

※2020年 2月改訂(下線部分)(第22版)

※2019年11月改訂(製剤の日本薬局方収載に伴う改訂)

JB

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号  
871139、871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品\*

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠A

デパケン<sup>®</sup>錠 100mg

デパケン<sup>®</sup>錠 200mg

DEPAKENE<sup>®</sup>-R Tablets

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

	100mg錠	200mg錠
承認番号	22400AMX00869	22400AMX00870
薬価収載	2013年 6月	2013年 6月
販売開始	1991年 1月	1991年 1月
再審査結果	1996年 12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態: 2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制: 2011年 6月	

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

#### 〈効能共通〉

- 1) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。〕
- 2) 本剤投与中はカルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミブロン、メロペネム水和物、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ピアペネム、ドリベネム水和物、テピペネム ピボキシル)を併用しないこと。〔相互作用〕の項参照
- 3) 尿素サイクル異常症の患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。〕

#### 〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

### 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

〈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〉

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







### 【組成・性状】

#### 1. 組成

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

#### 2. 製剤の性状

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

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

安定性: 本剤は糖衣錠であり、吸湿による急激な品質劣化の懸念はない。

### 【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~1,200mgを1日1~2回に分けて経口投与する。 ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療	
3. 片頭痛発作の発症抑制	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~800mgを1日1~2回に分けて経口投与する。 なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

##### 【片頭痛発作の発症抑制】

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

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

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

## 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある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。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 2) てんかん患者においては、連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- 3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- 4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- 5) **重篤な肝障害**（投与初期6ヵ月以内に多い。）があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は**定期的に肝機能検査**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害とともに**急激な意識障害**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
- 7) **尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
- 8) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 9) 本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
- 10) 他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

## 3. 相互作用

### 1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミロン (カルベニ) メロペネム水和物(メロペン) イミペネム水和物・シラス チンナトリウム(チエナム) ピアペネム(オメガシン) ドリベネム水和物 (フィニバックス) テビベネム ビボキシル (オラベネム)	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

## 2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
エトスクシמיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
※※ ロラゼパム (注射剤)	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。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 フルフェリンカリウム	左記薬剤の作用が増強されることがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アプサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

## 4. 副作用

### ○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

承認時及び使用成績調査において、3,919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は254例(発現率6.5%)で、341件であった。

主な副作用は高アンモニア血症35件(0.9%)、傾眠・眠気34件(0.9%)、悪心・嘔吐29件(0.7%)、Al-P上昇14件(0.4%)、白血球減少・好中球減少17件(0.4%)、血小板減少11件(0.3%)、好酸球増多11件(0.3%)、体重増加・肥満11件(0.3%)、失調10件(0.3%)等であった。(再審査終了時)

### ○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

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

### 1) 重大な副作用

- (1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **高アンモニア血症を伴う意識障害**があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **溶血性貧血、赤芽球瘻、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少**があらわれることがあるので、観察

を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (4) **急性膵炎**があらわれることがあるので、激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **間質性腎炎、ファンコニー症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) **過敏症候群**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- (8) **脳の萎縮、認知症様症状(健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等)、パーキンソン様症状(静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1~2ヵ月で回復している。
- (9) **横紋筋融解症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- (11) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

## 2) その他の副作用

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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明注)
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、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
※※ 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、カルチニン減少

注)「抑うつ」については国外報告、それ以外は国内自発報告に基づく。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 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。

### 〈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〉

- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。【他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。】

### 〈効能共通〉

- 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、鼻根扁平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとする報告がみられる。
- 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等があらわれることがある。
- 6) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)があらわれるとの報告がある。
- 7) 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>1)</sup>
- 8) 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>2)</sup>
- 9) 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關与する可能性があるとの報告がある。
- 10) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。【ヒト母乳中へ移行することがある。】

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

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

れてあらわれることがある。

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

## 9. 適用上の注意

- 1) 本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。
- 2) 本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。

### 3) 薬剤交付時

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

## 10. その他の注意

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

## 【薬物動態】

### バルプロ酸の薬物動態の特徴

#### ○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 <sup>3)</sup>	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 <sup>3)</sup>	>90%(およそ100μg/mL以上の濃度では結合が飽和する。4))
分布容積 <sup>3)</sup>	0.1~0.4L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス* <sup>5)</sup>	6~8mL/hr/kg(健康成人:16~60歳) 13~18mL/hr/kg(小児てんかん患者:3~16歳、単剤投与時) (高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。6)
尿中排泄率 <sup>7)</sup>	1~3%(未変化体)

