

# 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

|                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤</b><br>日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠<br><b>デパケン®錠 100mg</b><br><b>デパケン®錠 200mg</b><br>バルプロ酸ナトリウム細粒<br><b>デパケン®細粒 40%</b><br><b>Depakene® Tablets、Fine Granules、Syrup、R Tablets</b> |  | 日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ<br><b>デパケン®シロップ 5%</b><br>日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A<br><b>デパケン®R 錠 100mg</b><br><b>デパケン®R 錠 200mg</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |                                                                                                                                                             |                  |                  |                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| 剤 形                                     | 錠：フィルムコーティング錠<br>細粒：細粒剤<br>シロップ：シロップ剤<br>R 錠：糖衣錠（徐放錠）                                                                                                       |                  |                  |                 |
| 製 剤 の 規 制 区 分                           | 処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>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・R 錠 100mg：1 錠中バルプロ酸ナトリウム 100mg 含有<br>錠 200mg・R 錠 200mg：1 錠中バルプロ酸ナトリウム 200mg 含有<br>細粒 40%：1g 中バルプロ酸ナトリウム 400mg 含有<br>シロップ 5%：1mL 中バルプロ酸ナトリウム 50mg 含有 |                  |                  |                 |
| 一 般 名                                   | 和 名：バルプロ酸ナトリウム<br>洋 名：Sodium Valproate                                                                                                                      |                  |                  |                 |
| 製 造 販 売 承 認 年 月 日<br>薬価基準収載・販売開始<br>年月日 |                                                                                                                                                             | 製造販売承認           | 薬価基準収載           | 販売開始            |
|                                         | 錠 100mg                                                                                                                                                     | 2012 年 8 月 3 日   | 2012 年 12 月 14 日 | 1981 年 9 月 1 日  |
|                                         | 錠 200mg                                                                                                                                                     | 2012 年 8 月 3 日   | 2012 年 12 月 14 日 | 1975 年 3 月 5 日  |
|                                         | 細粒 40%                                                                                                                                                      | 2005 年 11 月 30 日 | 2006 年 6 月 9 日   | 1984 年 6 月 4 日  |
|                                         | シロップ 5%                                                                                                                                                     | 2007 年 8 月 27 日  | 2007 年 12 月 21 日 | 1975 年 3 月 5 日  |
|                                         | R 錠 100mg                                                                                                                                                   | 2012 年 8 月 3 日   | 2013 年 6 月 21 日  | 1991 年 1 月 21 日 |
|                                         | R 錠 200mg                                                                                                                                                   | 2012 年 8 月 3 日   | 2013 年 6 月 21 日  | 1991 年 1 月 21 日 |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名                | 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社<br>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<br>TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>             |                  |                  |                 |

本 IF は 2025 年 7 月改訂（第 5 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に審査・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

|                              |           |                                       |           |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....           | <b>18</b> |
| 1. 開発の経緯.....                | 1         | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ...             | 18        |
| 2. 製品の治療学的特性.....            | 1         | 2. 薬理作用.....                          | 18        |
| 3. 製品の製剤学的特性.....            | 2         | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....          | <b>20</b> |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.....      | 2         | 1. 血中濃度の推移.....                       | 20        |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....    | 2         | 2. 薬物速度論的パラメータ.....                   | 24        |
| 6. RMP の概要.....              | 2         | 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....               | 25        |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>3</b>  | 4. 吸収.....                            | 25        |
| 1. 販売名.....                  | 3         | 5. 分布.....                            | 25        |
| 2. 一般名.....                  | 3         | 6. 代謝.....                            | 26        |
| 3. 構造式又は示性式.....             | 3         | 7. 排泄.....                            | 27        |
| 4. 分子式及び分子量.....             | 3         | 8. トランスポーターに関する情報.....                | 27        |
| 5. 化学名（命名法）又は本質.....         | 3         | 9. 透析等による除去率.....                     | 28        |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....       | 3         | 10. 特定の背景を有する患者.....                  | 28        |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>4</b>  | 11. その他.....                          | 28        |
| 1. 物理化学的性質.....              | 4         | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... | <b>29</b> |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性.....    | 4         | 1. 警告内容とその理由.....                     | 29        |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法.....       | 4         | 2. 禁忌内容とその理由.....                     | 29        |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>5</b>  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...             | 29        |
| 1. 剤形.....                   | 5         | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...             | 29        |
| 2. 製剤の組成.....                | 6         | 5. 重要な基本的注意とその理由.....                 | 30        |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量.....         | 6         | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....             | 31        |
| 4. 力価.....                   | 6         | 7. 相互作用.....                          | 35        |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物.....        | 6         | 8. 副作用.....                           | 37        |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性.....      | 7         | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                  | 46        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性.....         | 8         | 10. 過量投与.....                         | 46        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....    | 8         | 11. 適用上の注意.....                       | 47        |
| 9. 溶出性.....                  | 8         | 12. その他の注意.....                       | 48        |
| 10. 容器・包装.....               | 10        | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....          | <b>49</b> |
| 11. 別途提供される資材類.....          | 10        | 1. 薬理試験.....                          | 49        |
| 12. その他.....                 | 11        | 2. 毒性試験.....                          | 49        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>13</b> | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....           | <b>50</b> |
| 1. 効能又は効果.....               | 13        | 1. 規制区分.....                          | 50        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意.....        | 13        | 2. 有効期間.....                          | 50        |
| 3. 用法及び用量.....               | 13        | 3. 包装状態での貯法.....                      | 50        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意.....        | 14        | 4. 取扱い上の注意点.....                      | 50        |
| 5. 臨床成績.....                 | 14        | 5. 患者向け資材.....                        | 50        |

## 略 語 表

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| 6. 同一成分・同効薬.....                               | 50        |
| 7. 国際誕生年月日 .....                               | 51        |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日 ..... | 51        |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容.....     | 51        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容.....            | 52        |
| 11. 再審査期間 .....                                | 52        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                         | 52        |
| 13. 各種コード .....                                | 53        |
| 14. 保険給付上の注意 .....                             | 53        |
| <b>X I. 文献.....</b>                            | <b>54</b> |
| 1. 引用文献 .....                                  | 54        |
| 2. その他の参考文献.....                               | 55        |
| <b>X II. 参考資料.....</b>                         | <b>56</b> |
| 1. 主な外国での発売状況.....                             | 56        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                          | 59        |
| <b>X III. 備考.....</b>                          | <b>65</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ<br>たっての参考情報.....       | 65        |
| 2. その他の関連資料.....                               | 67        |

| 略語               | 略語内容                            |
|------------------|---------------------------------|
| HPLC             | 高速液体クロマトグラフィー                   |
| Ka               | 吸収速度定数                          |
| Kel              | 消失速度定数                          |
| Vd               | 分布容積                            |
| Lag time         | 吸収待ち時間（投与後血中に薬物が<br>検出されるまでの時間） |
| AUC              | 血中濃度-時間曲線下面積                    |
| Cmax             | 最高血中濃度                          |
| Cmin             | 最小血中濃度                          |
| tmax             | 最高血中濃度到達時間                      |
| t <sub>1/2</sub> | 消失半減期                           |
| CL               | クリアランス                          |
| S.D.             | 標準偏差                            |
| ED <sub>50</sub> | 50%有効率                          |
| CD <sub>50</sub> | 50%痙攣発現量                        |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                           |
| VPA              | バルプロ酸                           |
| p.o.             | 経口投与                            |
| s.c.             | 皮下注射                            |
| i.v.             | 静脈注射                            |

## 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。

バルプロ酸は、1882 年にアメリカにて合成され、当初は溶媒として使用されていた。1963 年 H.Meunier がウサギに誘発させたペンテトラゾール痙攣をバルプロ酸が抑制することを見出して以来、抗てんかん薬としての研究が進められ、1967 年にフランスで抗てんかん薬として承認された。

本邦においては協和キリン株式会社が 1967 年からデパケンの開発に着手し、抗てんかん薬の各種薬理学的スクリーニングによって幅広い抗てんかんスペクトルを示すことが確認されたと同時に、臨床的にも各種てんかん（特に全般てんかん）に高い有効性が認められ、1974 年に「デパケン錠」、「デパケンシロップ」の承認を得た。その後、臨床的必要性を考慮し各種含量製剤・各種剤形の追加を行った。他方、バルプロ酸ナトリウムの普通（非徐放性）製剤は他の抗てんかん薬と比較して血中濃度半減期が 8～15 時間と短く徐放性製剤の開発が望まれていた。「デパケン R 錠 100/200」（当時）はこのような臨床現場のニーズに応えるべく協和キリン株式会社の製剤技術を駆使して開発したマトリックスタイプの徐放性製剤であり、1990 年に承認を得た。

バルプロ酸の向精神作用、特に急性躁病に対する有効性は 1966 年にフランスで最初に報告され、その後もバルプロ酸の有用性を示す報告が相次いだ。1990 年代には米国で二重盲検比較試験が実施され、1995 年にバルプロ酸は双極性障害（躁うつ病）の躁状態に対する治療薬として FDA により認可され、現在ではリチウムと並んで第一選択薬として広く用いられている。本邦においては比較試験は実施されていないが、バルプロ酸の躁病及び躁うつ病の躁状態に対する有用性は既に「医学薬学上公知」の事実と認められ、2002 年に追加適応された。

また 2010 年、「デパケン錠 100/200」（当時）、「デパケンシロップ 5%」について、製剤が日本薬局方に収載された。

バルプロ酸の片頭痛発作の発症抑制における有効性は、1988 年に報告され、1992 年にはプラセボ対照の二重盲検クロスオーバー試験において有用性が示された。その後、米国で二重盲検比較試験が実施され、1996 年に片頭痛発作の発症抑制薬として FDA により認可された。現在では米国をはじめ、欧州各国においても片頭痛発作発症抑制の第一選択薬として広く用いられている。本邦において比較試験は実施されていないが、2010 年 10 月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において評価された結果、バルプロ酸の片頭痛発作の発症抑制における有用性は既に「医学薬学上公知」の事実であり公知申請に該当すると評価され、2010 年 10 月 29 日に「薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会」の事前評価が終了し、同日付で保険適用が認められた。その後、公知申請<sup>注</sup>を行い、2011 年 6 月に適応が追加された。

2019 年には、「デパケン R 錠 100mg/200mg」について、製剤が日本薬局方に収載された。

「デパケン錠 100mg/200mg」、「デパケン細粒 40%」、「デパケンシロップ 5%」及び「デパケン R 錠 100mg/200mg」は 2025 年 7 月 25 日に製造販売承認が協和キリン株式会社から日医工岐阜工場株式会社に承継され、日医工株式会社が販売を開始した。

注）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

### 2. 製品の治療学的特性

- （1）全般てんかんに対し、単剤投与で 87.7%（128/146 例）の有効性を示した。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

- (2) 躁病および躁うつ病の躁状態の治療に対し、有用性が報告されている。〔V. 5. 臨床成績〕の項参照)
- (3) 片頭痛に対し、発作発現率が投与前と比較して 50%以下に達した患者の割合は、プラセボ群 21%に対して、バルプロ酸群で 44%と有意 ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$  vs プラセボ Cochran-Mantel-Haenszel 検定) に高かった (海外データ)。〔V. 5. 臨床成績〕の項参照)
- (4) デパケン R 錠は、薬物血中濃度 (定常状態) の日内変動が少ない。  
また、1 日の投与回数が 1~2 回であり、コンプライアンスの向上が期待できる。〔VII. 1. (2) 5) 日内変動〕の項参照)
- (5) 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) PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに販売名・含量を表示した。
- (2) デパケン錠の PTP シートには「湿気注意」、デパケン R 錠の PTP シートには「かまずにのんでください」を表示した。
- (3) シロップは、香料としてパイナップルオレンジエッセンスを使用している。

### 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料、<br>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<br>作成されている資料  | 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  |          |

2010 年 10 月、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、バルプロ酸の片頭痛発作の発症抑制における有用性は既に「医学薬学上公知」の事実であり公知申請に該当すると評価され、2010 年 10 月 29 日に「薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会」の事前評価が終了し、同日付で保険適用が認められた。その後、公知申請<sup>注)</sup>を行い、2011 年 6 月に「片頭痛発作の発症抑制」に対する適応が追加された。

注) 公知申請：医薬品 (効能追加など) の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

### 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

デパケン錠 100mg  
デパケン錠 200mg  
デパケン細粒 40%  
デパケンシロップ 5%  
デパケン R 錠 100mg  
デパケン R 錠 200mg

#### (2) 洋名

Depakene Tablets  
Depakene Fine Granules  
Depakene Syrup  
Depakene R Tablets

#### (3) 名称の由来

デパケンは、化学名の一つである Sodium dipropyl acetate の略号、DPA に由来する。  
また、デパケン R 錠の R は Retard (徐放性) に基づく。

### 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)

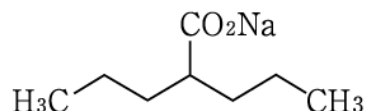
Sodium Valproate (JAN、INN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：166.19

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Monosodium 2-propylpentanoate (IUPAC, JP)

Sodium 2-propylpentanoate

Sodium dipropyl acetate

Sodium propyl valerate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VPA、DPA、SV

### 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、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する）。

##### (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

極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 360℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_a'=4.6$

##### (6) 分配係数

$\log P'_{oct}=0.26$

（測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液）

##### (7) その他の主な示性値

水溶液（1→20）の pH 域：7.0～8.5

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験結果の概略は下記のとおりであり、開放状態では潮解により液状を呈したが、いずれの条件下でも分解は認められなかった。

| 保存条件            | 試験結果                        |
|-----------------|-----------------------------|
| 密封・遮光・25℃・24ヵ月  | 外観変化はなく、分解は認められなかった。        |
| 開放・80%RH・40℃・4日 | 吸湿により潮解し液状を呈したが分解は認められなかった。 |

#### 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）六水和物溶液を加え、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

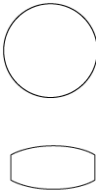
錠：フィルムコーティング錠

細粒：細粒剤

シロップ：シロップ剤

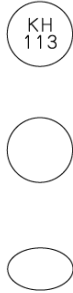
R 錠：糖衣錠（徐放錠）

##### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名            | デパケン錠 100mg                                                                       | デパケン錠 200mg                                                                         |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 色・剤形           | 黄色のフィルムコーティング錠                                                                    |                                                                                     |
| 外形             |  |  |
| 直径             | 8.2mm                                                                             | 9.2mm                                                                               |
| 厚さ             | 4.2mm                                                                             | 4.9mm                                                                               |
| 質量             | 0.19g                                                                             | 0.26g                                                                               |
| 識別コード<br>(PTP) | KH102                                                                             | KH103                                                                               |

| 販売名   | デパケン細粒 40%    |
|-------|---------------|
| 色・剤形  | 白色の細粒         |
| 味     | メントール様の特異な味   |
| におい   | 無臭            |
| 識別コード | KH111<br>(分包) |

| 販売名   | デパケンシロップ 5%               |
|-------|---------------------------|
| 色・性状  | 赤色の澄明な液                   |
| 味     | 甘味                        |
| pH    | 7.0～7.8                   |
| 識別コード | KH110<br>(120mL のみラベルに表示) |

| 販売名            | デパケン R 錠 100mg                                                                      | デパケン R 錠 200mg                                                                        |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 色・剤形           | 白色の糖衣錠                                                                              |                                                                                       |
| 外形             |  |  |
| 直径             | 8.3mm                                                                               | 10.6mm                                                                                |
| 厚さ             | 5.4mm                                                                               | 6.6mm                                                                                 |
| 質量             | 0.26g                                                                               | 0.52g                                                                                 |
| 識別コード<br>(PTP) | KH113                                                                               | KH114                                                                                 |

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

### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

### (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

|           |             |
|-----------|-------------|
| 販売名       | デパケンシロップ 5% |
| 比重        | 1.235       |
| 浸透圧比      | 12.3        |
| 粘度 (CP 値) | 19.54       |

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

|      |                                                        |                                                                                             |
|------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名  | デパケン細粒 40%                                             | デパケンシロップ 5%                                                                                 |
| 有効成分 | 1g 中：バルプロ酸ナトリウム 400mg                                  | 1mL 中：バルプロ酸ナトリウム 50mg                                                                       |
| 添加剤  | 軽質無水ケイ酸、バレイショデンプン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム | 赤色 102 号、白糖 <sup>注)</sup> 、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル<br>香料成分として香料、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール含有 |

注) 本剤 1mL 中に白糖 600mg を含有する。

|      |                                                                                                                                                      |                      |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 販売名  | デパケン R 錠 100mg                                                                                                                                       | デパケン R 錠 200mg       |
| 有効成分 | 1錠中：バルプロ酸ナトリウム 100mg                                                                                                                                 | 1錠中：バルプロ酸ナトリウム 200mg |
| 添加剤  | カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、白色セラック、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他 4 成分 |                      |

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

シロップ剤 1mL あたりの熱量は約 2.4kcal である。

## 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

なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

### 安定性試験結果の概要

| 販売名         | 保存条件  |         | 保存期間 | 保存形態          | 結果  |
|-------------|-------|---------|------|---------------|-----|
|             | 温度    | 湿度      |      |               |     |
| デパケン錠100mg  | 25±2℃ | 60±5%RH | 36ヵ月 | PTP包装/アルミピロー  | 規格内 |
| デパケン錠200mg  | 25±2℃ | 60±5%RH | 36ヵ月 | PTP包装/アルミピロー  | 規格内 |
| デパケン細粒40%   | 25±2℃ | 60±5%RH | 36ヵ月 | バラ包装/ボトル+キャップ | 規格内 |
| デパケンシロップ5%  | 25℃   | 60%RH   | 36ヵ月 | 120mLボトル      | 規格内 |
| デパケンR錠100mg | 25±2℃ | 60±5%RH | 24ヵ月 | PTP包装         | 規格内 |
| デパケンR錠200mg | 25±2℃ | 60±5%RH | 36ヵ月 | バラ包装/乾燥剤入り    | 規格内 |

試験項目：外観（性状）、含量等

### 申請時のデータ（苛酷条件下での試験等）※

※該当する現在の販売名で記載

#### ◇デパケン錠 100mg、デパケン錠 200mg

| 包装条件   | 保存条件      | 保存期間        | 結果                       |
|--------|-----------|-------------|--------------------------|
| 未包装    | 25℃・54%RH | 6、12、18ヵ月   | 6ヵ月より吸湿によって外観が明らかに変化した   |
| 未包装    | 40℃・50%RH | 0.5、1、2、3ヵ月 | 0.5ヵ月より吸湿によって外観が明らかに変化した |
| 気密包装*1 | 室内散光*2    | 1、2、3ヵ月     | 規格内                      |

試験項目：外観、含量等

\*1：ビンに入れ内蓋をした

\*2：300～600lx

#### ◇デパケン細粒 40%

| 保存形態                     | 保存条件      | 保存期間      | 結果  |
|--------------------------|-----------|-----------|-----|
| アルミ箔分包<br>(0.5g)         | 40℃・75%RH | 1、2、3、6ヵ月 | 規格内 |
| ポリエチレン製容器<br>(100g・500g) | 40℃・75%RH | 1、2、3、6ヵ月 | 規格内 |

