

平成 29 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会 薬事分科会

医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

## バレニクリン酒石酸塩製剤について

### < 目 次 >

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書	1
参考 1. チャンピックス錠 0.5mg/チャンピックス錠 1mg (一般名: バレニクリン酒石酸塩) の重篤な精神神経系事象に関する「警告」欄の削除の要望 (ファイザー株式会社)	26
参考 2. バレニクリン酒石酸塩製剤添付文書	27



## 調査結果報告書

平成 29 年 6 月 5 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### I. 品目の概要

- [一般名] バレニクリン酒石酸塩  
[販売名] チャンピックス錠 0.5 mg、同錠 1 mg  
[承認取得者] ファイザー株式会社  
[効能・効果] ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助  
[用法・用量] 通常、成人にはバレニクリンとして第 1～3 日目は 0.5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与、第 4～7 日目は 0.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与、第 8 日目以降は 1 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。なお、本剤の投与期間は 12 週間とする。  
[調査担当部] 安全第二部

### II. 今回の調査の経緯

#### 1. 国内における状況

バレニクリン酒石酸塩（以下、本剤）は、神経性ニコチン受容体のひとつである  $\alpha_4\beta_2$  受容体に特異的かつ高親和性に結合する部分作動薬であり、「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助」を効能・効果とする新有効成分含有医薬品として 2008 年 1 月 25 日に承認された。

本剤の添付文書においては、承認時より、海外市販後における精神神経系事象が報告されたこと及び海外添付文書記載状況を踏まえ、「重要な基本的注意」の項に抑うつ気分、激越（興奮等）、行動の変化、自殺念慮及び自殺が報告されている旨が記載されていた。2009 年 8 月、米国における添付文書改訂（「2. 海外における状況」において後述）及び製造販売販後において国内で集積された症例報告を踏まえ、厚生労働省は「警告」の項を新設し、「警告」の項に抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されている旨を記載し、「慎重投与」の項に「統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者」、「重要な基本的注意」の項には、既に記載されていた内容に市販後に集積された精神神経系事象を追記するとともにこれらの事象が本剤中止後にも起こりうる旨を追記する改訂を指示した<sup>1</sup>。

<sup>1</sup> 平成 21 年 8 月 7 日付薬食安発 0807 第 2 号

## 2. 海外における状況

本剤は、2006年5月に米国で承認されて以来、2017年3月現在、米国、欧州及びアジアを含めた100を超える国・地域で承認されている。

米国では、本剤投与中の患者に行動変化、敵意、不穏、抑うつ気分、自殺念慮・行動の自発報告が報告されていることを受け、重篤な精神神経系事象のリスクについて情報提供するため、2009年7月、米国食品医薬品局（以下、FDA: Food and Drug Administration）は添付文書に新たに「Boxed Warning」を設定し、本剤服用中の抑うつ、自殺念慮や自殺企図等の重篤な精神神経系事象のリスクについて注意喚起するようPfizer, Inc.に指示した<sup>2,3</sup>。これらの精神神経症状は、精神疾患既往の無い患者で生じており、既往を有する患者では精神神経症状の悪化が報告されていた。また、多くの場合、本剤投与中に発現しており、ニコチン離脱症状との区別が困難な報告も含まれるとされていた<sup>2,3</sup>。そこで、FDAは本剤の精神神経系リスクを明らかにするため及び精神疾患既往歴がリスク因子となるかを評価するために、Pfizer, Inc.に無作為化二重盲検並行群間比較試験（以下、RCT: Randomized Controlled Trial）の実施をPostmarket-Requirementとして要求した<sup>4</sup>。

2016年12月、FDAは、Pfizer, Inc.に要求していたRCT（以下、A3051123試験）を評価した結果、精神疾患治療中の患者もしくは既往のある患者における精神神経系リスクは依然として存在するものの入院や死亡等の重篤な結果をもたらさなかったこと、精神疾患の既往の有無によらず禁煙治療のベネフィットがリスクを上回ると判断したことから、「Boxed Warning」を削除することを決定した<sup>5</sup>。ただし、FDAは本剤の精神神経系リスクを認めており、「Warnings and Precautions」の項において、本剤服用中の患者に精神神経系事象が起りうる旨を引き続き注意喚起している<sup>5</sup>。

