2024 年 10 月改訂（第 26 版）

日本標準商品分類番号：871139、871179

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 2018（2019 年更新版）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シロップ

バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」

Sodium Valproate Syrup

剤形	シロップ用剤（液状）
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	1 包（4mL）中： バルプロ酸ナトリウム 200mg 含有
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・販売開始年月日	製造販売承認：2013 年 2 月 15 日 薬価基準収載：2013 年 6 月 21 日 販 売 開 始：2000 年 3 月 8 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 8 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

1．販売名……3
2．一般名……3
3．構造式又は示性式……3
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……5
4．力価……5
5．混入する可能性のある夾雑物……5
6．製剤の各種条件下における安定性……6
7．調製法及び溶解後の安定性……7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9．溶出性……7
10．容器・包装……7
11．別途提供される資材類……7
12．その他……7

Ⅴ．治療に関する項目……8

1．効能又は効果……8
2．効能又は効果に関連する注意……8
3．用法及び用量……8
4．用法及び用量に関連する注意……8
5．臨床成績……9

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……10

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……10
2．薬理作用……10

Ⅶ．薬物動態に関する項目……11

1．血中濃度の推移……11
2．薬物速度論的パラメータ……13
3．母集団（ポピュレーション）解析……13
4．吸収……13
5．分布……13
6．代謝……14
7．排泄……15
8．トランスポーターに関する情報……15
9．透析等による除去率……15
10．特定の背景を有する患者……15
11．その他……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……16
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……16
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……16
5．重要な基本的注意とその理由……16
6．特定の背景を有する患者に関する注意……17
7．相互作用……21
8．副作用……23
9．臨床検査結果に及ぼす影響……25
10．過量投与……25
11．適用上の注意……25
12．その他の注意……25

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……27

1．薬理試験……27
2．毒性試験……27

Ⅹ．管理的事項に関する項目……28

1．規制区分……28
2．有効期間……28
3．包装状態での貯法……28
4．取扱い上の注意点……28
5．患者向け資材……28

６．同一成分・同効薬 28
７．国際誕生年月日 28
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 28
９．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
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 29
11．再審査期間 30
12．投薬期間制限に関する情報 30
13．各種コード 30
14．保険給付上の注意 30

ＸＩ．文献 31

１．引用文献 31
２．その他の参考文献 32

ＸⅡ．参考資料 33

１．主な外国での発売状況 33
２．海外における臨床支援情報 37

ＸⅢ．備考 38

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 38
２．その他の関連資料 39

略 語 表

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差
Vd	分布容積
CL	クリアランス
Kel	消失速度定数

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、バルプロ酸ナトリウムを有効成分とする抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤である。

バルプロ酸ナトリウム製剤の「セレブシロップ」は、テイコクメディックス株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1998 年 12 月 22 日に承認を取得、2000 年 3 月 8 日に販売を開始した。（薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づき承認申請）

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（平成 11 年 2 月 1 日　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申請され、2002 年 9 月 20 日に「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能又は効果が承認された。

2009 年 6 月 1 日、テイコクメディックス株式会社は、社名を日医工ファーマ株式会社に変更した。
2011 年 9 月 9 日、「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果、用法及び用量が承認された。
2012 年 6 月 1 日、日医工ファーマ株式会社は日医工株式会社に合併され、製造販売承認が日医工株式会社に承継された。

医療事故防止のため、以下の販売名変更を行った。

承認年月日	販売名	旧販売名
2007 年 2 月 28 日	セレブシロップ 5%	セレブシロップ
2013 年 2 月 15 日	バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」	セレブシロップ 5%

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、バルプロ酸ナトリウムを有効成分とする抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤である。
（２）重大な副作用として、劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等、高アンモニア血症を伴う意識障害、溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少、急性膵炎、間質性腎炎、ファンコニー症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、過敏症症候群、脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状、横紋筋融解症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、間質性肺炎、好酸球性肺炎が報告されている。（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）最小 1 回服用量を分包化した、分包シロップ剤である。
（２）1 包 4mL 中、バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する液状シロップの分包品である。
（３）香料として、エチルバニリン及びバニリンを使用している。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」

（２）洋名

Sodium Valproate Syrup

（３）名称の由来

一般名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

バルプロ酸ナトリウム（JAN）

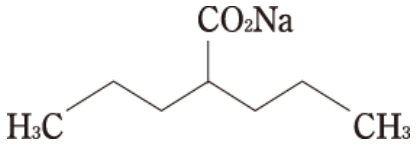
（２）洋名（命名法）

Sodium Valproate（JAN、INN）

（３）ステム（stem）

不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_8H_{15}NaO_2$

分子量：166.19

５．化学名（命名法）又は本質

Monosodium 2-propylpentanoate（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VPA

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色の結晶性の粉末である。（特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。）

（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

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

本品は吸湿性である。

（５）酸塩基解離定数

pKa ＝4.6

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 7.0～8.5 である。

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）沈殿反応

本品の水溶液に硝酸コバルト（Ⅱ）六水和物を加え、水浴上で加温するとき、紫色の沈殿を生じる。

２）赤外吸収スペクトル測定法

本品を水に溶かしジエチルエーテル及び塩酸試液を加えて振り混ぜ、ジエチルエーテル層を分取し無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過する。ろ液の溶媒を留去し、残留物につき、液膜法により測定して得たスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

３）定性反応

本品の水溶液は、ナトリウム塩の定性反応を呈する。

（２）定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし、過塩素酸で滴定する。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

シロップ用剤（液状）

（２）製剤の外観及び性状

販売名	バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」
剤形・性状	シロップ用剤（液状） 無色～微黄色澄明な粘性の液で、芳香がある。
pH	7.0～8.0

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

比重 d_{20}^{20}：1.140～1.190

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」
有効成分	1 包（4mL）中 バルプロ酸ナトリウム 200mg
添加剤	エリスリトール、粉末還元麦芽糖水アメ、精製白糖、サッカリンナトリウム水和物、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、香料、エタノール、エチルバニリン、バニリン