試験項目：外観、含量等

注）各種包装材料を用いて検討した安定性試験成績については「Ⅳ. 12. その他」の項参照。

#### ◇デパケンシロップ 5%（ガラス瓶）

| 保存条件      | 保存期間        | 結果           |
|-----------|-------------|--------------|
| 40℃・50%RH | 0.5、1、2、3ヵ月 | 2ヵ月目にわずかに変香味 |
| 室内散光*1    | 0.5、1、2、3ヵ月 | 規格内          |

試験項目：外観、pH、含量等

\*1：300～600lx

〔ガラス瓶とプラスチック容器の保存安定性に関する相対比較試験〕

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：3ヵ月

性状（外観）、pH、確認試験、微生物限度試験、定量法のいずれにおいても、ガラス瓶、プラスチック容器とも規格に適合した。

◇デパケン R 錠 100mg、デパケン R 錠 200mg

| 保存条件   |           |                   | 保存形態   | 保存期間     | 試験結果             |
|--------|-----------|-------------------|--------|----------|------------------|
| 苛酷試験*1 | 加温        | 40℃               | PTP包装  | 1、3、6ヵ月  | 規格内              |
|        |           | 60℃               | PTP包装  | 7、15、30日 | 30日目に溶出時間がわずかに延長 |
|        | 加湿        | 25℃・75%RH         | 褐色瓶、開放 | 1、3、6ヵ月  | 6ヵ月目に溶出時間がわずかに短縮 |
|        | 曝光        | 蛍光灯下<br>(1,000lx) | PTP包装  | 1、2、3ヵ月  | 規格内              |
| 相対比較試験 | 40℃・75%RH |                   | PTP包装  | 1、3、6ヵ月  | 規格内              |
|        |           |                   | バラ包装   | 1、3、6ヵ月  | 規格内              |

試験項目：外観、含量、薄層クロマトグラフィー、溶出試験等

注) いずれの試験も、外観、含量、薄層クロマトグラフィー、溶出試験及び乾燥減量を試験項目として検討・評価した。

\*1：苛酷試験はデパケン R 錠 200mg のみ

## 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（物理化学的变化）<sup>2)</sup>

### 〈デパケン細粒 40%〉

主たる変化は吸湿によるものであって被験薬の凝集、半透明化が観察された。この外観変化は 25℃・75%RH 保存より 30℃・90%RH 保存の条件で早期に出現した。（「IV. 12. その他」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 〈デパケンシロップ 5%〉

他のシロップ剤と混合調剤した場合、相手薬によっては、色調等、外観変化が認められる。バルプロ酸ナトリウムの水溶液は、pH6.8 以下で一部解離しバルプロ酸が遊離するため、オイル状物質（バルプロ酸）が観察される場合がある。（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

## 9. 溶出性

溶出試験<sup>3)</sup>

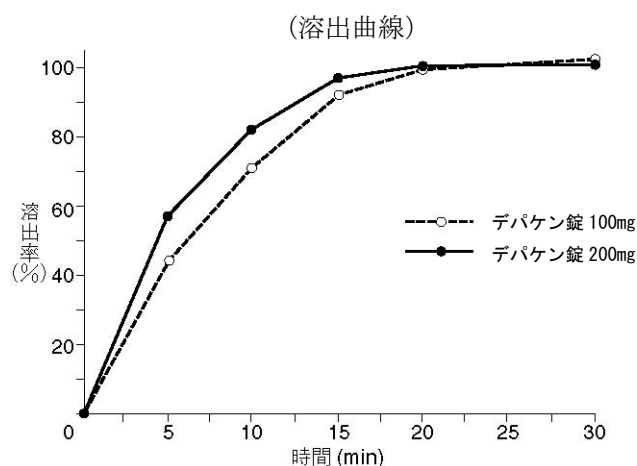
### 〈デパケン錠 100mg、デパケン錠 200mg〉

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：100rpm（水）

VPA 濃度：HPLC 測定



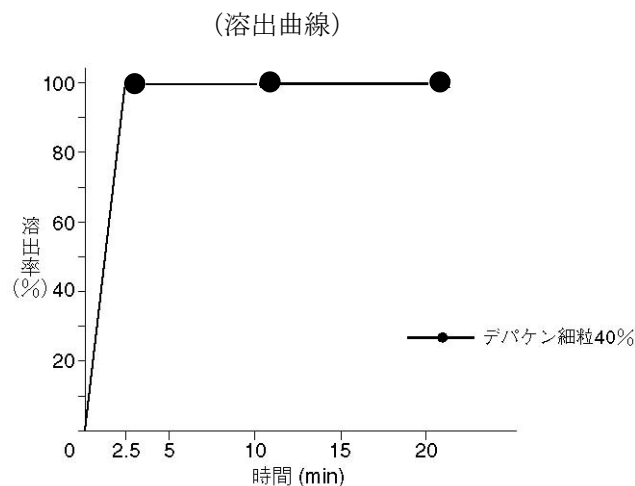
## 〈デパケン細粒 40%〉

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 回転バスケット法

回転数及び試験液：100rpm（水）

VPA 濃度：HPLC 測定

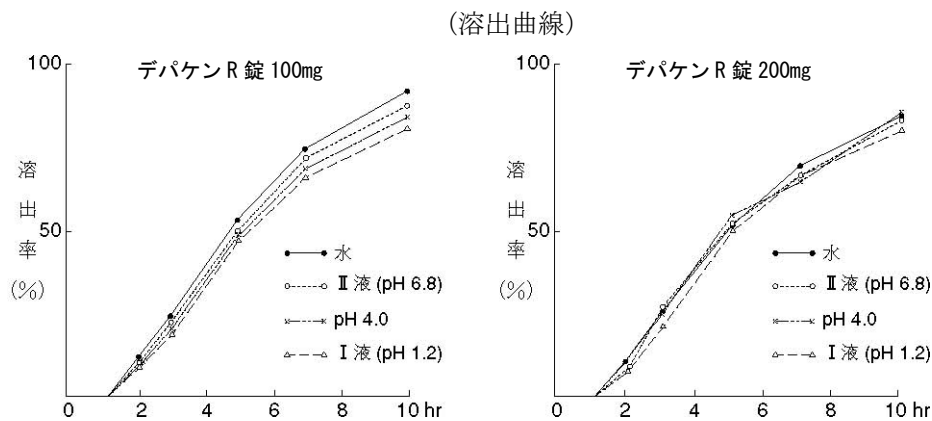


## 〈デパケン R 錠 100mg、デパケン R 錠 200mg〉（徐放錠）

消化管内の pH 変動、イオン強度を考慮し、試験液として pH1.2（日局第 I 液）、pH4.0、pH6.8（日局第 II 液）及び水を選択し実施した。

溶出試験の結果は下記のとおりであり、いずれの試験液に対しても変動のないことが確認された。

なお、本剤は 5 時間で 50%溶出するように製剤設計している。



溶出試験規格＜試験液：水＞

3.5 時間溶出量：20～40%

5 時間溶出量：40～60%

9 時間溶出量：70～90%

水を試験液とし、日本薬局方（パドル法）で回転数を 50、100、200rpm の 3 条件で試験したが、いずれの条件においても溶出性に変化は認められなかった。

また、界面活性剤 Tween80 の 0.1%、0.25%の試験液でも溶出性に変化は認められなかった。

## 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

デパケン錠、デパケン R 錠及びデパケン細粒には複数の規格があるため、包装の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

PTP シート/分包シートの文字の色調

| 販売名         | PTPシート/分包シート<br>文字の色調 |
|-------------|-----------------------|
| デパケン錠100mg  | 紫色                    |
| デパケン錠200mg  | 藍色                    |
| デパケンR錠100mg | 赤色                    |
| デパケンR錠200mg | 青色                    |
| デパケン細粒40%   | 茶色                    |

(各製剤の色調、外形については「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

### (2) 包装

#### 〈デパケン錠 100mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

#### 〈デパケン錠 200mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、1000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

#### 〈デパケン細粒 40%〉

0.5g 分包 (アルミ) × 3 × 40

100g [プラスチックボトル、乾燥剤入り]、500g [プラスチックボトル、乾燥剤入り]

#### 〈デパケンシロップ 5%〉

120mL [プラスチックボトル]、500mL [プラスチックボトル]

#### 〈デパケン R 錠 100mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、1000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

#### 〈デパケン R 錠 200mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、1000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

1000 錠 [プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

#### 〈デパケン錠 100mg、デパケン錠 200mg〉

| PTP 包装             |
|--------------------|
| PTP : ポリプロピレン、アルミ箔 |
| ピロー : ポリプロピレン、アルミ箔 |

#### 〈デパケン細粒 40%〉

| 分包包装          | バラ包装           |
|---------------|----------------|
| 分包シート : アルミ箔  | 容器 : ポリエチレン    |
| バンド : ポリプロピレン | キャップ : ポリプロピレン |
|               | 中蓋 : ポリエチレン    |

〈デパケンシロップ 5%〉

| プラスチックボトル |           |
|-----------|-----------|
| 容器        | : ポリエチレン  |
| キャップ      | : ポリプロピレン |
| 計量カップ     | : ポリプロピレン |
| 外装フィルム    | : ポリオレフィン |

〈デパケン R 錠 100mg、デパケン R 錠 200mg〉

| PTP 包装                             | バラ包装                                         |
|------------------------------------|----------------------------------------------|
| PTP : ポリプロピレン、アルミ箔<br>バンド: ポリプロピレン | 容器 : ポリエチレン<br>キャップ: ポリプロピレン<br>詰め物 : ポリエチレン |

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

●デパケン細粒 40%の安定性試験成績<sup>1)</sup>

●方法

デパケン細粒 40% 1g を 3 包材（グラシン、セロファン 300<sup>#</sup>、高密度ポリエチレン使用）を用いて分包し、25℃・75%RH 及び 30℃・90%RH の 90 日保存で、外観、重量増加率、含量について試験を行った。外観変化は肉眼で観察し、主薬のバルプロ酸ナトリウム（VPA）の含量は HPLC 法により測定した。

| 包材名（略号）                    | 構成                                        | 透湿度<br>(g/m <sup>2</sup> /24hr) |
|----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| ポリエチレン加工セロファン<br>フィルム（PT）  | セロファン <sup>#</sup> 300/ポリエチレン（40 μm）      | 12                              |
| ポリエチレン加工グラシン<br>フィルム（グラシン） | グラシン（30.5g/m <sup>2</sup> ）/ポリエチレン（30 μm） | >12                             |
| 高密度ポリエチレンフィルム<br>（HDPE）    | 単一層                                       | 7                               |
| 蓋なし秤量瓶（Open）               | —                                         | —                               |

# ●結果

25℃・75%RH、30℃・90%RH におけるデバケン細粒 40%分包品の安定性試験成績表

| 包材名  | 保存条件      | 試験項目      | 保存期間 |       |       |       |       |
|------|-----------|-----------|------|-------|-------|-------|-------|
|      |           |           | 0日   | 30日   | 60日   | 90日   | 120日  |
| PT   | 25℃・75%RH | 外観        | 白色粉末 | —     | —     | —     | —     |
|      |           | 重量増加率 (%) | 0.0  | 17.7  | 23.7  | 26.2  | 27.4  |
|      |           | 残存率 (%)   | 99.6 | 102.0 | 100.2 | 99.5  | 98.7  |
| PT   | 30℃・90%RH | 外観        | 白色粉末 | —     | ±     | +     | ++    |
|      |           | 重量増加率 (%) | 0.0  | 32.4  | 39.3  | 45.9  | 48.5  |
|      |           | 残存率 (%)   | 99.6 | 100.6 | 99.8  | 101.0 | 98.8  |
| グラシン | 25℃・75%RH | 外観        | 白色粉末 | —     | —     | —     | —     |
|      |           | 重量増加率 (%) | 0.0  | 23.1  | 25.7  | 26.5  | 26.8  |
|      |           | 残存率 (%)   | 99.6 | 99.5  | 99.8  | 100.1 | 97.9  |
| グラシン | 30℃・90%RH | 外観        | 白色粉末 | ±     | +     | ++    | ++    |
|      |           | 重量増加率 (%) | 0.0  | 40.2  | 45.2  | 50.8  | 51.9  |
|      |           | 残存率 (%)   | 99.6 | 100.7 | 99.3  | 99.5  | 97.9  |
| HDPE | 25℃・75%RH | 外観        | 白色粉末 | —     | —     | —     | —     |
|      |           | 重量増加率 (%) | 0.0  | 8.3   | 13.0  | 17.6  | 20.0  |
|      |           | 残存率 (%)   | 99.6 | 100.3 | 100.7 | 99.6  | 98.6  |
| HDPE | 30℃・90%RH | 外観        | 白色粉末 | —     | —     | —     | —     |
|      |           | 重量増加率 (%) | 0.0  | 16.2  | 22.8  | 28.6  | 31.6  |
|      |           | 残存率 (%)   | 99.6 | 101.7 | 100.3 | 100.4 | 100.5 |
| Open | 25℃・75%RH | 外観        | 白色粉末 | —     | —     | —     | —     |
|      |           | 重量増加率 (%) | 0.0  | 25.6  | 26.2  | 26.3  | 26.3  |
|      |           | 残存率 (%)   | 99.6 | 101.1 | 100.3 | 99.1  | 97.9  |
| Open | 30℃・90%RH | 外観        | 白色粉末 | ++    | ++    | ++    | ++    |
|      |           | 重量増加率 (%) | 0.0  | 52.2  | 53.3  | 56.1  | 52.8  |
|      |           | 残存率 (%)   | 99.6 | 98.9  | 97.7  | 97.3  | 97.0  |

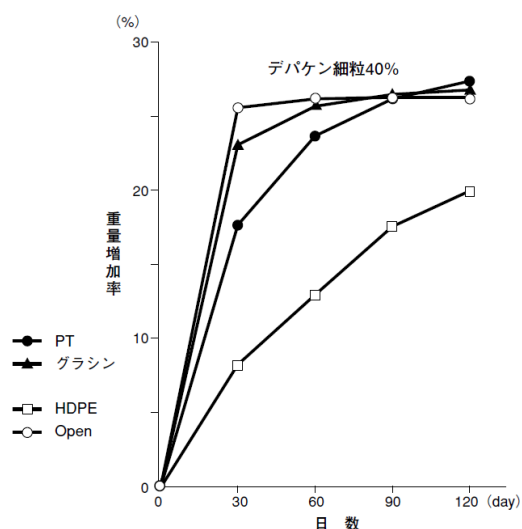
外観—：イニシャルと比べ変化を認めない

±：透明状粒子を認める

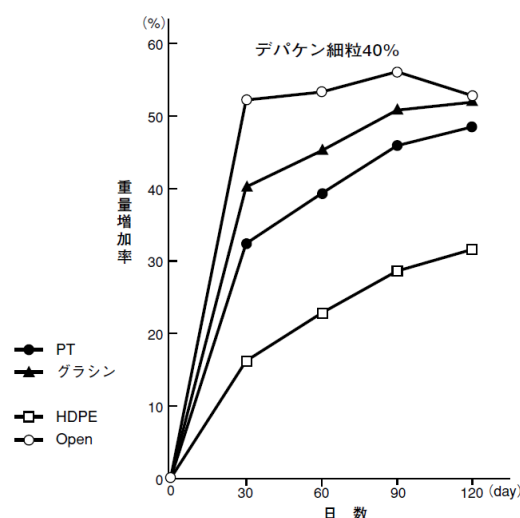
＋：透明状粒子および流動性低下を認める

++：固結

25℃・75%RH 保存の重量増加率



30℃・90%RH 保存の重量増加率



## 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

| 販売名                                      | 用法及び用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| デパケン錠 100mg<br>デパケン錠 200mg<br>デパケン細粒 40% | <b>〈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〉</b><br>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。<br>ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。<br><b>〈片頭痛発作の発症抑制〉</b><br>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。<br>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。                                    |
| デパケンシロップ 5%                              | <b>〈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〉</b><br>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。<br>ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。<br><b>〈片頭痛発作の発症抑制〉</b><br>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。<br>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。 |

| 販売名                              | 用法及び用量                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| デパケン R 錠 100mg<br>デパケン R 錠 200mg | <p>〈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〉</p> <p>通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200mg を 1 日 1～2 回に分けて経口投与する。</p> <p>ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。</p> <p>〈片頭痛発作の発症抑制〉</p> <p>通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～800mg を 1 日 1～2 回に分けて経口投与する。</p> <p>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。</p> |

## （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<sup>4),5)</sup>。

## 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

単回投与、反復投与に関しては、「Ⅶ. 1.（２）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

### （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

#### 〈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〉

#### ●国内臨床試験（錠剤、シロップによる）＜デパケン錠、細粒、シロップ＞

国内における 2 種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例 1,301 例での臨床成績の概要は以下のとおりであった<sup>6),7)</sup>。

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

注）混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

### ●国内一般臨床試験＜デパケン R錠＞

国内 36 施設においてデパケン錠（普通錠）1 日 1～3 回の投与によって治療されている症例（413 例）を対象として、用量を変更することなくデパケン R錠（徐放錠）1 日 1～2 回投与に用法を変更し評価した結果、全般改善度では著明改善 42.5%（171/402 例）、改善 45.0%（181/402 例）で改善以上は 87.6%であった<sup>8)・10)</sup>。

また、両製剤間の優劣を比較した結果は以下のとおりであり、同等若しくはデパケン R錠が優る例が多かった。

|              | デパケンR錠が優る  | 同等である       | デパケンR錠が劣る |
|--------------|------------|-------------|-----------|
| 臨床発作に対する効果   | 14例（5.0%）  | 259例（92.8%） | 5例（1.8%）  |
| 性格行動障害に対する効果 | 3例（9.1%）   | 30例（90.9%）  | 0例（－）     |
| 脳波に対する効果     | 47例（17.5%） | 206例（76.6%） | 16例（5.9%） |

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

副作用発現頻度は 4.6%（19/413 例）であった。主な副作用は、食欲不振、悪心・嘔吐及び肥満 各 1.0%、傾眠及び失調・ふらつき 各 0.5%であった。

### ●クロスオーバー比較試験＜デパケン R錠＞

国内 30 施設の共同研究において、てんかん患者 101 例に、デパケン錠 1 日 2 回投与とデパケン R錠 1 日 1 回投与（いずれも 400～1,200mg/日）のクロスオーバー法により、12 週ずつ計 24 週間反復経口投与した。両製剤の同等性を評価した結果、全般改善度、有用度とも同等以上と判定されたものが 98.9%（94/95 例）であった<sup>11)</sup>。

副作用発現頻度は 6.0%（6/100 例）であった。主な副作用は、傾眠 3.0%（3/100 例）、体重増加 2.0%（2/100 例）であった。

## ＜躁病および躁うつ病の躁状態の治療＞

### ●海外二重盲検比較試験＜デパケン錠、細粒、シロップ、R錠＞

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<sup>4)</sup>。

### ●海外二重盲検比較試験＜デパケン錠、細粒、シロップ、R錠＞

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<sup>5)</sup>。

## ＜参考＞<sup>12)</sup>

国内における臨床成績は以下のとおりであった。

| 病相       | 有効率           |
|----------|---------------|
| 躁または軽躁病相 | 71.7%（43/60例） |
| うつ病相     | 33.9%（20/59例） |
| 混合病相     | 59.1%（13/22例） |

