

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 3. 16 初版

有効成分	バルプロ酸ナトリウム		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	バレリン錠 100mg	大日本住友製薬
	2	バルプロ酸ナトリウム錠 100mg 「アメル」	共和薬品工業
	3	バルプロ酸Na錠 100mg 「TCK」	辰巳化学
	4	バルプロ酸Na錠 100mg 「フジナガ」	藤永製薬
	5	バレリン錠 200mg	大日本住友製薬
	6	バルプロ酸ナトリウム錠 200mg 「アメル」	共和薬品工業
	7	バルプロ酸Na錠 200mg 「TCK」	辰巳化学
	8	バルプロ酸Na錠 200mg 「フジナガ」	藤永製薬
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	デパケン錠 100mg	協和発酵キリン
	②	デパケン錠 200mg	協和発酵キリン
効能・効果	http://www.bbdb.jp		
用法・用量	http://www.bbdb.jp		
添加物	http://www.bbdb.jp		
解離定数 ¹⁾	pKa : 4.6		
溶解度 ¹⁾ (37℃)	pH1.2 : 0.6mg/mL pH4.0 : 1.2mg/mL pH6.8 : 1,000 mg/mL 以上 水 : 1,000 mg/mL 以上		
原薬の安定性 ²⁾	水	なし	
	液性 (pH)	なし	
	光	なし	
	その他	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。
膜透過性	なし		
BCS・Biowaiver option	なし		
薬効分類	113 抗てんかん剤 117 精神神経用剤		
規格単位	100mg 1錠 200mg 1錠		

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	溶出	検査
1	バレリン錠100mg	大日本住友製薬	○	○	100mg 錠 No. 3	○
2	バルプロ酸ナトリウム錠100mg「アメル」	共和薬品工業	○			
3	バルプロ酸Na錠100mg「TCK」	辰巳化学	○			
4	バルプロ酸Na錠100mg「フジナガ」	藤永製薬	○			
5	バレリン錠200mg	大日本住友製薬	○	○	200mg 錠 No. 3	○
6	バルプロ酸ナトリウム錠200mg「アメル」	共和薬品工業	○	○*	200mg 錠 No. 6	○
7	バルプロ酸Na錠200mg「TCK」	辰巳化学	○†	○*	200mg 錠 No. 5*	○*
8	バルプロ酸Na錠200mg「フジナガ」	藤永製薬	○	○*	200mg 錠 No. 4*	○*

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に†印がついているものは動物試験のデータ。【3~4 ページ】

注)「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知³⁾が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【5 ページ】