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

1 包：7.2kcal/4mL

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

（１）長期保存試験

◇バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」　長期保存試験　25℃・60%RH［最終包装形態］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間			
		開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
性状 ＜無色～微黄色澄明な粘性の液で、芳香がある＞	2D02	適合	適合	適合	適合
確認試験 （沈殿反応）	2D02	適合	―	―	適合
pH ＜7.0～8.0＞	2D02	7.6	7.6	7.5	7.5
比重 ＜1.140～1.190＞	2D02	1.162	―	―	1.165
製剤均一性（%） 質量偏差試験 ＜15.0%以下＞	2D02	2.3	―	―	5.4
微生物限度試験 ＜細菌の生菌数：100CFU/mL 以下、真菌の生菌数：100CFU/mL 以下、特定微生物菌：認めない＞	2D02	適合	―	―	適合
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	2D02	99.3	100.2	101.4	104.0

※：表示量に対する含有率（%）
―：試験未実施

（２）開封後の安定性

◇バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」　開封後の安定性試験　冷暗所（1.0～5.0℃）
［分包品を開封後、ポリ塩化ビニリデン製ラップで包み、立てて保存］

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間			
		開始時	3 日	7 日	14 日
性状 ＜無色～微黄色澄明な粘性の液で、芳香がある＞	7K01	無色澄明な粘性の液で、芳香があり、味は甘かった。	無色澄明な粘性の液で、芳香があり、味は甘かった。	無色澄明な粘性の液で、芳香があり、味は甘かった。	無色澄明な粘性の液で、芳香があり、味は甘かった。
pH ＜7.0～8.0＞	7K01	7.5	7.6	7.5	7.4
重量変化率（%）	7K01	―	－0.09	－0.23	－0.37
微生物限度試験 ＜細菌の生菌数：100CFU/mL 以下、真菌の生菌数：100CFU/mL 以下、特定微生物菌：認めない＞	7K01	適合	―	―	適合
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	7K01	98.8	―	―	97.9

※：表示量に対する含有率（%）
―：試験未実施

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

該当しない

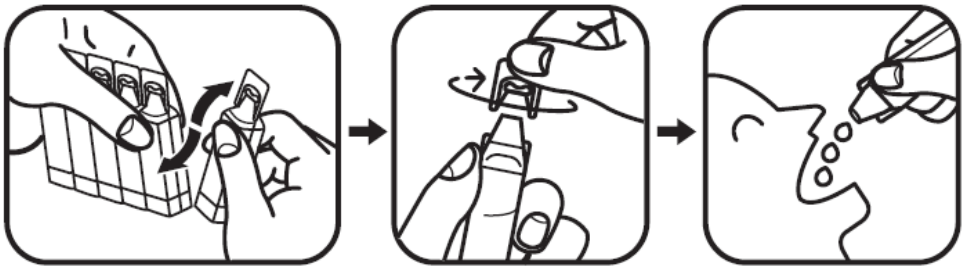
10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

＜分包容器の使用方法＞

使用方法

1 包（4mL）を切り離し、容器を立てた状態で矢印の方向にゆっくりと回し、開けてください。



胴体部分を持って
ねじるように切り離します

立てたまま、ゆっくり
回して開封します

軽く押しながら服用して
ください

（２）包装

4mL×252 包

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

分包容器：ポリエチレン

ピロー：ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン・ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

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

○躁病および躁うつ病の躁状態の治療

○片頭痛発作の発症抑制

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

＜片頭痛発作の発症抑制＞

5.1 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。

5.2 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。

（解説）

5.1 片頭痛に対する本剤の使用は、発現している片頭痛を緩解するためのものではなく、急性期の治療だけでは日常生活に支障をきたしている症例の「片頭痛発作の発症抑制」が目的であることを留意するために記載した。

5.2 本剤は片頭痛発作を緩和する薬剤ではないことを事前に患者に説明する必要がある。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

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

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。

＜片頭痛発作の発症抑制＞

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）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

＜躁病および躁うつ病の躁状態の治療＞

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、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[2), 3)]。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

該当資料なし

２）安全性試験

該当資料なし

（５）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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

＜躁病および躁うつ病の躁状態の治療＞

17.1.1 海外二重盲検比較試験

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）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)]。

17.1.2 海外二重盲検比較試験

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られなかった [3)]。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

「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の治療」、「片頭痛発作の発症抑制」としてバルプロ酸以外に脂肪酸化合物は使用されていない。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

バルプロ酸ナトリウムの投与により脳内 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、バルプロ酸ナトリウム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[4)]。

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[5)、6)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

18.2.1 各種誘発痙攣に対する作用

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[7)-9)]。

18.2.2 全般てんかんモデルに対する作用

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[10)-12)]。

18.2.3 部分てんかんモデルに対する作用

部分てんかんモデルの Kindling 痙攣（ネコ）を抑制する[13)]。

18.2.4 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電に及ぼす影響

海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する（ウサギ）[7)]。

18.2.5 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果に及ぼす影響

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）[7)]。

18.2.6 躁病の動物モデルに対する作用

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）[14)]。

（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

（1）治療上有効な血中濃度

16.8.1 有効血中濃度

＜各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療＞

①有効血中濃度は 40～120μg/mL と報告されているが、各種の報告があり、その下限は 50μg/mL を示唆する報告や上限は 150μg/mL とする報告もある[15)]。

＜躁病および躁うつ病の躁状態の治療＞

②有効血中濃度は 40～120μg/mL と報告されているが、各種の報告があり、その下限は 50μg/mL を示唆する報告や上限は 150μg/mL とする報告もある。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モニタリングを行い、用量調整することが望ましい[15)]。

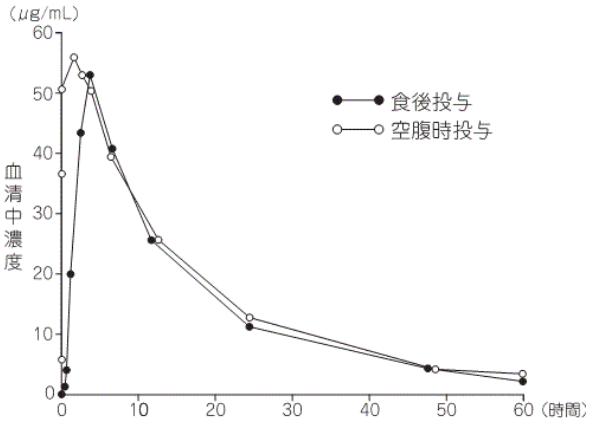
＜片頭痛発作の発症抑制＞

③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モニタリングを行い、用量調整することが望ましい[15)]。