「Boxed Warning」追記後及び削除後の米国における本剤添付文書の精神神経系リスクに関する記載状況を別添1に示す。また、参考までに英国における本剤添付文書の精神神経系リスクに関する記載状況を別添2に示す。

## 3. 今般の調査に至った経緯

承認取得者は、A3051123試験の結果に基づき、本剤の精神神経系事象に関する安全性の懸念が示されなかったことを受け「警告」の項の削除を行いたい旨の要望書を、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課（以下、安全対策課）に提出した。2017年4月10日、当該要望書を受け、安全対策課は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に本剤の安全性に関する調査を依頼した。当該依頼を受け、機構は本剤の精神神経系リスクに関する調査を行い、添付文書改訂の必要性について検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品

<sup>2</sup> FDA HP: Drug Safety Podcasts: FDA Requires New Boxed Warnings for the Smoking Cessation Drugs Chantix and Zyban

<sup>3</sup> FDA HP: Drug Safety Information for Healthcare Professionals: Varenicline (marketed as Chantix) and Bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics)

<sup>4</sup> FDA Briefing Document: Chantix and Serious Neuropsychiatric Adverse Events

<sup>5</sup> FDA HP: Drug Safety Communication: FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines, Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings

目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規程により、指名した。

### Ⅲ. 承認取得者より提出された資料等の概略

#### 1. 海外第Ⅳ相試験 (A3051123 試験<sup>6</sup> <2011年11月～2015年1月>)

A3051123試験は、精神疾患既往を有する喫煙者(以下、精神疾患コホート<sup>7</sup>)及び既往の無い喫煙者(以下、非精神疾患コホート<sup>8</sup>)それぞれにおいて、本剤の精神神経系リスク及び有効性を明らかにすることを目的として、海外で実施されたRCTである。本試験の組入れ対象は、過去1年間の1日あたりの平均喫煙本数が10本以上、かつ呼気中一酸化炭素濃度が10 ppm超の、禁煙を希望する18歳から75歳の妊産婦を除く男女の喫煙者とされた。精神疾患コホート又は非精神疾患コホートのいずれも、本剤群、陰性対照としてプラセボ群、陽性対照としてBupropion(国内未承認)群及び経皮吸収ニコチン製剤(以下、ニコチンパッチ)群の4群に無作為に割り付けられた。本試験の症例数設計に際し、非精神疾患コホートでプラセボ群に対し本剤群において、安全性の主要評価項目とされた中等度及び重度有害事象の複合指標(以下、精神神経系有害事象)が現れた症例の割合(以下、発現率)が75%増加したことが検証できる十分な症例数として、各群1,000例、合計8,000例が目標症例数として設定された。この場合において、プラセボ群(複数の臨床試験結果より精神神経系有害事象の発現率を3.5%と仮定)に対する本剤群のリスク差の95%信頼区間は0.75%～4.50%と計算された。同様に精神疾患コホートでは95%信頼区間は2.68%～7.82%(プラセボ群の精神神経系有害事象の発現率を7.0%と仮定)であり、両コホートを統合した2,000例ずつでは、2.34%～5.52%と計算された。

禁煙開始時の用法・用量は、本剤1回1 mg、Bupropion 1回150 mg又はプラセボを1日2回経口投与、若しくはニコチンパッチ 21 mg又はプラセボを1日1回貼付した。投与期間は12週間、禁煙開始日を試験開始から第8日に設定し、本剤及びBupropionは、第1～3日にそれぞれ0.5 mg及び150 mgを1日1回、第4～7日に1回0.5 mg及び150 mgを1日2回投与した。一方、ニコチンパッチは、第8日に投与を開始し、第57日から14 mg、第71日から7 mgと漸減した。また、投与期間終了後には、いずれの治療投与群においても12週間の観察期間に移行する