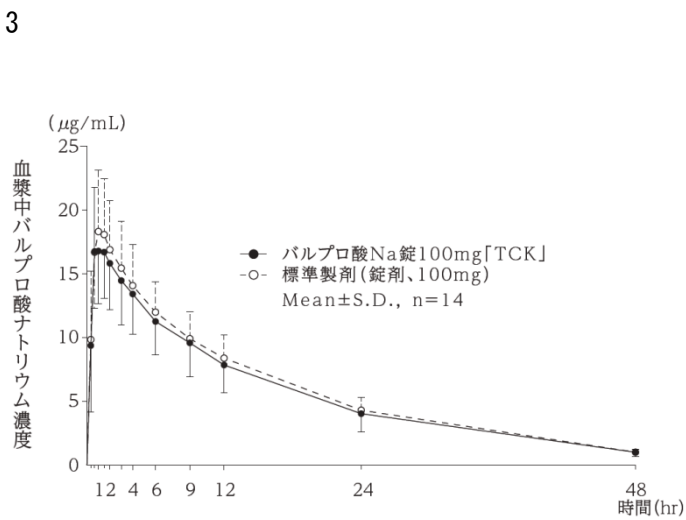
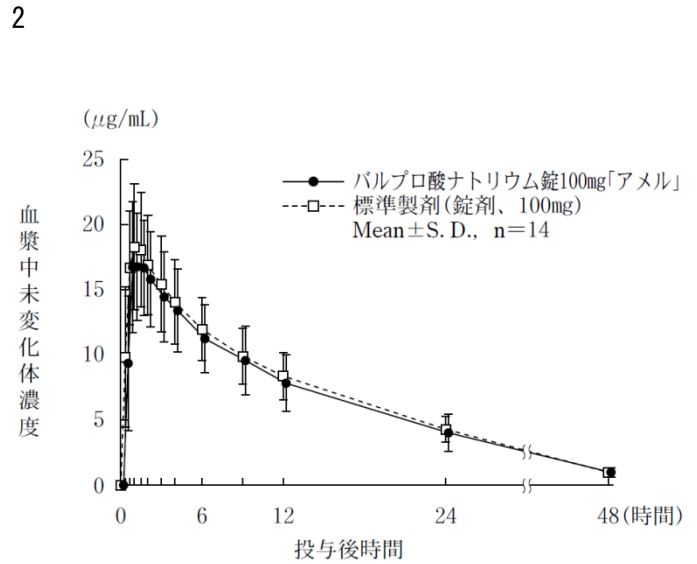
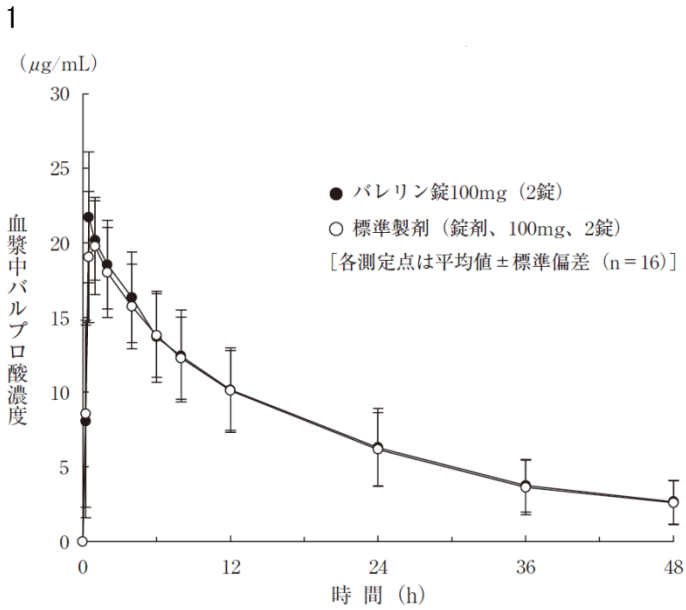
注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【6~8 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【9 ページ】

注) 共和薬品工業及び辰巳化学の錠100mgは、承認時において共同開発されたものである(医薬品審査管理課調査による)。

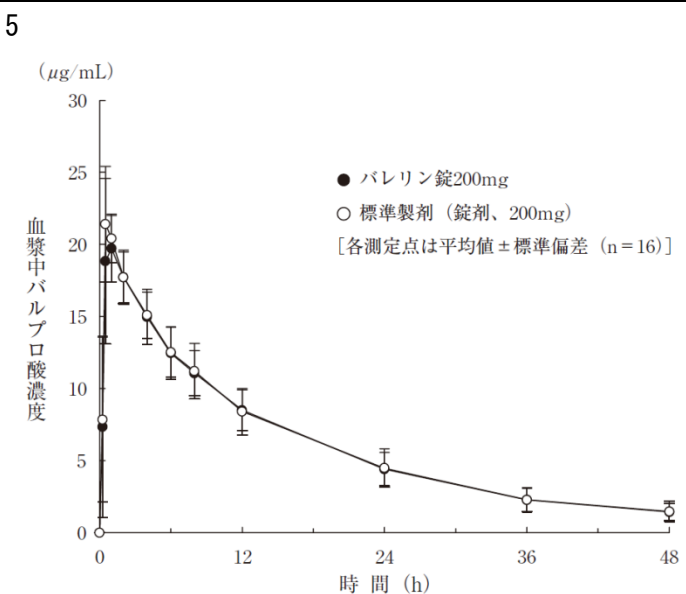
*: 旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】



