

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2008に準拠して作成

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

サノテン[®]錠200mg

SANOTEN

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1錠中にバルプロ酸ナトリウムを200mg含有する。
一般名	和名: バルプロ酸ナトリウム 洋名: Sodium Valproate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日: 2007年 8月16日 薬価基準収載年月日: 2007年12月21日 発売年月日: 2009年10月16日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 辰巳化学株式会社 販売元: 日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室  : 0120-893-170 FAX 番号: 0120-893-172 医療関係者向けホームページ http://www.nihon-generic.co.jp/

本IFは2010年10月改訂(第3版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I F とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F 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I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I F の様式]

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

[I F の作成]

- ①I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するものI F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領２００８」（以下、「ＩＦ記載要領２００８」と略す）により作成されたＩＦは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ＰＤＦ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔ＩＦの発行〕

- ①「ＩＦ記載要領２００８」は、平成２１年４月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「ＩＦ記載要領２００８」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはＩＦが改訂される。

３．ＩＦの利用にあたって

「ＩＦ記載要領２００８」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、ＰＤＦファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのＩＴ環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

４．利用に際しての留意点

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

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

（２００８年９月）

目 次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	2
III. 有効成分に関する項目	3
IV. 製剤に関する項目	4
V. 治療に関する項目	11
VI. 薬効薬理に関する項目	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
IX. 非臨床試験に関する項目	21
X. 管理的事項に関する項目	22
X I. 文献	24
X II. 参考資料	24
X III. 備考	24

I．概要に関する項目

1．開発の経緯

バルプロ酸ナトリウムは、抗てんかん薬であり、本邦では1975年に上市されている。
サノテン錠は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験を実施し、1983年10月に承認を得て、発売に至った。
さらに、2002年追加効能として「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」が承認された。
2007年に医療事故防止のためサノテン錠200mgと販売名変更を経て現在に至っている。

2．製品の治療学的・製剤学的特性

○本剤はバルプロ酸ナトリウムを有効成分とする橙黄色フィルムコーティング錠である。
○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、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、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、過敏症症候群、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）、横紋筋融解症、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。

Ⅱ．名称に関する項目

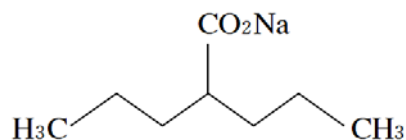
1．販売名

- (1) 和名：サノテン錠200mg
- (2) 洋名：SANOTEN Tablets 200mg
- (3) 名称の由来：なし

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)
Valproic Acid(INN)
- (3) ステム：不明

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：C₈H₁₅NaO₂
分子量：166.19

5．化学名(命名法)

Monosodium 2-propylpentanoate

6．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VPA

7．CAS登録番号

1069-66-5 (Sodium Valproate)
99-66-1 (Valproic Acid)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「バルプロ酸ナトリウム」の確認試験法による。

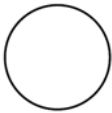
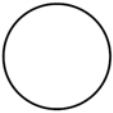
4. 有効成分の定量法

日局「バルプロ酸ナトリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

	外 形			色 調 剤 形	識別コード (包装材料)
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)		
サノテン錠 200mg	 10. 1	 5. 0	 380	橙黄色 フィルム コーティング錠	Tu SN-200

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

	包装材料
サノテン錠200mg	Tu SN-200

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にバルプロ酸ナトリウムを200mg含有する。

(2) 添加物

無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、黄色4号（タートラジン）、黄色5号、カルナウバロウ

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

<苛酷試験>

室温保存（室温、6ヵ月）、光照射（37℃、1000ルクス、2ヵ月）及び加温加湿（40℃、湿度80%、3ヵ月）の各条件下での安定性試験の結果、サノテン錠200mgは経時的に安定であると考えられた。

試験条件：室温、6ヵ月、PTP包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	橙黄色の フィルム コーティング錠	橙黄色の フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)、(2)	適	適	適	適	適
崩壊試験	日局一般試験法 の崩壊試験法	適	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95～105% を含む	99.4	99.5	98.5	99.2	99.0
		98.2	98.7	99.5	99.0	98.9
		99.0	99.6	99.5	98.6	99.0

(3ロット、各ロットn=3)

(1) 沈澱反応：紫色の沈澱を生ずる。

(2) TLC：青色の単一スポットを認め、そのRf値は標準品と等しい

試験条件：37℃、1000ルクス、2ヵ月、PTP包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後
性状	橙黄色の フィルム コーティング錠	橙黄色の フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし
確認試験	(1)、(2)	適	適	適
崩壊試験	日局一般試験法 の崩壊試験法	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95～105% を含む	99.4	98.3	99.2
		98.2	99.2	98.5
		99.0	99.0	98.8

(3ロット、各ロットn=3)

