかに変化を認めたもの

② 再分散性

共栓試験管(15×150mm)に試料液を入れ、5 秒間倒立、次いで 5 秒間正立させ、この操作を 1 回として液が均一に分散するまでの回数(n)を測定した。

③ pH

試験液の pH を変化点 pH とした。(沈殿を生じた場合は再分散させた状態で測定した。)

④ バルプロ酸ナトリウム含量

試料液のバルプロ酸ナトリウム含量を HPLC 法により定量し、開始時のバルプロ酸ナトリウム含量を 100 としたときの残存率 (%) を算出した。

なお、1 日、3 日及び 10 日は測定を省略した。

対照液欄は、肉眼観察による外観及び添付文書記載の pH (ただし、バレリンシロップ 5%及びセレスタミンシロップについては記載されていないため実測値) を示す。

バレリンシロップ配合変化試験結果

配合薬剤	配合量 (mL)	測定項目	対照液	保存期間 (5℃)						備考	
				直後	1日	3日	7日	10日	14日		
バレリンシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、やや芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	2.0	2.0	2.0	2.0	2.5		
			pH	7.3	7.22	7.21	7.19	7.18	7.21	7.23	
アスペリンシロップ		単味	外観変化	白色、懸濁、芳香	-	+	+	+	+	+	1日目より懸濁物の沈降を認めた。
			再分散性	-	-	3.0	3.0	3.5	3.0	3.5	
			pH	4.3-5.5	4.76	4.71	4.67	4.68	4.69	4.68	
	12	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より粘性を帯び、3日目からゲル化が認められた。
			再分散性	-	0	0	0	0	0		
			pH		6.15	6.13	6.12	6.14	6.18	6.09	
アリメジンシロップ		単味	外観変化	赤色、澄明、芳香	-	+	+	+	+	+	1日目より赤色の析出物を認めた。
			再分散性	-	5.0	0	4.0	4.0	0		
			pH	2.8	2.76	2.74	2.72	2.79	2.79	2.89	
15	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より濁りを生じ、油状物の析出、更に7日目では色の変化(赤色→赤褐色)を認めた。	
		再分散性	-	0	0	0	0	0			
		pH		6.13	6.11	6.12	6.09	6.12	6.08		
		含量		100			99.9		98.7		
イノリンシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、やや芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	0	0	0	0	0.5		
			pH	3.0-5.0	4.41	4.36	4.34	4.34	4.34	4.36	
	1	配合	外観変化		-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	0	0	0	0	0		
			pH		6.49	6.51	6.44	6.46	6.49	6.43	
			含量		100			99.6		100.6	
			含量		100			99.6		100.6	
			含量		100			99.6		100.6	
セレストアミンシロップ		単味	外観変化	橙色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	0	0	0.5	0.5	0		
			pH	2.9	3.26	3.22	3.22	3.27	3.27	3.29	
	5	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より濁りを生じ、油状物の析出、更に14日目では白色不溶物の析出(若干)を認めた。
			再分散性	-	0	0	0	0	0		
			pH		5.95	5.90	5.94	5.97	5.97	5.94	
			含量		100			100.6		100.7	
			含量		100			100.6		100.7	
			含量		100			100.6		100.7	
タベジールシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	0	0	0	0	0		
			pH	6.4	6.49	6.54	6.51	6.52	6.44	6.50	
	10 (バレリンシロップ 4ml)	配合	外観変化		±	-	-	-	-	-	配合直後濁りを生じたが、徐々に消失し、澄明になった。
			再分散性	-	0	0	0	0	0		
			pH		6.49	6.54	6.51	6.52	6.44	6.5	
			含量		100			98.3		100.1	
			含量		100			98.3		100.1	
			含量		100			98.3		100.1	
トランサミンシロップ		単味	外観変化	淡赤色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	0	1.5	2.0	1.5	2.0		
			pH	5.7-6.5	6.12	6.07	6.03	6.06	6.05	6.06	
	15	配合	外観変化		-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	0	0	0	0	0		
			pH		6.29	6.29	6.29	6.24	6.26	6.25	
			含量		100			100.2		101.1	
			含量		100			100.2		101.1	
			含量		100			100.2		101.1	
ピソルボンシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	0	0	0	2.5	0		
			pH	2.0-3.0	2.75	2.73	2.74	2.75	2.75	2.76	
	15	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より濁りを生じ、油状物の析出を認めた。
			再分散性	-	0	0	0	0	0		
			pH		6.07	6.04	6.06	6.10	6.11	6.08	
			含量		100			99.0		99.6	
			含量		100			99.0		99.6	
			含量		100			99.0		99.6	
プリンペランシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	0	0	0.5	1.0	0.5		
			pH	2.0-3.0	2.81	2.82	2.84	2.77	2.76	2.78	
	10	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より濁りを生じ、油状物の析出を認めた。(濁りは室温放置で徐々に減少)
			再分散性	-	0	0	0	0	0		
			pH		5.82	5.84	5.77	5.79	5.78	5.77	
			含量		100			98.4		99.9	
			含量		100			98.4		99.9	
			含量		100			98.4		99.9	

