

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

注意事項等情報改訂のお知らせ

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠

バルプロ酸ナトリウム錠 100mg「アメル」
バルプロ酸ナトリウム錠 200mg「アメル」

Sodium Valproate Tablets [AMEL]

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徐放錠A

バルプロ酸ナトリウムSR錠 100mg「アメル」
バルプロ酸ナトリウムSR錠 200mg「アメル」

Sodium Valproate SR Tablets [AMEL]

処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により使用すること

2024年8-9月

共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島3-2-4

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、『バルプロ酸ナトリウム錠 100mg、錠 200mg「アメル」』及び『バルプロ酸ナトリウム SR 錠 100mg、SR 錠 200mg「アメル」』の【注意事項等情報】を改訂致しますので、ご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

今後とも、一層のご愛顧を賜りますようお願い申し上げます。

敬白

記

【改訂内容】（下線——部 改訂箇所）

改訂後	現行電子添文 (錠 2023 年 9 月改訂/SR 錠 2024 年 5 月改訂)																											
8. 重要な基本的注意 —現行のとおり— 8.2 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うこと。[10.2、11.1.2 参照]	8. 重要な基本的注意 —略— 8.2 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うこと。[11.1.2 参照]																											
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 —現行のとおり— 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] —現行のとおり—	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 —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] —略—																											
10. 相互作用 —現行のとおり— 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>—現行のとおり—</td><td></td><td></td></tr><tr><td>フェニトイン カルバマゼピン</td><td>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。</td><td>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⁾。</td></tr><tr><td>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]</td><td>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。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>—現行のとおり—</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	—現行のとおり—			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 [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。	—現行のとおり—			10. 相互作用 —略— 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>—略—</td><td></td><td></td></tr><tr><td>フェニトイン カルバマゼピン</td><td>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。</td><td>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⁾。</td></tr><tr><td>—略—</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	—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 ⁶⁾ 。	—略—		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
—現行のとおり—																												
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 [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。																										
—現行のとおり—																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
—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 ⁶⁾ 。																										
—略—																												

(裏面に続く)

改訂後	現行電子添文 (錠 2023 年 9 月改訂/SR 錠 2024 年 5 月改訂)
<p>11. 副作用 －現行のとおり－ 11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害（頻度不明） [8.2、9.1.3、10.2 参照]</p>	<p>11. 副作用 －略－ 11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害（頻度不明） [8.2、9.1.3 参照]</p>
<p>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 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 ヶ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、<u>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>
<p>23. 主要文献 <錠> 1)～6)－現行のとおり－ 7)<u>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</u> 8)<u>Christensen J, et al.: JAMA Netw Open. 2024; 7:e2414709</u> 9)～38)－現行の 7)～36)－ <SR 錠> 1)～6)－現行のとおり－ 7)<u>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</u> 8)<u>Christensen J, et al.: JAMA Netw Open. 2024; 7:e2414709</u> 9)～44)－現行の 7)～42)－</p>	<p>23. 主要文献 <錠> 1)～36)－略－ <SR 錠> 1)～42)－略－</p>

(次頁につづく)

【改訂理由】

以下の項目を改訂し、注意を喚起することと致しました。

○令和6年8月27日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂

「15. その他の注意/15.1 臨床使用に基づく情報」、「23. 主要文献」の項：

〔経緯〕

2024年1月、欧州PRAC(ファーマコビジランス・リスク評価委員会)より、EMA(欧州医薬品庁)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Recommendationが発出されたことから、PMDAにて本邦における添付文書改訂の必要性について検討された。

〔改訂内容について〕

検討内容は以下であった。

- ・PASSである北欧観察研究において、受胎前の3カ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。

(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 ←23 主要文献7)

本研究においては、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、limitationがある。

- ・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ない。

(Christensen J, et al.: JAMA Netw Open. 2024; 7: e2414709 ←23 主要文献8)

- ・欧州では、PASSのlimitationを考慮し、さらなる検討のための新たな試験の実施が求められている。

上記より、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、父親曝露による児における神経発達症の発症の可能性が否定できないため、「15. その他の注意/15.1 臨床使用に基づく情報」(「23. 主要文献」)の項にて情報提供することと致しました。

それに伴い「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の相互参照番号を記載整備しました。

○自主改訂

「8. 重要な基本的注意」、「10. 相互作用/10.2 併用注意」、「11. 副作用」の項：

「10. 相互作用/10.2 併用注意」の項に、他社電子添文との整合性を図るため、「フェニトイン」、「ホスフェニトイン」、「フェノバルビタール」に関する記載を追加しました。

それに伴い「8. 重要な基本的注意」及び「11. 副作用」の項との相互参照を追記しました。

以上

これらの情報は、2024年9月に発行予定のDSU No.329に掲載致します。

なお、改訂情報は弊社ホームページ <http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/> 及びPMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に改訂指示内容、最新の電子添文並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。あわせてご利用下さい。