<sup>6</sup> Anthenelli RM et al, Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial, *Lancet* 2016; 16: 1-14

<sup>7</sup> 以下に該当する場合に、精神疾患コホートへの組入れ対象として適格とした。

- ・試験開始約3～14日前のスクリーニング期において、DSM-IV-TRの診断基準を用いて、気分障害(大うつ病性障害、双極性障害)、不安障害(広場恐怖症、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、社交不安障害、全般性不安障害)、精神障害(統合失調症、統合失調感情障害、境界性パーソナリティ障害)と診断され、SCIDにより確認された場合
- ・過去12ヶ月以内のアルコール乱用障害や他の薬物乱用障害のような不安定精神疾患を合併している場合は除外
- ・組入れ時に臨床的に安定(処方前6ヶ月間に疾患の増悪がない、処方前3ヶ月間は安定治療を継続しており試験期間中に治療変更がないと期待される)し、自傷行為または自殺行動のリスクが高くないと判断されている場合

<sup>8</sup> DSM-IV-TRのⅠ軸(臨床疾患、臨床的関与の対象となることがある他の状態)またはⅡ軸(パーソナリティ障害、精神遅滞)の障害と確定診断されたことのない場合に非精神疾患コホートへの組入れ対象として適格とした。

ことが設定された。

A3051123試験に組み入れられた8,144例全例が有効性解析対象であり、試験薬未投与86例を除く、総投与症例8,058例が安全性解析対象であった。

精神神経系有害事象の発現率は、表1のとおりであった。また、報告された精神神経系有害事象の発現件数の内訳は、表2のとおりであった。

表1 精神神経系有害事象の発現率

		本剤群	Bupropion群	ニコチンパッチ群	プラセボ群
精神疾患 コホート	評価例数	1,026	1,017	1,016	1,015
	精神神経系有害事象の発現率 (%) (発現例数)	6.5 (67)	6.7 (68)	5.2 (53)	4.9 (50)
	プラセボ群に対するリスク差 (%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	1.59 [-0.42, 3.59]	1.78 [-0.24, 3.81]	0.37 [-1.53, 2.26]	
非精神疾患 コホート	評価例数	990	989	1,006	999
	精神神経系有害事象の発現率 (%) (発現例数)	1.3 (13)	2.2 (22)	2.5 (25)	2.4 (24)
	プラセボ群に対するリスク差 (%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-1.28 [-2.40, -0.15]	-0.08 [-1.37, 1.21]	-0.21 [-1.54, 1.12]	

a) 治療、コホート、地域（米国／米国以外）、治療とコホートの交互作用を含むロジスティック回帰モデルに基づく

表2 精神神経系有害事象

	非精神疾患コホート (評価例数=3,984)				精神疾患コホート (評価例数=4,074)			
	本剤群	Bupropion群	ニコチン パッチ群	プラセボ群	本剤群	Bupropion群	ニコチン パッチ群	プラセボ群
評価例数	990	989	1,006	999	1,026	1,017	1,016	1,015
精神神経系有害事象の発現件数 (発現頻度 (%))								
不安	0	1 (0.1)	0	3 (0.3)	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
うつ病	1 (0.1)	0	0	0	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
異常感	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
敵意	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
激越	10 (1.0)	11 (1.1)	19 (1.9)	11 (1.1)	25 (2.4)	29 (2.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
攻撃性	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	14 (1.4)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.8)
妄想	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
幻覚	1 (0.1)	0	0	0	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
殺人念慮	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0
躁病	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.7)	9 (0.9)	3 (0.3)	6 (0.6)
パニック障害	0	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)	7 (0.7)	16 (1.6)	13 (1.3)	7 (0.7)
妄想症	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
精神異常	0	0	1 (0.1)	0	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
自殺行為	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
自殺念慮	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
自殺既遂	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

なお、有効性の主要評価項目と設定された第9～12週の4週間持続して禁煙できた症例の割合（以下、CAR9-12: Continuous Abstinent Rate9-12）及び第9～24週の16週間持続して禁煙できた症例の割合（以下、CAR9-24: Continuous Abstinent Rate9-24）は、表3のとおりであった。

