

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会のI F 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，片頭痛治療剤
日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ
セレブ[®]シロップ 5%
CEREB[®]

剤 形	シロップ剤
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包(4mL)中，日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。
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	承認年月日：2007年2月28日 薬価収載：2007年6月15日 販売年月日：2000年3月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日医工株式会社 お客様サポートセンター（月曜～金曜 9:00～17:00） TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/

本I Fは2012年8月改訂（第21版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

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、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、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IF記載要領が策定された。

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

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

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領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	3
III	有効成分に関する項目	4
IV	製剤に関する項目	5
V	治療に関する項目	7
VI	薬効薬理に関する項目	9
VII	薬物動態に関する項目	10
VIII	安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
IX	非臨床試験に関する項目	22
X	管理的事項に関する項目	23
X I	文 献	25
X II	参考資料	25
X III	備 考	25
付録	付 表	26

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。

テイコクメディックス株式会社（旧 太田製薬株式会社）では，液剤やシロップ剤の瓶入り製剤における服用上の問題点を改善することを目的として，一回飲みきりタイプの分包液剤を提案している。特にバルプロ酸ナトリウムは有効血中濃度域が狭いため，服用上の有効性，安全性の点から正確に服用できる分包シロップ剤の開発を企画し，「セレブシロップ」として 1998 年 12 月 22 日に承認を取得，2000 年 3 月 8 日に上市した。（薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づき承認申請）

厚生省（現：厚生労働省）より 1999 年に発出された通知「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）に則してバルプロ酸ナトリウム製剤の躁病等に対する適応追加が 2001 年に申請され，2002 年 9 月 20 日に「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能・効果が承認された。

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）及び「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」（平成 16 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号）通知に基づき，販売名を「セレブシロップ」から「セレブシロップ 5%」に変更し 2007 年 2 月 28 日に承認，2007 年 8 月 6 日に発売する運びとなった。

2009 年 6 月 1 日に，テイコクメディックス株式会社は，社名を日医工ファーマ株式会社に変更した。

2011 年 9 月 9 日に「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果と用法・用量が承認された。

2012 年 6 月 1 日に，日医工ファーマ株式会社は日医工株式会社に合併され，製造販売元が日医工株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、てんかんに対して広範な発作抑制スペクトラムを有する。また、てんかに伴う性格行動障害（不機嫌，易怒性等）に対する抑制効果も有する。さらに，躁病および躁うつ病の躁状態や片頭痛発作の発症抑制に対しても有効である。
- (2) 嚥下力の低下した高齢者や重症患者，手術後の患者等にも飲みやすい液剤である。
- (3) 1回量を分包化した分包液剤であるため，計量の煩わしさがなく，1回量が正確に服用でき，計量の誤りや多量誤飲がない。また 1回で使い切るため異物・細菌の混入を防止できる。
- (4) 必要量だけ持ち運びができ，服用に際して水を必要としないので，どこでも服用できる。
- (5) 重大な副作用（頻度不明）として，劇症肝炎等の重篤な肝障害，高アンモニア血症を伴う意識障害，溶血性貧血，赤芽球癆，汎血球減少，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）が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セレブ®シロップ 5%

(2) 洋名

CEREB®

(3) 名称の由来

「大脳の、脳の」を示す英語の cerebral の下線部 cereb をとって命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

バルプロ酸ナトリウム（JAN）

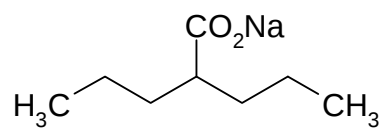
(2) 洋名（命名法）

Sodium Valproate（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₁₅NaO₂

分子量：166.19

5. 化学名（命名法）

Monosodium 2-propylpentanoate（IUPAC）

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：OLVS

略号：VPA

7. CAS 登録番号

1069-66-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(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