配合薬剤	配合量 (mL)		測定項目	対照液	保存期間 (5°C)						備考
					直後	1日	3日	7日	10日	14日	
ベリアクチンシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	-	0	0	0	0	0	
			pH	3.5-4.5	3.67	3.64	3.63	3.66	3.66	3.68	
	10	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より濁りを生じ、若干の油状物の析出を認めた。濁りは経時的に徐々に減少した。
			再分散性		-	0	0	0	0	0	
			pH		6.44	6.40	6.43	6.46	6.46	6.44	
			含量	100			98.9		98.9		
ボララミンシロップ		単味	外観変化	橙色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	-	0	0	0	0	0	
			pH	5.5-6.8	6.50	6.46	6.46	6.49	6.50	6.46	
	5	配合	外観変化		-	-	-	-	-	-	
			再分散性		-	0	0	0	0	0	
			pH		7.01	7.02	7.01	7.03	7.03	6.95	
			含量	100			99.7		98.8		
ボンタールシロップ		単味	外観変化	白色、懸濁、やや芳香	-	+	+	+	+	+	1日目より懸濁物の沈降を認めた。
			再分散性	-	-	>10	>10	>10	>10	>10	
			pH	3.5-5.5	4.36	4.41	4.36	4.38	4.37	4.38	
	6	配合	外観変化		-	+	+	+	+	+	1日目より懸濁物の沈降を認めた。
			再分散性		-	9	<10	<10	<10	<10	
			pH		6.17	6.21	6.18	6.20	6.21	6.17	
			含量	100			99.5		99.9		
ムコソルバンシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	-	2.0	2.5	2.0	1.5	2.0	
			pH	2.3-3.3	2.85	2.88	2.84	2.85	2.84	2.81	
	9	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より濁りを生じ、若干の油状物の析出、更に白色結晶の析出を認めた（濁りは室温放置で徐々に減少）。
			再分散性		-	0	0	0	0	0	
			pH		6.06	6.00	6.01	6.01	6.01	5.98	
			含量	100			97.4		97.9		
ムコダインシロップ		単味	外観変化	黄褐色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	-	0	2.5	1.5	2.0	1.5	
			pH	5.5-7.5	6.55	6.53	6.58	6.54	6.53	6.54	
	9 (パレリンシロップ4ml)	配合	外観変化		-	-	-	-	-	-	
			再分散性		-	0	0	0	0	0	
			pH		6.86	6.84	6.88	6.85	6.82	6.87	
			含量	100			99.2		99.8		
メブチンシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	-	0	0	1.5	0.5	1.0	
			pH	3.5-4.5	3.92	3.91	3.91	3.87	3.86	3.88	
	10	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より濁りを生じ、油状物の析出を認めた。
			再分散性		-	0	0	0	0	0	
			pH		5.86	5.85	5.81	5.82	5.81	5.81	
			含量	100			98.6		99.6		
リンデロンシロップ		単味	外観変化	橙色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	-	2.5	1.5	1.0	1.5	1.0	
			pH	2.5-3.5	3.15	3.19	3.16	3.16	3.15	3.14	
	5	配合	外観変化		+	+	+	+	+	+	配合直後より濁りを生じ、油状物の析出を認めた。
			再分散性		-	0	0	0	0	0	
			pH		5.89	5.91	5.92	5.93	5.92	5.91	
			含量	100			100.0		100.5		
レフトーゼシロップ		単味	外観変化	無色、澄明、芳香	-	-	-	-	-	-	
			再分散性	-	-	0	0	0	0	0	
			pH	3.5	3.89	3.85	3.85	3.86	3.82	3.84	
	8	配合	外観変化		-	-	-	-	-	-	
			再分散性		-	0	0	0	0	0	
			pH		6.95	6.92	6.74	6.82	6.83	6.79	
			含量	100			99.3		100.0		



製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間/月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
【医療情報サイト】<https://ds-pharma.jp/>