



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.15 (2018/07/26)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Pembrolizumab[‘Keytruda’]およびatezolizumab[‘Tecentriq’]:臨床試験において単独治療群の一部患者集団で生存期間の短縮がみられたことに関しFDAから注意喚起 .....2

##### 【カナダHealth Canada】

- Isoniazid: 瘰癧の潜在的リスクを評価した安全性レビューの概要.....5

##### 【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2018
  - シグナル: Quetiapineとvalproic acidの薬物相互作用.....7

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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<http://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ことによる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。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.16 (2018) No.15 (07/26) R01

### 【米FDA】

●Pembrolizumab[‘Keytruda’]および atezolizumab[‘Tecentriq’]:臨床試験において単独治療群の一部患者集団で生存期間の短縮がみられたことに関し FDA から注意喚起

**Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab): FDA Alerts Health Care Professionals and Investigators - Decreased Survival in Some Patients in Clinical Trials Associated with Monotherapy**

**Safety Alerts for Human Medical Products**

通知日:2018/05/18

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm608253.htm>

### ◇概要

臨床試験において、pembrolizumab[‘Keytruda’]またはatezolizumab[‘Tecentriq’]による単独治療を受けた転移性尿路上皮癌患者(未治療, PD-L1<sup>A</sup>タンパク低発現)で、生存期間の短縮がみられたことについて、FDAは医療従事者、がん領域の臨床研究者、および国民一般に対し注意喚起する。

進行中の2つの臨床試験(KEYNOTE-361, およびIMVIGOR-130)<sup>B</sup>に関してデータモニタリング委員会(DMC)<sup>C</sup>が早期段階でレビューを行った結果、いずれの試験においても、単独治療を受けたPD-L1低発現患者群では、cisplatinもしくはcarboplatinを含む化学療法を受けた患者群に比べ、生存期間の短縮が見出された\*<sup>1</sup>。

この両試験に登録された患者集団はプラチナ製剤を含む化学療法に適格であり、[‘Keytruda’]および[‘Tecentriq’]のaccelerated approval方式による承認<sup>D</sup>の根拠となった臨床試験の患者集団とは異なることに医療従事者は留意すべきである。両薬の承認の根拠となった臨床試験は、cisplatinを含む化学療法に不適格の、局所進行性もしくは転移性の尿路上皮癌の患者の治療を目的として実施された。

<sup>A</sup> programmed death ligand 1

<sup>B</sup> 両臨床試験では、プラチナ製剤を含む化学療法と[‘Keytruda’]もしくは[‘Tecentriq’]とを組み合わせた治療と、プラチナ製剤を含む化学療法のみによる治療とを比較した。いずれの試験も、さらにもう1群、[‘Keytruda’]または[‘Tecentriq’]による単独治療群を設定し、この群とプラチナ製剤を含む化学療法のみによる治療群との比較も行った。臨床試験の詳細は、ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>)で検索できる。(訳注)

<sup>C</sup> Data Monitoring Committee

<sup>D</sup> Accelerated approval プログラムでは、FDA は、満たされていない医療ニーズ(unmet medical need)を満たすような重篤疾患の治療薬を、患者への臨床的ベネフィットを合理的に予測し得る(reasonably likely to predict)代替エンドポイントや中間的な臨床エンドポイントにもとづいた有効性を根拠として承認することができる。Accelerated approval についての詳細は下記を参照。

<http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405447.htm>

NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.12 No.11 (2014/05/22) (訳注)

## ◇背景

現在、局所進行性もしくは転移性の尿路上皮癌患者 (PD-L1 発現陽性/陰性を問わない) への pembrolizumab [‘Keytruda’] および atezolizumab [‘Tecentriq’] の使用は、cisplatin を含む化学療法に不適格の患者の治療を適応として、accelerated approval 方式により承認を受けている。Pembrolizumab [‘Keytruda’] および atezolizumab [‘Tecentriq’] は現在、上記以外のさまざまなタイプのがんの治療についても承認されている。