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 硝酸コバルトによる沈殿反応

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

(3) ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

剤形：シロップ剤

性状：無色～微黄色澄明な粘性の液で，芳香があり，味は甘い。

(2) 製剤の物性

質量偏差試験	判定値：15.0%以下	試験結果：1.6～3.9%
--------	-------------	---------------

(3) 識別コード

記載なし

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

pH : 7.0～8.0

比重 d_{20}^{20} : 1.140～1.190

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1包（4mL）中に日局バルプロ酸ナトリウム 200mg を含有する。

(2) 添加物

添加目的	添加物
矯味剤	エリスリトール
甘味剤	粉末還元麦芽糖水アメ，精製白糖，サッカリン Na
防腐剤	パラオキシ安息香酸メチル，パラオキシ安息香酸プロピル
香 料	香料，エタノール，エチルバニリン，バニリン

(3) その他

1包あたりの熱量は 7.2kcal である。

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性^{1) 2)}

長期保存試験（25℃，相対湿度 60%）の結果，セレブシロップ 5%は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

長期保存試験（保存形態：最終包装形態*）

試験項目	25℃，相対湿度 60%	
	開始時	3 年
性状	無色～微黄色澄明な粘性の液で，芳香があり，味は甘い。	同左
pH	7.6	7.6
定量試験	97.9～99.8	102.5～1025.8

光安定性試験（保存形態：最終包装形態*）(n = 3)

光源	照射時間	色調
試験開始時	—	無色
直射日光	5時間	変化なし
	積算15時間	わずかに薄い赤色

* 分包品（ポリエチレン製容器）をポリ塩化ビニリデン-ポリエチレン-ポリプロピレン製の袋に入れ，更に紙箱に入れたもの。

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）

該当しない

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

硝酸コバルトによる沈殿反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当資料なし

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

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療
2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
3. 片頭痛発作の発症抑制

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

【片頭痛発作の発症抑制】

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

2. 用法及び用量

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

通常 1 日量 8～24mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200mg）を 1 日 2～3 回に分けて経口投与する。

ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。

3. 片頭痛発作の発症抑制

通常 1 日量 8～16mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400～800mg）を 1 日 2～3 回に分けて経口投与する。

なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1 日量として 20mL（バルプロ酸ナトリウムとして 1,000mg）を超えないこと。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床効果^{3) 4)}

躁病および躁うつ病の躁状態

バルプロ酸製剤の躁病および躁うつ病の躁状態に対する使用については、厚生省（現：厚生労働省）より発出された通知「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）に該当する医療用医薬品として承認されたため、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%以上改善した場合）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。

(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. 薬効薬理にかんする項目

1. 薬理学的に関連の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」としてバルプロ酸以外に脂肪酸化合物は使用されていない。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

すべての全般発作に有効な抗てんかん薬。特に欠伸発作に有効であるが、部分発作への有効性は低い。作用機序としては、 Na^+ チャネルとT型 Ca^{2+} チャネルの抑制、及びGABA分解酵素のGABAトランスアミナーゼの阻害によるGABAの増量が考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁵⁾

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ル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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

○バルプロ酸の有効血中濃度：40～120 $\mu\text{g/mL}$

各種てんかんおよびてんか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 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。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。