通院あるいは入院中の双極性障害患者 225 例のうち、調査時点でバルプロ酸ナトリウムを処方されていた 61 例を対象にレトロスペクティブな調査を実施した。

バルプロ酸ナトリウムの投与量は 400～2,000mg/日、投与期間は 32 例が 2 年以上、49 例が 6 ヶ月以上であった。

注) 本邦で承認されている用法及び用量（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（R 錠：1～2 回）に分けて経口投与する。ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。

### ●片頭痛発作の発症抑制〈参考：海外データ〉<sup>13)</sup>

承認時まで国内において臨床試験を実施しておらず、公知の文献等を科学的根拠として申請を行った。

参考として、米国承認申請時に実施された臨床試験の一部を記載する。

#### ①試験デザイン

二重盲検並行群間比較試験

#### ②対象

平均月 2 回以上の発作がある 16 歳以上の片頭痛患者 176 例

#### ③試験方法

プラセボ又はバルプロ酸（VPA）500mg/日、1,000mg/日、1,500mg/日を 12 週間投与

（漸増期を 4 週間、維持期を 8 週間とし、250mg/日から投与を開始し、500mg/日群は 250mg/8 日、1,000mg/日群及び 1,500mg/日群は 250mg/4 日で漸増する）

#### ④結果（有効性）

頭痛に関するデータが得られなかった 5 例を除く 171 例で評価

・ 12 週間の治療期における 4 週間あたりの平均発作発現回数

（4 週間のベースライン期における発作発現回数からの減少回数）

プラセボ群（n=42） 0.5 回 VPA 500mg 群（n=45） 1.7 回

VPA 1,000mg 群（n=40） 2.0 回 VPA 1,500mg 群（n=44） 1.7 回

プラセボ群と比較し、各 VPA 群では平均発作発現回数が有意（ $p < 0.05$ ）に減少した。

・ 発作発現率が投与前と比較して 50%以下に達した患者の割合

プラセボ群 21%

VPA 群 44%（ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$  vs プラセボ Cochran-Mantel-Haenszel 検定）

#### ⑤結果（安全性）

|        | 例数 (%)      |              |                |                |
|--------|-------------|--------------|----------------|----------------|
|        | プラセボ (n=44) | 500mg (n=45) | 1,000mg (n=43) | 1,500mg (n=44) |
| 有害事象発現 | 35 (80%)    | 34 (76%)     | 32 (74%)       | 38 (86%)       |
| 無力症    | 9 (20%)     | 9 (20%)      | 9 (21%)        | 23 (52%)       |
| 背部痛    | 9 (20%)     | 7 (16%)      | 5 (12%)        | 14 (32%)       |
| 感染     | 18 (41%)    | 18 (40%)     | 16 (37%)       | 20 (45%)       |
| 疼痛     | 7 (16%)     | 9 (20%)      | 7 (16%)        | 11 (25%)       |
| 下痢     | 5 (11%)     | 7 (16%)      | 5 (12%)        | 18 (41%)       |
| 消化不良   | 9 (20%)     | 7 (16%)      | 19 (44%)       | 16 (36%)       |
| 悪心     | 7 (16%)     | 27* (60%)    | 9 (21%)        | 34** (77%)     |
| 嘔吐     | 2 (5%)      | 4 (9%)       | 5 (12%)        | 11 (25%)       |
| 浮動性めまい | 5 (11%)     | 7 (16%)      | 7 (16%)        | 20* (45%)      |
| 傾眠     | 5 (11%)     | 7 (16%)      | 7 (16%)        | 18 (41%)       |
| 振戦     | 0           | 0            | 7 (16%)        | 16* (36%)      |

\* :  $p < 0.05$  (vs プラセボ) \*\* :  $p < 0.01$  (vs プラセボ)

有害事象はいずれも軽度または中等度

注) 本邦で承認されている用法及び用量 (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 (R 錠: 1~2 回) に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 1,000mg を超えないこと。

## 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

#### ●使用成績調査<デパケン R 錠>

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

デパケン R 錠の新鮮例発作型別改善度

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

## 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

該当資料なし

## (7) その他

該当しない

## 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。

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>14)・20)</sup>

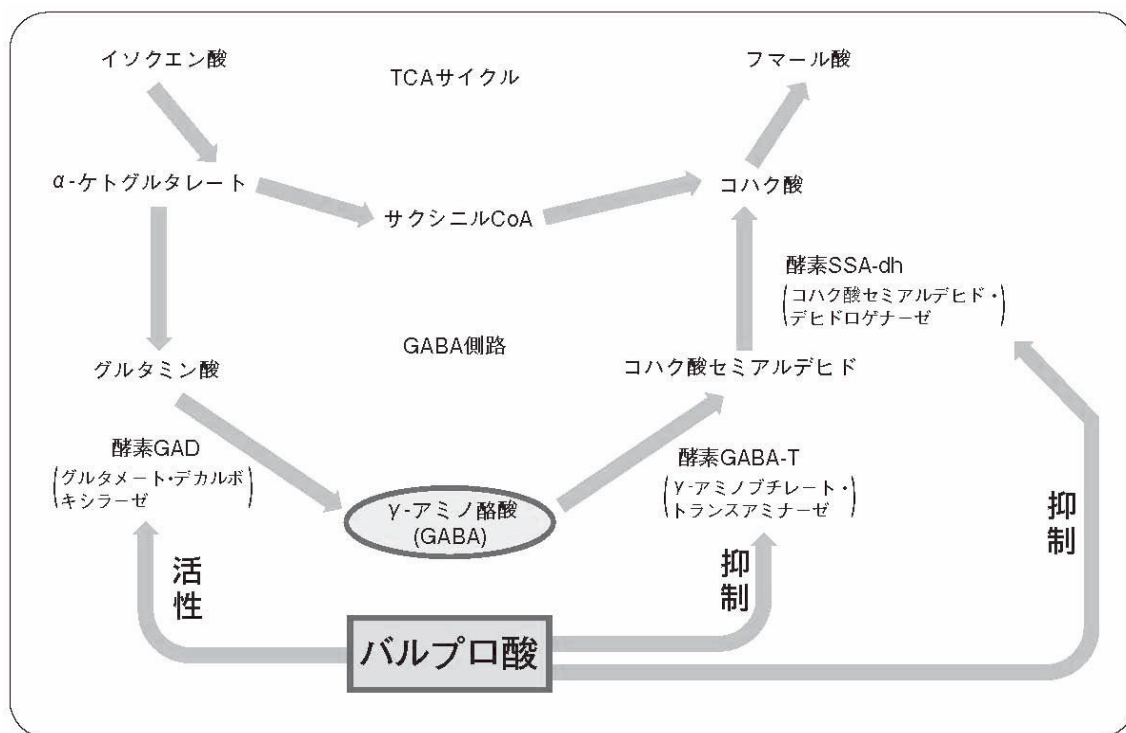
##### 作用部位

網様体下行系及び辺縁系（海馬及び扁桃核）を中心とする皮質下と推定される。

##### 作用機序

バルプロ酸ナトリウムは、脳内の GABA（ $\gamma$ -アミノ酪酸）濃度、ドパミン濃度を上昇させるとともにセロトニン系の代謝をも促進させる。本剤の GABA 濃度の上昇は、GABA-T 及び SSA-dh の抑制並びに GAD の活性化によるものと推定されている（下図）。バルプロ酸ナトリウムの作用機序はいまだ確立されていないが、神経伝達物質への作用を介した脳内の抑制系の賦活作用によるとの説が有力であり、また、バルプロ酸ナトリウムの作用は代謝産物によるものではなく、主としてバルプロ酸自体の作用によるものと考えられている。

抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についても GABA 神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績 14),21)-29)

### 1) 各種誘発痙攣に対する効果

種々の実験成績の要約は次のとおりである。

| 誘発痙攣の種類   | 結果                                                                                                                           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 最大電撃痙攣    | ED <sub>50</sub> mg/kg (経口)<br>マウス315、ラット345、ウサギ325                                                                          |
| ストリキニーネ痙攣 | ED <sub>50</sub> mg/kg (経口)<br>マウス520                                                                                        |
| ピクロトキシン痙攣 | ED <sub>50</sub> mg/kg (経口)<br>マウス460                                                                                        |
| 聴原発作      | ED <sub>50</sub> mg/kg (腹腔内)<br>ラット75～100 (推定値)                                                                              |
| 無酸素痙攣     | マウス<br>350mg/kgの皮下注及び500mg/kg以上の経口投与で抑制                                                                                      |
| ペントラゾール痙攣 | ED <sub>50</sub> mg/kg (経口)<br>マウス220、ウサギ290                                                                                 |
| ベメグライド痙攣  | マウスのベメグライド皮下注による50%痙攣発現量 (CD <sub>50</sub> ) は<br>24.8mg/kgであるが、バルプロ酸ナトリウム440mg/kg経口投与後のベメ<br>グライドのCD <sub>50</sub> は65mg/kg |

### 2) 全般てんかんモデルに対する効果

ヒヒの光誘発痙攣、マウスの聴原発作を抑制する。

### 3) 部分てんかんモデルに対する効果

ネコのコバルト焦点発作、ネコの Kindling 痙攣を抑制する。

### 4) 慢性植込み電極ウサギの脳波に及ぼす影響

#### ①海馬後放電に対する影響

50mg/kg 以上の静注で海馬後放電の著明な短縮が認められ、100mg/kg 以上では後放電の消失ないし著明な短縮が見られた。

#### ②扁桃核の発作性放電に及ぼす影響

50～100mg/kg 静注で発作波の著明短縮ないしは消失を来たした。

#### ③中脳網様体刺激による筋肉微細振動に及ぼす影響

20mg/kg 静注で刺激効果抑制例に用いると、その抑制効果の消失が認められ、50mg/kg 静注で刺激効果増強例の刺激効果の消失が見られ、100mg/kg 静注後には、刺激効果の増強例及び抑制例に対して更に強い抑制効果を示した。

### 5) 躁病の動物モデルに対する効果

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)

## (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

##### ●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  $40\sim120\mu\text{g/mL}$  と報告されているが、各種の報告があり、その下限は  $50\mu\text{g/mL}$  を示唆する報告や上限は  $150\mu\text{g/mL}$  とする報告もある。

##### 〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

- 2) 有効血中濃度は  $40\sim120\mu\text{g/mL}$  と報告されているが、各種の報告があり、その下限は  $50\mu\text{g/mL}$  を示唆する報告や上限は  $150\mu\text{g/mL}$  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。

##### 〈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。

#### ＜参考＞片頭痛患者での血清中濃度と関連（海外データ）<sup>30)</sup>

国際頭痛学会の片頭痛診断基準で片頭痛と診断された 45 例にバルプロ酸ナトリウム  $300\sim1,200\text{mg/日}$  を非盲検で投与し、投与 6 ヶ月間の片頭痛発作回数と頭痛日数の血清中濃度別前向き層別解析（血清中濃度  $50\mu\text{g/mL}$  未満 vs.  $50\mu\text{g/mL}$  以上）を行った。その結果、両群とも平均発作回数を有意に減少させ、血清中バルプロ酸濃度  $50\mu\text{g/mL}$  未満群でも有効性が確認された。

|              | ベースライン<br>(n=45) | 血清中バルプロ酸濃度                 |                                |
|--------------|------------------|----------------------------|--------------------------------|
|              |                  | $<50\mu\text{g/mL}$ (n=24) | $\geq 50\mu\text{g/mL}$ (n=21) |
| 平均発作回数 (回/月) | $3.5\pm 0.9$     | $2.0\pm 0.9^{*\dagger}$    | $2.8\pm 1.0^*$                 |
| 頭痛日数 (日/月)   | $6.4\pm 3.5$     | $4.6\pm 2.9^{*\dagger}$    | $6.1\pm 2.4$                   |

\* :  $p<0.005$  (vs. ベースライン)、† :  $p<0.05$  (vs. 血清中濃度  $\geq 50\mu\text{g/mL}$  群)

安全性：バルプロ酸ナトリウム投与中にみられた副作用は、脱毛、体重増加、肝酵素上昇等であったが、いずれも軽度であった。副作用がみられた症例の多くにおける血清中濃度は  $35\sim 50\mu\text{g/mL}$  で、層別での差はみられなかった。6 ヶ月の試験期間中及びその後の経過観察期（6 ヶ月）において、重篤な副作用はみられなかった。

注）本邦で承認されている用法及び用量（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  $400\sim 800\text{mg}$  を 1 日 2～3 回（R 錠：1～2 回）に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として  $1,000\text{mg}$  を超えないこと。

#### ●最高血中濃度到達時間<sup>31)</sup>

##### ■デパケン錠

健康成人男子にデパケン錠  $600\text{mg}$  (n=8) を単回投与した場合の  $t_{\text{max}}$  は  $0.92\pm 0.57$  時間（空腹時投与）、 $3.46\pm 0.66$  時間（食後投与）であった。

##### ■デパケン R 錠

健康成人男子にデパケン R 錠  $600\text{mg}$  (n=8) を単回投与した場合の  $t_{\text{max}}$  は  $10.26\pm 1.51$  時間（空腹時投与）、 $8.95\pm 1.08$  時間（食後投与）であった。

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

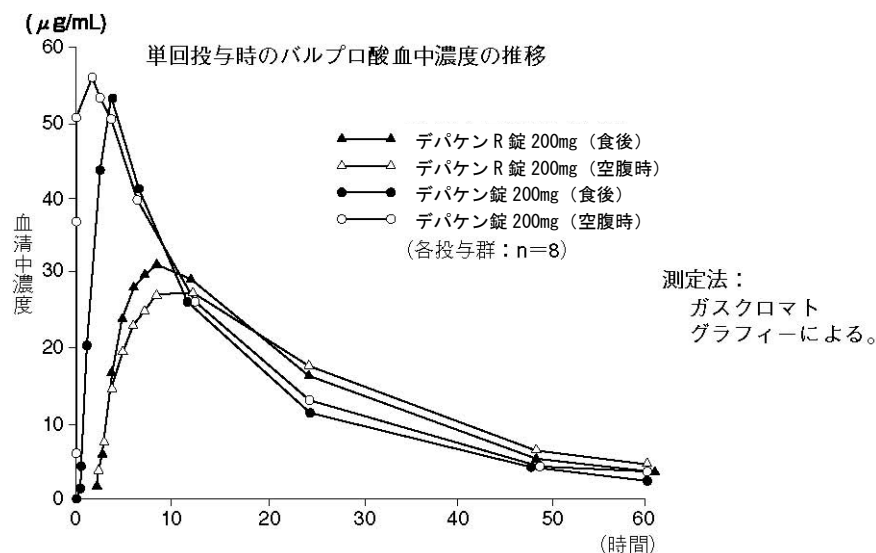
### 1) 単回投与<sup>31)</sup>＜デパケン錠、デパケン R 錠＞

健常成人 8 例にデパケン R 錠（徐放錠：200mg）、及びデパケン錠（普通錠：200mg）をそれぞれ 1 回 3 錠（600mg）単回経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。

普通錠と比較してデパケン R 錠では制御された溶出に由来する血中濃度の安定した持続性（服薬後 6、12 及び 24 時間のそれぞれの濃度は食後投与群：28.0、28.8 及び 16.3  $\mu\text{g/mL}$ 、空腹時投与群：22.9、27.4 及び 16.8  $\mu\text{g/mL}$ ）が認められ、また、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた。（「VII. 1.

（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物速度論的パラメータは表のとおりである。



薬物速度論的パラメータ（mean±S.D., n=8）

| パラメータ                                                | デパケンR錠（徐放錠：200mg） |               | デパケン錠（普通錠：200mg） |               |
|------------------------------------------------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
|                                                      | 空腹時投与             | 食後投与          | 空腹時投与            | 食後投与          |
| Ka (1/h)                                             | 0.241±0.059       | 0.333±0.109   | 16.613±18.212    | 0.885±0.225   |
| Kel (1/h)                                            | 0.0566±0.0142     | 0.0647±0.0289 | 0.0755±0.0155    | 0.0918±0.0221 |
| Vd (L)                                               | 14.00±2.03        | 12.84±1.35    | 9.67±1.17        | 9.09±0.42     |
| Lag time (h)                                         | 2.08±0.32         | 2.45±0.35     | 0.20±0.07        | 0.51±0.25     |
| t <sub>max</sub> (h)                                 | 10.26±1.51        | 8.95±1.08     | 0.92±0.57        | 3.46±0.66     |
| C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )                | 27.9±5.3          | 31.4±5.3      | 59.4±6.7         | 50.6±4.2      |
| AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | 863±271           | 843±262       | 964±236          | 868±195       |
| t <sub>1/2</sub> (h)                                 | 12.92±3.34        | 12.18±4.03    | 9.54±2.07        | 7.92±1.78     |
| CL <sup>注)</sup> (L/h)                               | 0.79              | 0.83          | 0.73             | 0.83          |

Ka：吸収速度定数 Kel：消失速度定数 Vd：分布容積

Lag time：吸収待ち時間（投与後血中に薬物が検出されるまでの時間）

t<sub>max</sub>：最高血中濃度到達時間 C<sub>max</sub>：最高血中濃度 AUC：血中濃度曲線下面積 t<sub>1/2</sub>：半減期

注) Vd、Kel より算出

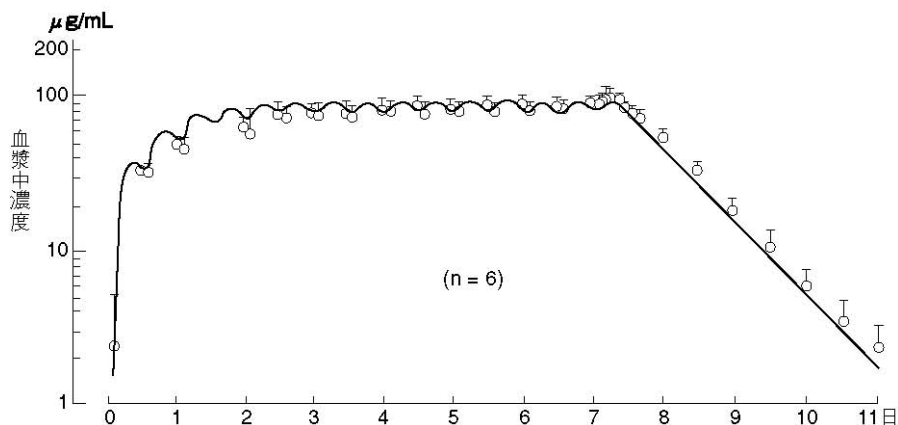
## 2) 反復投与 <sup>32)</sup>＜デパケン R 錠＞

健常成人各 6 例にデパケン R 錠 200mg、1 回 600mg (3 錠) 1 日 2 回、15 回の反復投与及び 1,200mg (6 錠) 1 日 1 回、計 8 回の反復投与を行い、バルプロ酸の血漿中動態を検討した (測定法: ガスクロマトグラフィー)。それぞれの血漿中濃度の推移 (実測値とシュミレーション) は図のとおりである。