(1) 沈澱反応：紫色の沈澱を生ずる。

(2) TLC：青色の単一スポットを認め、そのRf値は標準品と等しい

試験条件：40℃、相対湿度80%、3ヵ月、PTP包装

	規格	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状	橙黄色の フィルム コーティング錠	橙黄色の フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)、(2)	適	適	適	適
崩壊試験	日局一般試験法 の崩壊試験法	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 95～105% を含む	99.4	99.4	98.6	99.0
		98.2	99.4	98.6	99.1
		99.0	99.4	98.3	98.6

(3ロット、各ロットn=3)

(1) 沈澱反応：紫色の沈澱を生ずる。

(2) TLC：青色の単一スポットを認め、そのRf値は標準品と等しい

＜無包装状態での安定性試験＞

サノテン錠200mgについて、温度、湿度、光に対する無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

【温度に対する安定性試験結果】

試験条件：40±2℃、3ヵ月、遮光・気密ガラス瓶

	試験開始時		1ヵ月後		2ヵ月後		3ヵ月後		判定
外観	橙黄色の フィルムコーティング錠		変化なし		変化なし		変化なし		◎
硬度 (kg)	14.4 (100.0%)		14.6 (101.4%)		14.2 (98.6%)		14.9 (103.5%)		◎
溶出 (%)	93.4 101.4 98.6	102.6 104.7 101.9	88.4 88.4 98.4	98.6 100.8 100.4	98.6 89.7 89.6	101.8 100.8 101.5	90.4 93.7 94.1	100.0 90.6 101.6	◎
含量 (%)	101.0 (100.0%)		100.3 (99.3%)		101.5 (100.5%)		101.1 (100.1%)		◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度n=10、溶出n=6、含量n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

【湿度に対する安定性試験結果】

試験条件：25±1℃、75%RH±5%、3ヵ月、遮光・開放

	試験開始時		3日		判定
外観	橙黄色の フィルムコーティング錠		橙黄色の フィルムコーティング錠 (軟化)		△
硬度 (kg)	14.4 (100.0%)		(測定不可)		△
溶出 (%)	93.4 101.4 98.6	102.6 104.7 101.9	93.3 96.5 99.0	93.6 96.3 99.2	◎
含量 (%)	101.0 (100.0%)		99.2 (98.2%)		◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度n=10、溶出n=6、含量n=3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化あり (規格外)

【光に対する安定性試験結果】

試験条件：温湿度なりゆき、曝光量60万lux・hr

	試験開始時	60万lux・hr	判定
外観	橙黄色の フィルムコーティング錠	変化なし	◎
硬度 (kg)	14.4 (100.0%)	14.4 (100.0%)	◎
溶出 (%)	93.4 102.6 101.4 104.7 98.6 101.9	90.2 101.3 90.6 103.6 101.4 103.4	◎
含量 (%)	101.0 (100.0%)	101.3 (100.3%)	◎

() 内は開始時を100%として換算した数値

(1ロット、硬度 n = 10、溶出 n = 6、含量 n = 3 硬度及び含量は平均値を記載)

総合評価：変化なし

※無包装状態での安定性試験結果を以下のように評価した。

・評価基準

分類	評価基準	判定
変化なし	【外観】 外観上の変化を、ほとんど認めない場合 【硬度】 硬度低下が40%未満の場合 【溶出】 規格値内の場合 【含量】 含量低下が3%未満の場合	◎
変化あり (規格内)	【外観】 わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 【硬度】 硬度低下が40%以上で、規格値内の場合 【含量】 含量低下が3%以上で、規格値内の場合	○
変化あり (規格外)	【外観】 形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合 【硬度】 規格値外の場合 【溶出】 規格値外の場合 【含量】 規格値外の場合	△

1999年8月20日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本病院薬剤師会）一部改変

・総合評価

分類	評価基準
変化なし	全ての測定項目で変化なし
変化あり（規格内）	いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認める
変化あり（規格外）	いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認める

5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性²⁾

【溶出挙動における類似性】

(「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成10年7月15日付 医薬発第634号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件

試験液量 : 900mL

温度 : 37℃±0.5℃

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験の第1液

pH4.0 = 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)

pH6.8 = 日本薬局方試薬・試液のリン酸緩衝液 (1→2)

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm (pH 1.2、pH4.0、pH6.8、水)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で試験を終了することができる。

判定基準

pH1.2

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点(60分及び90分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH4.0