## ◇患者向け勧告

[‘Keytruda’] や [‘Tecentriq’] について疑問や懸念のある患者は、担当医に相談すべきである。承認された適応で [‘Keytruda’] や [‘Tecentriq’] を使用している患者は、担当医の指示に従い、使用を継続すべきである。

## ◇医療従事者向け勧告

FDA は医療従事者に対し、局所進行性または転移性の尿路上皮癌の治療に際しては、それぞれの製品表示のセクション 14 に記載された基準を用いて患者を選択するよう勧告する。この選択基準で実施された臨床試験を根拠として、[‘Keytruda’] および [‘Tecentriq’] は cisplatin に不適格な、未治療の患者での単独治療を適応として承認されている。

---

 参考情報

\*1: FDA は 2018 年 6 月 20 日付で更新情報を発行し、[‘Keytruda’] および [‘Tecentriq’] の製造業者はデータモニタリング委員会の勧告に従い、[‘Keytruda’] または [‘Tecentriq’] の単独治療群への PD-L1 低発現の癌患者の登録を中止したこと、PD-L1 高発現の癌患者、および単独治療群以外については引き続き参加者の募集を行っていることを通知している。FDA は進行中のこれらの臨床試験の結果をレビュー中であり、新たな情報が得られれば、必要に応じて通知する予定である。

[‘Keytruda’] または [‘Tecentriq’] を使用中の患者で、cisplatin に適格であり、[‘Keytruda’] または [‘Tecentriq’] による治療が奏効している場合、PD-L1 発現陽性/陰性にかかわらず、治療継続を検討できると同通知で述べている。

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>

※FDA は 2018 年 6 月 19 日付で、[‘Keytruda’] および [‘Tecentriq’] の製品表示を改訂した。

・Pembrolizumab [‘Keytruda’] の製品表示

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125514s043lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s043lbl.pdf)

・Atezolizumab [‘Tecentriq’] の製品表示

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761034s010lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761034s010lbl.pdf)

※2018年6月1日付で、EMAからもこの件に関する通知が発表されている。この中でEMAは、尿路上皮癌患者での[‘Keytruda’]および[‘Tecentriq’]の使用を、PD-L1高発現患者の一次治療に限定すべきであると勧告している。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/05/news\\_detail\\_002964.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002964.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

※英MHRAは2018年7月17日付のDrug Safety Updateで、本件に関する[‘Keytruda’]の製造業者からのDHPCレターを通知している。

[https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b4c8a23ed915d438094e010/Keytruda\\_Letter\\_Jun\\_18\\_signed\\_2.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b4c8a23ed915d438094e010/Keytruda_Letter_Jun_18_signed_2.pdf)

#### 薬剤情報

- ◎ Pembrolizumab [ペムブロリズマブ(遺伝子組換え), Pembrolizumab (Genetical Recombination), ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Atezolizumab [アテゾリズマブ(遺伝子組換え), Atezolizumab (Genetical Recombination), 抗 PD-L1ヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.16(2018) No.15(07/26) R02**

**【カナダHealth Canada】**

**●Isoniazid:膵炎の潜在的リスクを評価した安全性レビューの概要**

**Summary Safety Review - Isoniazid - Assessing the potential risk of inflammation of the pancreas (pancreatitis)**

**Safety Reviews**

通知日:2018/5/10

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/isoniazid-assessing-potential-risk-inflammation-pancreas.html>

◇**重要なメッセージ**

- Isoniazidは、カナダで結核(TB)<sup>A</sup>の治療のため販売承認を受けている処方箋薬である。結核は細菌によって引き起こされる。結核菌は主に肺に感染するが、他の臓器あるいは身体部位にも感染することがある。
- Health Canadaは、isoniazidの使用に伴う膵炎の潜在的リスクについてレビューした。これは、米国FDAがisoniazidの製品安全性情報を改訂し、このリスクについて記載したことが契機となっている。
- Health Canadaの安全性レビューの結果、isoniazidの使用と膵炎のリスクとの関連が見出された。
- Health Canadaは製造業者と協力して、この潜在的リスクに関する情報を記載するため、すべてのisoniazid製品の安全性情報の改訂に取り組んでいる。

