

「使用上の注意」改訂のお知らせ

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品^{注)}

バルプロ酸ナトリウム細粒

バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」

バルプロ酸ナトリウム細粒 40% 「EMEC」

日本薬局方 バ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% 「日医工」

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社
富 山 市 総 曲 輪 1 丁 目 6 番 21

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

この度、上記製品において、「使用上の注意」の一部を改訂（下線部）しましたので、お知らせ申し上げます。今後の弊社製品のご使用に際しましては、下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容>（ : 自主改訂）

改訂後			改訂前		
10. 相互作用			10. 相互作用		
10.2 併用注意（併用に注意すること）			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
省略（変更なし）			省略		
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。	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。
フェニトイン ホスフェニトイン フェノバルビタール [8.2、11.1.2 参照]	バルプロ酸による高 アンモニア血症の発 現リスクが高まるお それがある。	機序は不明である。	←追記		
省略（変更なし）			省略		

<改訂内容>（ ：通知改訂）

改訂後	改訂前
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 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] 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、受胎前の3ヵ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]）。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、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。</u>	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] ←追記

<改訂理由>

・2024年1月、欧州ファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）より、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」）を根拠とし、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記する改訂が必要である旨のRecommendation¹⁾が発出されたことを受け、国内当局においても添付文書改訂の必要性について検討されました。

- ①北欧で実施された観察研究²⁾において受胎前の3ヵ月間に本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た。しかし、欧州ではさらなる検討のため新たな試験の実施が求められている³⁾。
- ②海外で実施された観察研究⁴⁾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ない。

上記を踏まえ、専門委員の意見も聴取した結果、現時点では本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、その可能性が否定できないことから、使用上の注意を改訂することが適切と判断されたため、本剤の添付文書 15. **その他の注意**に臨床使用に基づく情報として追記しました。

（参考）

- 1)：Potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines: PRAC recommends precautionary measures
(<https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures>)
- 2)：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)
- 3)：欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会 assessment report
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-psr-j-0043_en.pdf)
- 4)：Christensen J, et al: JAMA Netw Open. 2024; 7: e2414709

<GS1 バーコード>

最新の注意事項等情報につきましては、添付文書閲覧アプリ「添文ナビ^{てんぶん}®」で下記 GS1 バーコードを読み取ることで、スマートフォンやタブレット端末でご覧いただけます。

なお、「添文ナビ^{てんぶん}®」アプリにつきましては、ご使用になれる端末に合わせて「App Store」または「Google Play」よりダウンロードしてください。

バルプロ酸ナトリウム細粒「EMEC」



(01)14987376911402

バルプロ酸ナトリウムシロップ「日医工」



(01)14987376540510

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.329」(2024 年 9 月発行)に掲載の予定です。
また、改訂後の電子化された添付文書は医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>)
ならびに弊社ホームページ「医療関係者の皆さまへ」(<https://www.nichiiko.co.jp/medicine/>)に掲載されます。