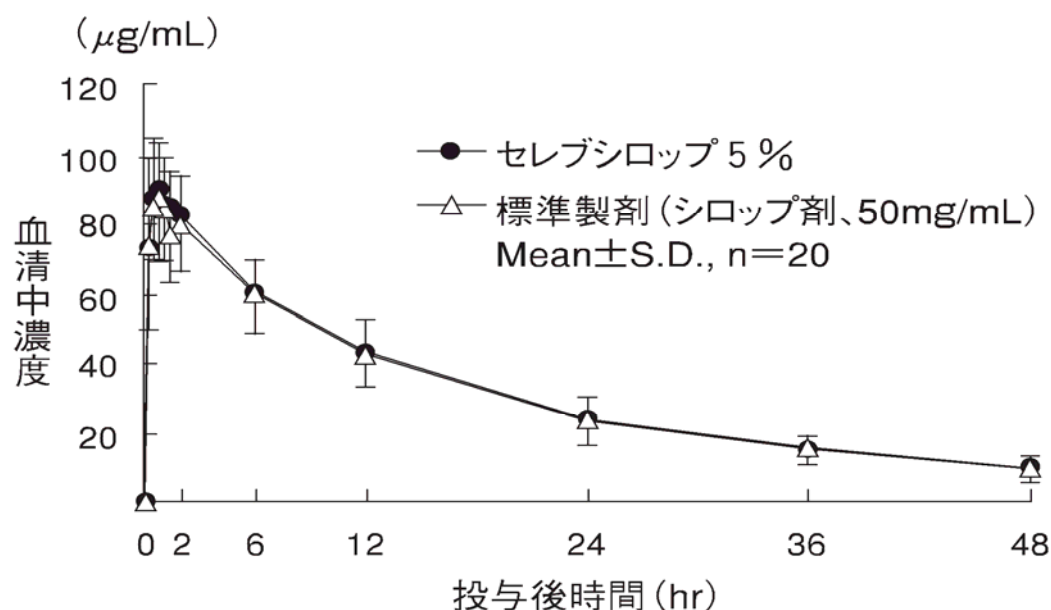
(2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

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

セレブシロップ 5%と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 8mL（バルプロ酸ナトリウムとして 400mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中バルプロ酸ナトリウム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



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

＜薬物速度論的パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
セレブシロップ 5%	1553.27±271.61	97.02±13.24	0.81±0.51	19.31±3.46
標準製剤 (シロップ剤, 50mg/mL)	1537.10±323.77	98.65±17.14	0.84±0.50	21.05±7.38

(Mean±S.D., n=20)

(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」の項を参照のこと)

(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

該当資料なし

＜参考：海外文献報告値＞⁷⁾

○バルプロ酸の薬物動態パラメータ

生物学的利用率	約 100% (剤型の違いによらない)
---------	---------------------

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

<参考：海外文献報告値>^{8) ~12)}

○バルプロ酸の薬物動態パラメータ

全身クリアランス*	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）
-----------	---

*吸収率を100%と仮定

○バルプロ酸の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。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。

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考：海外文献報告値>⁷⁾

○バルプロ酸の薬物動態パラメータ

分布容積	0.1～0.4L/kg（ほぼ細胞外液に相当）
------	------------------------

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：海外文献報告値>^{7) 13)}

○バルプロ酸の薬物動態パラメータ

血漿中蛋白結合率	>90%（およそ100μg/mL以上の濃度では結合が飽和する）
----------	---------------------------------

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

（「Ⅷ-10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

（「Ⅷ-10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

(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

<参考：海外文献報告値>¹⁴⁾

○バルプロ酸の薬物動態パラメータ（参考：海外文献報告値）

尿中排泄率	1～3%（未変化体）
-------	------------

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由

【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。（Ⅷ-7.「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（Ⅷ-10.「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

（「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項を参照）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合
には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重
に判断すること。（Ⅷ-10.「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) てんかん患者においては、連用中における**投与量の急激な減少ないし投与の中止に
より、てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、
徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意する
こと。
- (3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本
剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させる
こと。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
- (4) 片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の
消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止
し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場
合には、漫然と投与を継続しないこと。
- (5) **重篤な肝障害**（投与初期 6 カ月以内に多い。）があらわれることがあるので、投与
初期 6 カ月間は**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。

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） テビペネム ピボキシル （オラペネム）	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

(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

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、片頭痛発作の発症抑制

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

○躁病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（頻度不明：先発品の副作用を参考に記載した）

- 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、赤芽球瘍、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カ月で回復している。
- 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。

(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1)}
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 ^{注2)}
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	倦怠感，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，多嚢胞 性卵巣，カルニチン減少

注1) 先発品の副作用を参考に記載した。

注2) 「抑うつ」については国外報告に基づく。

(5) 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

(6) 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

(7) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

慎重投与：薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

重大な副作用：

- 1) **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。
- 2) **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。

