国立医薬品食品衛生研究所（NIHS） 医薬安全科学部

NIHS 医薬品安全性情報 Vol.23 No.07（2025/03/27）

目　次

各国規制機関情報

【英MHRA（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）】

- Drug Safety Update Volume 18, Issue 7, February 2025
  - ○ Valproateの使用開始には専門領域の医療従事者2名による患者のレビューが必要（既に使用中の男性患者を除く）.....2

過去のNIHS医薬品安全性情報

https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html

「NIHS 医薬品安全性情報」は，医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関，医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し，重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。
［‘○○○’］の○○○は当該国における販売名を示し，医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。
略語・用語の解説，その他の記載については https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので，ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.23（2025） No.07（03/27）R01

【 英MHRA 】

•Valproateの使用開始には専門領域の医療従事者2名による患者のレビューが必要（既に使用中の男性患者を除く）

Valproate (Belvo, Convulex, Depakote, Dyzantil, Epilim, Epilim Chrono or Chronosphere, Episenta, Epival, and Syonell▼): review by two specialists is required for initiating valproate but not for male patients already taking valproate

Drug Safety Update volume 18, Issue 7, February 2025

通知日：2025/02/13

https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-belvo-convulex-depakote-dyzantil-epilim-epilim-chrono-or-chronosphere-episenta-epival-and-syonellv-review-by-two-specialists-is-required-for-initiating-valproate-but-not-for-male-patients-already-taking-valproate

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/67bf219016dc9038974dbba9/February_2025_DSU.pdf

◇要 約

ヒト用医薬品委員会（CHM）[A]は，valproate[B]の使用を開始する55歳未満の患者に対しては引き続き2人の専門家によるレビューを実施するが，valproateを現在使用している男性患者についてはレビューを必要としないという勧告を行った。Valproateの処方要件を明確に示すため，3種類のインフォグラフィックが作成された。

◇ ◇ ◇

◆医療従事者向け助言

- CHMは，55歳未満の患者がvalproateの使用を開始する際は2人の専門家によるレビューが必要であるが，valproateを現在使用している男性に対するレビューは不要であると勧告した。
- どのような場合に専門家2人によるレビューが必要となるのかを明確にするため，3種類のインフォグラフィックが作成された：
  - 55歳未満の女性患者に関するリスク最小化策 （日本語訳はp.7）
  - 55歳未満の男性患者に関するリスク最小化策 （日本語訳はp.8）
  - 55歳以上の男性患者および女性患者に関するリスク最小化策 （日本語訳はp.9）
- Valproateに関する安全対策の資料・ガイダンスのサイトに専門家として適格と考えられる医療職のリスト[C]が掲載されている。

[A] Commission on Human Medicines

[B] Valproateは▼（black triangle）マークを付された医薬品である。詳細は下記サイトなどを参照。
"Black Triangle Scheme - new medicines and vaccines subject to EU-wide additional monitoring"（訳注）

[C] 精神神経科領域，てんかん，双極性障害の専門医，専門看護師，専門薬剤師など（訳注）

- Valproateとの関連が疑われる医薬品有害反応は，Yellow Card[D]に報告すること。

◆以前行った医療従事者向け助言の再確認

◊Valproateの使用を開始する55歳未満の患者

- 55歳未満の新規患者（男女いずれも）がvalproateの使用を開始する場合，他に有効な，または忍容性のある治療法がないことを2人の専門家が独立して検討し，文書として記録しているか，または生殖に関わるリスクには該当しないことを示す納得せざるを得ない理由がなければならない。患者の多くでは，双極性障害またはてんかんについて他の有効な治療選択肢が利用可能である。
- 生殖に関わるリスクに患者が該当しない永続的な理由または納得せざるを得ない理由についての情報は，一連の臨床ガイダンスを参照すること。