（2）臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 8 例にバルプロ酸ナトリウム錠 600mg（200mg を 1 回 3 錠）を単回経口投与したときの血清中バルプロ酸濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[15)、16)]。［16.2.2 参照］



健康成人に単回経口投与したときの血清中濃度推移

健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL 注) (L/h)	Vd (L)
空腹時投与	0.92±0.57	59.4±6.7	964±236	9.54±2.07	0.73	9.67±1.17
食後投与	3.46±0.66	50.6±4.2	868±195	7.92±1.78	0.83	9.09±0.42

注）Vd、Kel より算出　　mean±S.D., n=8

16.1.2 クリアランス

バルプロ酸の吸収率を 100%と仮定したとき、全身クリアランスは外国人健康成人（16～60 歳）で 6～8mL/h/kg、外国人小児てんかん患者（3～16 歳）で 13～18mL/h/kg との報告がある [17]。

外国人高齢者では、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 [18]。

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蛋白非結合率の影響を受ける [17,19]。

16.1.3 生物学的同等性試験

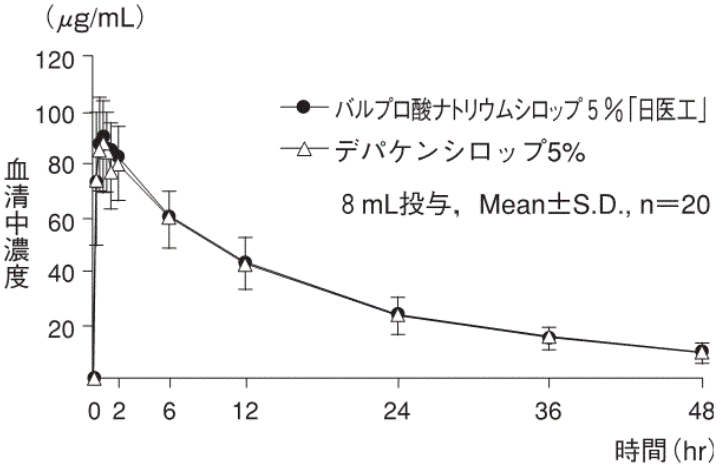
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日　医薬審第 487 号別添）

バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」及びデパケンシロップ 5%を、クロスオーバー法によりそれぞれ 8mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中バルプロ酸ナトリウム濃度を測定し、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（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された [20]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to48}$ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」	1553.27±271.61	97.02±13.24	0.81±0.51	19.31±3.46
デパケンシロップ 5%	1537.10±323.77	98.65±17.14	0.84±0.50	21.05±7.38

（8mL 投与, Mean±S.D., n=20）



単回投与後の血清中薬物濃度推移

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

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

①食事の影響

16.2.2　食事の影響

健康成人 8 例にバルプロ酸ナトリウム錠 600mg（200mg を 1 回 3 錠）を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比べて食後投与では吸収速度定数及び C_{max} の有意な低下、t_{max} の有意な延長が認められた[16)]。［16.1.1 参照］

②併用薬の影響

（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス

（「Ⅶ．1．（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

（５）分布容積

16.3.7 分布容積

バルプロ酸の分布容積は 0.1～0.4L/kg であり、ほぼ細胞外液に相当するとの報告がある[21)]。

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

バルプロ酸のバイオアベイラビリティは剤形の違いによらず約 100%との報告がある[21)]。

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

16.3.2 血液－脳関門通過性

手術前の外国人脳腫瘍患者 9 例にバルプロ酸ナトリウム（600～1,600mg/日）を投与したとき、脳内濃度は、血漿中濃度の 6.8～27.9%であった[22)]。

（２）血液-胎盤関門通過性

16.3.3 血液－胎盤関門通過性

妊娠中のてんかん患者 4 例にバルプロ酸ナトリウム（600～1,200mg/日）を経口投与したとき、臍帯血中濃度は、母体血漿中濃度の 1.7 倍であった[23)]。

（３）乳汁への移行性

16.3.4 母乳中への移行性

授乳期の患者２例にバルプロ酸ナトリウム（1,000～1,400mg/日）を投与したとき、母乳中濃度は、血中濃度の３～6%であった[24]。（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

16.3.5 髄液への移行性

てんかん患者３例にバルプロ酸ナトリウム錠を経口投与したとき、髄液中濃度は、血清中濃度の12%であった[25]。

（５）その他の組織への移行性

16.3.1 体組織への分布

ラットに ^{14}C-バルプロ酸ナトリウム（100mg/kg）を経口投与したとき、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[15)、26)]。

（６）血漿蛋白結合率

16.3.6 蛋白結合率

バルプロ酸の血漿蛋白結合率は90%超であり、総血清中濃度がおよそ100μg/mL以上では結合が飽和するとの報告がある[21)、27)]。

蛋白結合率が低下した場合、定常状態では平均総血漿中濃度は低下すると考えられるが、平均遊離型濃度は低下しないとされている[15)、19)、28)]。

蛋白結合率（*in vitro*）

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

平衡透析法による　　mean±S.D.

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

バルプロ酸の大半は肝臓で代謝され、ヒトでは主に、グルクロン酸抱合、β-酸化、ω、ω_1及びω_2-酸化を受けることが報告されている[21)]。

（２） 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

関与する代謝酵素の割合はチトクローム P-450（CYP）が 10%、グルクロン酸転移酵素（UGT）が40%、β-酸化が30～35%程度であることが報告されている[29)]。

4-en体の生成には主にCYP2A6、2B6、2C9分子種が、バルプロ酸のグルクロン酸抱合体の生成にはUGT2B7分子種が関与することが報告されている[30)、31)]（*in vitro*）。

（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活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

健康成人 6 例を対象にバルプロ酸ナトリウム錠を 600mg 単回経口投与したとき、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、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[32)]。

なお、バルプロ酸の未変化体の尿中排泄率は 1～3%との報告がある[33)、34)]。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

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

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

＜効能共通＞

2.1 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］

2.2 カルバペネム系抗生物質を投与中の患者［10.1 参照］

2.3 尿素サイクル異常症の患者［重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。］

＜片頭痛発作の発症抑制＞

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5.1 参照］

（解説）

2.1 本剤による死亡例を含めた肝障害の増悪が報告されているために禁忌とした。

2.2 カルバペネム系抗生物質の投与中に本剤の血中濃度が低下し、痙攣を誘発した症例報告に基づきカルバペネム系抗生物質と本剤の併用を禁忌とした。

2.3 本剤による高アンモニア血症の発現が報告されている事より尿素サイクルに異常のある患者では高アンモニア血症発現リスクが高まり、重篤な症状につながることが考えられる為、尿素サイクル異常症の患者への本剤の投与は禁忌とした。