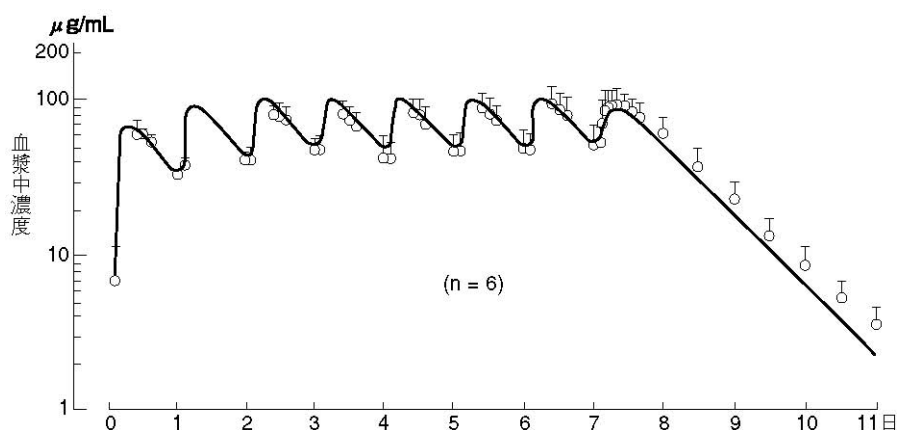
1 回 600mg 1 日 2 回の反復投与では 6~7 日間で、1,200mg 1 日 1 回の反復投与では 7 日間で定常状態に達した。

また、それぞれの反復投与における最終投与後の薬物速度論的パラメータは表のとおりである。

デパケン R 錠 1 回 600mg 1 日 2 回、15 回反復投与時の血中濃度推移



デパケン R 錠 1,200mg 1 日 1 回、8 回反復投与時の血中濃度推移



反復投与における最終投与後の薬物速度論的パラメータ (mean±S.D., 各群 n=6)

| パラメータ                            | 1回600mg 1日2回投与   | 1,200mg 1日1回投与   |
|----------------------------------|------------------|------------------|
| $t_{\max}$ (h)                   | $4.83 \pm 0.75$  | $7.83 \pm 2.04$  |
| $C_{\max}$ ( $\mu$ g/mL)         | $103.8 \pm 10.9$ | $103.9 \pm 25.9$ |
| $C_{\min}$ ( $\mu$ g/mL)         | $85.4 \pm 7.6$   | $61.8 \pm 15.7$  |
| $t_{1/2}$ (h)                    | $18.0 \pm 2.9$   | $20.1 \pm 6.0$   |
| $AUC_{0-12}$ ( $\mu$ g·h/mL)     | $1134 \pm 119$   | $1954 \pm 466$   |
| $AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g·h/mL) | $3235 \pm 442$   | $3515 \pm 802$   |

### 3) デパケン錠とデパケン細粒の比較<デパケン細粒>

健康成人 14 例にデパケン細粒又はデパケン錠（それぞれバルプロ酸ナトリウムとして 400mg）を経口投与したとき、AUC 及び  $C_{max}$  とともに有意差は認められなかった。

### 4) デパケン錠とデパケン R 錠の比較<デパケン R 錠>

健康成人にデパケン錠又はデパケン R 錠（各 600mg）を経口投与したとき、AUC に有意差は認められなかったが、徐放効果を示す吸収速度定数、 $t_{max}$  及び  $C_{max}$  では両製剤間に有意差が認められた。

### 5) 日内変動<sup>33)</sup><デパケン錠、デパケン R 錠>

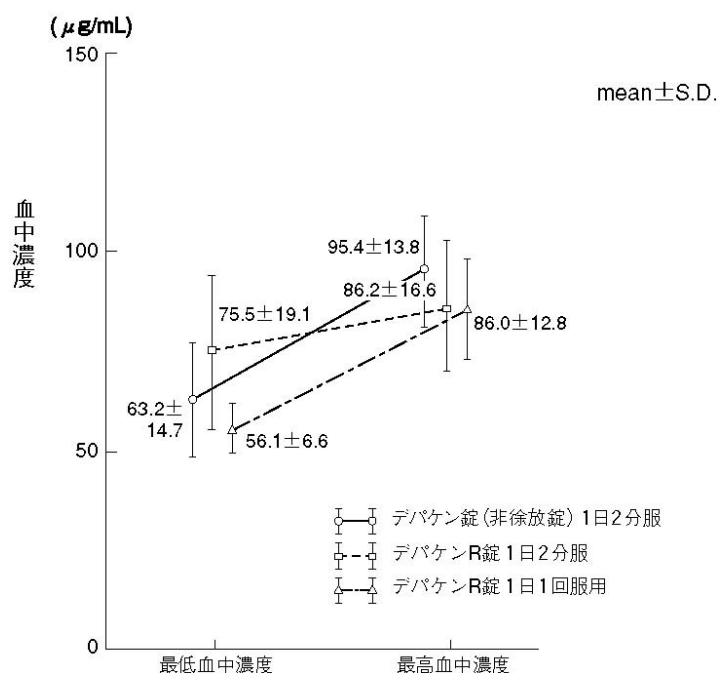
既存のデパケン錠（普通錠）で治療中のでんかん患者 11 例を対象として、デパケン R 錠（徐放錠）1 日朝夕 2 回の分服若しくは 1 日朝 1 回服用した場合の薬物血中濃度の日内変動をデパケン錠 1 日朝夕 2 回の分服時と比較検討した。

結果は図のとおりである。デパケン R 錠 1 日 2 回分服時の日内変動は最も小さく、デパケン R 錠 1 日 1 回服用時と既存のデパケン錠 1 日 2 回分服時の日内変動はほぼ同程度であった。

最高血中濃度/最低血中濃度比はデパケン R 錠 1 日 2 回分服時  $1.17 \pm 0.16$ 、デパケン R 錠 1 日 1 回服用時  $1.53 \pm 0.13$ 、デパケン錠 1 日 2 回分服時  $1.55 \pm 0.19$  であった。

日内変動の比較

〔デパケン R 錠 1 日 2 分服若しくは 1 日 1 回服用時と〕  
〔デパケン錠 1 日 2 分服時の比較〕



注)・対象症例は、治療開始時の体重で計算して 1 日量 20~30mg/kg を基準に 11 ヶ月~3 年 8 ヶ月にわたり既存のデパケン錠を 1 日朝夕 2 回分服していた 11~18 才のでんかん患者である。

- ・試験は 1 日の用量を変更せずに実施した。
- ・試験期には第 1 段階（16 週）、第 2 段階（16 週）でデパケン錠若しくはデパケン R 錠のいずれかを分服させ、第 3 段階（24 週）でデパケン R 錠を 1 日 1 回服用させた。
- ・薬物血中濃度の測定は TDX 蛍光偏光免疫法で行った。

### (3) 中毒域

該当資料なし

(200  $\mu$ g/mL 以上と推定されるが個人差もある。いらいら、不穏、興奮等の精神症状や振戦が発現する。意識障害や嗜眠状態に陥ることもある。)

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

＜デパケン錠、細粒、シロップ＞

健康成人 8 例にデパケン錠 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<sup>31)</sup>。「Ⅶ. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照)

＜デパケン R 錠＞

健康成人 8 例にデパケン R 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、空腹時投与と食後投与では薬物動態パラメータに有意差はなく、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた<sup>31)</sup>。「Ⅶ. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照)

##### 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

(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

##### (2) 吸収速度定数

(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

##### (3) 消失速度定数

(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

##### (4) クリアランス

###### ●薬物動態パラメータ (参考：海外文献報告値)

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<sup>34)</sup>。

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<sup>35)</sup>。

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<sup>34),36)</sup>。

###### ●全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける<sup>34),36)</sup>。バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる<sup>37)</sup>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<sup>36),38)</sup>。

[日本人でのデータ]<sup>31)</sup>

デパケン錠：(空腹時) 0.73L/hr (食後) 0.83L/hr

デパケン R 錠：(空腹時) 0.79L/hr (食後) 0.83L/hr

※：クリアランスは  $V_d$ 、 $K_{el}$  より算出した

##### (5) 分布容積

###### ●薬物動態パラメータ (参考：海外文献報告値)

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<sup>39)</sup>

##### (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

#### 吸収部位

胃から下部の消化管で吸収される。

#### 吸収率

90～100%

#### ●薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

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<sup>39)</sup>。

### 5. 分布

#### （1）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<sup>40)</sup>。

#### （2）血液-胎盤関門通過性

妊娠中のでんかん患者 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<sup>41)</sup>。

（「Ⅷ. 6.（5）妊婦」の項参照）

#### （3）乳汁への移行性

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<sup>42)</sup>。

（「Ⅷ. 6.（6）授乳婦」の項参照）

#### （4）髄液への移行性

てんかん患者 3 例にデパケン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<sup>43)</sup>。

#### （5）その他の組織への移行性

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

ラットに<sup>14</sup>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<sup>44)</sup>。

#### （6）血漿蛋白結合率

##### ●薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

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 100  $\mu$ g/mL 以上では結合が飽和するとの報告がある<sup>39),45)</sup>。

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<sup>36),38)</sup>。

蛋白結合率（*in vitro*）

| 添加濃度<br>（ $\mu$ g/mL） | 20                  | 50                  | 100                 | 150                 | 200                 |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 結合率（%）                | 91.39<br>$\pm 0.72$ | 91.36<br>$\pm 0.20$ | 88.63<br>$\pm 0.72$ | 85.52<br>$\pm 0.74$ | 80.03<br>$\pm 0.37$ |

平衡透析法による

mean  $\pm$  S.D.

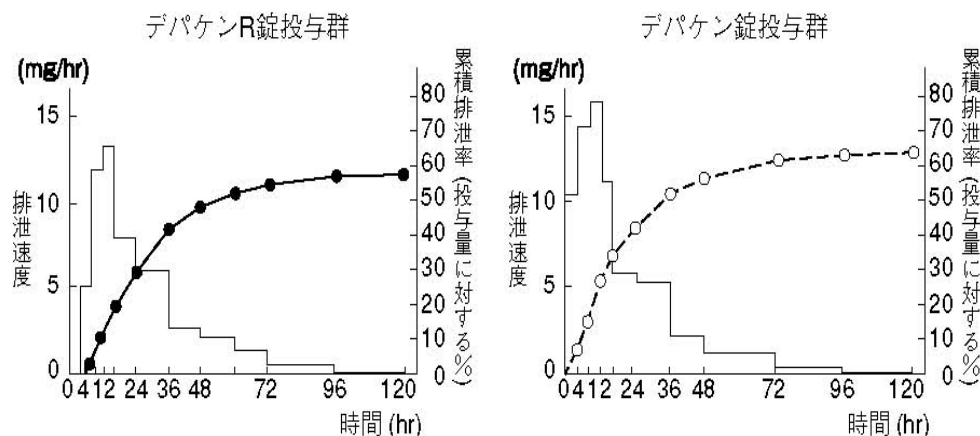


## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路<sup>51)</sup>

健常成人 6 例を対象にデパケン R 錠（徐放錠：200mg）3 錠又はデパケン錠（普通錠：200mg）3 錠（バルプロ酸として 600mg）単回投与し、投与後 120 時間までの VPA 及び代謝物の尿中排泄量を検討した。VPA 及び代謝物についての排泄速度及び累積排泄率は図に示すとおりで、投与後 5 日以内に両投与群とも約 60%（バルプロ酸当量）が排泄された。

#### デパケン R 錠（600mg）又はデパケン錠（600mg）単回投与後の尿中排泄量の推移（n=6）



また、各代謝物の尿中排泄量の割合は表に示すとおりであり、両剤投与群とも主に 3-keto 体として排泄され、以下 VPA のグルクロン酸抱合体、3-OH 体、2-propyl-glutaricacid、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。

投与後 120 時間までの各代謝物の尿中排泄量の割合

| 代謝物           | デパケンR錠投与群 (%) | デパケン錠投与群 (%) |
|---------------|---------------|--------------|
| VPA-グルクロン酸抱合体 | 11.9          | 18.9         |
| 3-keto体       | 67.6          | 60.5         |
| 3-OH体         | 10.0          | 8.5          |
| 4-OH体         | 2.8           | 3.1          |
| 5-OH体         | 1.5           | 1.7          |
| PGA           | 3.7           | 4.8          |
| 4-keto体       | 1.0           | 1.2          |
| cis-2-en体     | 0.8           | 0.7          |
| trans-2-en体   | 0.5           | 0.4          |

(VPA 当量に換算して算出)

### (2) 排泄率：

#### ●薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

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<sup>52)</sup>。

### (3) 排泄速度：

(「Ⅶ. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照)

## 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

腹膜透析<sup>53)</sup>：該当資料なし

(慢性腎不全の幼児に対して CAPD [持続的腹膜透析法] を試みた結果、VPA 血清総濃度は低値を示したが、遊離型濃度は減少しなかったとの報告がある)

血液透析：該当資料なし

(ある程度除却されるが割合は不詳)

直接血液灌流：該当資料なし

(「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。（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

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。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

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事が考えられる為、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<追記：2019年4月改訂時>

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）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。（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

（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

<デパケン錠、細粒、シロップ>

### 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 ヶ月以内に多い）があらわれることがあるので、投与初期 6 ヶ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[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実施することが望ましい。（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.2** （「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6.（1）合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- <追記：2024 年 8 月改訂時（自主改訂）>
- フェニトイン、ホスフェニトイン及びフェノバルビタールの添付文書との整合性を図るために、「相互作用」の「併用注意」の項に追記した。
- 「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において、本剤を使用する全ての方を対象とした高アンモニア血症の発現に関する注意喚起を行っていることから、これらの項を相互参照として記載整備した。（「Ⅷ. 7.（2）併用注意とその理由」の項参照）
- 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。（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 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。（「Ⅷ. 6.（1）合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 6.（8）高齢者」の項参照）
- 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。

## <デパケン R 錠>

### 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 ヶ月以内に多い）があらわれることがあるので、投与初期 6 ヶ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[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に注意すること。

**8.5** 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので、血中濃度を測定することが望ましい。

#### <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>

**8.6** 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。[9.1.6、9.8.2 参照]

#### <片頭痛発作の発症抑制>

**8.7** 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）

8.1～8.4<デパケン錠、細粒、シロップ>の解説 8.1～8.4 を参照。

8.5 デパケン R 錠が徐放化製剤であることによる留意事項である。

8.6、8.7<デパケン錠、細粒、シロップ>の解説 8.5、8.6 を参照。

## 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

#### <デパケン錠、細粒、シロップ>

### 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。（「Ⅷ. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照）

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事が考えられるため、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。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.4 （「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

<デパケン R 錠>

## **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

### **9.1.4 重篤な下痢のある患者**

本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要があるため、血中濃度が十分に上昇しない可能性がある。

### **9.1.5 腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者**

錠剤の通過が妨げられ、腸閉塞や潰瘍形成をきたすことがある。

### **<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>**

### **9.1.6 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。[8.6 参照]

（解説）

9.1.1～9.1.3<デパケン錠、細粒、シロップ>の解説 9.1.1～9.1.3 を参照。

9.1.4 デパケン R 錠が徐放化製剤であることによる留意事項である。

<追記：2023 年 7 月改訂時（自主改訂）>

9.1.5 腸管狭窄の素因や便秘を有する患者において、バルプロ酸ナトリウム徐放錠投与後、腸管の狭窄部位などで有効成分放出後の基剤（抜け殻）が滞留する結果、腸閉塞が生じ、腸管内に多数の本剤残渣が認められた症例が報告されていることから、新たに「腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者」の項を追記し、注意喚起を行うこととした。

9.1.6<デパケン錠、細粒、シロップ>の解説 9.1.4 を参照。

## **（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)

<追記：2023年7月改訂時（自主改訂）>

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。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

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。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### （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。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

<追記：2019年4月改訂時（自主改訂）>

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<sup>54)</sup>。

**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）]<sup>55)</sup>。

**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<sup>56)</sup>。[9.4 参照]

（解説）

9.5.1（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

9.5.2、9.5.4

欧州先天奇形サーベイランス（European Surveillance of Congenital Anomalies：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<sup>57)</sup>。（「Ⅷ. 6.（4）生殖能を有する者」の項参照）

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<sup>54)</sup>及び自閉症<sup>55)</sup>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」について追記することとした。（自主改訂）

## （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。[錠、細粒、シロップ：8.5 参照] [R 錠：8.6 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。

(解説)

9.8.2 (「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

## 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<br>パニペネム・ベタミプロン<br>(カルベニン)<br>メロペネム水和物<br>(メロペン)<br>イミペネム水和物・シラスタチン<br>(チェナム)<br>レレバクタム水和物・イミペネム<br>水和物・シラスタチン<br>(レカルブリオ)<br>ビアペネム<br>(オメガシン)<br>ドリペネム水和物<br>(フィニバックス)<br>テビペネム ピボキシル<br>(オラペネム)<br>[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)

(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

<追記：2021年12月改訂時>

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。（自主改訂）

## （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<br>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 <sup>37)</sup> 。     |
| フェニトイン<br>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 <sup>37)</sup> 。 |
| フェニトイン<br>ホスフェニトイン<br>フェノバルビタール<br>[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<br>アミトリプチリン<br>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<br>リトナビル<br>ニルマトレルビル・リトナビル<br>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<br>ジアゼパム等<br>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<br>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<br>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。

（自主改訂：2020年2月）

<追記：2023年7月改訂時（自主改訂）>

#### 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。

<追記：2024年8月改訂時（自主改訂）>

#### フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール：

フェニトイン、ホスフェニトイン及びフェノバルビタールの添付文書との整合性を図るために、「相互作用」の「併用注意」の項に追記した。

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において、本剤を使用する全ての方を対象とした高アンモニア血症の発現に関する注意喚起を行っていることから、これらの項を相互参照として記載整備した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 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）

11.1.1（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6.（3）肝機能障害患者」の項参照）

11.1.2（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6.（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

<追記：2024 年 8 月改訂時（自主改訂）>

フェニトイン、ホスフェニトイン及びフェノバルビタールの添付文書との整合性を図るために、「相互作用」の「併用注意」の項に追記した。

「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において、本剤を使用する全ての方を対象とした高アンモニア血症の発現に関する注意喚起を行っていることから、これらの項を相互参照として記載整備した。（「Ⅷ. 7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

11.1.3（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.5（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

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」の項に追記することとした。

（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

<デパケン錠、細粒、シロップ>

| 11.2 その他の副作用 |                     |                         |                       |                                                     |
|--------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
|              | 5%以上 <sup>注1)</sup> | 0.1～5%未満 <sup>注1)</sup> | 0.1%未満 <sup>注1)</sup> | 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 <sup>注2)</sup> 、精子運動性低下 <sup>注2)</sup> |
| 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)

11.2<追記：2023 年 7 月改訂時（自主改訂）>

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、「副作用」の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。

<デパケン R 錠>

| 11.2 その他の副作用 |                         |                       |                                                                    |
|--------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|
|              | 0.1～5%未満 <sup>注1)</sup> | 0.1%未満 <sup>注1)</sup> | 頻度不明                                                               |
| 血液           | 貧血、白血球減少、好酸球増多          | 低フィブリノーゲン血症           | 血小板凝集能低下                                                           |
| 精神神経系        | 傾眠、失調、めまい、頭痛            | 不眠、不穏、感覚変化、振戦         | 視覚異常、抑うつ                                                           |
| 消化器          | 悪心・嘔吐、食欲不振              | 胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進      | 口内炎、便秘                                                             |
| 肝臓           | AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇   |                       |                                                                    |
| 皮膚           |                         | 脱毛                    |                                                                    |
| 過敏症          | 発疹                      |                       |                                                                    |
| 泌尿器          |                         | 血尿、夜尿・頻尿              | 尿失禁                                                                |
| 生殖器          |                         |                       | 月経異常（月経不順、無月経）、多嚢胞性卵巣、精子数減少 <sup>注2)</sup> 、精子運動性低下 <sup>注2)</sup> |
| その他          | 倦怠感、高アンモニア血症、体重増加       | 鼻血、口渇、浮腫              | 歯肉肥厚、発熱、カルニチン減少                                                    |