その他の副作用：発疹の過敏症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。

9. 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。

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

- (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。

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。

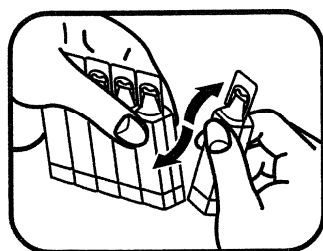
14. 適用上の注意

（１）**投与経路：**内服用にのみ使用させること。

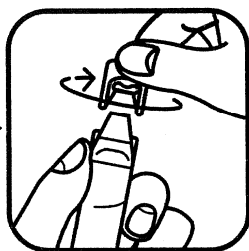
（２）**服 用 時：**開封後は速やかに服用し，残液は廃棄させること。

使用方法

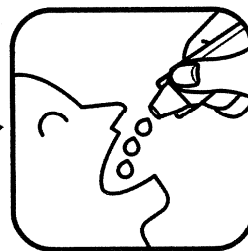
1包（4 mL）を切り離し，容器を立てた状態で矢印の方向にゆっくりと回して、開けてください。



胴体部分を持って
ねじるように切り離します



立てたまま、ゆっくり
回して開封します



軽く押しながら
服用してください

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

取扱い上の注意：

（１）誤用を避けるため，他の容器に移しかえて保存しないこと。

（２）小児の手のとどかないところに保管すること。

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	セレブシロップ 5%	処方せん医薬品 ^{注)}
有効成分	バルプロ酸ナトリウム	処方せん医薬品 ^{注)}

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること。

2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示 (3 年: 安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器で室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(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」の項を参照のこと)

5. 承認条件等

なし

6. 包装

200mg / 4 mL × 252 包

7. 容器の材質

ポリエチレン製容器

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: デパケンシロップ 5% (協和発酵キリン)

同 効 薬: ザロンチンシロップ 5% (第一三共)

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
セレブシロップ 5%	2007 年 2 月 28 日	21900AMX00138000

旧販売名	承認年月日	承認番号
セレブシロップ	1998 年 12 月 22 日	21000AMZ00880000

11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
セレブシロップ5%	2007年6月15日

旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置
セレブシロップ	1999年7月9日	2008年3月31日迄

12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 2002年9月20日

内容：【効能又は効果】「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の追加。

(2) 2011年9月9日

内容：【効能又は効果】「片頭痛発作の発症抑制」の追加

【用法及び用量】

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

2) 躁病および躁うつ病の躁状態の治療

通常1日量8～24mL（バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mg）を1日2～3回に分けて経口投与する。ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。

3) 片頭痛発作の発症抑制

通常1日量8～16mL（バルプロ酸ナトリウムとして400～800mg）を1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として20mL（バルプロ酸ナトリウムとして1,000mg）を超えないこと。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT（9桁）コード
1139004Q1097	620005028	112107004

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) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (光安定性試験)
- 3) Bowden, C.L. et al. : J. Am. Med. Assoc. 271 (12) , 918-24 (1994)
- 4) Pope, H.G. et al. : Arch. Gen. Psychiatry 48, 62-68 (1991)
- 5) Cao, B-J. et al. : Eur. J. Pharmacol. 237, 177-181 (1993)
- 6) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 7) Zaccara, G. et al. : Clin. Pharmacokinet. 15, 367-89 (1988)
- 8) Levy, R.H. et al. : Antiepileptic Drugs 4th ed., 605-19 (1995)
- 9) Perucca, E. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 17, 665-69 (1984)
- 10) 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－, 125-28, 2000
- 11) Riva, R. et al. : Clin. Pharmacokinet. 31 (6) , 470-93, 1996
- 12) Scheyer, R.D. et al. : Antiepileptic Drugs 4th ed., 621-31, 1995
- 13) Gómez, B.M.J. et al. : J. Clin. Pharm. Ther. 18, 191-97, 1993
- 14) Gugler, R. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 12, 125-32, 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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III. 備考

その他の関連資料

なし

付表 1 — 1

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2－（１）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1—2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2－（１）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・科学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1—3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2－（１）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される