2.4 平成 31 年 3 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づき、「禁忌」、「原則禁忌」の項を改訂した。

医療用医薬品の添付文書等の記載要領の改正（平成 31 年 4 月 1 日適用）[注)] に伴い、「原則禁忌」の項目が廃止されることから、本剤の「原則禁忌」の取扱いについて、平成 30 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて審議が行われた。

その結果、「原則禁忌」とされている「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に関して、効能又は効果のうち『片頭痛発作の発症抑制』への使用は「禁忌」とした。

注）2019 年 3 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発 0328 第 1 号

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 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。［11.1.1 参照］

8.2 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うこと。［10.2、11.1.2 参照］

8.3 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。［11.1.3、11.1.5 参照］

8.4 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。

＜各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療＞

8.5 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。[9.1.4、9.8.2 参照]

＜片頭痛発作の発症抑制＞

8.6 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。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。

（解説）

8.1 バルプロ酸服用時に肝障害が生じることが死亡例を含めて報告されている。そのため投与に際しては肝機能検査を定期的に実施することが望ましい。

8.3 本剤は長期間使用されることが多いので肝機能検査以外にも腎機能検査、血液検査の実施が望ましい。

8.4 本剤は中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用を有するために「眠気」「注意力・集中力・反射運動能力等の低下」が現れる可能性が否定できない。従って本剤を投与している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。

8.5 抗てんかん薬は急激に投与を中止、減量することによりてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止もしくは減量する際には徐々に行うことが必要である。高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

8.6 片頭痛患者においては頭痛発作の日常生活への影響を勘案し、本剤の投与継続を検討する必要がある。また、効果が認められない場合には漫然と投与を継続しないよう注意する必要がある。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

＜効能共通＞

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 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

自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1.1 参照]

9.1.3 尿素サイクル異常症が疑われる患者

以下のような患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮するとともに、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。重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]

・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

・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

＜各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療＞

9.1.4 虚弱者

投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.5 参照]

（解説）

9.1.1 薬物に過敏な患者では薬剤投与により過敏症を引き起こす可能性がある為に慎重に投与を行う必要がある。

9.1.2「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」への投与に関する適応を取得した際に米国の添付文書の記載事項を参考に記載した。自殺念慮はある種の精神症状の発現である事が多く、それは精神症状の軽減が認められるまで継続すると考えられている。そこで自殺の危険性を有する患者には慎重に投与を行う必要がある。

9.1.3 尿素サイクルに異常のある患者では高アンモニア血症発現リスクが高まり、重篤な症状につながることが考えられるため、尿素サイクル異常症の患者への本剤の投与は禁忌であり、その疑いがある患者にはアンモニア値の変動などに十分注意する必要がある。

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者

蛋白結合率の低下等の要因により、遊離型薬物濃度が上昇するおそれがある。

9.2.2 血液透析患者

血液透析による本剤の除去や蛋白結合能の変化により遊離型薬物濃度が低下するおそれがある。

（解説）

9.2 腎機能障害患者、透析患者で、蛋白結合率の変化等により遊離バルプロ酸濃度の変動が確認され、副作用発現又は効果減弱（てんかん発作）が認められる症例が報告されていることから、新たに「腎機能障害患者」の項を追記し、遊離型濃度変化について注意喚起を行うこととした。

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。［2.1 参照］

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。［11.1.1 参照］

（解説）

9.3.1 本剤による死亡例を含めた肝障害の増悪が報告されているために禁忌とした。

9.3.2 本剤服用時に肝障害が生じることが死亡例を含めて多く報告されている。そのため肝機能障害やその既往歴のある患者には慎重に投与を行う必要がある。

（４）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。本剤で催奇形性が認められている。［9.5.4、9.5.8 参照］

（解説）

本剤では催奇形性が認められているため、妊娠可能な婦人（女性）には催奇形性のリスクについて説明を行い、本剤使用の適切性について判断することが必要である。本剤の催奇形性については十分周知されているが、「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果追加に伴い、処方科や処方医師の広がりを考慮し、全ての適応症の共通事項として追記した。

平成 31 年 3 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づく「禁忌」、「原則禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の改訂を行った。

（５）妊婦

9.5 妊婦

＜片頭痛発作の発症抑制＞

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。［2.4 参照］

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

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.5.3 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合、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）と併用時に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与時と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

＜効能共通＞

9.5.4 二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌（前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとの報告がある。［9.4 参照］

9.5.5 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症、低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）等があらわれるとの報告がある。

9.5.6 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[35]。

9.5.7 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）］[36]。

9.5.8 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[37]。［9.4 参照］

（解説）

9.5.2、9.5.4

欧州先天奇形サーベイランス（European Surveillance of CongenitalAnomalies：EUROCAT）のデータベースを用いたケースコントロール研究によりバルプロ酸に特有な先天奇形のリスクが評価され、バルプロ酸単剤の曝露は抗てんかん薬の曝露がない場合と比べて、6 つの先天奇形（二分脊椎、心房中隔欠損、口蓋裂、尿道下裂、多指症および頭蓋骨癒合症）のリスク増加と有意に関連していたとの報告がある[38]。

9.5.6、9.5.7

本剤を服用した妊婦から出生した児の IQ 低下[35]及び自閉症[36]について、本剤との関連性を示唆する研究結果が報告された。これを受けて、FDA は「本剤を服用した妊婦から出生した児の IQ 低下」について添付文書に追記するよう要求した。また、欧州医薬品庁（EMA）はこれらの新たな研究報告結果についてレビューを開始している。

これらの文献報告及び、海外での状況も踏まえ、本邦においても「妊婦」の項に「IQ 低下」と「自閉症」について追記された。

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

（７）小児等

9.7 小児等

＜効能共通＞

9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜片頭痛発作の発症抑制＞

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（８）高齢者

9.8 高齢者

＜効能共通＞

9.8.1 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。

＜各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療＞

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。［8.5 参照］

＜片頭痛発作の発症抑制＞

9.8.3 高齢者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

10.1 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 （チエナム） レレバクタム水和物･イミペネム水和物・シラスタチン （レカルブリオ） ビアペネム （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） ［2.2 参照］	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）

レレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム（販売名：レカルブリオ配合点滴静注用）との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性があることから、両剤の添付文書の整合性を図るために、「相互作用」の「併用禁忌」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。

（「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」の項参照）

（２）併用注意とその理由

10.2 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、左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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[29]。
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。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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[29]。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール ［8.2、11.1.2 参照］	バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	機序は不明である。
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。
ロラゼパム	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 リトナビル ニルマトレルビル・リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤 等	バルプロ酸の作用が減弱することがある。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
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することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450 による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

（解説）

ロラゼパム注射液（販売名：ロラピタ静注）は、その代謝経路によりバルプロ酸との併用で消失半減期が延長することが推測され、ロラゼパムのクリアランスが低下したことが報告されている。また、ロラゼパム注射液の適応はてんかん重積状態であり、臨床上バルプロ酸と併用される可能性があることから、「相互作用」の「併用注意」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。

・ロラゼパム

ロラゼパム経口剤の添付文書との整合性を図るために、注射剤に限定しない注意喚起を行うこととした。

・グルクロン酸抱合を誘導する薬剤

グルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が低下する可能性があることから、両剤の添付文書の整合性を図るために、「相互作用」の「併用注意」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。

８．副作用

11.副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等（いずれも頻度不明）

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。［8.1、9.3.2 参照］

11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害（頻度不明）

［8.2、9.1.3、10.2 参照］

11.1.3 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（いずれも頻度不明）

［8.3 参照］

11.1.4 急性膵炎（頻度不明）

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。

11.1.5 間質性腎炎、ファンコニー症候群（いずれも頻度不明）

［8.3 参照］

11.1.6 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）（いずれも頻度不明）

11.1.7 過敏症症候群（頻度不明）

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。

11.1.8 脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状（いずれも頻度不明）

認知症様症状として健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等があらわれることがある。パーキンソン様症状として静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等があらわれることがある。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。

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。

11.1.10 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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。

11.1.11 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

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）

11.1.11 国内において本剤投与後に間質性肺炎、好酸球性肺炎を発現した症例が集積されたため、「重大な副作用」の項に追記された。

（2014 年 1 月 7 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0107 第 1 号）

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上注1）	0.1～5%未満注1）	0.1%未満注1）	頻度不明
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 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
泌尿器		夜尿・頻尿		血尿、尿失禁
生殖器			月経異常（月経不順、無月経）	多嚢胞性卵巣、精子数減少注2）、精子運動性低下注2）
その他		倦怠感、鼻血	口渇、浮腫、発熱	高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、カルニチン減少

注 1）発現頻度は副作用頻度調査を含む。

注 2）本剤の投与中止後に、改善されたとの報告がある。

（解説）

精子数減少、精子運動性低下について、本剤との因果関係が否定できない症例が報告されていることから、注意喚起を行うこと。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 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。

13.2 処置

下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進させる。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。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 投与経路

内服用にのみ使用させること。

14.2 薬剤服用時の注意

開封後は速やかに服用し、残液は廃棄させること。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床使用に基づく情報

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。［9.1.2 参照］

15.1.2 本剤との因果関係は明らかではないが、北欧で実施された観察研究において、受胎前の 3 ヵ月間に本剤に曝露した父親の児は、ラモトリギン又はレベチラセタムに曝露した父親の児と比較して、神経発達症リスクの増加を示唆する報告がある（調整ハザード比 1.50［95%信頼区間：1.09-2.07］）[39]。一方で、てんかんを有する父親を対象とした海外で実施された観察研究において、受胎前の 120 日間に本剤に曝露した父親の児は、本剤に曝露していない父親の児と比較して、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められないとする報告もある[40]。

（解説）

15.1.2 令和 6 年 8 月 27 日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（医薬安通知）に基づき、「その他の注意」の「臨床使用に基づく情報」の項を改訂した。

EMA（European Medicines Agency：欧州医薬品庁）の PRAC（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：ファーマコビジランス・リスク評価委員会）の評価結果に基づき、本剤に曝露した父親の児における神経発達症に関する海外疫学調査文献の評価が行われた。

北欧観察研究[39]において、受胎前の 3 ヵ月間に本剤に曝露した父親の児における神経発達症リスクの増加が示唆された。ただし、本研究においては、適応症による交絡の可能性、対照群よりもバルプロ酸群でフォローアップ期間が長い等、研究の限界があることを考慮し、欧州ではさらなる検討のため新たな試験の実施が求められている[†]。

一方、海外観察研究（JAMA Netw Open.2024；7：e2414709[40]）において、受胎前の 120 日間に本剤に曝露したてんかんを有する父親の児では、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められなかった。

以上より、現時点では本剤を投与した父親の児の神経発達症の発症リスクに関する評価は確立していないものの、父親曝露による児の神経発達症リスク増加の可能性が否定できないため、「その他の注意」の項を改訂して情報提供を行うこととした。

（令和 6 年 8 月 27 日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 医薬安発 0827 第 1 号）

†：PRAC assessment report：
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-psr-j-0043_en.pdf

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照）

（２）安全性薬理試験

該当資料なし

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」	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	なし

２．有効期間

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

20.1 誤用を避けるため、他の容器に移しかえて保存しないこと。

20.2 小児の手の届かないところに保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：デパケンシロップ 5%

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
販売開始	セレブシロップ	1998 年 12 月 22 日	21000AMZ00880000	1996 年 7 月 9 日	2000 年 3 月 8 日
販売名変更	セレブシロップ 5%	2007 年 2 月 28 日	21900AMX00138000	2007 年 6 月 15 日	2007 年 6 月 15 日
販売名変更	バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」	2013 年 2 月 15 日	22500AMX00435000	2013 年 6 月 21 日	2013 年 6 月 21 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

＜効能又は効果追加＞

追加年月日：2002 年 9 月 20 日

販売名：セレブシロップ

内容：「躁病および躁うつ病の躁状態」に対する効能又は効果を追加

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

（__：効能又は効果追加に伴う変更箇所）

＜効能又は効果、用法及び用量追加＞

追加年月日：2011 年 9 月 9 日

販売名：セレブシロップ 5%

内容：「片頭痛発作の発症抑制」に対する効能又は効果、用法及び用量を追加

	新	旧
効能又は効果	（１）各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 （２）躁病および躁うつ病の躁状態の治療 （３）片頭痛発作の発症抑制	○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
用法及び用量	（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（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 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。	通常、1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～1200mg 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。