◇**背景**

Health Canadaは、isoniazidの使用に伴う膵炎の潜在的リスクについてレビューした。この安全性レビューは、米国でisoniazidの製品安全性情報が改訂され、膵炎のリスクについて記載されたことが契機となっている。膵炎は膵臓の炎症性疾患であり、胆石やアルコール摂取が原因であることが最も多いが、医薬品の作用によっても起こり得る(薬剤性膵炎)。

◇**カナダでの使用状況**

- Isoniazidは、カナダで結核(TB)の治療のため販売承認を受けている処方箋薬である。結核は細菌によって引き起こされる。結核菌は主に肺に感染するが、他の臓器あるいは身体部位にも感染することがある。
- Isoniazidは、予防目的として単独で、あるいは治療目的として他の抗結核薬との併用で使用される。
- Isoniazidはカナダでは1997年に上市された(販売名:PDP-Isoniazid)。

---

<sup>A</sup> tuberculosis

◇安全性レビュー<sup>B</sup>の結果

- レビューの時点で、Health Canadaには、isoniazidの使用との関連が疑われる膵炎についてのカナダでの症例が3例報告されていた。これらの報告で、isoniazidの使用と膵炎発現との時間的関連は、不明瞭であったかまたは薬剤性膵炎の診断に適合していなかった。したがって、Health Canadaは、この3例を詳細な評価から外した。
- Health Canadaは、isoniazidの使用と膵炎についてカナダ以外で報告された14例についてもレビューした。このうち3例は、isoniazidの使用と関連する可能性が高い(likely)とみなされていた。9例は、関連する可能性がある(possibly)、1例は、関連する可能性が低い(unlikely)とみなされていた。そのほかの報告例は、十分な情報がなかったため評価できなかった。
- レビューでは、発表されている科学論文も検討された。これらの論文では、isoniazidの使用と膵炎の潜在的リスクに関連があることが示唆された。しかしながら、膵炎の発現に他の要因が関与したと考えられる症例もあった<sup>1-4</sup>。
- 米国FDAおよびEMAはともに、isoniazidの製品安全性情報に膵炎のリスクについて記載している。

## ◇結論および措置

- Health Canadaの安全性レビューの結果、isoniazidの使用に伴い、まれではあるが膵炎が発現するリスクがあると結論された。
- Health Canadaは製造業者と協力して、この潜在的リスクに関する情報を記載するため、すべてのisoniazid製品の安全性情報の改訂に取り組んでいる。

## 文 献

- 1) Badalov N. et al. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 648 (2007).
- 2) Balani A.R. & Grendell J.H. Drug-induced pancreatitis: Incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 31, 823-837 (2008).
- 3) Prevent and manage drug-induced pancreatitis by identifying the offending agent and understanding the underlying mechanisms. *Drugs & Therapy Perspectives* 25, 19-22 (2009).
- 4) Gubergrits N., Klotchkov A., Lukashevich G. & Maisonneuve P. The risk of contracting drug-induced pancreatitis during treatment for pulmonary tuberculosis. *J. Pancreas* 16, 278-282 (2015).

## 薬剤情報

◎Isoniazid [イソニアジド, 抗結核薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

<sup>B</sup> 本安全性レビューでは、科学論文、医学論文、カナダ国内外での有害反応報告、isoniazidの使用実態に関するカナダ国内外での知見などが検討された。

カナダでの有害反応報告は下記 Canada Vigilance Online Database のサイトで検索可能である。

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html>

Vol.16 (2018) No.15 (07/26) R03

【WHO】

●シグナル: Quetiapine と valproic acid の薬物相互作用

Signal: Quetiapine and valproic acid interactions: signal strengthening

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2018

通知日: 2018/04/26

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272398/WPN-2018-02-eng.pdf>

(抜粋・要約)

## ◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間の因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)を示唆する情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である<sup>A</sup>。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase<sup>B</sup>に収録された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム<sup>C</sup>の参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,600万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)<sup>D</sup>が維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。