表3 CAR9-12及びCAR9-24

		本剤群	Bupropion群	ニコチン パッチ群	プラセボ群
精神疾患 コホート	評価例数	1,032	1,033	1,025	1,026
	CAR9-12 (%)	29.2	19.3	20.4	11.4
	プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	3.24 [2.56, 4.11]	1.87 [1.46, 2.39]	2.00 [1.56, 2.55]	
	CAR9-24 (%)	18.3	13.7	13.0	8.3
	プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	2.50 [1.90, 3.29]	1.77 [1.33, 2.36]	1.65 [1.24, 2.20]	
非精神疾患 コホート	評価例数	1,005	1,001	1,013	1,009
	CAR9-12 (%)	38.0	26.1	26.4	13.7
	プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	4.00 [3.20, 5.00]	2.26 [1.80, 2.85]	2.30 [1.83, 2.90]	
	CAR9-24 (%)	25.5	18.8	18.5	10.5
	プラセボ群に対するオッズ比 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	2.99 [2.33, 3.83]	2.00 [1.54, 2.59]	1.96 [1.51, 2.54]	

b) 治療、コホート、地域（米国／米国以外）、治療とコホートの交互作用及びコホートと地域の交互作用を含むロジスティック回帰モデルに基づく

## 2. 国内副作用報告の集積状況

販売開始（2008年5月8日）から2017年2月28日までに承認取得者が入手した国内における精神神経障害に関連する事象<sup>9</sup>（以下、精神神経系関連事象）の重篤副作用報告症例341例（539件）は、表4のとおりであった。また、当該症例について、副作用発現時の本剤投与状況別では、本剤投与中に発現した症例220例（334件）、本剤投与中止後34例（56件）、投与状況不明109例（149件）であった。また、統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患を既往、現疾患、合併症として有する患者では111例（202件）報告された。

<sup>9</sup> 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）で「精神障害」及び「神経系障害」に該当する事象

表4 重篤な精神神経系関連事象（件数）

精神神経系関連事象	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	合計
意識消失	4	1	3	13	8	5	8	4	5	51
うつ病	3	3	2	6	9	8	7	3	2	43
自殺念慮	5	8	2	3	4	5	4	3	3	37
意識変容状態	2	0	0	8	4	6	3	5	1	29
傾眠	2	0	1	6	3	3	1	2	1	19
希死念慮を有するうつ病	4	4	6	1	0	1	0	0	0	16
自殺企図	2	1	0	3	3	2	3	1	0	15
浮動性めまい	0	1	2	4	1	1	1	2	3	15
攻撃性	0	0	4	2	3	2	0	3	1	15
異常行動	3	0	0	2	2	1	1	3	0	12
幻覚	0	0	0	0	2	3	2	3	2	12
易刺激性	3	1	0	2	1	1	1	2	0	11
不安	1	3	1	1	2	1	2	0	0	11
不眠症	0	2	1	0	5	2	0	1	0	11
精神障害	2	1	0	3	0	2	0	0	2	10
抑うつ気分	2	0	0	3	2	0	0	2	1	10
脳梗塞	0	0	0	1	4	1	1	2	1	10
意識レベルの低下	2	0	0	1	4	2	0	0	0	9
自殺既遂	1	0	1	0	3	2	0	0	2	9
幻聴	0	1	0	0	2	2	1	2	0	8
感情不安定	1	1	2	1	2	0	0	0	0	7
抑うつ症状	3	0	0	0	1	0	1	0	2	7
健忘	0	0	1	1	2	1	0	1	1	7
失神	0	0	1	2	3	0	0	1	0	7
激越	0	0	0	2	4	1	0	0	0	7
統合失調症	0	0	1	0	0	0	0	4	1	6
躁病	0	0	0	2	1	1	0	1	1	6
痙攣発作	0	0	0	2	1	0	2	0	0	5
てんかん	0	0	0	0	1	1	1	2	0	5
その他 <sup>○</sup>	14	7	14	15	25	16	17	13	8	129
合計	54	34	42	84	102	70	56	60	37	539