注 1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

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)

<デパケン錠、細粒、シロップ>の解説 11.2 を参照。

●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■デパケン錠 100mg、デパケン錠 200mg、デパケンシロップ5%として

調査対象症例 10,563 例中 1,529 例（14.5%）に 2,141 件の副作用が発現した。

単独使用症例では 13.7%（275/2,011）、他剤併用症例では 21.8%（1,866/8,552）の発現件数率であった。

それらの内訳は以下のとおりである。

概略

| 時期                              | 承認時迄の調査               | 承認時以降の調査<br>(1977 年 12 月 31 日迄) | 計                            |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------------|
| ① 調査施設数                         | 19                    | 354                             | 373                          |
| ② 調査症例数<br>(単独使用例)<br>(他剤併用例)   | 748<br>(140)<br>(608) | 9,815<br>(1,871)<br>(7,944)     | 10,563<br>(2,011)<br>(8,552) |
| ③ 副作用発現症例数                      | 191                   | 1,338                           | 1,529                        |
| ④ 副作用発現件数<br>(単独使用例)<br>(他剤併用例) | 264<br>—<br>—         | 1,877<br>—<br>—                 | 2,141<br>(275)<br>(1,866)    |
| ⑤ 副作用発現症例率<br>(③÷②×100)         | 25.5%                 | 13.6%                           | 14.5%                        |

# 1) 単独使用症例

| 副作用の種類       | 副作用発現件数 (%) |                                 |           |
|--------------|-------------|---------------------------------|-----------|
|              | 承認時迄の調査     | 承認時以降の調査<br>(1977 年 12 月 31 日迄) | 計         |
| <b>血液</b>    |             |                                 |           |
| 顆粒球減少症       | 0           | 1 (0.05)                        | 1 (0.05)  |
| <b>精神神経系</b> |             |                                 |           |
| 傾眠           | 8 (5.7)     | 39 (2.08)                       | 47 (2.34) |
| 失調・ふらつき      | 3 (2.1)     | 22 (1.18)                       | 25 (1.24) |
| もうろう感        | 2 (1.4)     | 2 (0.11)                        | 4 (0.20)  |
| 不穏           | 0           | 4 (0.21)                        | 4 (0.20)  |
| 頭痛           | 1 (0.7)     | 6 (0.32)                        | 7 (0.35)  |
| 頭重感          | 0           | 2 (0.11)                        | 2 (0.10)  |
| 不眠           | 0           | 7 (0.37)                        | 7 (0.35)  |
| 大発作悪化        | 0           | 3 (0.16)                        | 3 (0.15)  |
| 行動異常         | 0           | 3 (0.16)                        | 3 (0.15)  |
| 感覚変化         | 2 (1.4)     | 1 (0.05)                        | 3 (0.15)  |
| 精神障害         | 0           | 1 (0.05)                        | 1 (0.05)  |
| 多夢           | 1 (0.7)     | 1 (0.05)                        | 2 (0.10)  |
| <b>消化器系</b>  |             |                                 |           |
| 悪心・嘔吐        | 6 (4.3)     | 55 (2.94)                       | 61 (3.03) |
| 食欲不振         | 6 (4.3)     | 25 (1.34)                       | 31 (1.54) |
| 胃腸障害         | 2 (1.4)     | 15 (0.80)                       | 17 (0.85) |
| 便秘           | 1 (0.7)     | 6 (0.32)                        | 7 (0.35)  |
| 下痢           | 0           | 1 (0.05)                        | 1 (0.05)  |
| 口内炎          | 0           | 4 (0.21)                        | 4 (0.20)  |
| <b>その他</b>   |             |                                 |           |
| 全身倦怠感        | 0           | 11 (0.59)                       | 11 (0.55) |
| 発疹           | 1 (0.7)     | 5 (0.27)                        | 6 (0.30)  |
| 脱力感          | 0           | 3 (0.16)                        | 3 (0.15)  |
| 夜尿           | 1 (0.7)     | 6 (0.32)                        | 7 (0.35)  |
| 元気消失         | 0           | 3 (0.16)                        | 3 (0.15)  |
| 視覚障害         | 0           | 1 (0.05)                        | 1 (0.05)  |
| 鼻血           | 1 (0.7)     | 3 (0.16)                        | 4 (0.20)  |
| 脱毛           | 0           | 3 (0.16)                        | 3 (0.15)  |
| 頻尿・多尿        | 0           | 2 (0.11)                        | 2 (0.10)  |
| 浮腫           | 0           | 2 (0.11)                        | 2 (0.10)  |
| しゃっくり        | 0           | 1 (0.05)                        | 1 (0.05)  |
| 体臭変化         | 1 (0.7)     | 0                               | 1 (0.05)  |
| 月経異常         | 0           | 1 (0.05)                        | 1 (0.05)  |

## 2) 多剤併用症例

| 副作用の種類       | 副作用発現件数 (%) |                                 |            |
|--------------|-------------|---------------------------------|------------|
|              | 承認時迄の調査     | 承認時以降の調査<br>(1977 年 12 月 31 日迄) | 計          |
| <b>血液</b>    |             |                                 |            |
| 白血球減少症       | 0           | 1 (0.01)                        | 1 (0.01)   |
| <b>精神神経系</b> |             |                                 |            |
| 傾眠           | 59 (9.7)    | 476 (5.99)                      | 535 (6.26) |
| 失調・ふらつき      | 43 (7.1)    | 315 (3.97)                      | 358 (4.19) |
| もうろう感        | 5 (0.8)     | 28 (0.35)                       | 33 (0.39)  |
| 不穏           | 3 (0.5)     | 26 (0.33)                       | 29 (0.34)  |
| 頭痛           | 4 (0.7)     | 13 (0.16)                       | 17 (0.20)  |
| 頭重感          | 0           | 17 (0.21)                       | 17 (0.20)  |
| 言語障害         | 5 (0.8)     | 13 (0.16)                       | 18 (0.21)  |
| 不眠           | 2 (0.3)     | 9 (0.11)                        | 11 (0.13)  |
| 大発作悪化        | 1 (0.2)     | 10 (0.13)                       | 11 (0.13)  |
| 行動異常         | 0           | 9 (0.11)                        | 9 (0.11)   |
| 感覚変化         | 0           | 4 (0.05)                        | 4 (0.05)   |
| 精神障害         | 0           | 3 (0.04)                        | 3 (0.04)   |
| 多夢           | 0           | 1 (0.01)                        | 1 (0.01)   |
| <b>消化器系</b>  |             |                                 |            |
| 悪心・嘔吐        | 39 (6.4)    | 174 (2.19)                      | 213 (2.49) |
| 食欲不振         | 10 (1.6)    | 141 (1.77)                      | 151 (1.77) |
| 胃腸障害         | 21 (3.5)    | 119 (1.50)                      | 140 (1.64) |
| 便秘           | 0           | 13 (0.16)                       | 13 (0.15)  |
| 下痢           | 1 (0.2)     | 6 (0.08)                        | 7 (0.08)   |
| 口内炎          | 0           | 3 (0.04)                        | 3 (0.04)   |
| 咽喉熱感         | 4 (0.7)     | 3 (0.04)                        | 7 (0.08)   |
| <b>その他</b>   |             |                                 |            |
| 全身倦怠感        | 4 (0.7)     | 58 (0.73)                       | 62 (0.72)  |
| 発疹           | 9 (1.5)     | 33 (0.42)                       | 42 (0.49)  |
| 脱力感          | 3 (0.5)     | 28 (0.35)                       | 31 (0.36)  |
| 夜尿           | 6 (1.0)     | 21 (0.26)                       | 27 (0.32)  |
| 多毛           | 0           | 32 (0.40)                       | 32 (0.37)  |
| 元気消失         | 1 (0.2)     | 26 (0.33)                       | 27 (0.32)  |
| 視覚障害         | 0           | 11 (0.14)                       | 11 (0.13)  |
| 鼻血           | 1 (0.2)     | 6 (0.08)                        | 7 (0.08)   |
| 脱毛           | 0           | 6 (0.08)                        | 6 (0.07)   |
| 頻尿・多尿        | 0           | 6 (0.08)                        | 6 (0.07)   |
| 浮腫           | 1 (0.2)     | 4 (0.05)                        | 5 (0.06)   |
| しゃっくり        | 0           | 6 (0.08)                        | 6 (0.07)   |
| 口渇           | 3 (0.5)     | 3 (0.04)                        | 6 (0.07)   |

| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) |                                 |          |
|--------|-------------|---------------------------------|----------|
|        | 承認時迄の調査     | 承認時以降の調査<br>(1977 年 12 月 31 日迄) | 計        |
| 発熱     | 1 (0.2)     | 3 (0.04)                        | 4 (0.05) |
| 月経異常   | 1 (0.2)     | 3 (0.04)                        | 4 (0.05) |
| インポテンツ | 0           | 4 (0.05)                        | 4 (0.05) |
| その他    | 1 (0.2)     | 4 (0.05)                        | 5 (0.06) |

上記の他には、本剤による致死性肝障害が国内、外で報告されており、そのほとんどの症例は投与初期 6 ヶ月以内で発現している。また、窒素代謝障害として本剤に起因すると考えられる高アンモニア血症が報告されている。

臨床検査値の変動としては、AST 上昇 1.7% (42/2,469)、ALT 上昇 1.3% (32/2,375)、Al-P 上昇 1.8% (38/2,116) が認められ、また、一過性に血小板減少が認められたとの報告がある。

### ■デパケン R 錠 100mg、デパケン R 錠 200mg として

承認時まで及び承認後の副作用調査症例 3,919 例中 290 例 (7.4%)、341 件に臨床検査値の変動を含む副作用が認められた。

その主なものは高アンモニア血症 35 件 (0.9%)、傾眠・眠気 34 件 (0.9%)、悪心・嘔吐 29 件 (0.7%)、Al-P 上昇 14 件 (0.4%)、白血球減少・好中球減少 17 件 (0.4%)、血小板減少 11 件 (0.3%)、好酸球増多 11 件 (0.3%)、体重増加・肥満 11 件 (0.3%)、失調 10 件 (0.3%)、貧血 8 件 (0.2%)、倦怠感 8 件 (0.2%)、発疹 6 件 (0.2%) 等であった。

承認時まで及び承認後（使用成績調査の調査期間：1990 年 9 月 28 日～1994 年 9 月 27 日迄）に得られた臨床検査値の変動を含む副作用発現状況の詳細は各々以下のとおりであった。

#### 概略

| 時期                      | 承認時迄の調査 | 使用成績調査 | 計     |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| ① 調査施設数                 | 66      | 337    | 381   |
| ② 調査症例数                 | 520     | 3,389  | 3,919 |
| ③ 副作用発現症例数              | 128     | 172    | 290   |
| ④ 副作用発現件数               | 159     | 182    | 341   |
| ⑤ 副作用発現症例率<br>(③÷②×100) | 24.6%   | 5.1%   | 7.4%  |

| 副作用の種類            | 副作用発現件数 (%)     |                 |                 |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                   | 承認時迄の調査         | 使用成績調査          | 計               |
| <b>皮膚・皮膚付属器障害</b> | <b>1 (0.2)</b>  | <b>8 (0.2)</b>  | <b>9 (0.2)</b>  |
| 蕁麻疹               | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 蕁麻疹様発疹            | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| 発疹                | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 中毒疹               | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| アトピー性皮膚炎          | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 脱毛 (症)            | 1 (0.2)         | 2 (0.06)        | 3 (0.08)        |
| <b>中枢・末梢神経系障害</b> | <b>5 (1.0)</b>  | <b>16 (0.5)</b> | <b>21 (0.5)</b> |
| 異常感覚              | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 手指振戦              | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| 頭痛                | 1 (0.2)         | 2 (0.06)        | 3 (0.08)        |
| 頭重 (感)            | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 歩行障害              | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| めまい               | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| めまい感              | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| 失調                | 2 (0.4)         | 0               | 2 (0.05)        |
| ふらつき (感)          | 2 (0.4)         | 5 (0.2)         | 7 (0.2)         |
| <b>自律神経系障害</b>    | <b>1 (0.2)</b>  | <b>1 (0.03)</b> | <b>2 (0.05)</b> |
| 口渇                | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 流涎                | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| <b>聴覚・前庭障害</b>    | <b>0</b>        | <b>1 (0.03)</b> | <b>1 (0.03)</b> |
| 耳鳴                | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| <b>精神障害</b>       | <b>9 (1.7)</b>  | <b>31 (0.9)</b> | <b>40 (1.0)</b> |
| 傾眠                | 5 (0.9)         | 3 (0.09)        | 8 (0.2)         |
| 眠気                | 0               | 26 (0.8)        | 26 (0.7)        |
| 不眠                | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 不穏                | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 行動異常              | 2 (0.4)         | 0               | 2 (0.05)        |
| 集中力低下             | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| <b>消化管障害</b>      | <b>16 (3.1)</b> | <b>27 (0.8)</b> | <b>43 (1.1)</b> |
| 嘔気                | 0               | 3 (0.09)        | 3 (0.08)        |
| 悪心                | 5 (0.9)         | 7 (0.2)         | 12 (0.3)        |
| 吐き気               | 0               | 3 (0.09)        | 3 (0.08)        |
| 嘔吐                | 5 (0.9)         | 6 (0.2)         | 11 (0.3)        |
| 食欲不振              | 4 (0.8)         | 0               | 4 (0.1)         |
| 食欲亢進              | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| 腹痛                | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 下痢                | 1 (0.2)         | 2 (0.06)        | 3 (0.08)        |
| 胃炎                | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 胃もたれ感             | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 胃不快感              | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 胃腸障害              | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |

| 副作用の種類           | 副作用発現件数 (%)     |                 |                 |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                  | 承認時迄の調査         | 使用成績調査          | 計               |
| <b>肝臓・胆管系障害</b>  | <b>24 (4.6)</b> | <b>24 (0.7)</b> | <b>48 (1.2)</b> |
| 肝炎               | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 肝機能異常            | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| 肝機能障害            | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| 血清 AST 上昇        | 5 (0.9)         | 2 (0.06)        | 7 (0.2)         |
| 血清 ALT 上昇        | 2 (0.4)         | 3 (0.09)        | 5 (0.1)         |
| トランスアミナーゼ上昇      | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| γ-GTP 上昇         | 0               | 9 (0.3)         | 9 (0.2)         |
| 高ビリルビン血症         | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| ウロビリノーゲン陽性       | 2 (0.4)         | 3 (0.09)        | 5 (0.1)         |
| チモール混濁反応異常       | 4 (0.8)         | 0               | 4 (0.1)         |
| 硫酸亜鉛混濁反応異常       | 11 (2.1)        | 0               | 11 (0.3)        |
| <b>代謝・栄養障害</b>   | <b>40 (7.7)</b> | <b>36 (1.1)</b> | <b>76 (1.9)</b> |
| 高アンモニア血症         | 10 (1.9)        | 25 (0.7)        | 35 (0.9)        |
| 血清アミラーゼ上昇        | 4 (0.8)         | 1 (0.03)        | 5 (0.1)         |
| 血清アミラーゼ低下        | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| ALP 上昇           | 9 (1.7)         | 5 (0.2)         | 14 (0.4)        |
| LDH 上昇           | 0               | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| 血中ナトリウム低下        | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 血清カリウム上昇         | 7 (1.3)         | 0               | 7 (0.2)         |
| 血清カリウム低下         | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 血清カルシウム上昇        | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 血清カルシウム低下        | 1 (0.2)         | 1 (0.03)        | 2 (0.05)        |
| 血清無機リン低下         | 3 (0.6)         | 0               | 3 (0.08)        |
| 高リン酸塩血症          | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 高尿酸血症            | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 尿糖               | 2 (0.4)         | 0               | 2 (0.05)        |
| <b>赤血球障害</b>     | <b>7 (1.3)</b>  | <b>1 (0.03)</b> | <b>8 (0.2)</b>  |
| 貧血               | 1 (0.2)         | 1 (0.03)        | 2 (0.05)        |
| 赤血球減少            | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 血色素減少            | 4 (0.8)         | 0               | 4 (0.1)         |
| ヘマトクリット値減少       | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| <b>白血球・網内系障害</b> | <b>35 (6.7)</b> | <b>8 (0.2)</b>  | <b>43 (1.1)</b> |
| 汎血球減少 (症)        | 0               | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 好中球減少            | 7 (1.3)         | 0               | 7 (0.2)         |
| 単球減少             | 1 (0.2)         | 0               | 1 (0.03)        |
| 白血球減少 (症)        | 5 (0.9)         | 5 (0.2)         | 10 (0.3)        |
| 白血球増多 (症)        | 3 (0.6)         | 0               | 3 (0.08)        |
| 好酸球増多 (症)        | 10 (1.9)        | 1 (0.03)        | 11 (0.3)        |
| リンパ球増多 (症)       | 7 (1.3)         | 0               | 7 (0.2)         |
| 単球増多 (症)         | 2 (0.4)         | 1 (0.03)        | 3 (0.08)        |

| 副作用の種類            | 副作用発現件数 (%)    |                 |                 |
|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                   | 承認時迄の調査        | 使用成績調査          | 計               |
| <b>血小板・出血凝血障害</b> | <b>5 (0.9)</b> | <b>14 (0.4)</b> | <b>19 (0.5)</b> |
| 血小板減少 (症)         | 3 (0.6)        | 8 (0.2)         | 11 (0.3)        |
| 血小板増加             | 2 (0.4)        | 0               | 2 (0.05)        |
| プロトロンビン時間延長       | 0              | 2 (0.06)        | 2 (0.05)        |
| 血漿フィブリンノーゲン減少     | 0              | 3 (0.09)        | 3 (0.08)        |
| 鼻出血               | 0              | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| <b>泌尿器系障害</b>     | <b>8 (1.5)</b> | <b>2 (0.06)</b> | <b>10 (0.3)</b> |
| BUN 上昇            | 4 (0.8)        | 0               | 4 (0.1)         |
| 尿蛋白               | 4 (0.8)        | 0               | 4 (0.1)         |
| 血尿                | 0              | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 夜尿 (症)            | 0              | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| <b>一般的全身障害</b>    | <b>8 (1.5)</b> | <b>13 (0.4)</b> | <b>21 (0.5)</b> |
| 体重増加              | 6 (1.1)        | 1 (0.03)        | 7 (0.2)         |
| 肥満 (症)            | 0              | 4 (0.1)         | 4 (0.1)         |
| 易疲労感              | 0              | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 倦怠 (感)            | 1 (0.2)        | 1 (0.03)        | 2 (0.05)        |
| 全身倦怠 (感)          | 0              | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 気分不良              | 0              | 3 (0.09)        | 3 (0.08)        |
| 不快感               | 0              | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |
| 浮腫                | 1 (0.2)        | 0               | 1 (0.03)        |
| 顔面腫脹              | 0              | 1 (0.03)        | 1 (0.03)        |

なお、バルプロ酸ナトリウム製剤により致死的肝障害が国内・外で報告されており、そのほとんどの症例は投与初期 6 ヶ月以内に発現している。

## 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

<デパケン錠、細粒、シロップ>

### 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。

<デパケン R 錠>

**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。本剤は徐放性製剤であるため、症状が遅れてあらわれることがある。

**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**

<デパケン錠>

**14.適用上の注意**

**14.1 薬剤調製時の注意**

本剤は一包化調剤を避けること。[20. 参照]