◇ ◇ ◇

## ◇背景

Quetiapineはセロトニン5HT<sub>1A</sub>/5HT<sub>2</sub>, ドパミンD<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>, ヒスタミンH<sub>1</sub>, ノルアドレナリンα<sub>1</sub>/α<sub>2</sub>の各受容体への拮抗作用をもつ非定型抗精神病薬である。統合失調症および双極I型障害の治療、ならびに大うつ病治療への上乗せを適応とする。Valproic acidは抗てんかん薬であり、脳内のγアミノ酪酸の濃度を上昇させると考えられている<sup>1-2)</sup>。

米国および欧州では、quetiapineとvalproic acidはいずれも、双極性障害における中等度～重度の躁病エピソードの急性期治療、および成人の双極性障害の維持療法(躁病エピソード、混合性エピソード、抑うつエピソードの予防)として承認されている<sup>1-2)</sup>。エビデンスは限定的であるが、急性期治療と維持療法のいずれにおいても、quetiapineとvalproic acidの併用療法は単独療法より有効であることが示されている<sup>3-6)</sup>。また、単独で処方するより、複数の薬剤を同時に処方する方が多い。

<sup>A</sup> WHO のシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

<sup>B</sup> 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収録したWHOのグローバルデータベース。

<sup>C</sup> WHO Programme for International Drug Monitoring

<sup>D</sup> Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>



このことから、lithium, lamotrigine, あるいはvalproic acidに、quetiapineなどの抗精神病薬を併用することは有効か否かに関し、理解を深めることが一層必要となっている<sup>7)</sup>。

#### ◇VigiBaseに収載された報告症例

2016年12月時点でVigiBaseには、quetiapineとvalproic acidの両方が被疑薬または相互作用薬として報告されている個別症例安全性報告 (ICSR)<sup>B</sup>が1522例収載されていた。薬物相互作用に焦点を当てたシグナル検出スクリーニングで、50例のquetiapineとvalproic acidとの相互作用が見出された。

さらに詳細な評価を行える症例数まで絞り込むため、関連のある有害事象として5つのMedDRAのPT (基本語)<sup>E</sup>(血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 昏睡, 意識レベルの低下, 失見当識, 横紋筋融解症)を特定し、検討の上、20例を選び出した。

20例の報告国は、米国(5例), ドイツ(4例), スイス(3例), カナダ(2例), オーストラリア, デンマーク, イタリア, トルコ, 韓国, スペイン(それぞれ1例)であった。患者の性別は男性が多く(13対7), 平均年齢は49歳であった。報告書には使用理由として、双極性障害(7例), 統合失調感情障害(2例), 妄想型統合失調症(1例), 精神病性障害/精神病(2例), うつ病(2例), 患者拘束<sup>F</sup>(1例), バッテン病(1例), 心的外傷後ストレス障害(1例)が記載されていた。報告されていた有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が5例, 昏睡が5例, 意識レベルの低下が8例, 失見当識が4例, 横紋筋融解症が4例であった。大多数の症例(20例中15例)は重篤と報告されていた。

報告された有害事象は、筋骨格系と精神神経系の2つに分類することができる。

#### 筋骨格系の有害事象

- PT:「横紋筋融解症」/「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」

6例(症例番号1~6) (表1)のうち、2例はquetiapineとvalproic acidが相互作用薬として報告され、1例は「薬物相互作用」の語が報告書に記載されていた。患者1人あたりの最高用量は、quetiapineが50~500 mg/日, valproic acidが250~1500 mg/日であった。Valproic acidの使用開始から有害事象発現までの期間は4日~75日と幅があり、中央値は11日であった。6例すべての転帰は回復した(recovery)と報告されていた。

#### 精神神経系の有害事象

- PT:「意識レベルの低下」/「昏睡」

12例(症例番号7~18)のうち、4例はquetiapineとvalproic acidが相互作用薬として報告され、患者1人あたりの最高用量は、quetiapineが200~950 mg/日, valproic acidが300~2500 mg/日であった。有害事象発現までの期間は、valproic acidの使用開始後1日~16カ月であった。転帰は7人が回復、2人は不明(有害反応は寛解)であった。