4

バルプロ酸 Na 錠 100mg「フジナガ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、バルプロ酸 Na 錠 200mg「フジナガ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。



6

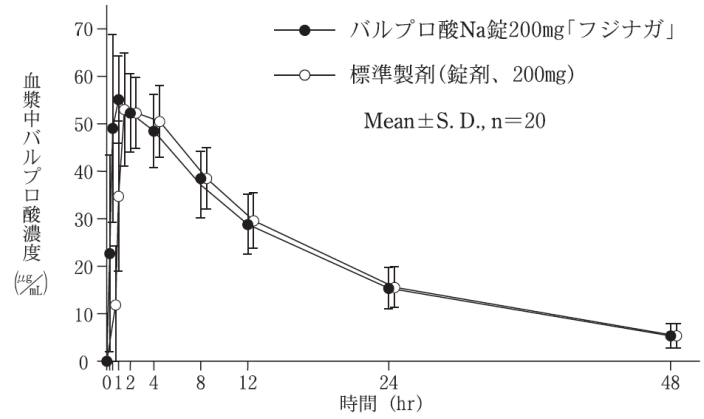
バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」について、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、処方変更前のバルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」（ヒトを対象に実施した生物学的同等性試験において同等性が確認されている）を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

7 <参考>

バルプロ酸 Na 錠 200mg「TCK」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠（バルプロ酸ナトリウム 400mg）家兎（n=10）に絶食単回経口投与して血中バルプロ酸ナトリウム濃度を測定し、両製剤間の有意差検定を行った結果、両製剤間に有意差のないことが確認された。

（社内資料より）

8



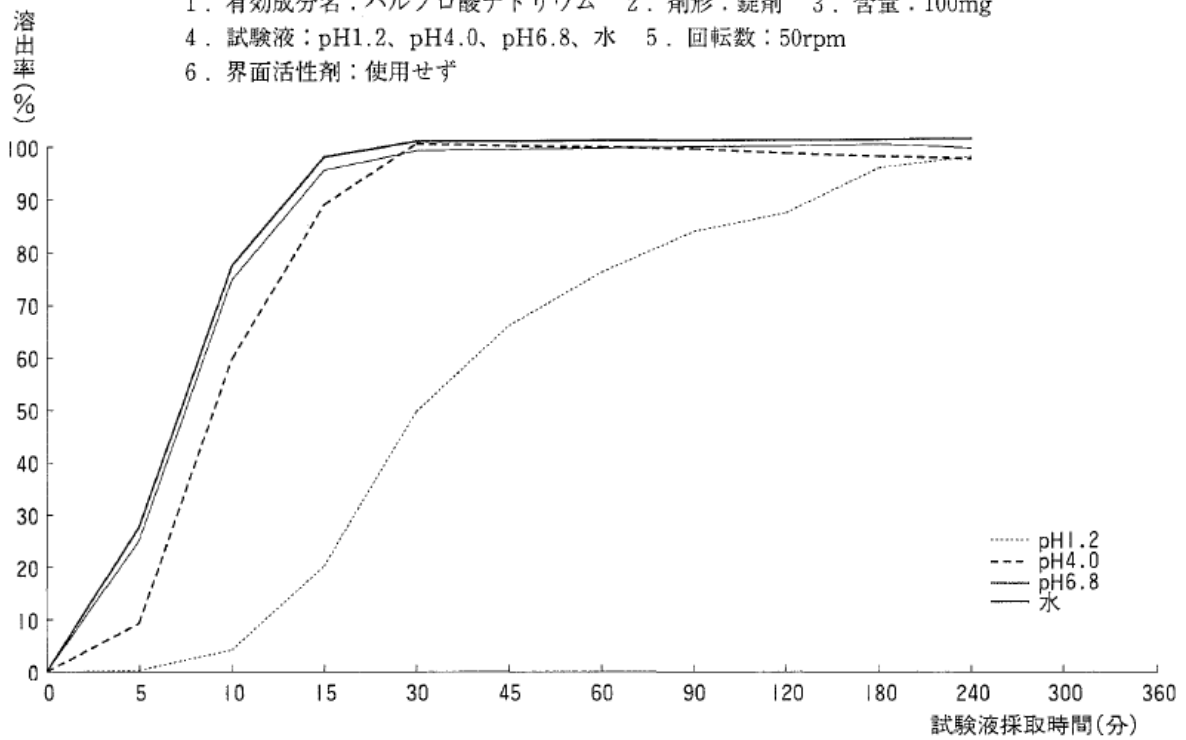
【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】¹⁾