\*吸収率を100%と仮定

#### ○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。5)8)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9)ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。8)10)

#### ○有効血中濃度:40~120μg/mL

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

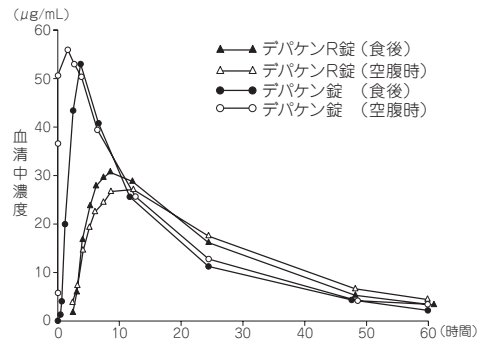
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

## 1. 吸収

### 1) 単回投与<sup>11)</sup>

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



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

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

#### 薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	V <sub>d</sub> (L)	AUC <sub>0~∞</sub> (μg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	27.9 ±5.3	10.26 ±1.51	12.92 ±3.34	14.00 ±2.03	863 ±271	0.79*
食後投与	31.4 ±5.3	8.95 ±1.08	12.18 ±4.03	12.84 ±1.35	843 ±262	0.83*

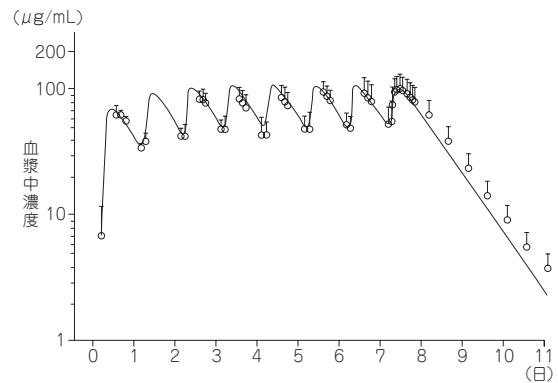
\*CLはV<sub>d</sub>、K<sub>el</sub>より算出した。

mean±S.D., n=8

## 2) 反復投与<sup>12)</sup>

健康成人各6名にデパケンR錠1回600mg(3錠)1日2回、15回の反復投与及び1200mg(6錠)1日1回、8回の反復投与を行い、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)

その結果、1回600mg1日2回の反復投与では6~7日で血漿中濃度が定常状態に達し、最終回投与後のC<sub>max</sub>及びC<sub>min</sub>はそれぞれ103.8±10.9、85.4±7.6μg/mLであった。また、1200mg1日1回反復投与後の血漿中濃度の推移は下図のとおりであって7日間で定常状態に達し、最終回投与後のC<sub>max</sub>及びC<sub>min</sub>はそれぞれ103.9±25.9、61.8±15.7μg/mLであった。



## 2. 分布

### ●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)<sup>13)</sup>

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

### ●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 <sup>14)</sup>	脳内濃度:6.8~27.9%(対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 <sup>15)</sup>	臍帯血中濃度:1.7倍(対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 <sup>16)</sup>	母乳中濃度:3~6%(対血中濃度比)
髄液への移行性 <sup>17)</sup>	髄液中濃度:12%(対血漿中濃度比)

### ●蛋白結合率

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

平衡透析法(37℃3時間)による

mean±S.D.

## 3. 代謝・排泄<sup>18) 19)</sup>

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケンR錠又はデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は両製剤投与群間で差はなく、投与後5日以内に投与量の約60%(バル

プロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA (2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

## 【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

### 1. 開発試験時の成績

#### 1) 一般臨床試験<sup>20)~22)</sup>

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

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

#### 2) クロスオーバー比較試験<sup>23)</sup>

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

### 2. 使用成績調査(参考:新鮮発作型別改善度)

承認後(1990.9.28~1994.9.27)に行われた使用成績調査での症例(総症例数:3,035例)の中で、デパケンR錠使用前に他の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、下記に改善度を示す。

#### ● デパケンR錠の新鮮発作型別改善度

てんかん発作の国際分類 (1981年)		改善度 [改善以上症例/調査症例数(%)]
全般 発作	欠 神 発 作	119/125 (95.2)
	ミ オ ク ロ ニ ー 発 作	20/ 27 (74.1)
	間 代 発 作	29/ 36 (80.6)
	強 直 発 作	98/109 (89.9)
	強 直 間 代 発 作	340/393 (86.5)
部 分 発 作	脱 力 発 作	13/ 19 (68.4)
	単 純 部 分 発 作	55/ 71 (77.5)
	複 雑 部 分 発 作	142/174 (81.6)
二次性全般化発作	135/181 (74.6)	