<sup>E</sup> preferred term

<sup>F</sup> patient restraint



・PT:「失見当識」

2例(症例番号19, 20)あった<sup>G</sup>。いずれの症例も、2剤は相互作用薬として報告されていなかった。患者1人あたりの最高用量は、quetiapineが400～600 mg/日、valproic acidが1.5～500 mg/日(この1.5 mgは入力ミスと考えられ、おそらく1.5 gであろう)であった。有害事象発現までの期間は症例番号19が17日、症例番号20が3年であった。転帰は両症例とも回復と報告されていた。

表1: Quetiapine (Q)とvalproic acid (VA)の使用に関連する有害事象(血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 昏睡, 意識レベルの低下, 失見当識, 横紋筋融解症)の症例報告の概要 (VigiBaseより)

症例番号	重篤性	年齢/性別	被疑薬(S) <sup>H</sup> , 相互作用薬(I) <sup>I</sup> , 併用薬(C) <sup>J</sup>	用量 Q, VA	有害反応(MedDRA用語, 主要な事象は太字)	発現までの期間	Dechallenge <sup>K</sup> /Rechallenge <sup>L</sup>	転帰	文献, 特記事項
1	重篤	26/男	Q, VA (いずれもS) Lithium (C)	Q: 200 mg/日, VAの使用中止後400 mg/日。 VA: 1500 mg/日	血中クレアチンホスホキナーゼ(CPK)増加, クレアチンキナーゼMB増加, 肝酵素上昇	11日	Q: positive dechallenge <sup>M</sup>  VA: positive dechallenge	回復	<b>Erdogan et al.</b> <sup>13)</sup> VAレベル: 50 mg/L, 甲状腺機能正常。AST, ALT, LDHの上昇はVAと相関があり, CPK, CPK-MBの上昇はQと相関がある。VAの使用による肝酵素上昇, およびQの使用によるCPK上昇の既往がある。まずVAを退薬し, 肝酵素の値が低下。次にQ用量を400 mg/日に増量し, CPK値が上昇。その後Qを退薬し, CPK値は正常に戻った。
2	重篤	85/女	Q, VA, pipamperone (いずれもS) Acetylsalicylic acid, levothyroxine, nifedipine, torasemide, furosemide (いずれもC)	Q: 200 mg/日 VA: 600 mg/日	薬物クリアランス減少, 薬物相互作用, ミオパチー, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 筋肉痛, 筋力低下, 血中ミオグロビン増加	VA使用開始後4日	Q: positive dechallenge/ negative rechallenge <sup>N</sup>  VA: positive dechallenge	回復	<b>Reiche et al.</b> <sup>14)</sup> VAとQとの相互作用とともに, VAとpipamperoneとの相互作用も疑われた。Qの濃度は治療域の下限值未満: 25 ng/mL (基準値は70～170 ng/mL)。 VAの濃度は治療域内: 46 µg/mL (基準値は30～100 µg/mL)。
3	-	27/男	Q, A, venlafaxine (いずれもS)	Q: 200 mg/日 VA: 250 mg/日	横紋筋融解症, 筋肉痛, クレアチンキナーゼ増加	-	-/-	回復	-

<sup>G</sup> この2例以外にも失見当識が記載された症例報告があったが、主要な事象ではなかった。(訳注)