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg

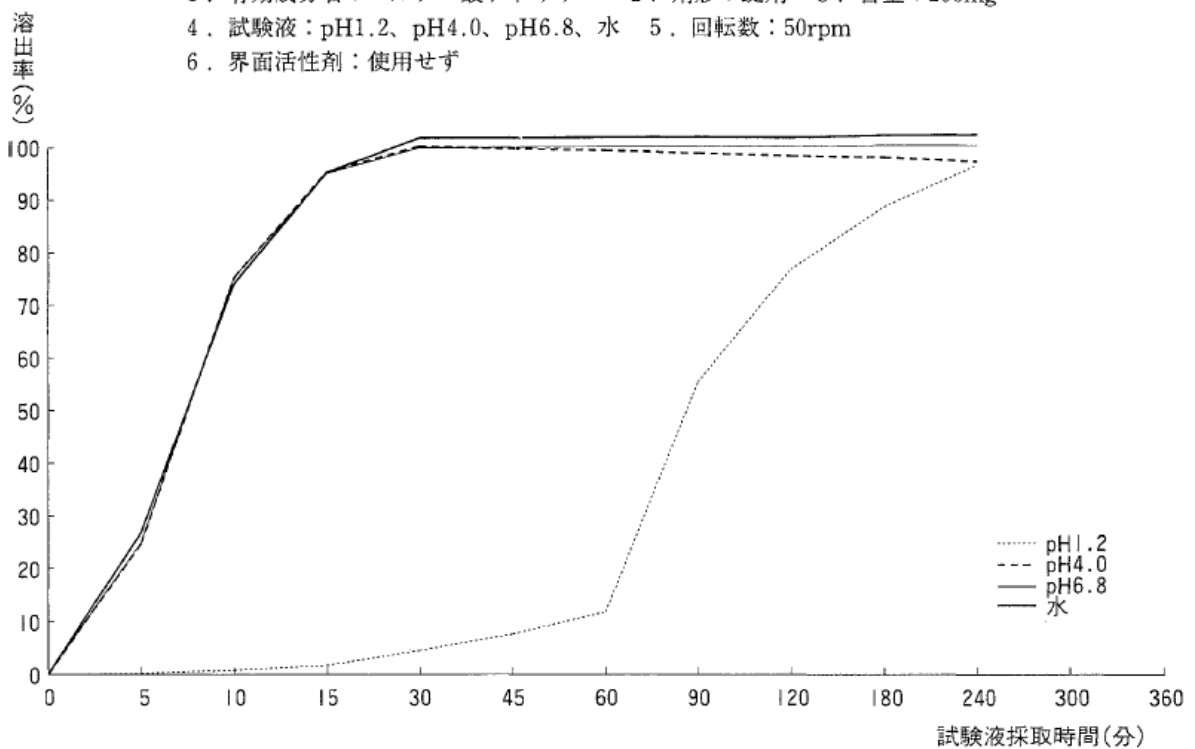
1. 有効成分名：バルプロ酸ナトリウム
2. 剤形：錠剤
3. 含量：100mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



溶出曲線測定例

バルプロ酸ナトリウム錠 200mg

1. 有効成分名：バルプロ酸ナトリウム
2. 剤形：錠剤
3. 含量：200mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



【溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】⁴⁾

製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
100mg 錠					
No. 1	デパケン錠 100	協和発酵キリン(株)	243A1D	2012. 04	先発医薬品
No. 2	ハイセレニン錠 100mg	シェリング・プラウ (株)	15L97	2012. 11	承認整理済み
No. 3	バレリン錠 100mg	大日本住友製薬(株)	1017C	2012. 03	
200mg 錠					
No. 1	デパケン錠 200	協和発酵キリン(株)	377A1B	2012. 02	先発医薬品
No. 2	ハイセレニン錠 200mg	シェリング・プラウ (株)	31L92	2014. 01	承認整理済み
No. 3	バレリン錠 200mg	大日本住友製薬(株)	1085C	2012. 04	
No. 4	エピレナート錠 200mg	藤永製薬(株)	Z03F	2014. 01	製品名変更
No. 5	サノテン錠 200mg	辰巳化学(株)	UDDM	2012. 04	製品名変更
No. 6	バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「ア メル」	共和薬品工業(株)	9005	2012. 05	

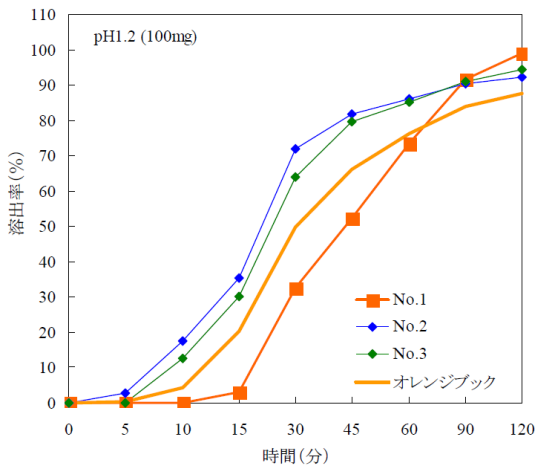


図 59 バルプロ酸ナトリウム錠 100mg の pH1.2 における溶出挙動

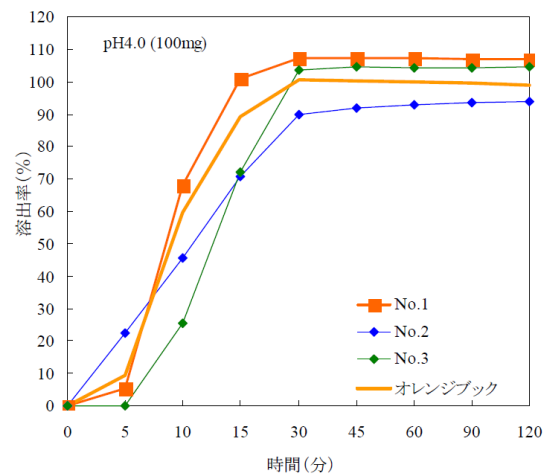


図 60 バルプロ酸ナトリウム錠 100mg の pH4.0 における溶出挙動

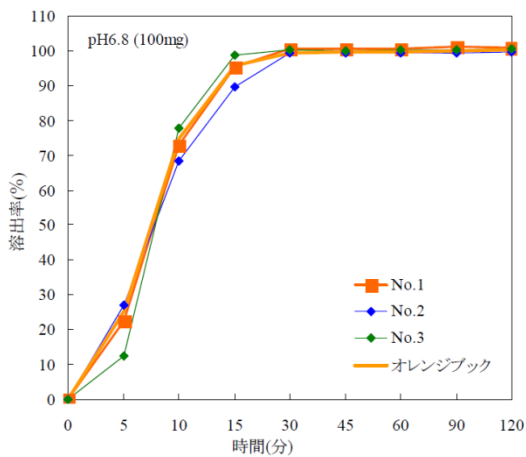


図 61 バルプロ酸ナトリウム錠 100mg の pH6.8 における溶出挙動

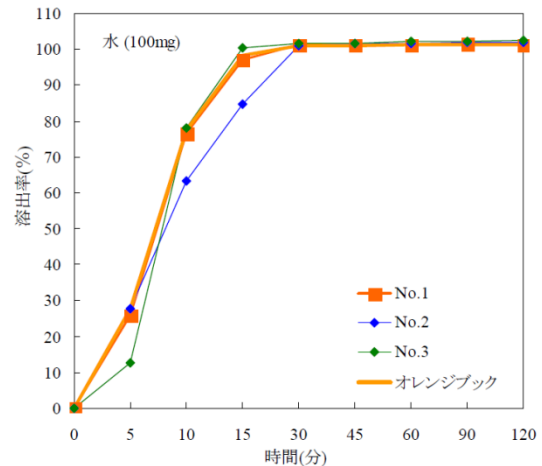


図 62 バルプロ酸ナトリウム錠 100mg の水における溶出挙動

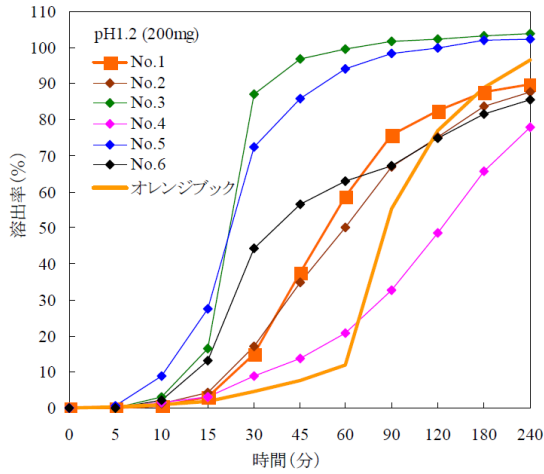


図 63 パルプロ酸ナトリウム錠 200mg の pH1.2 における溶出挙動

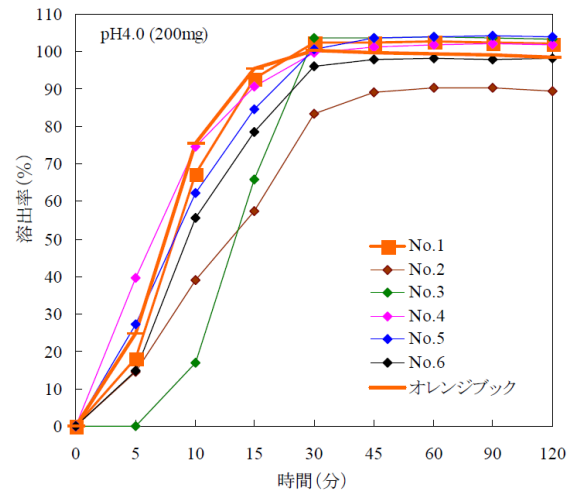