（__：効能又は効果、用法及び用量追加に伴う変更箇所）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」	1139004Q1119	1139004Q1119	112107004	621210704

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品ではない。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1） 社内資料：安定性試験
2） Bowden C. L., et al.：JAMA. 1994；271：918-924（PMID：8120960）
3） Pope H. G. Jr., et al.：Arch. Gen. Psychiatry. 1991；48：62-68
4） Kukino K., et al.：Chem. Pharm. Bull. 1977；25：2257-2262（PMID：338171）
5） Emrich H. M., et al.：Arch. Psychiat. Nervenkr. 1980；229：1-16（PMID：6778456）
6） Cutrer F. M., et al.：Br. J. Pharmacol. 1995；116：3199-3204（PMID：8719796）
7） 君島健次郎他：米子医誌. 1969；20：317-325
8） 石飛達男他：福岡医誌. 1969；60：806-809
9） 周藤勝一他：応用薬理. 1970；4：937-949
10）Patry G., et al.：Can. J. Physiol. Pharmacol. 1971；49：568-572（PMID：4996709）
11）Simler S., et al.：Biochem. Pharmacol. 1973；22：1701-1708（PMID：4351900）
12）Anlezark G., et al.：Biochem. Pharmacol. 1976；25：413-417PMID：779794）
13）Leviel V., et al.：Epilepsia. 1977；18：229-234（PMID：326547）
14）Cao B. J., et al.：Eur. J. Pharmacol. 1993；237：177-181（PMID：8103460）
15）日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2016；533-534
16）武田明夫他：てんかん研究. 1988；6：196-203
17）Levy R. H., et al.：Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York；Raven Press. 1995；605-619
18）Perucca E., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1984；17：665-669（PMID：6430313）
19）緒方宏泰他：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のためにー. 東京 丸善 2000；125-128
20）社内資料：生物学的同等性試験
21）Zaccara G., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1988；15：367-389（PMID：3149565）
22）Vajda F. J. E., et al.：Neurology. 1981；31：486-487（PMID：6783980）
23）Ishizaki T., et al.：Pediatr. Pharmacol. 1981；1：291-303（PMID：6810293）
24）前田共秀他：九州薬学会会報. 1986；40：27-30
25）武田明夫他：脳と発達. 1976；8：401-408
26）久木野和暁他：久留米医学会雑誌. 1971；34：369-379
27）Gómez B. M. J., et al.：J. Clin. Pharm. Ther. 1993；18：191-197（PMID：8345004）
28）Scheyer R. D., et al.：Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York；Raven Press. 1995；621-631
29）Riva R., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1996；31：470-493（PMID：8968658）
30）Anari M. R., et al.：J. Chromatogr. B. 2000；742：217-227（PMID：10901126）
31）Jin C., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993；264：475-479（PMID：8423545）
32）龍原徹他：臨床薬理. 1988；19：749-757
33）Gugler R., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977；12：125-132（PMID：336377）
34）薬物動態（デパケンシロップ他：2002 年 9 月 20 日承認、審査報告書）
35）Meador K. J., et al.：Lancet Neurol. 2013；12：244-252（PMID：23352199）
36）Christensen J., et al.：JAMA. 2013；309：1696-1703（PMID：23613074）
37）Delgado-Escueta A. V., et al.：Neurology. 1992；42：149-160（PMID：1574171）
38）Jentink J, et al.：N Engl J Med. 2010; 362： 2185-2193 （PMID：20558369）
39) PASS-Paternal exposure to valproate-Updated Abstract Following Reanalysis of Norway Data of Corrigendum to Final Study Report Version 1.1 and Addendum Version2 Valproate EU consortium Stand Alone Abstract V2.0 ：
https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf

40）Christensen J., et al. : JAMA Netw. Open. 2024 ; 7 : e2414709

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

本邦における効能又は効果、用法及び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。

効能又は効果	用法及び用量
○各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 ○躁病および躁うつ病の躁状態の治療 ○片頭痛発作の発症抑制	＜各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療＞ 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。 ＜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。

＜DailyMed（USA）、2024 年 9 月検索＞

国　名	米国
会社名	Rebel Distributors Corp
販売名	DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release※ ※Depakote®の有効成分はdivalproex sodium（バルプロ酸とバルプロ酸Na が1：1で結合）である。
剤形・規格	tablet, delayed release：250mg、500mg※ ※バルプロ酸製剤であり、剤形はシロップ剤とは異なる。

INDICATIONS AND USAGE

1.1 Mania

Depakote (divalproex sodium) is a valproate and is indicated for the treatment of the manic episodes associated with bipolar disorder. A manic episode is a distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive, or irritable mood. Typical symptoms of mania include pressure of speech, motor hyperactivity, reduced need for sleep, flight of ideas, grandiosity, poor judgment, aggressiveness, and possible hostility.

The efficacy of Depakote was established in 3-week trials with patients meeting DSM-III-R criteria for bipolar disorder who were hospitalized for acute mania.

The safety and effectiveness of Depakote for long-term use in mania, i.e., more than 3 weeks, has not been demonstrated in controlled clinical trials. Therefore, healthcare providers who elect to use Depakote for extended periods should continually reevaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

1.2 Epilepsy

Depakote 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. Depakote is also 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 that include absence seizures.

Simple absence is defined as very brief clouding of the sensorium or loss of consciousness accompanied by certain generalized epileptic discharges without other detectable clinical signs. Complex absence is the term used when other signs are also present.

1.3 Migraine

Depakote is indicated for prophylaxis of migraine headaches. There is no evidence that Depakote is useful in the acute treatment of migraine headaches.

1.4 Important Limitations

Because of the risk to the fetus of decreased IQ, neurodevelopmental disorders, neural tube defects, and other major congenital malformations, which may occur very early in pregnancy, valproate should not be used to treat women with epilepsy or bipolar disorder who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. Valproate should not be administered to a woman of childbearing potential unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable.

For prophylaxis of migraine headaches, Depakote is contraindicated in women who are pregnant and in women of childbearing potential who are not using effective contraception.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Depakote tablets are intended for oral administration. Depakote tablets should be swallowed whole and should not be crushed or chewed.