◊現在valproateを使用している妊娠可能な女性および女児

- Valproateを使用している妊娠可能な女性および女児は，次回の年1回の専門家によるレビューの際に，改訂された「年1回提出するリスク確認書（Annual Risk Acknowledgement Form）」[E]を用いて治療のレビューを受けるべきである。このレビューの時点で，患者がvalproateの使用開始時または年1回のレビューのいずれにおいても，2人の専門家によるレビューを受けていなかった場合，患者がvalproateを継続するのであれば，もう1人の専門家の署名が必要となる。追加のレビューのために女性が改めて来院する必要はない。2人の専門家による治療レビューを受けたのであれば，その後の年1回のレビューで必要とされるのは1人の専門家のみである。

◊現在valproateを使用している男性患者

- 予防策として，1サイクルの精子形成期間が完了するまでvalproateへの曝露を防ぐため，男性患者および性的パートナーである女性に対し，valproateの使用期間中，および使用中止後3カ月間は，効果的な避妊法を使用（コンドームに加え，女性パートナーが用いる避妊法を併用）するよう推奨すること。
- 経口valproateによる治療を受けている男性患者については，次回の定期的な治療レビューの際に，今後1年間に児をもうける計画があるかどうかについて話し合い，もし計画している場合は，最も適切な治療選択肢について相談できるよう，専門医に紹介すること。
- 男性患者に対し，valproateの使用期間中，および使用中止後3カ月間は精子提供を行わないよう助言すること。
- 女性が妊娠していると報告してきた場合，またはvalproateを使用中の男性をパートナーとして

[D] Yellow Card Scheme：英国の副作用報告システム。https://yellowcard.mhra.gov.uk/

[E] Annual Risk Acknowledgement Form 医薬品安全性情報Vol.22 No.06（2024/03/14）R01「Valproate：55歳未満の男女における規制上の対策を支援する新たな安全性・教育用資材」を参照。（訳注）

妊娠を計画している場合は，出生前カウンセリングに紹介すること。

◆医療従事者から患者に伝えるべき助言

- 専門家の助言を受けずに自己判断でvalproateの使用を中止しないこと。治療しなかった場合，てんかんや双極性障害が増悪する可能性があるためである。
- Valproateの使用中は，治療計画を相談するために提案された話し合いにはすべて参加し，懸念がある場合は医療従事者に伝えること。
- 家族計画について相談したい場合は，医療従事者に連絡すること。

◇　◇　◇

◇背　景

◊Valproateによる治療と生殖に関わるリスク

Valproate（sodium valproate, valproic acid, またはvalproate semisodium）は，てんかんおよび双極性障害の治療を適応として承認されている。母親が妊娠中にvalproateを使用した場合，児に先天性大奇形や神経発達障害が発現し得るリスクがあることが知られている。また最近では，父親がvalproateを使用していた場合，他の抗けいれん薬と比較して，児にさまざまな神経発達障害が生じるリスクがあることが文献等に記載されている。

母親が妊娠中にvalproateを使用した場合，曝露された児9人あたり約1人で身体欠損が，10人あたり約3～4人で神経発達障害が生じるリスクとの関連が研究で示されている。児の父親がパートナーの妊娠前3カ月間にvalproateを使用した場合に神経発達障害が生じるリスクははるかに低く，児100人あたり約5人である。男性患者において，生殖関連でvalproateがもたらす他のリスクとして，ヒトでは不妊症などがあり，動物では精巣毒性のエビデンスが示されている。

2022年に，CHMはvalproateの生殖関連のリスクに関する最新のデータをレビューした。CHMの勧告は，Drug Safety Update 2022年12月号[F]において報じられた。CHMは，この新たな対策を臨床現場に安全に導入できるよう助言を行う実装グループを組織した。

この対策はまず，55歳未満のすべての新規患者，および既に専門家による治療レビューを受けた妊娠可能な女性に適用された。2023年11月28日付のNational Patient Safety AlertとDrug Safety Update 2024年1月号[G]により，これらの要件の実装に関して詳細な助言が示された。

Valproateを現在使用している男性患者については，パートナーとの間に児をもうける計画を立てていない限り，専門家によるレビューを求める要件は現時点で導入されなかった。CHMは，さらなる対策については，初期段階での経験から得られた医療従事者および患者からの助言を考慮すべきであると勧告した。