**14.2 薬剤交付時の注意**

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

（解説）

14.1（「X. 4. 取扱い上の注意点」の項参照）

<デパケン R 錠>

**14.適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

**14.1.1** 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。

**14.1.2** 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。

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

（解説）

14.1.1 デパケン R 錠はマトリックスを核とし、その上を徐放性被膜でコーティングすることにより徐放化した製剤である。外側の糖衣は消化管内で短時間で消失して有効成分のバルプロ酸ナトリウム（VPA）が水に不溶のマトリックスから徐放性被膜を介して徐々に放出される（9～10 時間でほぼ 100%）しくみになっている。従って、噛み砕いてしまうとこれらの構造が壊れてしまい、徐放錠としての機能が損なわれ体内動態が変化することが考えられる。

14.1.2 糞便中に見出される残渣は有効成分が放出された後の抜け殻のようなもの（水に不溶なマトリックス及び徐放性被膜）であり、たとえ錠剤の形状が保たれていても服薬してから 10 時間以上経ていれば VPA の吸収に大きな問題はないと考えられる。ただし、重篤な下痢のある患者では、VPA が十分吸収されないうちに残渣が糞便中に排泄される懸念があるので注意すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1** 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 ヶ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]）<sup>58)</sup>。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<sup>59)</sup>。

（解説）

15.1.1（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

＜追記：2024 年 8 月改訂時＞

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<sup>58)</sup>において、受胎前の 3 ヶ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<sup>†</sup>。一方、海外観察研究（JAMA Netw Open. 2024 ; 7 : e2414709<sup>59)</sup>）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-imp-osed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-psr-j-0043\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imp-osed-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<sup>21)</sup>

特記すべき一般薬理作用は下記のとおりである。

- ①中枢神経系に対し 200mg/kg 以上（マウス p.o.）で自発運動の抑制、50mg/kg 以上（マウス s.c.）でヘキソバルビタールの睡眠時間を延長する。
- ②循環器、呼吸器系に対し 50mg/kg 以上（ウサギ i.v.）投与で極めて緩徐に 10mmHg 程度の血圧低下を認めた以外に全く影響は認められていない。  
なお、血圧は 60～90 分で回復する。

#### (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<sup>60)</sup>

| 動物            | 投与経路 | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |
|---------------|------|--------------------------|
| マウス (dd系)     | p.o. | 1,197                    |
| ラット (Wistar系) | p.o. | 1,494                    |
| ウサギ           | p.o. | 1,650                    |

(LD<sub>50</sub> 近辺での死亡例は失調歩行、自動運動の減少、鎮静症状を示した。生存例ではマウス、ラット、ウサギとも 24 時間後までに回復した。)

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>60)</sup>

- ・ラット (Sprague-Dawley 系) に 100～540mg/kg、ウサギ (日本白色種) に 200～650mg/kg 経口的に 3 ヶ月間連続投与した結果、体重増加、血液像、血液生化学検査には著明な影響は認められなかったが、高投与量群でラット、ウサギともにリンパ組織、細網内皮系に軽度の影響が認められた。
- ・ラット (Sprague-Dawley 系) に 100～540mg/kg、ウサギ (日本白色種) に 200～360mg/kg を 6 ヶ月間経口的に連続投与した結果、体重増加、血液生化学検査には著明な変化は認められなかったが、ラット、ウサギともに高投与量群でリンパ組織、細網内皮系への軽度の影響を、またラットの高投与量群に軽度の白血球減少傾向が認められた。  
以上の結果、ラットでは 230mg/kg、ウサギでは 360mg/kg が最大安全量と推定されている。

#### (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<sup>60),61)</sup>

- ・**催奇形性**：ラット (Wistar 系) では 400mg/kg 以上、マウス (ICR-JCL) では 200mg/kg 以上の投与量で口蓋裂等の催奇形性が認められた。アカゲザルにおいては高投与量 (400mg/kg) 群に流産が認められたが、催奇形性は認められなかった。

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性<sup>62)</sup>

- ・**身体依存性**：ラット (Wistar 系) に 600～1,200mg/kg を 46 日間、またイヌに 500mg/kg を 80 日間経口投与したが、ラット、イヌともに身体依存性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

|      |                                                                                             |                                                |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 製 剤  | デパケン錠 100mg<br>デパケン錠 200mg<br>デパケン細粒 40%<br>デパケンシロップ 5%<br>デパケン R 錠 100mg<br>デパケン R 錠 200mg | 処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>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

| 販売名         | 有効期間 |
|-------------|------|
| デパケン錠100mg  | 3年   |
| デパケン錠200mg  | 3年   |
| デパケン細粒40%   | 3年   |
| デパケンシロップ5%  | 3年   |
| デパケンR錠100mg | 24箇月 |
| デパケンR錠200mg | 3年   |

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

<デパケン錠>

#### 20.取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強いので、服用直前まで PTP シートから取り出さないこと。また、保存に際して PTP シートを破損しないこと。[14.1 参照]

<デパケン細粒>

#### 20.取扱い上の注意

開封後湿気を避けること。

### 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：セレンカ R 錠 200mg/400mg、セレンカ R 顆粒 40%等

同効薬：[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]

・カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、クロナゼパム等

[躁病および躁うつ病の躁状態の治療]

・炭酸リチウム、カルバマゼピン等

[片頭痛発作の発症抑制]

・ロメリジン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩等

## 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

## 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

### <デパケン錠 100mg>

| 履歴        | 販売名         | 製造販売承認<br>年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日       | 販売開始<br>年月日         |
|-----------|-------------|--------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| 販売<br>開始  | デパケン錠 100   | 1981 年<br>1 月 14 日 | —                | 1981 年<br>8 月 31 日  | 1981 年<br>9 月 1 日   |
| 販売名<br>変更 | デパケン錠 100mg | 2012 年<br>8 月 3 日  | 22400AMX00867000 | 2012 年<br>12 月 14 日 | 2012 年<br>12 月 14 日 |
| 承継        | デパケン錠 100mg | 〃                  | 〃                | 〃                   | 2025 年<br>8 月 25 日  |

### <デパケン錠 200mg>

| 履歴        | 販売名         | 製造販売承認<br>年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日       | 販売開始<br>年月日         |
|-----------|-------------|--------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| 販売<br>開始  | デパケン錠       | 1974 年<br>5 月 24 日 | —                | 1974 年<br>12 月 17 日 | 1975 年<br>3 月 5 日   |
| 販売名<br>変更 | デパケン錠 200   | 2003 年<br>2 月 27 日 | 21500AMZ00078000 | 2003 年<br>7 月 4 日   | 2003 年<br>7 月 4 日   |
| 販売名<br>変更 | デパケン錠 200mg | 2012 年<br>8 月 3 日  | 22400AMX00868000 | 2012 年<br>12 月 14 日 | 2012 年<br>12 月 14 日 |
| 承継        | デパケン錠 200mg | 〃                  | 〃                | 〃                   | 2025 年<br>8 月 25 日  |

### <デパケン細粒 40%>

| 履歴        | 販売名        | 製造販売承認<br>年月日       | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日     | 販売開始<br>年月日       |
|-----------|------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 販売<br>開始  | デパケン細粒 400 | 1984 年<br>2 月 7 日   | —                | 1984 年<br>6 月 2 日 | 1984 年<br>6 月 4 日 |
| 販売名<br>変更 | デパケン細粒 40% | 2005 年<br>11 月 30 日 | 21700AMX00158000 | 2006 年<br>6 月 9 日 | 2006 年<br>6 月 9 日 |
| 承継        | デパケン細粒 40% | 〃                   | 〃                | 〃                 | 2025 年<br>8 月 7 日 |

### <デパケンシロップ 5%>

| 履歴        | 販売名         | 製造販売承認<br>年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日       | 販売開始<br>年月日         |
|-----------|-------------|--------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| 販売<br>開始  | デパケンシロップ    | 1974 年<br>5 月 24 日 | —                | 1974 年<br>12 月 17 日 | 1975 年<br>3 月 5 日   |
| 販売名<br>変更 | デパケンシロップ 5% | 2007 年<br>8 月 27 日 | 21900AMX01204000 | 2007 年<br>12 月 21 日 | 2007 年<br>12 月 21 日 |
| 承継        | デパケンシロップ 5% | 〃                  | 〃                | 〃                   | 2025 年<br>8 月 25 日  |

### <デパケン R 錠 100mg>

| 履歴        | 販売名            | 製造販売承認<br>年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日       | 販売開始<br>年月日        |
|-----------|----------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| 販売<br>開始  | デパケン R 錠 100   | 1990 年<br>9 月 28 日 | —                | 1990 年<br>11 月 22 日 | 1991 年<br>1 月 21 日 |
| 販売名<br>変更 | デパケン R 錠 100mg | 2012 年<br>8 月 3 日  | 22400AMX00869000 | 2013 年<br>6 月 21 日  | 2013 年<br>6 月 21 日 |
| 承継        | デパケン R 錠 100mg | 〃                  | 〃                | 〃                   | 2025 年<br>8 月 25 日 |

### <デパケン R 錠 200mg>

| 履歴        | 販売名            | 製造販売承認<br>年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日       | 販売開始<br>年月日        |
|-----------|----------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| 販売<br>開始  | デパケン R 錠 200   | 1990 年<br>9 月 28 日 | —                | 1990 年<br>11 月 22 日 | 1991 年<br>1 月 21 日 |
| 販売名<br>変更 | デパケン R 錠 200mg | 2012 年<br>8 月 3 日  | 22400AMX00870000 | 2013 年<br>6 月 21 日  | 2013 年<br>6 月 21 日 |
| 承継        | デパケン R 錠 200mg | 〃                  | 〃                | 〃                   | 2025 年<br>8 月 7 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

躁病および躁うつ病の躁状態の治療：2002 年 9 月 20 日

片頭痛発作の発症抑制：2011 年 6 月 16 日

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

| 販売名                           | 内容                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| デパケン錠100mg<br>(デパケン錠100として)   | 再評価：1989年12月20日<br>承認事項の一部を変更すれば、承認拒否事由のいずれにも該当しない。<br>＜効能又は効果＞<br>「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）の予防ならびに治療」から「予防ならびに」を削除 |
| デパケン錠200mg<br>(デパケン錠として)      |                                                                                                                                                      |
| デパケン細粒40%<br>(デパケン細粒400として)   |                                                                                                                                                      |
| デパケンシロップ5%<br>(デパケンシロップとして)   |                                                                                                                                                      |
| デパケンR錠100mg<br>(デパケンR錠100として) | 再審査：1996年12月12日<br>承認拒否事由のいずれにも該当しない。                                                                                                                |
| デパケンR錠200mg<br>(デパケンR錠200として) |                                                                                                                                                      |

## 11. 再審査期間

デパケン R 錠 100mg・200mg

4 年：1990 年 9 月 28 日～1994 年 9 月 27 日（終了：デパケン R 錠 100・200 として）

## 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<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT (9 桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-------------------|-----------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| デパケン錠<br>100mg    | 1139004F1096          | 1139004F1096         | 100650602    | 620065001            |
| デパケン錠<br>200mg    | 1139004F2173          | 1139004F2173         | 100657502    | 620065701            |
| デパケン細粒<br>40%     | 1139004C2061          | 1139004C2061         | 100646902    | 620003578            |
| デパケンシロップ<br>5%    | 1139004Q1100          | 1139004Q1100         | 100664302    | 620006033            |
| デパケン R 錠<br>100mg | 1139004G1040          | 1139004G1040         | 100661202    | 620066101            |
| デパケン R 錠<br>200mg | 1139004G2063          | 1139004G2063         | 100662902    | 620066201            |

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：配合変化試験
- 3) 社内資料：溶出試験
- 4) Bowden CL, et al. : JAMA. 1994 ; 271 : 918-924 (PMID : 8120960)
- 5) Pope HG Jr, et al. : Arch Gen Psychiatry. 1991 ; 48 : 62-68 (PMID : 1984763)
- 6) 青木恭規ほか：脳と神経. 1969 ; 21 : 1297-1300 (PMID : 4982086)
- 7) 鈴木昌樹ほか：医学のあゆみ. 1972 ; 82 : 470-488
- 8) 河合逸雄ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 : 2037-2045
- 9) 村田忠良ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 : 2073-2082
- 10) 太田秀臣ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 : 2111-2116
- 11) 大田原俊輔ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 : 2013-2021
- 12) 鈴木克治ほか：精神科治療学. 2001 ; 16 : 1077-1084
- 13) Klapper J. : Cephalalgia. 1997 ; 17 : 103-108 (PMID : 9137847)
- 14) 君島健次郎ほか：米子医誌. 1969 ; 20 : 317-325
- 15) Kukino K, et al. : Chem Pharm Bull. 1977 ; 25 : 2257-2262 (PMID : 338171)
- 16) Godin Y, et al. : J Neurochemistry. 1969 ; 16 : 869-873 (PMID : 5822629)
- 17) Johnston D, et al. : Antiepileptic Drugs. New York: Raven Press ; 1982. p611-616
- 18) Rimmer EM, et al. : Pharmacotherapy. 1985 ; 5 : 171-184 (PMID : 3927267)
- 19) Emrich HM, et al. : Arch Psychiat Nervenkr. 1980 ; 229 : 1-16 (PMID : 6778456)
- 20) Cutrer FM, et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 116 : 3199-3204 (PMID : 8719796)
- 21) 周藤勝一ほか：応用薬理. 1970 ; 4 : 937-949
- 22) 石飛達男ほか：福岡医誌. 1969 ; 60 : 806-809
- 23) 渋谷 健ほか：東京医科大学雑誌. 1972 ; 30 : 275-286
- 24) Mutani R, et al. : Riv Patol Nerv Ment. 1968 ; 89 : 24-33 (PMID : 5760399)
- 25) Patry G, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1971 ; 49 : 568-572 (PMID : 4996709)
- 26) Simler S, et al. : Biochem Pharmacol. 1973 ; 22 : 1701-1708 (PMID : 4351900)
- 27) Anlezark G, et al. : Biochem Pharmacol. 1976 ; 25 : 413-417 (PMID : 779794)
- 28) Levie V, et al. : Epilepsia. 1977 ; 18 : 229-234 (PMID : 326547)
- 29) Cao BJ, et al. : Eur J Pharmacol. 1993 ; 237 : 177-181 (PMID : 8103460)
- 30) Kinze S, et al. : Headache. 2001 ; 41 : 774-778 (PMID : 11576201)
- 31) 武田明夫ほか：てんかん研究. 1988 ; 6 : 196-203
- 32) 小林智ほか：臨床薬理. 1994 ; 25 : 419-428
- 33) 三浦寿男ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 : 2023-2035
- 34) Levy RH, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995. p605-619
- 35) Perucca E, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984 ; 17 : 665-669 (PMID : 6430313)
- 36) 緒方宏泰ほか：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－. 東京：丸善；2000. p125-128
- 37) Riva R, et al. : Clin Pharmacokinet. 1996 ; 31 : 470-493 (PMID : 8968658)
- 38) Scheyer RD, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995. p621-631
- 39) Zaccara G, et al. : Clin Pharmacokinet. 1988 ; 15 : 367-389 (PMID : 3149565)
- 40) Vajda FJE, et al. : Neurology. 1981 ; 31 : 486-487 (PMID : 6783980)
- 41) Ishizaki T, et al. : Pediatr Pharmacol. 1981 ; 1 : 291-303 (PMID : 6810293)
- 42) 前田共秀ほか：九州薬学会会報. 1986 ; 40 : 27-30

- 43) 武田明夫ほか：脳と発達. 1976 ; 8 : 401-408
- 44) 久木野和暁ほか：久留米医学会雑誌. 1971 ; 34 : 369-379
- 45) Gómez BMJ, et al. : J Clin Pharm Ther. 1993 ; 18 : 191-197 (PMID : 8345004)
- 46) 龍原 徹ほか：Jpn J Hosp Pharm. 1990 ; 16 : 329-342
- 47) Anari MR, et al. : J Chromatogr B. 2000 ; 742 : 217-227 (PMID : 10901126)
- 48) Jin C, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993 ; 264 : 475-479 (PMID : 8423545)
- 49) Löscher W, : Neuropharmacology. 1985 ; 24 : 427-435 (PMID : 3927183)
- 50) Gerber N, et al. : J Pediatr. 1979 ; 95 : 142-144 (PMID : 383927)
- 51) 龍原徹ほか：臨床薬理. 1988 ; 19 : 749-757
- 52) Gugler R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1977 ; 12 : 125-132 (PMID : 336377)
- 53) 星 順ほか：小児科臨床. 1986 ; 39 : 987-990
- 54) Meador KJ, et al. : Lancet Neurol. 2013 ; 12 : 244-252 (PMID : 23352199)
- 55) Christensen J, et al. : JAMA. 2013 ; 309 : 1696-1703 (PMID : 23613074)
- 56) Delgado-Escueta AV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 149-160 (PMID : 1574171)
- 57) Jentink J, et al. : N Engl J Med. 2010 ; 362 : 2185-2193 (PMID : 20558369)
- 58) PASS-Paternal exposure to valproate-Updated Abstract Following Reanalysis of Norway Data of Corrigendum to Final Study Report Version 1.1 and Addendum Version 2 Valproate EU consortium Stand Alone Abstract V2.0 :  
[https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate\\_PASS\\_Abstract\\_V2.0\\_0.pdf](https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf)
- 59) Christensen J, et al. : JAMA Netw Open. 2024 ; 7 : e2414709 (PMID : 38833248)
- 60) 宮川 晃ほか：基礎と臨床. 1971 ; 5 : 41-65
- 61) 江崎孝三郎ほか：実中研 前臨床研究報. 1975 ; 1 : 157-164
- 62) 織間博光：応用薬理. 1970 ; 4 : 951-959

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

バルプロ酸製剤は欧米等で販売されている（2024年8月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目」のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

<Daily Med (USA)、2025年7月検索>

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 国名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 米国                                                  |
| 会社名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | AbbVie Inc.                                         |
| 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release |
| 剤形・規格                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tablets, 125mg/250mg/500mg                          |
| <b>INDICATIONS AND USAGE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |
| <b>1.1 Mania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                     |
| <b>1.2 Epilepsy</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |
| <b>1.3 Migraine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |
| Depakote is indicated for prophylaxis of migraine headaches. There is no evidence that Depakote is useful in the acute treatment of migraine headaches.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                     |
| <b>1.4 Important Limitations</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                     |
| <b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
| 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.

In epileptic patients previously receiving valproic acid therapy, Depakote tablets should be initiated at the same daily dose and dosing schedule. After the patient is stabilized on Depakote tablets, a dosing schedule of two or three times a day may be elected in selected patients.

### **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 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  $\geq 110$  mcg/mL (females) or  $\geq 135$  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.

### **2.5 Dosing in Patients Taking Rufinamide**

Patients stabilized on rufinamide before being prescribed valproate should begin valproate therapy at a low dose, and titrate to a clinically effective dose.