Patients should be informed to take Depakote every day as prescribed. If a dose is missed it should be taken as soon as possible, unless it is almost time for the next dose. If a dose is skipped, the patient should not double the next dose.

2.1 Mania

Depakote tablets are administered orally. The recommended initial dose is 750 mg daily in divided doses. The dose should be increased as rapidly as possible to achieve the lowest therapeutic dose which produces the desired clinical effect or the desired range of plasma concentrations. In placebo-controlled clinical trials of acute mania, patients were dosed to a clinical response with a trough plasma concentration between 50 and 125 mcg/mL. Maximum concentrations were generally achieved within 14 days. The maximum recommended dosage is 60 mg/kg/day.

There is no body of evidence available from controlled trials to guide a clinician in the longer term management of a patient who improves during Depakote treatment of an acute manic episode. While it is generally agreed that pharmacological treatment beyond an acute response in mania is desirable, both for maintenance of the initial response and for prevention of new manic episodes, there are no data to support the benefits of Depakote in such longer-term treatment. Although there are no efficacy data that specifically address longer-term antimanic treatment with Depakote, the safety of Depakote in long-term use is supported by data from record reviews involving approximately 360 patients treated with Depakote for greater than 3 months.

2.2 Epilepsy

Depakote tablets are administered orally. Depakote is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in complex partial seizures in adults and pediatric patients down to the age of 10 years, and in simple and complex absence seizures. As the Depakote dosage is titrated upward, concentrations of clonazepam, diazepam, ethosuximide, lamotrigine, tolbutamide, phenobarbital, carbamazepine, and/or phenytoin may be affected.

Complex Partial Seizures

For adults and children 10 years of age or older.

Monotherapy (Initial Therapy)

Depakote has not been systematically studied as initial therapy. 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.

The probability of thrombocytopenia increases significantly at total trough valproate plasma concentrations above 110 mcg/mL in females and 135 mcg/mL in males. The benefit of improved seizure control with higher doses should be weighed against the possibility of a greater incidence of adverse reactions.

Conversion to Monotherapy

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 (50-100 mcg/mL). No recommendation regarding the safety of valproate for use at doses above 60 mg/kg/day can be made. Concomitant antiepilepsy drug (AED) dosage can ordinarily be reduced by approximately 25% every 2 weeks. This reduction may be started at initiation of Depakote therapy, or delayed by 1 to 2 weeks if there is a concern that seizures are likely to occur with a reduction. The speed and duration of withdrawal of the concomitant AED can be highly variable, and patients should be monitored closely during this period for increased seizure frequency.

Adjunctive Therapy

Depakote 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 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.

In a study of adjunctive therapy for complex partial seizures in which patients were receiving either carbamazepine or phenytoin in addition to valproate, no adjustment of carbamazepine or phenytoin dosage was needed. However, since valproate may interact with these or other concurrently administered AEDs as well as other drugs, periodic plasma concentration determinations of concomitant AEDs are recommended during the early course of therapy.

Simple and Complex Absence Seizures

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.

A good correlation has not been established between daily dose, serum concentrations, and therapeutic effect. However, therapeutic valproate serum concentrations for most patients with absence seizures is considered to range from 50 to 100 mcg/mL. Some patients may be controlled with lower or higher serum concentrations.

As the Depakote dosage is titrated upward, blood concentrations of phenobarbital and/or phenytoin may be affected.

Antiepilepsy drugs should not be abruptly discontinued in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life.

2.3 Migraine

Depakote is indicated for prophylaxis of migraine headaches in adults.

Depakote tablets are administered orally. The recommended starting dose is 250 mg twice daily. Some patients may benefit from doses up to 1,000 mg/day. In the clinical trials, there was no evidence that higher doses led to greater efficacy.

2.4 Conversion from Depakote to Depakote ER

In adult patients and pediatric patients 10 years of age or older with epilepsy previously receiving Depakote, Depakote ER should be administered once-daily using a dose 8 to 20% higher than the total daily dose of Depakote (Table 1). For patients whose Depakote total daily dose cannot be directly converted to Depakote ER, consideration may be given at the clinician's discretion to increase the patient's Depakote total daily dose to the next higher dosage before converting to the appropriate total daily dose of Depakote ER.

Table 1. Dose Conversion

Depakote	Depakote ER
Total Daily Dose (mg)	(mg)
500* - 625	750
750* - 875	1000
1000* - 1125	1250
1250 - 1375	1500
1500 - 1625	1750
1750	2000
1875 - 2000	2250
2125 - 2250	2500
2375	2750
2500 - 2750	3000
2875	3250
3000 - 3125	3500

* These total daily doses of Depakote cannot be directly converted to an 8 to 20% higher total daily dose of Depakote ER because the required dosing strengths of Depakote ER are not available. Consideration may be given at the clinician's discretion to increase the patient's Depakote total daily dose to the next higher dosage before converting to the appropriate total daily dose of Depakote ER.

There is insufficient data to allow a conversion factor recommendation for patients with DEPAKOTE doses above 3125 mg/day. Plasma valproate Cmin concentrations for DEPAKOTE ER on average are equivalent to DEPAKOTE, but may vary across patients after conversion. 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)

2.5 General Dosing Advice

Dosing in Elderly Patients

Due to a decrease in unbound clearance of valproate and possibly a greater sensitivity to somnolence in the elderly, the starting dose should be reduced in these patients. Dosage should be increased more slowly and with regular monitoring for fluid and nutritional intake, dehydration, somnolence, and other adverse reactions. Dose reductions or discontinuation of valproate should be considered in patients with decreased food or fluid intake and in patients with excessive somnolence. The ultimate therapeutic dose should be achieved on the basis of both tolerability and clinical response.

Dose-Related Adverse Reactions

The frequency of adverse effects (particularly elevated liver enzymes and thrombocytopenia) may be dose-related. The probability of thrombocytopenia appears to increase significantly at total valproate concentrations of ≥ 110 mcg/mL (females) or ≥ 135 mcg/mL (males) The benefit of improved therapeutic effect with higher doses should be weighed against the possibility of a greater incidence of adverse reactions.

G.I. Irritation

Patients who experience G.I. irritation may benefit from administration of the drug with food or by slowly building up the dose from an initial low level.