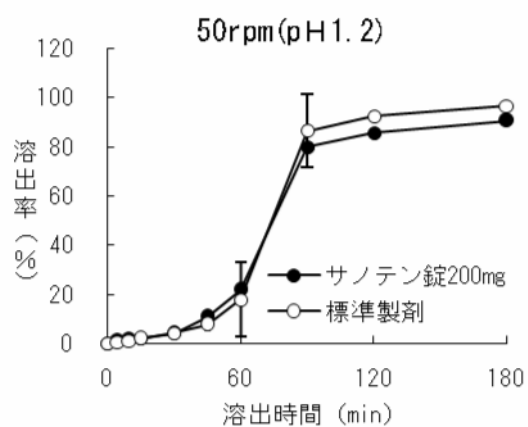
標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点(15分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH6.8

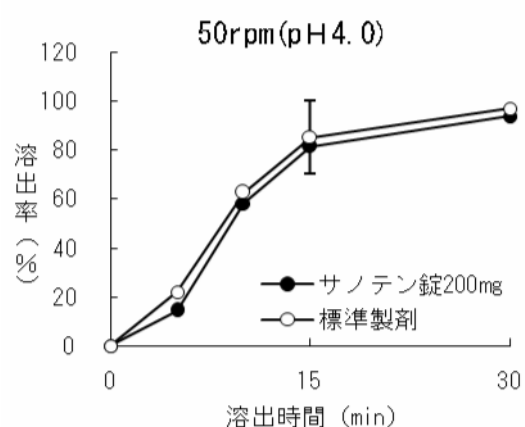
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点(10分及び15分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内にある。

水

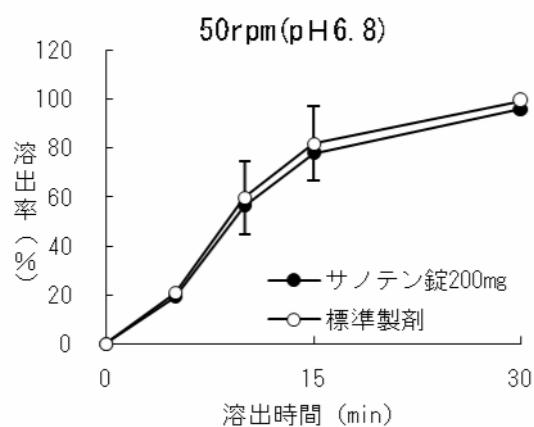
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。



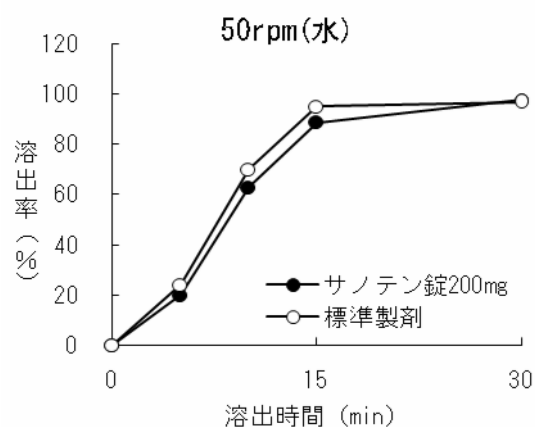
n = 6



n = 6



n = 6



n = 6

○ 標準製剤の平均溶出率 ± 15%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、200mg)	サノテン錠200mg	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	60分	17.9	21.6	範囲内
			90分	86.5	79.9	範囲内
		pH4.0	15分	85.3	81.4	範囲内
			10分	59.7	56.4	範囲内
		pH6.8	15分	82.0	78.0	範囲内
			15分	95.1	88.8	範囲内

(n=6)

【公的溶出規格への適合】

サノテン錠200mgは、日本薬局方医薬品各条に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「バルプロ酸ナトリウム錠」の確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「バルプロ酸ナトリウム錠」の定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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

2. 用法及び用量

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mgを1日2～3回に分けて経口投与する。
ただし、年齢・症状に応じて適宜増減する。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

（4）探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

（5）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2）比較試験

該当資料なし

3）安全性試験

該当資料なし

4）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

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

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし（抗てんかん剤あるいは躁病・躁状態治療剤としてバルプロ酸以外に低分子の脂肪酸化合物は使用されていない。）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序³⁾

GABA合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素の活性を増強し、GABA分解酵素であるGABAトランスアミナーゼを抑制することにより、脳内GABA量を増加する。

（2）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

40～120 $\mu\text{g/mL}$

有効濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 $\mu\text{g/mL}$ を示唆する報告もあり、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。

(2) 最高血中濃度到達時間

<参考> (デパケン錠200データ)

本剤については、ヒトにおける薬物動態パラメータに関する情報がないため、参考データとしてデパケン錠200の薬物動態パラメータを記載する。

○健常成人8名にデパケン錠200を1回3錠(600mg)経口投与した場合の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下表のとおりである。

	Tmax (hr)
空腹時投与	0.92 ± 0.57
食後投与	3.46 ± 0.66

(Mean ± S. D., n=8)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<参考> (デパケン錠200データ)