図 64 パルプロ酸ナトリウム錠 200mg の pH4.0 における溶出挙動

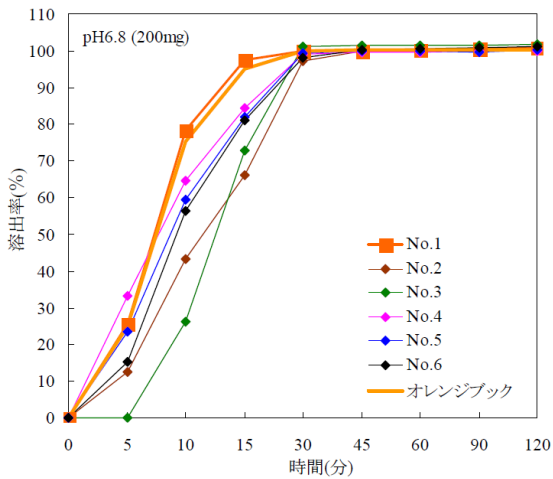


図 65 パルプロ酸ナトリウム錠 200mg の pH6.8 における溶出挙動

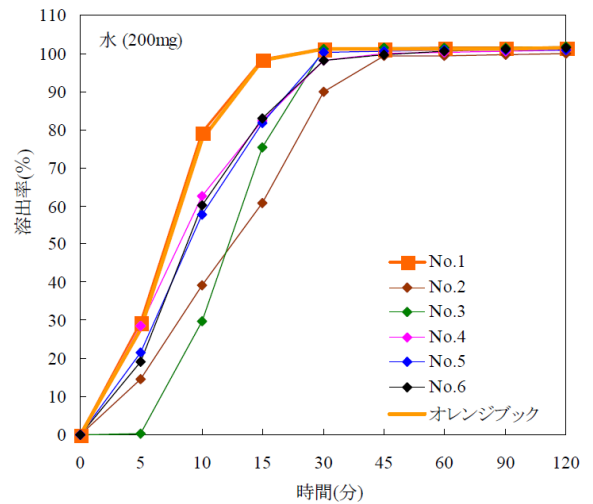


図 66 パルプロ酸ナトリウム錠 200mg の水における溶出挙動

各試験液における 100mg 錠の溶出曲線を図 59～62 に、200mg 錠の溶出曲線を図 63～66 に示した。公的溶出規格は、100mg 錠、200mg 錠ともに、水を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、30 分で 85%以上であり、全ての製剤で規格に適合した。

100mg 錠では、オレンジブックと比較した場合、全ての試験液において、類似性が認められた。

200mg 錠では、pH1.2 において、先発品も含め各製剤で個々のバラつきが認められた。オレンジブックの個々のデータにおいても、90 分、120 分、180 分時点のサンプルで著しいバラつきが確認されており、pH1.2 においては、バラつきの出やすい製剤であると考えられ、今回の試験では類似性の判定を行わないこととした。その他 3 種の試験液においては、オレンジブックと先発品は非常に類似した溶出挙動を示しており、ラグ補正後の比較から、製剤 No. 2 が、オレンジブック及び先発品と類似性の範囲を逸脱していた。製剤 No. 2 に関しては、生体内半減期が 10 時間と長い医薬品であること等から、有効性に及ぼす影響は小さいと考えられた。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】⁵⁾

平成 21 年度（溶出試験） 適

バルプロ酸ナトリウム錠
Sodium Valproate Tablets

溶出性 〈6.10〉 試験液に水900mLを用い、シンカーを使用して、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の30分間の溶出率は85%以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液1mLを正確に量り、1mL中にバルプロ酸ナトリウム(C₈H₁₅NaO₂)約0.11mgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に定量用バルプロ酸ナトリウムを105°Cで3時間乾燥し、その約56mgを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー 〈2.01〉 により試験を行い、それぞれの液のバルプロ酸のピーク面積A₁及びA₅を測定する。

バルプロ酸ナトリウム(C₈H₁₅NaO₂)の表示量に対する溶出率(%)
$$= M_5 \times A_1 / A_5 \times V' / V \times 1 / C \times 180$$

M₅: 定量用バルプロ酸ナトリウムの秤取量 (mg)

C: 1錠中のバルプロ酸ナトリウム(C₈H₁₅NaO₂)の表示量 (mg)

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で操作するとき、バルプロ酸のピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、バルプロ酸のピーク面積の相対標準偏差は、1.5%以下である。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) 医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）（平成 15 年 7 月版、厚生労働省医薬局審査管理課）
- 2) デパケン錠 100mg／錠 200mg／シロップ 5%／細粒 20%／細粒 40%／R 錠 100mg／R 錠 200mg（製造販売元：協和発酵キリン株式会社）医薬品インタビューフォーム（2017 年 7 月改訂）
- 3) 医療用医薬品再評価結果 平成 15 年度（その 1）について（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬発第 0624002 号、厚生労働省医薬局長）
- 4) 第 7 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 7-1
- 5) 平成 21 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 22 年 8 月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 6) 第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示第 64 号）