[F] 医薬品安全性情報Vol.21 No.05（2023/03/02）R01「Valproate：現行の妊娠回避プログラムの要件遵守についての注意喚起，および数カ月以内に導入予定の新たな安全対策に関する情報」を参照。（訳注）

[G] 医薬品安全性情報Vol.22 No.06（2024/03/14）R01「Valproate：55歳未満の男女における規制上の対策を支援する新たな安全性・教育用資材」を参照。（訳注）

◊最近のレビューと最新の助言

Valproateの使用を開始する55歳未満の患者すべてに対し，2人の専門家によるレビューは引き続き必要とされるが，現在valproateを使用している男性については，今後はその必要はないとCHMは勧告した。CHMは，Drug Safety Update 2024年9月号[H]で示した先頃の勧告を考慮すると，この患者群に対しては既に十分なリスク最小化策が実施されているとはいえ，この見解については検討を続けるべきであると勧告した。男性での生殖に関わるリスクの詳細情報は，Drug Safety Update 2024年9月号とともに，2023年11月に発行されたPublic Assessment Reportに掲載されている。医薬品の変更を希望する患者については，専門家への紹介を行うべきである。

CHMが検討した情報および行った助言は，Public Assessment Reportに記載されている。

どのような場合に，専門家2人によるレビューが必要となるのかを明確にするため，下記の3種類のインフォグラフィックが作成された：

- 55歳未満の女性患者に関するリスク最小化策　（日本語訳はp.7）
- 55歳未満の男性患者に関するリスク最小化策　（日本語訳はp.8）
- 55歳以上の男性患者および女性患者に関するリスク最小化策　（日本語訳はp.9）

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】

Vol.22 No.21（2024/10/10）R01

「男性によるvalproateの使用：出生児へのリスクを避けるため，男性およびそのパートナーは効果的な避妊を行うべきである」

Vol.22 No.06（2024/03/14）R01

「Valproate：55歳未満の男女における規制上の対策を支援する新たな安全性・教育用資材」

Vol.21 No.20（2023/09/28）R01

「Valproate：父親の服用が児の先天奇形および神経発達障害のリスクに及ぼす影響の再解析」

Vol.21 No.05（2023/03/02）R01

「Valproate：現行の妊娠回避プログラムの要件遵守についての注意喚起，および数カ月以内に導入予定の新たな安全対策に関する情報」

【EU EMA】

Vol.16 No.10（2018/05/17）R02

「Valproate製品：妊娠中の曝露に関する新たな制限および避妊プログラムをCMDhが支持」

Vol.12 No.23（2014/11/06）R02

「Valproate：女性での使用制限の強化をPRACが勧告」

【NZ MEDSAFE】

[H] 医薬品安全性情報Vol.22 No.21R01（2024/10/10）R01「男性によるvalproateの使用：出生児へのリスクを避けるため，男性およびそのパートナーは効果的な避妊を行うべきである」を参照。（訳注）

Vol.13 No.03（2015/02/12）R06

「Sodium valproate：妊娠中の使用に伴うリスク」

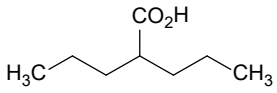
【豪TGA】

Vol.12 No.22（2014/10/23）R05

「Valproate：胎内曝露と認知機能障害」

薬剤情報

◎Valproic Acid〔バルプロ酸ナトリウム，Sodium Valproate（JP），抗てんかん薬，双極性障害治療薬，片頭痛治療薬〕国内：発売済　海外：発売済