<sup>H</sup> suspected drug

<sup>I</sup> Interacting drug

<sup>J</sup> concomitant drug

<sup>K</sup> 薬剤の使用を中止すること

<sup>L</sup> 薬剤の使用を再開すること

<sup>M</sup> 薬剤の使用中止後に有害反応が消失または軽減すること

<sup>N</sup> 薬剤の使用再開後に有害反応が再発しないこと

4	重篤	37/男	Q(I), VA(S)	Q:500 mg/日 VA:1000 mg/日	横紋筋融解症, 筋肉痛, 筋骨格硬直, 筋固縮, 筋力低下, 倦怠感, クレアチンキナーゼ増加, 体温上昇, 薬物相互作用	2.5カ月	Q: positive dechallenge VA: 用量変更なし	回復	Jahn et al. <sup>15)</sup> 発熱(37.9°C)を伴う不全型の悪性症候群, 四肢の振戦。 VA 82.4 mg/L。
5	重篤	54/男	Q, VA, paliperidone (いずれもS) Paroxetine, flurazepam, delorazepam (いずれもC)	Q:50 mg/日 VA:1000 mg/日	気管支肺炎, 横紋筋融解症, 急性腎不全	2カ月	Q: positive dechallenge VA: positive dechallenge	回復	-
6	重篤	64/男	Q, VA (いずれもI) Indapamide, hydrochlorothiazide/ lisinopril, amlodipine (いずれもC)	Q:50 mg/日を1日 かけて100 mg/日 に漸増。 VA:300 mg/日	悪性症候群, 横紋筋融解症, 急性腎不全, 代謝性アシドーシス, 低血圧, 錐体外路障害, 発熱, 失見当識	4日	Q: -/ VA: positive dechallenge	回復	-
7	重篤	65/男	Q, VA, pipamperone (いずれもS)	Q:17日間に100 mgから950 mg/日 に漸増。 VA: 1日に150 mg から300 mgに漸 増。	悪性症候群, 振戦, 悪寒, 筋痙直, 意識レベルの低下, 発熱, 錯乱, 構語障害	1カ月	Q: positive dechallenge VA: 用量変更なし	回復	Q: 過量摂取。 脳損傷による精神障害。慢性閉塞性肺疾患, 喫煙者, 38.1°Cの発熱。退薬1日後の血漿中Q濃度:3498 nmol/L (基準値は183~442 nmol/L)。 C-反応性蛋白:83 mg/L。 Pipamperoneは9日間使用(QAと同時)。
8	重篤	66/男	Q, VA (いずれもI), lithium(S) Ceftriaxone, metronidazole, heparin (いずれもC)	Q:200 mg/日 VA:1500 mg/日。 外科手術後Qを最大500 mg/日。	意識レベルの低下, 錐体外路障害, 尿崩症, 高ナトリウム血症	手術後3日。 両剤とも に数年 間使 用。	Q: positive dechallenge。低用量で使用再開後, 有害作用なし。 VA: positive dechallenge/ negative rechallenge	回復	急性胆嚢炎の手術後発現。既存症としてlithium誘発性尿崩症あり。意識レベルの低下とその後の水分摂取量減少による高ナトリウム血症。直前にQが増量されていた。
9	重篤	56/男	Q, VA, perazine (いずれもS) Acetylsalicylic acid, clopidogrel, hydrochlorothiazide/ valsartan, ramipril, pantoprazole (いずれもC)	Q:1カ月かけて100 mg/日から900 mg/ 日に漸増。 VA:300 mg/日	意識レベルの低下, 意識低下, 薬物相互作用, 落ち着きのなさ, 過量処方	VAの使 用開始 後1日	Q: 減量 VA: 減量	回復	Q: 過量摂取。 Qは191 ng/mL(基準値は70~170 ng/mL)。 VAは11.2 µg/mL(基準値は50~100 µg/mL)。 有害反応は, Qの濃度がピークに達した日に発現。その同じ日にVAの使用を開始。 Perazineの関与も否定できないが, perazine はVA投与の5日前から使用されていた。