※：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。

## **2. 海外における臨床支援情報**

### **（1）妊婦に対する海外情報**

#### **妊婦に関する海外情報（米国添付文書）**

本邦における使用上の注意の項の記載と米国添付文書とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

<Daily Med (USA)、2025 年 7 月検索>

|       |                                                     |
|-------|-----------------------------------------------------|
| 国 名   | 米国                                                  |
| 会社名   | AbbVie Inc.                                         |
| 販売名   | DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release |
| 剤形・規格 | Tablets, 125mg/250mg/500mg                          |

### **USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

#### **8.1 Pregnancy**

##### Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), including Depakote, during pregnancy. Encourage women who are taking Depakote during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry by calling toll-free 1-888-233-2334 or visiting the website, <http://www.aedpregnancyregistry.org/>. This must be done by the patient herself.

##### Risk Summary

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

For use in epilepsy or bipolar disorder, valproate should not be used to treat women who are pregnant or who plan to become pregnant unless other medications have failed to provide adequate symptom control or are otherwise unacceptable. Women with epilepsy who become pregnant while taking valproate should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life.

Maternal valproate use during pregnancy for any indication increases the risk of congenital malformations, particularly neural tube defects including spina bifida, but also malformations involving other body systems (e.g., craniofacial defects including oral clefts, cardiovascular malformations, hypospadias, limb malformations). This risk is dose-dependent; however, a threshold dose below which no risk exists cannot be established. In utero exposure to valproate may also result in hearing impairment or hearing loss. Valproate polytherapy with other AEDs has been associated with an increased frequency of congenital malformations compared with AED monotherapy. The risk of major structural abnormalities is greatest during the first trimester; however, other serious developmental effects can occur with valproate use throughout pregnancy. The rate of congenital malformations among babies born to epileptic mothers who used valproate during pregnancy has been shown to be about four times higher than the rate among babies born to epileptic mothers who used other anti-seizure monotherapies.

Epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate in utero have lower IQ scores and a higher risk of neurodevelopmental disorders compared to children exposed to either another AED in utero or to no AEDs in uter.

An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy increases the risk of autism spectrum disorders.

In animal studies, valproate administration during pregnancy resulted in fetal structural malformations similar to those seen in humans and neurobehavioral deficits in the offspring at clinically relevant doses.

There have been reports of hypoglycemia in neonates and fatal cases of hepatic failure in infants following maternal use of valproate during pregnancy.

Pregnant women taking valproate may develop hepatic failure or clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death.

Available prenatal diagnostic testing to detect neural tube and other defects should be offered to pregnant women using valproate.

Evidence suggests that folic acid supplementation prior to conception and during the first trimester of pregnancy decreases the risk for congenital neural tube defects in the general population. It is not known whether the risk of neural tube defects or decreased IQ in the offspring of women receiving valproate is reduced by folic acid supplementation. Dietary folic acid supplementation both prior to conception and during pregnancy should be routinely recommended for patients using valproate.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

### Clinical Considerations

#### *Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk*

To prevent major seizures, women with epilepsy should not discontinue valproate abruptly, as this can precipitate status epilepticus with resulting maternal and fetal hypoxia and threat to life. Even minor seizures may pose some hazard to the developing embryo or fetus. However, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy in individual cases if the seizure disorder severity and frequency do not pose a serious threat to the patient.

#### *Maternal adverse reactions*

Pregnant women taking valproate may develop clotting abnormalities including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and/or decrease in other coagulation factors, which may result in hemorrhagic complications in the neonate including death. If valproate is used in pregnancy, the clotting parameters should be monitored carefully in the mother. If abnormal in the mother, then these parameters should also be monitored in the neonate.

Patients taking valproate may develop hepatic failure. Fatal cases of hepatic failure in infants exposed to valproate in utero have also been reported following maternal use of valproate during pregnancy.

Hypoglycemia has been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.

### Data

#### *Human*

#### Neural tube defects and other structural abnormalities

There is an extensive body of evidence demonstrating that exposure to valproate in utero increases the risk of neural tube defects and other structural abnormalities. Based on published data from the

CDC's National Birth Defects Prevention Network, the risk of spina bifida in the general population is about 0.06 to 0.07% (6 to 7 in 10,000 births) compared to the risk following in utero valproate exposure estimated to be approximately 1 to 2% (100 to 200 in 10,000 births).

The NAAED Pregnancy Registry has reported a major malformation rate of 9-11% in the offspring of women exposed to an average of 1,000 mg/day of valproate monotherapy during pregnancy. These data show an up to a five-fold increased risk for any major malformation following valproate exposure in utero compared to the risk following exposure in utero to other AEDs taken as monotherapy. The major congenital malformations included cases of neural tube defects, cardiovascular malformations, craniofacial defects (e.g., oral clefts, craniosynostosis), hypospadias, limb malformations (e.g., clubfoot, polydactyly), and other malformations of varying severity involving other body systems.

#### Effect on IQ and neurodevelopmental effects

Published epidemiological studies have indicated that children exposed to valproate in utero have lower IQ scores than children exposed to either another AED in utero or to no AEDs in utero. The largest of these studies<sup>1</sup> is a prospective cohort study conducted in the United States and United Kingdom that found that children with prenatal exposure to valproate (n=62) had lower IQ scores at age 6 (97 [95% C.I. 94-101]) than children with prenatal exposure to the other anti-epileptic drug monotherapy treatments evaluated: lamotrigine (108 [95% C.I. 105-110]), carbamazepine (105 [95% C.I. 102-108]) and phenytoin (108 [95% C.I. 104-112]). It is not known when during pregnancy cognitive effects in valproate-exposed children occur. Because the women in this study were exposed to AEDs throughout pregnancy, whether the risk for decreased IQ was related to a particular time period during pregnancy could not be assessed.

Although the available studies have methodological limitations, the weight of the evidence supports a causal association between valproate exposure in utero and subsequent adverse effects on neurodevelopment, including increases in autism spectrum disorders and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). An observational study has suggested that exposure to valproate products during pregnancy increases the risk of autism spectrum disorders. In this study, children born to mothers who had used valproate products during pregnancy had 2.9 times the risk (95% confidence interval [CI]: 1.7-4.9) of developing autism spectrum disorders compared to children born to mothers not exposed to valproate products during pregnancy. The absolute risks for autism spectrum disorders were 4.4% (95% CI: 2.6%-7.5%) in valproate-exposed children and 1.5% (95% CI: 1.5%-1.6%) in children not exposed to valproate products. Another observational study found that children who were exposed to valproate in utero had an increased risk of ADHD (adjusted HR 1.48; 95% CI, 1.09-2.00) compared with the unexposed children. Because these studies were observational in nature, conclusions regarding a causal association between in utero valproate exposure and an increased risk of autism spectrum disorder and ADHD cannot be considered definitive.

#### Other

There are published case reports of fatal hepatic failure in offspring of women who used valproate during pregnancy.

#### *Animal*

In developmental toxicity studies conducted in mice, rats, rabbits, and monkeys, increased rates of fetal structural abnormalities, intrauterine growth retardation, and embryo-fetal death occurred following administration of valproate to pregnant animals during organogenesis at clinically relevant doses (calculated on a body surface area [mg/m<sup>2</sup>] basis). Valproate induced malformations of multiple organ systems, including skeletal, cardiac, and urogenital defects. In mice, in addition to other malformations, fetal neural tube defects have been reported following valproate administration during critical periods of organogenesis, and the teratogenic response correlated

with peak maternal drug levels. Behavioral abnormalities (including cognitive, locomotor, and social interaction deficits) and brain histopathological changes have also been reported in mice and rat offspring exposed prenatally to clinically relevant doses of valproate.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

Valproate is excreted in human milk. Data in the published literature describe the presence of valproate in human milk (range: 0.4 mcg/mL to 3.9 mcg/mL), corresponding to 1% to 10% of maternal serum levels. Valproate serum concentrations collected from breastfed infants aged 3 days postnatal to 12 weeks following delivery ranged from 0.7 mcg/mL to 4 mcg/mL, which were 1% to 6% of maternal serum valproate levels. A published study in children up to six years of age did not report adverse developmental or cognitive effects following exposure to valproate via breast milk. There are no data to assess the effects of Depakote on milk production or excretion.

### Clinical Considerations

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Depakote and any potential adverse effects on the breastfed infant from Depakote or from the underlying maternal condition.

Monitor the breastfed infant for signs of liver damage including jaundice and unusual bruising or bleeding. There have been reports of hepatic failure and clotting abnormalities in offspring of women who used valproate during pregnancy.

### Data

#### *Human*

In a published study, breast milk and maternal blood samples were obtained from 11 epilepsy patients taking valproate at doses ranging from 300 mg/day to 2,400 mg/day on postnatal days 3 to 6. In 4 patients who were taking valproate only, breast milk contained an average valproate concentration of 1.8 mcg/mL (range: 1.1 mcg/mL to 2.2 mcg/mL), which corresponded to 4.8% of the maternal plasma concentration (range: 2.7% to 7.4%). Across all patients (7 of whom were taking other AEDs concomitantly), similar results were obtained for breast milk concentration (1.8 mcg/mL, range: 0.4 mcg/mL to 3.9 mcg/mL) and maternal plasma ratio (5.1%, range: 1.3% to 9.6%). A published study of 6 breastfeeding mother-infant pairs measured serum valproate levels during maternal treatment for bipolar disorder (750 mg/day or 1,000 mg/day). None of the mothers received valproate during pregnancy, and infants were aged from 4 weeks to 19 weeks at the time of evaluation. Infant serum levels ranged from 0.7 mcg/mL to 1.5 mcg/mL. With maternal serum valproate levels near or within the therapeutic range, infant exposure was 0.9% to 2.3% of maternal levels. Similarly, in 2 published case reports with maternal doses of 500 mg/day or 750 mg/day during breastfeeding of infants aged 3 months and 1 month, infant exposure was 1.5% and 6% that of the mother, respectively.

A prospective observational multicenter study evaluated the long-term neurodevelopmental effects of AED use on children. Pregnant women receiving monotherapy for epilepsy were enrolled with assessments of their children at ages 3 years and 6 years. Mothers continued AED therapy during the breastfeeding period. Adjusted IQs measured at 3 years for breastfed and non-breastfed children were 93 (n=11) and 90 (n=24), respectively. At 6 years, the scores for breastfed and non-breastfed children were 106 (n=11) and 94 (n=25), respectively (p=0.04). For other cognitive domains evaluated at 6 years, no adverse cognitive effects of continued exposure to an AED (including valproate) via breast milk were observed.

## **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

### Contraception

Women of childbearing potential should use effective contraception while taking valproate. This is

especially important when valproate use is considered for a condition not usually associated with permanent injury or death such as prophylaxis of migraine headaches.

#### Infertility

There have been reports of male infertility coincident with valproate therapy.

In animal studies, oral administration of valproate at clinically relevant doses resulted in adverse reproductive effects in males.

※：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。

#### 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<br>(valproic acid) | D        |

(2021 年 4 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.

#### （2）小児等に関する記載

本邦における使用上の注意の項の記載と米国添付文書とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

<Daily Med（USA）、2025 年 7 月検索>

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 国 名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 米国                                                  |
| 会社名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | AbbVie Inc.                                         |
| 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | DEPAKOTE- divalproex sodium tablet, delayed release |
| 剤形・規格                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tablets, 125mg/250mg/500mg                          |
| <b>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b><br><b>8.4 Pediatric Use</b><br>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 Depakote 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.<br>Younger children, especially those receiving enzyme-inducing drugs, will require larger maintenance doses to attain targeted total and unbound valproate 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.<br>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.

#### Pediatric Clinical Trials

Depakote was studied in seven pediatric clinical trials.

Two of the pediatric studies were double-blinded placebo-controlled trials to evaluate the efficacy of Depakote ER for the indications of mania (150 patients aged 10 to 17 years, 76 of whom were on Depakote ER) and migraine (304 patients aged 12 to 17 years, 231 of whom were on Depakote ER). Efficacy was not established for either the treatment of migraine or the treatment of mania. The most common drug-related adverse reactions (reported >5% and twice the rate of placebo) reported in the controlled pediatric mania study were nausea, upper abdominal pain, somnolence, increased ammonia, gastritis and rash.

The remaining five trials were long term safety studies. Two six-month pediatric studies were conducted to evaluate the long-term safety of Depakote ER for the indication of mania (292 patients aged 10 to 17 years). Two twelve-month pediatric studies were conducted to evaluate the long-term safety of Depakote ER for the indication of migraine (353 patients aged 12 to 17 years). One twelve-month study was conducted to evaluate the safety of Depakote Sprinkle Capsules in the indication of partial seizures (169 patients aged 3 to 10 years).

In these seven clinical trials, the safety and tolerability of Depakote in pediatric patients were shown to be comparable to those in adults.

#### Juvenile Animal Toxicology

In studies of valproate in immature animals, toxic effects not observed in adult animals included retinal dysplasia in rats treated during the neonatal period (from postnatal day 4) and nephrotoxicity in rats treated during the neonatal and juvenile (from postnatal day 14) periods. The no-effect dose for these findings was less than the maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis.

※ : 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。

## 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

##### 〈デパケン錠 100mg、デパケン錠 200mg〉

該当資料なし

#### 【注意】

本剤の有効成分は、吸湿性が強く、PTP 包装から出すと通常の状態でも吸湿が進むので、粉砕使用は不可能です。

そのため、本剤を粉砕した場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

#### 【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。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。

##### 〈デパケン R 錠 100mg、デパケン R 錠 200mg〉

該当資料なし

#### 【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。

粉砕を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。

そのため、本剤を粉砕した場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

#### 【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。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。

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### 〈デパケン錠 100mg〉

#### 1. 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。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。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

#### 2. 試験結果

|             | 崩壊懸濁試験          | 通過性試験          |
|-------------|-----------------|----------------|
| デパケン錠 100mg | 10 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

### 〈デパケン錠 200mg〉

#### 1. 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。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。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

#### 2. 試験結果

|             | 崩壊懸濁試験          | 通過性試験          |
|-------------|-----------------|----------------|
| デパケン錠 200mg | 10 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

#### 【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・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、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。

## 〈デパケン R 錠 100mg、デパケン R 錠 200mg〉

該当資料なし

### 【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。  
崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。  
そのため、本剤は崩壊懸濁性およびチューブ通過性の評価を行っておりません。

### 【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・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、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。

## 2. その他の関連資料

### 本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

#### (1) 配合変化試験<sup>2)</sup>

#### デパケン細粒 40%の配合変化試験成績 (90 日)

##### ●方法

デパケン細粒 40% 1g に配合薬（配合量は表中に記載）を加えて混合し、ポリエチレン加工グラシンフィルム<sup>※1</sup>により分包し、試料とした。

保存条件は 25℃・75%RH に設定した。試験項目は外観（肉眼で観察される物理的変化あるいは色の変化）、着色度  $\Delta E^{*2}$ （2 色差計）、重量増加率及び主薬バルプロ酸ナトリウム（VPA）の含量（HPLC 法）とした。

※1：ポリエチレン加工グラシンフィルムの透湿度（15  $\mu$  m）＝40～50g/m<sup>2</sup>/24hr

※2： $\Delta E$ ：配合直後の試料と経時試料との色の差を示す数値。この数値が大きいほど色の変化の度合いが大きい。色感覚との対応を以下に示す。

| 色差 $\Delta E$ | 感覚的な差                |
|---------------|----------------------|
| 0～3.0         | trace：かすかに差がある       |
| 3.1～6.0       | slight：わずかに差がある      |
| 6.1～10.0      | noticeable：はっきりと差がある |

●結果

| 薬効分類       | 販売名<br>〔成分名〕                                     | 配合量  | 試験項目      | 配合後の経過時間 |        |               |               |               |               |
|------------|--------------------------------------------------|------|-----------|----------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|            |                                                  |      |           | 配合直後     | 7日     | 14日           | 30日           | 60日           | 90日           |
| 催眠鎮静剤、抗不安剤 | ネルボン散1%★<br>〔ニトラゼパム〕                             | 0.5g | 外観        | 白色細粒     | 白色細粒   | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          | 淡黄色細粒         |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.43   | 0.55          | 1.06          | 1.80          | 2.78          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 7.8    | 12.3          | 15.0          | 10.1          | 15.4          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 102.4  | 102.5         | 102.9         | 102.4         | 104.6         |
|            | バランス散10%★<br>〔クロルジアゼポキシド〕                        | 0.2g | 外観        | 帯黄白色細粒   | 帯黄白色細粒 | 帯黄白色細粒        | 帯黄白色細粒        | 帯黄白色細粒        | 微黄色細粒         |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.81   | 0.89          | 1.30          | 1.58          | 2.02          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 8.9    | 15.0          | 18.1          | 11.7          | 17.1          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 102.8  | 102.1         | 103.5         | 104.4         | 104.5         |
|            | フェノバル散10%★<br>〔フェノバルビタール〕                        | 0.3g | 外観        | 淡紅色細粒    | 淡紅色細粒  | 淡紅色細粒         | 淡紅色細粒         | 淡紅色細粒         | 淡紅色細粒         |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.77   | 1.49          | 2.02          | 1.26          | 1.64          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 8.2    | 12.2          | 15.7          | 10.4          | 15.5          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 99.4   | 98.1          | 99.6          | 99.9          | 100.0         |
| 抗てんかん剤     | アレビアチン散10%★<br>〔フェニトイン〕                          | 1g   | 外観        | 白色細粒     | 白色細粒   | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.44   | 1.01          | 0.84          | 0.78          | 0.58          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 6.0    | 9.8           | 12.9          | 13.9          | 14.1          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 101.0  | 100.0         | 100.3         | 98.4          | 99.8          |
|            | エクセグラン散20%<br>〔ゾニサミド〕                            | 0.5g | 外観        | 白色細粒     | 白色細粒   | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.32   | 0.31          | 0.47          | 0.54          | 0.59          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 6.8    | 10.8          | 13.8          | 12.2          | 14.1          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 97.4   | 98.4          | 98.9          | 98.1          | 95.6          |
|            | クランポール末<br>〔アセチルフェネトライド〕                         | 0.4g | 外観        | 白色細粒     | 白色細粒   | 白色細粒<br>僅かに凝集 | 白色細粒<br>僅かに凝集 | 白色細粒<br>僅かに凝集 | 白色細粒<br>僅かに凝集 |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.13   | 0.50          | 0.72          | 0.62          | 0.40          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 7.5    | 11.6          | 13.0          | 7.7           | 13.5          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 98.8   | 98.8          | 98.3          | 98.1          | 98.8          |
|            | プリミドン細粒99.5%日医工<br>〔プリミドン〕                       | 0.5g | 外観        | 白色細粒     | 白色細粒   | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.49   | 0.28          | 0.22          | 0.38          | 0.30          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 7.8    | 11.8          | 14.9          | 13.9          | 15.8          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 98.7   | 99.3          | 99.5          | 99.0          | 96.4          |
|            | マイスタン細粒1%★<br>〔クロバザム〕                            | 1g   | 外観        | 白色細粒     | 白色細粒   | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 1.26   | 1.67          | 1.88          | 1.77          | 1.74          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 6.0    | 9.1           | 11.6          | 10.3          | 11.9          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 99.6   | 101.8         | 103.0         | 102.0         | 98.5          |
|            | ミノアレ散66.7%<br>〔トリメタジオン〕                          | 0.5g | 外観        | 白色細粒     | 白色細粒   | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          | 微暗赤色細粒        |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.34   | 0.42          | 0.64          | 0.80          | 1.97          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 6.7    | 10.8          | 13.4          | 11.3          | 13.3          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 97.3   | 98.5          | 98.5          | 98.2          | 95.7          |
|            | ランドセン細粒0.5%★<br>〔クロナゼパム〕                         | 0.1g | 外観        | 淡黄赤色細粒   | 淡黄赤色細粒 | 淡黄赤色粒         | 淡黄赤色細粒        | 淡黄赤色粒         | 淡黄赤色細粒        |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.73   | 0.36          | 0.30          | 0.61          | 0.89          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 10.2   | 15.7          | 20.2          | 18.0          | 19.9          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 99.5   | 100.5         | 101.2         | 99.8          | 96.6          |
| ビタミンB剤     | ビタミンB <sub>6</sub> 散10%<br>「マルイシ」<br>〔ピリドキシン塩酸塩〕 | 0.1g | 外観        | 白色細粒     | 白色細粒   | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          | 白色細粒          |
|            |                                                  |      | 着色度 ΔE    | —        | 0.52   | 0.09          | 0.18          | 0.59          | 0.88          |
|            |                                                  |      | 重量増加率 (%) | —        | 9.6    | 15.2          | 19.4          | 12.9          | 19.2          |
|            |                                                  |      | 残存率 (%)   | (100.0)  | 103.4  | 102.5         | 104.0         | 104.4         | 104.2         |