Valproic Acid

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：　青木　良子

Valproate の処方にあたって必要とされるリスク最小化策



55歳未満の女性患者

女性が妊娠中にvalproateを使用した場合，胎児に重篤な有害反応が生じることがあり，出生児における永続的な障害につながる可能性がある。

生殖に関わるリスクに該当する

Valproateの新規使用開始

2人の専門家が独立して，他に有効な，または忍容性のある治療法がないことを検討し，文書として記録しなければならない

患者は妊娠予防プログラム（PPP）*1の条件を遵守しなければならない

専門家（処方者）1人が患者とともに女性患者向けのリスク確認書（年1回提出）*2に記入し，別の専門家が連著する

生殖に関わるリスクに該当する期間中は，毎年1回行われる治療レビュー時に専門家（処方者）1人と患者が，女性患者向けリスク確認書（年1回提出）に記入

現在valproateを使用中

使用開始時または年１回の治療レビュー時に，2人の専門家によるレビューを受けたことがある

患者は妊娠予防プログラムの条件を遵守しなければならない

生殖に関わるリスクに該当する期間中は，その後毎年1回行われる治療レビュー時に専門家（処方者）1人と患者が，女性患者向けのリスク確認書（年1回提出）に記入

2人の専門家によるレビューを受けたことがない

2人の専門家が独立して，他に有効な，または忍容性のある治療法がないことを検討し，文書として記録しなければならない

患者は妊娠予防プログラムの条件を遵守しなければならない

専門家（処方者）2人が患者とともに女性患者向けのリスク確認書（年1回提出）に記入し，別の専門家が連著する

生殖に関わるリスクに該当する期間中は，毎年1回行われる治療レビュー時に専門家（処方者）1人と患者が女性患者向けのリスク確認書（年1回提出）に記入

生殖に関わるリスクに該当しない永続的な理由がある

標準的な臨床診療にもとづき，1人の専門家（処方者）がvalproate を継続的に処方できる

2人目の専門家によるレビューは**不要である**

リスク確認書を使用して臨床判断を記録する

リスク確認書に毎年記入する**必要はない**

*1 Pregnancy Prevention Programme　　*2 Annual Risk Acknowledgement Form

枠線の色: 判断の分岐点　助言　リスク最小化活動

Valproate の処方にあたって必要とされるリスク最小化策



55歳未満の男性患者

Valproateの使用により，男性患者に不妊を引き起こすことがあり，また，パートナーの妊娠から遡って3カ月以内にvalproateを使用した男性の児において神経発達障害リスクが生じる可能性がある

生殖に関わるリスクに該当する

患者に生殖に関わるリスクを知らせるべきである

予防策として，男性患者とそのパートナーの女性に対し，valproateによる治療期間中は効果的な避妊を行うよう助言すべきである

Valproateの新規使用開始

2人の専門家が独立して，他に有効な，または忍容性のある治療法がないことを検討し，文書として記録しなければならない

男性患者向けリスク確認書*1に記入する

リスク確認書に毎年記入する**必要はない**

現在valproateを使用中

標準的な臨床診療にもとづき，1人の専門家（処方者）がvalproate を継続的に処方できる

2人目の専門家によるレビューは**不要である**

男性患者向けリスク確認書に記入する**必要はない**

生殖に関わるリスクに該当しない

リスクに該当しない理由を男性向けリスク確認書*1に記録すべきである。標準的な臨床診療にもとづき，1人の専門家（処方者）がvalproate を継続的に処方できる

これ以上のリスク最小化策は不要である

*1 Risk Acknowledgement Form for Male Patients Starting Valproate

枠線の色: 判断の分岐点　勧告　リスク最小化活動

Valproate の処方にあたって必要なリスク最小化策



55歳以上の患者

標準的な臨床診療にもとづき，1人の専門家（処方者）がvalproate を継続的に処方できる

男性

Valproateの使用により，男性患者に不妊を引き起こすことがあり，また，パートナーの妊娠から遡って3カ月以内にvalproateを使用した男性の児において神経発達障害リスクが生じる可能性がある

患者に生殖に関わるリスクを知らせるべきである

予防策として，男性患者とそのパートナーの女性に対し，valproate使用期間中は必要に応じて効果的な避妊を行うよう助言すべきである

これ以上のリスク最小化活動は不要である

女性

これ以上のリスク最小化活動は不要である

枠線の色: 判断の分岐点　助言　リスク最小化活動