10	重篤	39/女	Q, VA (いずれもS)	Q:200 mg/日 VA:1000 mg/日	感情不安定, <b>意識レベルの低下</b> , 不適切な薬剤投与計画, 肺炎, 発熱, 傾眠, 服薬ノンコンプライアンス	5日(入院・治療再開後)	Q: positive rechallenge <sup>o</sup> VA: positive dechallenge	-	発熱および肺炎の疑いで入院, levofloxacinで治療。それまで抗精神病薬による治療は受けておらず, 入院中に開始。
11	重篤	54/女	Q, VA (いずれもS)	Q:12日かけて50 mg/日から400 mg/日に漸増。 VA:700 mg/日	<b>意識レベルの低下</b> , 歩行障害, 過量摂取, 疼痛, 身体的暴行, 会話障害	12日	Q: -/positive rechallenge VA: positive dechallenge	-	患者の報告によれば, 患者の意図的過量服用ではなく, 医師の過量投与。
12	重篤	66/女	Q, VA(いずれもI)	Q:フォローアップ期間中に300 mg/日から800 mg/日に漸増。 VA:フォローアップ期間中に1000 mg/日から1500 mg/日に漸増。	不全片麻痺, <b>意識レベルの低下</b> , パーキンソニズム, 時間失見当識, 記憶欠損, 認知衰退	17日	Q: positive dechallenge VA: dechallengeの結果は不明。	回復	<b>De Dios et al.</b> <sup>16)</sup> 灰白質と皮質下の脳萎縮。 VA:有害事象発現後78 mg/L。
13	重篤	74/男	Q, VA, aripiprazole (いずれもI) Finasteride, alfuzosin, lithium (いずれもC)	Q:19日かけて50 mg/日から500 mg/日へ漸増。 VA:1600 mg/日を9日後2400 mg/日に。	薬物相互作用, 意識レベルの低下, パーキンソニズム, <b>昏睡</b> , 血中甲状腺刺激ホルモン減少, 意識変容状態	Qの使用開始後19日	Q:減量 VA:減量	回復	既往歴:良性前立腺肥大症, ラクナ梗塞, 神経系障害, 脳変性疾患, 救急治療, 入院, 慢性腎臓病。 Qは, VAおよびlithiumに上乘せして使用。 Qの使用開始日に, VAが900 mg/日から1600 mg/日に増量された。 Q:283 µg/L(基準値70~170 µg/L)。VAは治療域内。 Aripiprazoleは治療域の下限値未滿。
14	重篤	-/男	Q, VA, lorazepam (いずれもS)	両剤ともに「高用量」と報告されていた。	脱水, 意識レベルの低下, <b>昏睡</b>	-	-/-	-	-
15	-	-/女	Q, VA, sertraline (いずれもS)	-	痙攣, <b>昏睡</b>	-	-/-	-	-
16	-	57/女	Q, VA, nifedipine (いずれもS)	-	低血圧, <b>昏睡</b>	-	-/-	-	-
17	重篤	19/男	Q, VA, oxcarbazepine (いずれもS)	Q:200 mg/日 VA:1000 mg/日	抗痙攣剤の濃度は治療量を超えていた。 <b>昏睡</b> , 高アンモニア血症, 高アンモニア血症, 傾眠状態	VAの使用開始後3週間	Q: -/ VA: positive dechallenge	回復	<b>Erling et al.</b> <sup>17)</sup> VAによる高アンモニア血症性昏睡。 VA:756 µmol/L(基準値は示されていないが, 治療域を超えている。)
18	重篤	39/男	Q, VA (いずれもI), Lorazepam(S)	Q:700~800 mg/日 VA:2500 mg/日	高浸透圧状態, 高炭酸ガス血症, 脂質増加, 低酸素症, 糖尿病, <b>昏睡</b> , 血中コレステロール増加, 薬物相互作用, 高トリグリセリド血症, 高血糖, 糖尿病性ケトアシドーシス, 体重増加	16カ月	Q: positive dechallenge VA:用量変更なし	回復	<b>Wu et al.</b> <sup>18)</sup> 高血糖(高糖質食の習慣)による昏睡/意識レベルの低下。糖尿病の既往なし。

<sup>o</sup> 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること。

19	非重篤	38/女	Q, VA, lithium (いずれもS)	Q: 600 mg/日 VA: 500 mg/日	失見当識	17日	Q: 減量 VA: positive dechallenge	回復	VAはQの使用の11日後に使用開始。Qは血漿中lithium濃度を上昇させることがある。
20	-	21/男	Q, VA, fluvoxamine (いずれもS)	Q: 400 mg/日 VA: 1.5 mg/日	思考異常, 集中力障害, 失見当識, 浮動性めまい, 悪心	3年	-/-	回復	VAの用量は報告ミス(gをmgと誤記入)の可能性あり。

