

◎デパケン R錠・○シロップ・○細粒・▼錠 [内]

【重要度】★【TDM】 【一般製剤名】バルプロ酸ナトリウム (U) Sodium Valproate 【分類】抗てんかん剤, 躁病・躁状態治療剤, 片頭痛治療剤

【単位】◎200mg/R錠, ○100mg/R錠, ○シロップ5%, ○細粒20%, ▼100mg・▼200mg/錠

【常用量】400~1200mg/日 [片頭痛発作の発症抑制には通常400~800mg/日で最大1000mg]

【用法】分2~3. R錠は分1~2 (消化管に対する刺激を防ぐため, 食後投与が望ましい)

【透析患者への投与方法】減量の必要なし (1,3,10,12)

【その他の報告】50%に減量し18~24hr毎に投与 (6) HDで一部除去されるので普通錠より徐放錠の方が血中濃度をコントロールしやすいと思われる (藤井淳子, 他: 日病薬誌 45: 1605-8, 2009) 減量の必要がないが, TDMにより遊離型バルプロ酸濃度の評価を行うことが望ましい. 低アルブミン血症を合併している場合には遊離型バルプロ酸濃度を測定するか患者の蛋白結合率=13.4×血清Alb濃度+24.03 (平田純生, 他: 月刊薬事 44: 2525-33, 2002) を用いて投与設計を行う (5) 普通錠よりも徐放錠がHDによる遊離体血中濃度変動が少なく治療上有利 (秋岡祐子, 他: 透析会誌 26:1677-1681,1993)

【PD】減量の必要なし (12) CAPD実施小児でも同用量 (星 順, 他: 小児科臨床 39: 987-990, 1986)

【CRRT】減量の必要なし (12)

【保存期CKD患者への投与方法】減量の必要なし (3,10,12) 蛋白結合率の低下が発生している可能性を理解する (5)

【特徴】窒素原子を含まない低分子の脂肪酸系化合物で, 脳内の抑制系の賦活作用を介し薬効を発現する. 全般発作 (強直間代発作) の第一選択薬 (妊婦を除く). てんかんに伴う性格行動障害にも有用. 普通錠に比しR錠は食事の影響が少なく, 糖衣錠のため胃障害も少なく吸湿性もない.

【主な副作用・毒性】肝障害, 高アンモニア血症を伴う意識障害, SJS, TEN, 血球減少, 溶血性貧血, 急性肺炎, 間質性腎炎, 間質性肺炎, 横紋筋融解症, SIADH, 傾眠, 不眠, 不穏, 消化器症状, カルニチン欠乏, 体重増加, 脱毛など

【安全性に関する情報】高アンモニア血症のレビュー (Lewis C, et al: Curr Med Res Opin 28: 1039-42, 2012) バルプロ酸による高アンモニア血症に対してL-カルニチン静注で治療できた症例 (近藤勝男, 他: 医療薬学 24: 433, 2014) 小児透析患者のバルプロ酸投与者では肺炎の発症率が高い (Pediatr Nephrol 4: 259-61, 1990) 血中アンモニア上昇を伴うVPA中毒の解毒にL-カルニチンが有効 (Perrott J, et al: Ann Pharmacother 44:1287-93, 2010) 非使用例に比べて血中カルニチン濃度が低く, アンモニア濃度が高い (Yokoyama S, et al: Clin Psychopharmacol Neurosci 2022 PMID: 35879038) カルニチンをVPAの2倍量併用することでアンモニアレベルが上昇しない (Schiavo A, et al: Eur J Pharm Sci 2023 PMID: 36740101)

【モニターすべき項目】血清アンモニア濃度, 出血時間測定, 血小板数を含む血算, 腎機能検査, 肝機能検査, 血清バルプロ酸濃度 (U)

【吸収】90~100%, 胃から下部の消化管で吸収される (1) 食事によりやや遅延 (U)

【F】100% (1,10,13) 90% (14) Fは剤型の違いによらない (1)

【tmax】R: 4.8~7.8hr (連続) 8~12hr (単回) (1) シロップ: 0.5~1hr, 普通錠1~2hr (1) デパケン錠1~4hr, 腸溶錠3~9hr, 徐放錠7~14hr (13) 【定常状態濃度】健康成人に250mgのデパケン錠を1日2回15日間投与した時の平均濃度は34μg/mL (13)