★：併用注意（デパケンとの相互作用が指摘されている薬剤）

本表記載の販売名は2016年8月現在のものである。

## デパケンシロップ 5%の配合変化試験成績

### ●方法

デパケンシロップ 5% 24mL（バルプロ酸ナトリウムとして 1.2g）に配合薬を加えて混合し、経時的に観察しサンプリングして分析した。配合薬の保存条件に指定のあるものはその条件（表中配合薬欄に記載）、それ以外は室温、室内散光下とした。

試験項目は外観、pH 及び含量とした。また、配合薬中 10 薬剤の配合については主薬であるバルプロ酸ナトリウム（VPA）の HPLC 分析が困難であったため、ガスクロマトグラフィーにより分析した。

### ●結果

－：外観変化なし

| 薬効分類            | 販売名<br>[成分名]                                  | 配合量    | 試験項目    | 混合後の経過時間   |            |         |         |         |
|-----------------|-----------------------------------------------|--------|---------|------------|------------|---------|---------|---------|
|                 |                                               |        |         | 混合直後       | 1日         | 7日      | 14日     | 28日     |
| 抗催眠鎮静剤、<br>抗不安剤 | セルシンシロップ<br>0.1%※★<br>[ジアゼパム]<br>【遮光保存】       | 10mL   | 外観      | 赤澄明        | －          | －       | －       | －       |
|                 |                                               |        | pH      | 7.05       | 7.13       | 7.16    | 7.12    | 7.24    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 95.1       | 96.9    | 97.5    | 98.8    |
| 抗てんかん剤          | ザロンチンシロップ<br>5%★<br>[エトスクシミド]                 | 10mL   | 外観      | 赤澄明        | －          | －       | －       | －       |
|                 |                                               |        | pH      | 6.68       | 6.76       | 6.84    | 6.82    | 6.79    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 98.8       | 100.5   | 101.5   | 103.7   |
|                 | フェノバルエリキシル<br>0.4%★<br>[フェノバルビタール]            | 25mL   | 外観      | 赤澄明        | －          | －       | －       | －       |
|                 |                                               |        | pH      | 7.13       | 7.20       | 7.20    | 7.17    | 7.15    |
| 解熱鎮痛消<br>炎剤     | ポンタールシロップ<br>3.25%<br>[メフェナム酸]                | 12mL   | 外観      | ピンク、油状物浮   | 白沈澱物       | 白沈澱物    | 白沈澱物    | 白沈澱物    |
|                 |                                               |        | pH      | 6.41       | 6.48       | 6.57    | 6.63    | 6.65    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 105.3      | 97.7    | 99.7    | 98.9    |
| 精神神経用剤          | アタラックス-Pシロップ<br>0.5%<br>[ヒドロキシジンプモ酸塩]         | 10mL   | 外観      | 橙濁、不溶物 (黄) | 橙濁、不溶物 (黄) | 油状物浮    | 油状物浮    | 油状物浮    |
|                 |                                               |        | pH      | 6.88       | 6.78       | 6.72    | 6.78    | 6.85    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 100.9      | 97.9    | 101.6   | 100.0   |
|                 | ニューレプチル内服液<br>1%※<br>[プロペリシアジン]<br>【冷所保存】     | 6mL    | 外観      | 黄濁、不溶物     | 黄濁、不溶物     | 油状物浮    | 油状物浮    | 油状物浮    |
|                 |                                               |        | pH      | 6.64       | 6.66       | 6.66    | 6.67    | 6.56    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 94.7       | 95.4    | 92.3    | 91.5    |
| 鎮咳剤             | アストミンシロップ<br>0.25%※<br>[ジメモルファンリン酸塩]          | 12mL   | 外観      | 赤濁、油状物浮    | 赤濁、油状物浮    | 赤濁、油状物浮 | 赤濁、油状物浮 | 赤濁、油状物浮 |
|                 |                                               |        | pH      | 6.47       | 6.52       | 6.62    | 6.61    | 6.65    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 98.8       | 100.8   | 103.5   | 101.9   |
| 去たん剤            | セネガシロップ<br>[セネガ]                              | 10mL   | 外観      | 赤澄明        | －          | －       | －       | －       |
|                 |                                               |        | pH      | 6.94       | 6.79       | 6.76    | 6.74    | 6.79    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 100.6      | 100.1   | 100.5   | 98.7    |
|                 | ムコダインシロップ<br>5%<br>[L-カルボシステイン]               | 30mL   | 外観      | 赤澄明、粘性     | 赤澄明、粘性     | 赤澄明、粘性  | 赤澄明、粘性  | 赤澄明、粘性  |
|                 |                                               |        | pH      | 6.83       | 6.95       | 6.95    | 6.92    | 6.99    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 83.7       | 82.9       | 82.4    | 83.3    | 83.5    |
| 鎮咳去たん剤          | アスベリンシロップ<br>0.5%※<br>[チペピジンヒベンズ酸塩]<br>【遮光保存】 | 12mL   | 外観      | ピンク濁       | ピンク濁       | ピンク濁    | ピンク濁    | ピンク濁    |
|                 |                                               |        | pH      | 6.45       | 6.54       | 6.60    | 6.58    | 6.72    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 99.1       | 97.7    | 99.5    | 97.1    |
|                 | キョウニン水※<br>[キョウニン水]                           | 1.5m L | 外観      | 赤澄明        | －          | －       | －       | －       |
|                 |                                               |        | pH      | 7.32       | 7.33       | 7.01    | 7.37    | 7.47    |
|                 |                                               |        | 残存率 (%) | 100        | 96.8       | 99.9    | 97.5    | 100.9   |

上記表中の残存率はバルプロ酸ナトリウム（VPA）の残存率を示す

※を付した薬剤に関しては、VPA 含量をガスクロマトグラフィーにより分析した

★：併用注意（デパケンとの相互作用が指摘されている薬剤）

本表記載の販売名は、2016 年 8 月時点のものである。

| 薬効分類    | 販売名<br>〔成分名〕                                                  | 配合量  | 試験項目    | 混合後の経過時間    |             |             |             |             |
|---------|---------------------------------------------------------------|------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|         |                                                               |      |         | 混合直後        | 1日          | 7日          | 14日         | 28日         |
| 鎮咳去たん剤  | プロチンシロップ<br>3.3%<br>〔桜皮エキス〕                                   | 6mL  | 外観      | 褐色          | —           | —           | —           | —           |
|         |                                                               |      | pH      | 7.28        | 7.25        | 7.05        | 7.05        | 6.94        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 98.3        | 98.5        | 103.2       | 103.1       |
|         | メジコン配合シロップ<br>〔デキストロメトर्फ<br>ァン臭化水素酸塩／ク<br>レゾールスルホン酸カ<br>リウム〕 | 10mL | 外観      | 赤濁          | 赤濁          | 赤濁          | 赤濁          | 油状物浮        |
|         |                                                               |      | pH      | 6.88        | 6.93        | 6.96        | 6.97        | 6.82        |
| 気管支拡張剤  | イノリンシロップ<br>0.1%<br>〔トリメトキノール塩<br>酸塩〕<br>【冷所保存】               | 6mL  | 外観      | 橙澄明<br>油状物浮 | 黄           | 黄           | 黄           | 黄           |
|         |                                                               |      | pH      | 6.51        | 6.51        | 6.51        | 6.53        | 6.53        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 99.0        | 100.0       | 101.7       | 101.5       |
|         | ベネトリンシロップ<br>0.04%※<br>〔サルブタモール硫酸<br>塩〕                       | 15mL | 外観      | 赤澄明         | 油状物浮        | 油状物浮        | 油状物浮        | 油状物浮        |
|         |                                                               |      | pH      | 6.19        | 6.25        | 6.35        | 6.30        | 6.37        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 97.9        | 93.4        | 93.0        | 94.5        |
|         | ペロテックシロップ<br>0.05%<br>〔フェノテロール臭化<br>水素酸塩〕<br>【遮光保存】           | 15mL | 外観      | 赤澄明         | —           | —           | —           | —           |
|         |                                                               |      | pH      | 6.66        | 6.65        | 6.69        | 6.81        | 6.83        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 101.2       | 101.6       | 103.1       | 102.4       |
|         | メブチンシロップ<br>5μg/mL<br>〔プロカテロール塩酸<br>塩〕<br>【遮光保存】              | 5mL  | 外観      | 赤澄明         | —           | —           | —           | —           |
|         |                                                               |      | pH      | 6.56        | 6.54        | 6.57        | 6.69        | 6.75        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 100.9       | 100.6       | 102.4       | 104.4       |
| 鎮吐剤     | プリンペランシロップ<br>0.1%<br>〔メトクロプラミド〕                              | 5mL  | 外観      | 赤澄明<br>油状物浮 | 赤澄明<br>油状物浮 | 赤澄明<br>油状物浮 | 赤澄明<br>油状物浮 | 赤澄明<br>油状物浮 |
|         |                                                               |      | pH      | 6.51        | 6.51        | 6.55        | 6.65        | 6.78        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 100.0       | 98.7        | 100.0       | 98.2        |
| 副腎ホルモン剤 | セレスタミン配合シ<br>ロップ<br>〔ベタメタゾン・d-クロ<br>ルフェニラミンマレイ<br>ン酸塩〕        | 5mL  | 外観      | 赤澄明         | —           | —           | —           | —           |
|         |                                                               |      | pH      | 6.56        | 6.54        | 6.66        | 6.67        | 6.81        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 98.6        | 97.6        | 102.4       | 98.6        |
|         | デカドロンエリキシ<br>ル0.01%<br>〔デキサメタゾン〕                              | 10mL | 外観      | 赤澄明         | —           | —           | —           | —           |
|         |                                                               |      | pH      | 6.73        | 6.70        | 6.81        | 6.82        | 6.83        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 99.5        | 103.5       | 105.1       | 103.1       |
|         | リンデロンシロップ<br>0.01%※<br>〔ベタメタゾン〕                               | 40mL | 外観      | 橙、<br>油状物浮  | 橙、<br>油状物浮  | 橙、<br>油状物浮  | 橙、<br>油状物浮  | 橙、<br>油状物浮  |
|         |                                                               |      | pH      | 6.11        | 6.16        | 6.25        | 6.22        | 6.29        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 99.6        | 96.1        | 95.4        | 92.9        |
| ビタミンB剤  | フラビタンシロップ<br>0.3%<br>〔フラビンアデニンジ<br>ヌクレオチド〕<br>【遮光保存】          | 15mL | 外観      | 橙澄明         | —           | —           | —           | —           |
|         |                                                               |      | pH      | 6.48        | 6.50        | 6.57        | 6.69        | 6.76        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 100.9       | 99.9        | 101.4       | 101.2       |
| 止血剤     | トランサミンシロップ<br>5%<br>〔トラネキサム酸〕                                 | 6mL  | 外観      | 赤澄明         | —           | —           | —           | —           |
|         |                                                               |      | pH      | 6.52        | 6.54        | 6.56        | 6.66        | 6.69        |
|         |                                                               |      | 残存率 (%) | 100         | 101.5       | 100.5       | 102.7       | 102.3       |

上記表中の残存率はバルプロ酸ナトリウム（VPA）の残存率を示す

※を付した薬剤に関しては、VPA 含量をガスクロマトグラフィーにより分析した

★：併用注意（デパケンとの相互作用が指摘されている薬剤）

本表記載の販売名は、2016 年 8 月時点のものである。

| 薬効分類    | 販売名<br>[成分名]                              | 配合量    | 試験項目    | 混合後の経過時間 |       |       |       |          |
|---------|-------------------------------------------|--------|---------|----------|-------|-------|-------|----------|
|         |                                           |        |         | 混合直後     | 1日    | 7日    | 14日   | 28日      |
| 抗ヒスタミン剤 | アリメジンシロップ<br>0.05%<br>[アリメマジン酒石酸塩]        | 3mL    | 外観      | 赤やや濁     | 赤やや濁  | 赤やや濁  | 赤やや濁  | わずかに油状物浮 |
|         |                                           |        | pH      | 6.75     | 6.83  | 6.87  | 6.82  | 6.92     |
|         |                                           |        | 残存率 (%) | 100      | 100.5 | 99.0  | 100.2 | 100.5    |
|         | クロダミンシロップ<br>0.05%※<br>[クロルフェニラミンマレイン酸塩]  | 6mL    | 外観      | 赤澄明      | —     | —     | —     | —        |
|         |                                           |        | pH      | 7.00     | 7.10  | 7.17  | 7.15  | 7.3      |
|         |                                           |        | 残存率 (%) | 100      | 96.6  | 100.1 | 98.2  | 102.3    |
|         | タベジールシロップ<br>0.01%※<br>[クレマスチンフマル酸塩]      | 10mL   | 外観      | 赤やや濁     | 赤やや濁  | 油状物浮  | 油状物浮  | 油状物浮     |
|         |                                           |        | pH      | 6.63     | 6.66  | 6.74  | 6.77  | 6.87     |
|         |                                           |        | 残存率 (%) | 100      | 99.2  | 99.2  | 97.6  | 97.2     |
|         | ペリアクチンシロップ<br>0.04%<br>[シプロヘプタジン塩酸塩]      | 5mL    | 外観      | 赤やや濁     | 赤やや濁  | 赤やや濁  | 油状物浮  | 油状物浮     |
|         |                                           |        | pH      | 6.98     | 6.97  | 7.03  | 7.07  | 7.11     |
|         |                                           |        | 残存率 (%) | 100      | 97.7  | 98.0  | 99.1  | 100.4    |
|         | ポララミンシロップ<br>0.04%<br>[d-クロルフェニラミンマレイン酸塩] | 2.5m L | 外観      | 赤澄明      | —     | —     | —     | —        |
|         |                                           |        | pH      | 7.22     | 7.33  | 7.17  | 7.27  | 7.29     |
|         |                                           |        | 残存率 (%) | 100      | 96.0  | 97.6  | 98.7  | 98.8     |
| 用薬      | アレルギン<br>0.02%※<br>[ケトチフェンフマル酸塩]          | 6mL    | 外観      | 赤澄明      | 油状物浮  | 油状物浮  | 油状物浮  | 油状物浮     |
|         |                                           |        | pH      | 6.61     | 6.59  | 6.77  | 6.76  | 6.93     |
|         |                                           |        | 残存率 (%) | 100      | 96.2  | 99.7  | 98.7  | 93.3     |
| —       | 単シロップ<br>[単シロップ]                          | 2mL    | 外観      | 赤澄明      | —     | —     | —     | —        |
|         |                                           |        | pH      | 7.25     | 7.30  | 7.36  | 7.33  | 7.34     |
|         |                                           |        | 残存率 (%) | 100      | 100.1 | 99.1  | 102.5 | 103.5    |
|         | 蒸留水                                       | 24mL   | 外観      | 赤澄明      | —     | —     | —     | —        |
|         |                                           |        | pH      | 7.15     | 7.15  | 7.17  | 7.19  | 7.15     |
|         |                                           |        | 残存率 (%) | 100      | 99.1  | 98.9  | 100.3 | 101.0    |

上記表中の残存率はバルプロ酸ナトリウム（VPA）の残存率を示す

※を付した薬剤に関しては、VPA 含量をガスクロマトグラフィーにより分析した

★：併用注意（デパケンとの相互作用が指摘されている薬剤）

本表記載の販売名は、2016 年 8 月現在のものである。

## （2）患者向け資材

### 患者向け指導箋

| デパケン錠/R錠<br>デパケンシロップ/細粒<br>を服用される方とご家族の方へ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | デパケンR錠を<br>服用されている患者さんへ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | てんかん・躁病および躁うつ病の躁<br>状態の治療を受けられる女性の方へ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>デパケン<sup>®</sup>錠/R錠<br/>デパケン<sup>®</sup>シロップ/細粒<br/>を服用される方とご家族の方へ</b></p> <p>このお薬はてんかんや躁状態の治療に用いられます。<br/>また、片頭痛発作の発症抑制にも用いられます。</p> <p><b>服用する前にお読みください</b></p> <p>○このお薬には催奇形性（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。</p> <p>【片頭痛発作の発症抑制で服用される方へ】<br/>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。</p> | <p><b>デパケン<sup>®</sup>R錠を<br/>服用されている患者さんへ</b></p> <p>デパケン<sup>®</sup>R錠100mg    デパケン<sup>®</sup>R錠200mg</p> <p>このお薬は効果が持続するように、特殊な工夫がされています。この錠剤には、マトリックスという格子状の機械的なスキマにお薬を含ませたものが入っています。服用すると、消化管内でお薬が少しずつマトリックスから離れ（放出され）、体内に吸収されるので、持続的に効果を発揮します。</p> <p>お薬がすべて離れ（放出され）てしまったお薬のタケラ（マトリックス）は、便中に排出されることがあります。錠剤の形状が一見壊れていても、服用してから約10時間以上経てば、お薬はほとんど吸収されており、効果には影響ありませんので安心ください。</p> <p>＜イメージ図＞</p> <p>裏面もご覧ください。</p> | <p><b>デパケン<sup>®</sup>錠/R錠/シロップ/細粒</b><br/>てんかん・躁病および躁うつ病の躁状態<br/>の治療を受けられる女性の方へ</p> <p><b>妊娠を希望される場合</b></p> <p>※この薬の服用をこれから開始する方及び現在妊娠中の方で、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。<br/>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。</p> <p>※この薬を妊娠中に服用すると、手帳に先天異常や発達障害が生じる可能性があるため、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、十分に理解できるように医師と相談してください。</p> <p>※効果が強化することがあるので、医師に相談して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。</p> <p><b>先天異常について</b></p> <p>この薬による先天異常発生のリスクについて</p> <p>※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、尿道下裂等の外気奇形の発症が、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<sup>1)</sup>。また、特発性関節炎のある子供を出産した例も報告されています。</p> <p>※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<sup>2)</sup>。</p> <p>1) J. Epilepsy, 21, 491-493, 2006. 2) BMJ, 362, 21-25 (2016) 2017年6月現在までのデータに基づく。</p> <p>※神経管閉鎖障害（二分脊椎症）<br/>本来なら胎児の骨の形成中に発生すべき神経が脊髄の奥に出て異常な位置に留まることによる神経障害の状態を言います。</p> |