Compliance

Patients should be informed to take Depakote ER every day as prescribed. If a dose is missed it should be taken as soon as possible, unless it is almost time for the next dose. If a dose is skipped, the patient should not double the next dose.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	sodium valproate (valproic acid)	D

（2024 年 9 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意
本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（１）粉砕

該当しない

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」

１）試験方法

［通過性試験］

ディスペンサーに試験製剤 10mL を入れてピストンを戻し、8Fr.の経管チューブに接続して約 2～3mL/秒の速度で注入したときの通過性及び残存物を観察した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後、適量の常水を注入してチューブ内を濯いだときの残存物を確認した。

試験実施期間：2017/1/18～2017/1/19
ロット番号：B00700

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
バルプロ酸ナトリウム シロップ 5%「日医工」		8Fr.チューブを通過し、 残存物も全くなかった。

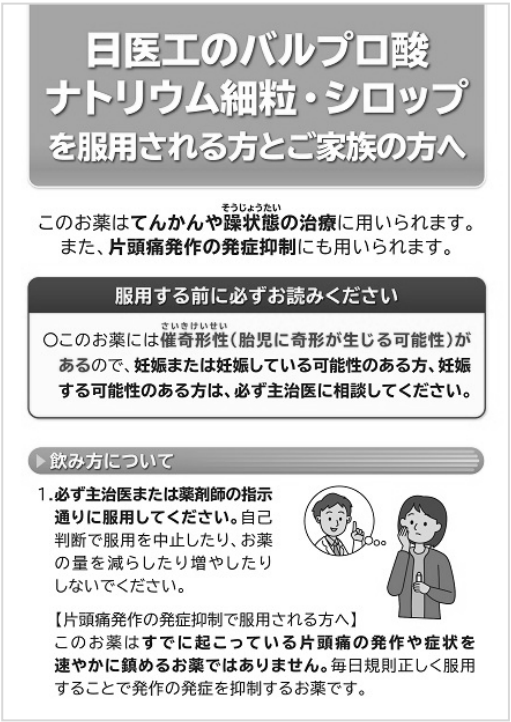
【注意】
本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」を一部改変して実施しました。

２．その他の関連資料

患者向け指導せん

日医工のバルプロ酸ナトリウム細粒・シロップを服用される方とご家族の方へ



日医工のバルプロ酸ナトリウム細粒・シロップを服用される方とご家族の方へ

このお薬は**てんかんや躁状態（そうじょうたい）の治療**に用いられます。
また、**片頭痛発作の発症抑制**にも用いられます。

服用する前に必ずお読みください

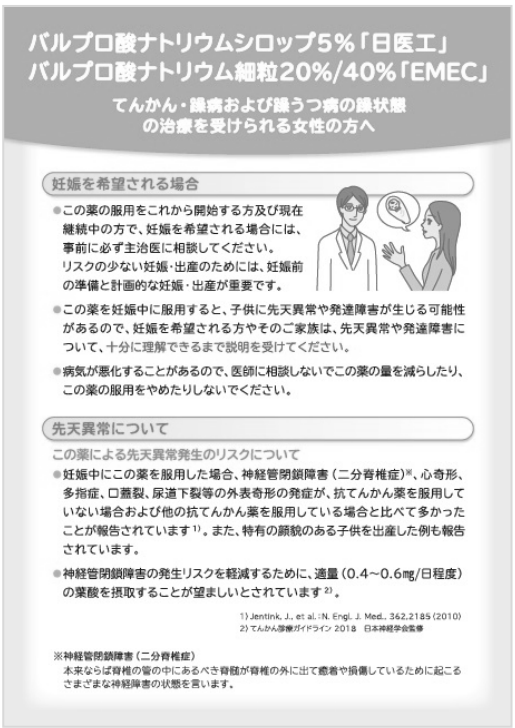
○このお薬には**催奇形性（さいきけいせい）（胎児に奇形が生じる可能性）**があるので、**妊娠または妊娠している可能性のある方、妊娠する可能性のある方は、必ず主治医に相談してください。**

飲み方について

1.**必ず主治医または薬剤師の指示通りに服用してください。**自己判断で服用を中止したり、お薬の量を減らしたり増やしたりしないでください。

【片頭痛発作の発症抑制で服用される方へ】
このお薬は**すでに起こっている片頭痛の発作や症状を速やかに鎮めるお薬ではありません。**毎日規則正しく服用することで発作の発症を抑制するお薬です。

バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%「日医工」、バルプロ酸ナトリウム細粒 20%/40%「EMEC」
てんかん・躁病および躁うつ病の躁状態の治療を受けられる女性の方へ



バルプロ酸ナトリウムシロップ5%「日医工」バルプロ酸ナトリウム細粒20%/40%「EMEC」

てんかん・躁病および躁うつ病の躁状態の治療を受けられる女性の方へ

妊娠を希望される場合

- この薬の服用をこれから開始する方及び現在継続中の方で、妊娠を希望される場合には、事前に必ず主治医に相談してください。
  リスクの少ない妊娠・出産のためには、妊娠前の準備と計画的な妊娠・出産が重要です。
- この薬を妊娠中に服用すると、子供に先天異常や発達障害が生じる可能性があるので、妊娠を希望される方やそのご家族は、先天異常や発達障害について、十分に理解できるまで説明を受けてください。
- 病気が悪化することがあるので、医師に相談しないでこの薬の量を減らしたり、この薬の服用をやめたりしないでください。

先天異常について

この薬による先天異常発生のリスクについて

- 妊娠中にこの薬を服用した場合、神経管閉鎖障害（二分脊椎症）※、心奇形、多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形の発症が、抗てんかん薬を服用していない場合および他の抗てんかん薬を服用している場合と比べて多かったことが報告されています[1]。また、特有の顔貌のある子供を出産した例も報告されています。
- 神経管閉鎖障害の発生リスクを軽減するために、適量（0.4～0.6mg/日程度）の葉酸を摂取することが望ましいとされています[2]。

1) Jentink, J., et al.：N. Engl. J. Med., 362,2185 (2010)
2) てんかん診療ガイドライン 2018　日本神経学会監修

※神経管閉鎖障害（二分脊椎症）
本来ならば脊椎の管の中にあるべき脊髄が脊椎の外に出て癒着や損傷しているために起こるさまざまな神経障害の状態を言います。