【代謝】大半は肝代謝される. 2-en体, 4-en体はVPAより弱いが薬理活性がある. 4-en体が肝毒性の発現に関与していると推定されている (1) 4-en体の蓄積によって肝障害が引き起こされるという報告あり (Epilepsia 29: 543, 1988 および Med Toxicol 3: 85, 1988) 特にフェノバルビタール併用者では酵素誘導により4-en体は生成されやすくなる. CYP, エポキシド水分解酵素, グルクロニルトランスフェラーゼの弱い阻害剤 (U) 消化管内でアシルペプチドヒドロラーゼによりグルクロン酸からバルプロ酸が遊離して腸管循環 (1)

【排泄】尿中未変化体排泄率5% (14) 1~3% (1,11) 5%未満 (12) 1.8% (13) 尿中回収率60% [120hrまで] (1) 尿中回収物は3-keto体として60.5~67.5%, グルクロン酸抱合体として11.9~18.9%, 4-en体はほとんど排泄されない (1) 主にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄され, 糞便中排泄は少量 (U)

【CL】6~8mL/hr/kg (1) 8.3mL/min (10) 500mg/日の連続投与で0.11mL/min/kg, 単回投与時は0.14mL/min/kg, 連続投与時は遊離型のCLは上昇 (13) 小児への単独投与時13.18mL/hr/kg (1) PD患者の維持投与期で0.0408L/hr/kg (Orr JM, et al: Eur J Clin Pharmacol 24: 387-90, 1983)

【t1/2】18~20hr (1) 6~16hr (U) 8~15hr (10) 9~21hr (11) 6~15hr (12) 12.2hr (14) 連続投与時14hr, 単回投与時9.8hr, 肝硬変により上昇 (13) 【透析患者のt1/2】10hr (デパケン錠のデータ) (10) 腎機能正常者と同じ (12)

【蛋白結合率】90%以上 [100μg/mL以上で飽和] (1) 80% (200μg/mL添加) ~91% (20μg/mL添加) (1) 血清濃度50μg/mLまでは90~95%, 50~100μg/mLでは80~85%に低下 (U) 高齢者, 低Alb血症, 慢性肝疾患, 腎機能障害患者で低下 (U) 80~90% (12) 90% (10) 血漿濃度50μg/mL以下では90~95%, 50~100μg/mLでは80~85%に低下 (U) 80~94%で低Alb血症・肝障害・腎障害を持つ患者では平均80%に低下 (11) 用量依存的で250~500mg/日投与で93%, 1000mg投与で90%, 腎障害・肝硬変・加齢・熱傷・低アルブミン血症により低下 (13)

【Vd】0.1~0.4L/kgで細胞外液量に近似的 (1) デパケンR錠14.0L/man (空腹時投与) 12.8L/man (食後投与) (1) 0.14~0.23L/kg (6) 0.13L/kg (3) 0.15L/kg (10) 0.1~0.4L/kg (11) 0.14L/kg (14) 0.22L/kg, 肝硬変により上昇 (13) 0.19~0.23L/kg (12) 不全時に上昇 (6)

【分布】全血/血漿濃度比=0.64 (13) 脳脊髄液には遊離型分率と同じレベルで移行 (U)

【MW】166.19

【透析性】透析で除去されない (4) 5~50% (6) HD前に比しHD後, 遊離型バルプロ酸濃度はHDによるFFAの上昇と相関し, 15~77%上昇する (Am J Nephrol 16: 327-33, 1996) バルプロ酸中毒にhigh-flux dialyserを用いた血液透析を施行することによりバルプロ酸を効率よく除去できた (Am J Kidney Dis 33: 786-9, 1999) 除去率19% (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinet 32: 30-57, 1997) 高濃度では蛋白結合が飽和するので, 透析性が上がり, 中毒治療にHDは有効である (Thanacoody RH: Clin Toxicol 2009 PMID: 19656009) 中毒治療として透析療法の適用は, 血中濃度1300μg/mL超, 脳浮腫, ショックのいずれかがあれば推奨, 血中濃度900μ

g/mL 超、昏睡または人工呼吸を要する場合高アンモニア血症、重症アシドーシスがあらば考慮 (Ghannoum M, et al: Clin Toxicol (Phila) 53: 454-65, 2015)
中毒時の HD は、血中濃度の高値、昏睡、ショック、高アンモニア血症など、条件により適用してよい (Ghannoum M, et al: Clin Toxicol (Phila) 2015 PMID: 25950372)
Hemoperfusion と HD 直列で実施 (その後 CHDF) した中毒症例 (AlAly Z, et al: Semin Dial. 2005 PMID: 15663767)

