

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

使用上の注意改訂のお知らせ

2024年8月
住友ファーマ株式会社

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 パルプロ酸ナトリウム錠

バルプロ酸ナトリウム錠100mg「DSP」/ 錠200mg「DSP」

日本薬局方 パルプロ酸ナトリウムシロップ

バルプロ酸ナトリウムシロップ5%「DSP」

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】改訂箇所を抜粋

1. 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知(医薬安通知)による改訂

改訂後 (____部：追加・変更箇所)	改訂前
<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 (略) 9.1.2 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 自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1.1 参照] 9.1.3～(略)</p>	<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 (略) 9.1.2 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 自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1 参照] 9.1.3～(略)</p>
<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 <u>15.1.1</u> 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1,000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1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2 参照]</p> <p><u>15.1.2</u> 本剤との因果関係は明らかではないが、北欧で実施された観察研究において、<u>受胎前の3カ月間に本剤に曝露した父親の児は、ラモトリギン又はレベチラセタムに曝露した父親の児と比較して、神経発達症リスクの増加を示唆する報告がある（調整ハザード比1.50 [95%信頼区間：1.09-2.07]）⁷⁾</u>。一方で、てんかんを有する父親を対象とした海外で実施された観察研究において、<u>受胎前の120日間に本剤に曝露した父親の児は、本剤に曝露していない父親の児と比較して、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められないとする報告もある⁸⁾</u>。</p>	<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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1,000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1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2 参照]</p>

2. 自主改訂

改訂後（ 部：追加・変更箇所）			改訂前		
10. 相互作用 10.1 (略) 10.2 併用注意(併用に注意すること)			10. 相互作用 10.1 (略) 10.2 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	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、左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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させる ⁶⁾ 。	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、左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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させる ⁶⁾ 。
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。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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 ⁶⁾ 。	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。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、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 ⁶⁾ 。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール	バルプロ酸による高アンモニア血症のリスクが増加するとの報告がある。	機序は不明である。	(略)		
(略)					

【改訂理由】

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による改訂

欧州医薬品庁 (EMA) がバルプロ酸製剤の製造販売業者へ課した非介入の承認後安全性試験 [以下、PASS (「23. 主要文献 7」参照)] を根拠として、2024 年 1 月、EMA のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) より、バルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の潜在的リスクに係る注意喚起を追加する必要がある旨の Recommendation が発出されました。これを受け、本邦におけるバルプロ酸製剤の添付文書改訂の必要性が検討されました。

PASS では、受胎前の 3 ヶ月間にバルプロ酸製剤に曝露した父親の児における神経発達症リスクの増加が示唆されました。しかしながら、本研究では適応症による交絡の可能性、対照群よりもバルプロ酸群でフォローアップ期間が長い等いくつかの限界があり、欧州では更なる検討のため新たな試験の実施が求められています。

また、他の海外観察研究において、受胎前の 120 日間に本剤に曝露したてんかんを有する父親の児では、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められていません (「23. 主要文献 8」参照)。

以上より、バルプロ酸製剤に曝露した父親の児における神経発達症の発症リスクに関する評価は確立していないものの、父親曝露による児における神経発達症の発現の可能性が否定できないため、「15. その他の注意」に注意事項を追記することとなりました。

自主改訂

機序は不明ですが、フェニトイン、フェノバルビタールとの併用により高アンモニア血症のリスクが増加するとの報告¹⁾²⁾ があることから、その旨を追記しました。

1) Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients. Yamamoto Y, et al. Epilepsy Research. 2012; 101(3):202-209

2) Incidence, Presentation, and Risk Factors for Sodium Valproate-Associated Hyperammonemia in Neurosurgical Patients: A Prospective, Observational Study. Woo PYM, et al. World Neurosurgery. 2020; 144: e597-e604

また、23. 主要文献に 15.1.2 項の設定の根拠となった公表論文を追加しました。(_____ : 追記・変更箇所)

23. 主要文献

7) PASS -Paternal exposure to valproate -Updated Abstract Following Reanalysis of Norway Data of Corrigendum to Final Study Report Version 1.1 and Addendum Version 2 Valproate EU consortium Stand Alone Abstract V2.0 :

https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-02/Valproate_PASS_Abstract_V2.0_0.pdf

8) Christensen J, et al.: JAMA Netw Open. 2024; 7: e2414709

(以下、文献番号繰り下げ)

このお知らせ及び最新の電子化された添付文書は、弊社の医療関係者向けサイト(アドレス:<https://sumitomo-pharma.jp/>)でご覧になれます。この改訂内容は医薬品安全対策情報(DSU)No.329に掲載され、PMDA メディナビで配信される予定です。また、添付文書閲覧アプリ「添文ナビ®」で以下の GS1 バーコードを読み取ることで、PMDA ホームページ上の最新の電子化された添付文書や関連情報をご覧いただけます。

当該製品の GS1 バーコードはこちら

<製品名>

バルプロ酸ナトリウム錠「DSP」

バルプロ酸ナトリウムシロップ「DSP」



(01)14987116010846



(01)14987116010907

製造販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

<製品に関するお問い合わせ先>

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間/月~金 9:00~17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>

住友ファーマ株式会社
医療関係者向けサイト