上記、「(2) 最高血中濃度到達時間」の項と同等の背景により、デパケン錠200のデータを記載する。

薬物速度論的パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
空腹時投与	59.4 ± 6.7	0.92 ± 0.57	9.54 ± 2.07
食後投与	50.6 ± 4.2	3.46 ± 0.66	7.92 ± 1.78

	Vd (L)	AUC _{0~∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CL (L/hr)
空腹時投与	9.67 ± 1.17	964 ± 236	0.73*
食後投与	9.09 ± 0.42	868 ± 195	0.83*

※CLはVd、Kelより算出した。

(Mean ± S. D., n=8)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ⁴⁾

＜参考＞（海外文献報告値）

約100%（剤形の違いによらない）

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

＜参考＞（海外文献報告値）

全身クリアランス（吸収率を100%と仮定）⁵⁾

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⁾）

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) 7)} 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⁸⁾ 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。^{7) 9)}

(6) 分布容積⁴⁾

＜参考＞（海外文献報告値）

0.1～0.4 L/kg（ほぼ細胞外液に相当）

(7) 血漿蛋白結合率⁴⁾

＜参考＞（海外文献報告値）

>90%（およそ100 μg/mL以上の濃度では結合が飽和する。¹⁰⁾）

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率¹¹⁾

＜参考＞（海外文献報告値）

尿中排泄率：1～3%（未変化体）

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

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

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- (2) 重篤な肝障害（投与初期6ヵ月以内に多い）があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (3) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
- (4) 尿素サイクル異常症が疑われる患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。
- (5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロ ン（カルベニン） メロペネム水和物（メロ ペン） イミペネム水和物・シラ スタチンナトリウム（チ エナム） ビアペネム（オメガシン） ドリペネム水和物（フィ ニバックス） デビペネム ピボキシル （オラペネム）	てんかんの発作が再発する ことがある。	バルプロ酸の血中濃度が低 下する。

(2) 併用注意とその理由

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

躁病および躁うつ病の躁状態

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

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用（頻度不明^注）

- 1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 急性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) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、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。

注) 副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していないが先発品の副作用を参考に記載した。

(3) その他の副作用

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

	頻 度 不 明 ^{注)}
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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇
皮 膚	脱毛
過 敏 症	発疹
そ の 他	けん怠感、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫、月経異常（月経不順、無月経）、発熱、血尿、高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁

注) 「抑うつ」については国外報告に基づく。それ以外については副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していないが先発品の副作用を参考に記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

薬物過敏症の既往歴のある患者

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。

過敏症：発疹

9. 高齢者への投与

本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌（前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとする報告がみられる。〕
- (2) 妊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）と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕
- (3) 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等があら

われることがある。

- (4) 妊娠中の投与により、新生児に低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）があらわれるとの報告がある。
- (5) 動物実験（マウス）で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。
- (6) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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

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

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。）

15. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ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。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：サノテン錠200mg 処方せん医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：バルプロ酸ナトリウム 処方せん医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外装に表示（3年）

3. 貯法・保存条件

室温保存（開封後は湿気を避けること）

4. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は吸湿性が強いので、服用直前までPTPシートから取り出さないで下さい。また、保存に際してPTPシートを破損しないようご注意ください。

（本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けて下さい。）

（1）薬局での取り扱いについて

該当資料なし

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP包装：100錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、アルミ袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：デパケン錠200

同 効 薬：抗てんかん剤：カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド など
躁病・躁状態治療剤：炭酸リチウム、カルバマゼピン など

9. 国際誕生年月日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年8月16日

承認番号：21900AMX01191000

（1983年10月17日 -旧販売名- サノテン錠）

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日

（1984年6月2日 -旧販売名- サノテン錠）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2002年9月20日

「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能又は効果の追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果：1989年12月20日

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
サノテン錠200mg	100655102	1139004F2149	620005970

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料（安定性試験）
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料（溶出試験）
- 3) 第十五改正 日本薬局方解説書
- 4) Zaccara G., et al.:Clin.Pharmacokinet., 15, 367, (1988)
- 5) Levy R.H., Shen D.D.:Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)
- 6) Perucca E., et al.:Br.J.Clin.Pharmacol., 17, 665, (1984)
- 7) 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本宜明: 臨床薬物動態学・・・薬物治療の適正化のために・・・, 125, (2000)
- 8) Riva R., et al.:Clin.Pharmacokinet., 31, 470, (1996)
- 9) Scheyer R.D., Mattson R.H.:Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)
- 10) Gómez B.M.J., et al.:J.Clin.Pharm.&Ther., 18, 191, (1993)
- 11) Gugler R., et al.:Eur.J.Clin.Pharmacol., 12, 125, (1977)

2. その他の参考文献

なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

X III . 備考

その他の関連資料

なし