### ◇結論

Quetiapineとvalproic acidとの相互作用の可能性については、文献で詳細に論じられている(少なくとも6例の症例が医学論文で報告されている)。今回の評価では、quetiapineの増量後に発現した、または報告者により薬物相互作用を疑われた筋骨格系イベントおよび精神神経系イベントに焦点を当てた。報告に記載されていた交絡因子(悪性症候群など)や個人の素因を考慮に入れてもなお、現在の製品情報は改訂を検討してよいと考えられる。特に、quetiapineとvalproic acidの併用は、忍容性良好とみなされているにもかかわらず、20例中15例が重篤例であった。今回取り上げた有害事象について、精神科医や臨床薬理学者には周知されていると考えられるが、一般開業医には知られていない可能性がある。この2剤の安全性について知見を深め、それを文書として公表することの重要性が強く示唆される。

[執筆者: Daniele Sartori, Uppsala Monitoring Centre and Prof. Alfonso Carvajal, Spain]

### 文献および関連資料 (抜粋)

- 1) Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics for quetiapine (Seroquel 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg film-coated tablets).  
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2295>. Accessed: 11 January 2017
- 2) US Food and Drug Administration. Product label for quetiapine (Seroquel).  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020639s064lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020639s064lbl.pdf). Accessed: 11 January 2017.
- 3) Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Bipolar Disord.* 2004;6(3):213-23.
- 4) Sokolski KN, Denson TF. Adjunctive quetiapine in bipolar patients partially responsive to lithium or valproate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(5):863-6.
- 5) Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety.* 2013;30(11):1089-98.
- 6) Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vågerö AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(6):599-606.
- 7) Haeberle A, Greil W, Russmann S, Grohmann R. Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from the European drug surveillance program AMSP. *BMC Psychiatry.* 2012;12(1):153.
- 8) Sanofi. Product Information for valproic acid (Epilim). Available from: [http://www.sanofi.com.au/products/aus\\_pi\\_epilim.pdf](http://www.sanofi.com.au/products/aus_pi_epilim.pdf) Accessed: 11 January 2017.

- 9) Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics for valproic acid (Depakote). <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25929>. Accessed: 11 January 2017.
- 10) Winter HR, DeVane CL, Figueroa C, Ennis DJ, Hamer-Maansson JE, Davis PC, et al. Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22(7):469-76.
- 11) Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(2):81-5.
- 12) Stockley's, Drug, Interactions. Quetiapine + Valproate [Online]. London: Pharmaceutical Press; 2016 <https://about.medicinescomplete.com/> Accessed: 11 January 2017.
- 13) Erdogan S, Çelikel FÇ. Massive creatine kinase and hepatic enzyme elevation due to quetiapine and valproic acid treatment: a case report. *Archives of Neuropsychiatry* 2011;53(4):238-40.
- 14) Reiche I, Tröger U, Postel SC, Wolf R, Bode-Böger SM. Valproic acid-induced myopathy in a patient with schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):402-3.
- 15) Jahn H, Kiefer F, Arlt J. Rhabdomyolysis with quetiapine. *German Journal of Psychiatry* 2008;11(2):79-80.
- 16) De Dios C, Fudio S, Lorenzo A. Reversible parkinsonism and cognitive decline due to a possible interaction of valproic acid and quetiapine. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(3):430-2.
- 17) Larsen EP, Ostergaard JR. Valproate-induced hyperammonemia in juvenile ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Seizure*. 2014;23(6):429-34.
- 18) Wu CY, Mitchell SR, Seyfried LS. Quetiapine-induced hyperglycemic crisis and severe hyperlipidemia: a case report and review of the literature. *Psychosomatics*. 55(6):686-91.

以下 26) までの文献については原文のウェブサイトを参照。

---

### 薬剤情報

- ◎ Quetiapine [クエチアピンフマル酸塩, Quetiapine Fumarate (JP), MARTA, 非定型抗精神病薬]  
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ 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]  
国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

### 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子