### ○躁病および躁うつ病の躁状態<sup>24) 25)</sup>

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

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

- 1) 米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。
- 2) 米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

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

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用<sup>26)~30)</sup>

- 1) 最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテトランゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 2) 全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 3) 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 4) 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5) 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6) 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼキッドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット)

### 2. 作用機序<sup>31)~33)</sup>

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくものと推定されている。抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

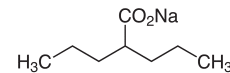
## 【有効成分に関する理化学的見解】

一般名:バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate

化学名:Monosodium 2-propylpentanoate

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

化学構造式:



性状:白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。

本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)。

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

分配係数:logP<sub>oct</sub> = 0.26

測定法: フラスコシェイキング法  
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

## 【包 装】

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

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

## 【主要文献及び文献請求先】

### (主要文献)

- 1) Meador K. J., et al.: Lancet Neurol., **12**, 244, (2013) 024-340
- 2) Christensen J., et al.: JAMA, **309**, 1696, (2013) 023-637
- 3) Zaccara G., et al.: Clin. Pharmacokinet., **15**, 367, (1988) 015-385
- 4) Gómez B. M. J., et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., **18**, 191, (1993) 015-349
- 5) Levy R. H., Shen D. D.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995) 014-970
- 6) Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., **17**, 665, (1984) 005-329
- 7) Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **12**, 125, (1977) 000-777
- 8) 緒方宏泰, 増原慶社, 松本宜明: 臨床薬物動態学 - 薬物治療の適正化のために -, 125, (2000)
- 9) Riva R., et al.: Clin. Pharmacokinet., **31**, 470, (1996) 015-350
- 10) Scheyer R. D., Mattson R. H.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995) 024-236
- 11) 武田明夫, 他: てんかん研究, **6**, (2), 196, (1988) 009-204
- 12) 小林 智, 他: 臨床薬理, **25**, (2), 419, (1994) 012-020
- 13) 久木野和暁, 他: 久留米医学会雑誌, **34**, (4), 369, (1971) 000-743
- 14) Vajda F. J. E., et al.: Neurology, **31**, 486, (1981) 000-661
- 15) Ishizaki T., et al.: Pediatr. Pharmacol., **1**, 291, (1981) 012-092
- 16) 前田共秀, 他: 九州薬学会会報, **40**, 27, (1986) 008-582
- 17) 武田明夫, 他: 脳と発達, **8**, (5), 401, (1976) 000-568
- 18) 龍原 徹, 他: 臨床薬理, **19**, (4), 749, (1988) 009-152
- 19) Löscher W., et al.: Neuropharmacology, **24**, (5), 427, (1985) 012-093
- 20) 河合逸雄, 他: 診療と新薬, **25**, (10), 2037, (1988) 009-199
- 21) 村田忠良, 他: 診療と新薬, **25**, (10), 2073, (1988) 009-179
- 22) 太田秀臣, 他: 診療と新薬, **25**, (10), 2111, (1988) 009-154
- 23) 大田原俊輔, 他: 診療と新薬, **25**, (10), 2013, (1988) 009-200
- 24) Bowden C. L., et al.: JAMA, **271**, 918, (1994) 014-380
- 25) Pope H. G., et al.: Arch. Gen. Psychiat., **48**, 62, (1991) 014-381
- 26) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, **20**, (4), 317, (1969) 000-739

### (文献請求No.)

27) 石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, <b>60</b> , (11), 806, (1969)	000-741
28) 周藤勝一, 他: 応用薬理, <b>4</b> , (6), 937, (1970)	000-740
29) 渋谷 健, 他: 東京医科大学雑誌, <b>30</b> , (3), 275, (1972)	005-014
30) Cao B-J., et al.: Eur. J. Pharmacol., <b>237</b> , 177, (1993)	014-382
31) Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull., <b>25</b> , (9), 2257, (1977)	000-522
32) Emrich H. M., et al.: Arch. Psychiat. Nervenkr., <b>229</b> , 1, (1980)	014-384
33) Cutrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol., <b>116</b> , 3199, (1995)	019-643

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

製造販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2

JB