【透析 CL】 23mL/min (8) 【PD】 除去率 4.5% (Orr JM, et al: Eur J Clin Pharmacol 24: 387-90, 1983)

【TDM のポイント】 有効血中濃度 40~120 μ g/mL [下限 50 μ g/mL や上限 150 μ g/mL との報告もある] (1) 片頭痛発作に対する有効血中濃度は明らかでないが用量増減時に臨床状態の悪化があった場合には測定を考慮 (1) 血漿濃度 110 μ g/mL 以上で筋力低下と振戦を伴うことが多く、嗜眠傾向と倦怠感、異常行動、もうろう状態は用量依存的で、過量投与によりてんかん発作を招くこともある (抗てんかん薬の血中濃度 p262, 東京医学社, 1996) 血漿濃度 150 μ g/mL 以上で嘔気 (上腹部灼熱感)、嘔吐、鎮静、眠気、肝毒性、振戦、協調運動障害、血液凝固障害が現れることがある。有効血中濃度: 50~100 μ g/mL (TDM Clinical Guide, Abbott, 1994, SRL 検査案内) 50~150 μ g/mL (13) 血中濃度は著しい日内変動を示すため採血時間を一定にすること。早期服用 2~3 時間の血中濃度をみると 100 μ g/mL を得るのに 15mg/kg 以上の服用量を要する。中毒症状と血中濃度との関係は明らかでないため、むやみに投与量を増やすべきではない。

高用量になると蛋白結合率が低下し、クリアランスが増加するため、投与量と総濃度の関係は非線形である (Clin Pharmacol Ther 28: 486-49, 1980) 採血は投与開始後 3 日以降の投与直前 (トラフ値) に行う

【腎不全患者での TDM】 腎不全患者では血漿 Alb 濃度の低下と Alb と結合しやすい生体成分の増加により血漿蛋白結合率が低下するが、Vd も上昇するため、CL は腎機能正常者に比し高い。腎不全患者の血漿バルプロ酸濃度は低下するが、非結合型分率が上昇するため血漿総濃度は低めにコントロールした方がよい。HD 中にヘパリンを使用することにより FFA が上昇しバルプロ酸と Alb との結合を阻害することにより蛋白結合率が低下する。

【O/W 係数】 562 (11) 【pKa】 4.6 (1)

【相互作用】 カルバマゼピンとの併用で耳鳴、下痢。フェノバルビタールとの併用で肝障害を引き起こす代謝物濃度が上昇するおそれがある。カルバマゼピン系抗生物質との併用によりバルプロ酸濃度が著しく低下し、てんかんの発作が再発することがあるため併用禁忌 (1) メロペネムとの併用により 24hr 以内に VPA の血中濃度が平均 66% 低下するため併用すべきではない (Spriet I, et al: Ann Pharmacotherapy 41:1130-6, 2007) カルバマゼピンとの併用により VPA の脱グルクロン酸抱合能が阻害されクリアランスが上昇する (Pham Res 18:1320-6, 2001) リファンピシン 600mg \times 5 日間併用により経口クリアランスが 40% 上昇する (Niemi M, et al: Clin Pharmacokinet 42:819-50, 2003) カルバマゼピンとの併用により小腸の VPA 輸送を阻害し吸収が低下する (鳥井真由美, 他: 臨床薬理 35:130S, 2004) ラモトリギンの消失半減期を 2 倍に延長させる (1) ロラゼパムのグルクロン酸抱合に競合し、ロラゼパムの半減期延長 (1)

バルプロ酸中毒治療に MEPM1 回 1g/8hr 毎投与で適用されることがある [消化管内のアシルペプチドヒドロラーゼを阻害し、バルプロ酸グルクロン酸抱合体からバルプロ酸への変換を妨げ、バルプロ酸への腸肝循環を抑制] (5)

【ECMO】 ECMO 施行時にも有効 (Hunt MF, et al: Perfusion 2020 PMID: 33198577)

【効果発現時間】 抗けいれん作用は薬物吸収により速やかに発現する。発作抑制等の臨床効果の発現は数日~数週間を要する (1)

【効果持続時間】 約 12~24hr (薬物血中濃度が有効濃度域に保持されることとはほぼ平行して作用が持続すると考えられる (1))

【備考】 片頭痛の発作を緩解する作用はない。シロップ: 水道水や牛乳での用時希釈は可能

【更新日】 20240905

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。