<sup>○</sup> 販売開始後に報告された精神神経系関連事象のうち、合計4件以下の84事象を「その他」に含めた。

#### IV. 機構における調査の概略

##### 1. A3051123 試験

機構は、海外で実施された A3051123 試験の症例数設計に際し、プラセボ群に対し本剤群の精神神経有害事象発現率が 75%増加することを臨床的に有意なリスク差として設定することが妥当であると考えた根拠について、承認取得者に説明を求めた。

承認取得者は、精神神経有害事象発現率が 75%増加することが、臨床的に有意なリスク増加に対する閾値として一般的に定義された値ではなく、症例数が A3051123 試験の精度（95%信頼区間の幅）に及ぼす影響を検討した結果、適切と判断された値であることを説明した。その上で、症例数設計に際し、プラセボ群における発現率、相対リスク（以下、RR:

Relative Risk) 及び各コホートの治療投与群あたりの被験者数を変動させて、許容誤差範囲を評価した結果、プラセボ群における発現率が 1.0~11.0%において、RR が 1.75、各治療投与群の症例数が 1,000 例であれば当該試験の精度が安定していたことから、症例数を 1,000 例とした旨を説明した。

機構は、以上の説明及び提出された資料から、A3051123 試験は本剤による精神神経系有害事象の発現率増加を評価する試験として評価可能なデザインであると考えた。精神疾患コホートでは、プラセボ群と比較して、本剤群における精神神経系有害事象の発現率は増加傾向が認められたものの、精神疾患コホート及び非精神疾患コホートの両コホートにおいて、プラセボ群と比較して、本剤群における精神神経系有害事象の発現率は統計学的に有意な差は認められなかった。

一方、当該試験では症状が安定していない精神疾患患者<sup>10</sup>を除外していたことから、これらの患者における本剤の精神神経系リスクは不明である。

なお、FDA が Drug Safety Communication<sup>5</sup>において公表した精神神経系有害事象の発現率は、A3051123 試験で得られた表 1 の結果と同様であるものの、承認取得者より提出された試験成績に記載されている値と異なっていた。この違いについて、承認取得者は、当該結果は FDA が A3051123 試験を独自に解析した結果であり、試験計画時には安全性主要評価項目になかった中等度の抑うつ及び不安障害等の症例を事後解析に含めたため、また、試験実施施設のうち問題のあった 2 施設を解析対象から除いたためであると、説明した。

## 2. 国内副作用報告の集積状況

国内の重篤な精神神経系関連事象の副作用報告については、販売後及び警告追記以降も報告されており、副作用発現時期が不明な症例が多いものの、投与中及び投与中止後のいずれの時期にも副作用があらわれている。また、既往・原疾患・合併症として精神疾患を有する患者においても精神神経系関連事象が認められており、現行の添付文書の「慎重投与」の項で精神症状の悪化について注意喚起している特定の患者集団でも副作用報告があることが確認された。

## 3. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

A3051123 試験の結果、本剤群とプラセボ群との比較で、精神神経系有害事象のリスク上昇が認められなかったことを踏まえ、機構は、「警告」に記載された精神神経系有害事象の注意喚起を削除することは適切と考える。

しかしながら、A3051123 試験より、本剤群とプラセボ群との比較で、精神神経系有害事象のリスク上昇が認められなかったものの、当該試験では症状の安定していない精神疾患患者を除外していた。また、国内において、精神神経系関連事象の副作用が依然として報告されており、本剤の投与中止後にもこれらの症状があらわれている。これらを踏まえる

<sup>10</sup> アルコール依存や薬物依存障害等が過去 12 ヶ月間にあらわれた症状が不安定な患者

と、機構は、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項において、本剤により基礎疾患として有する精神疾患を悪化させることがある旨及び本剤との因果関係は明らかではないが精神神経系事象の報告がある旨を引き続き注意喚起することが必要と考える。

以上の機構意見について、専門協議を行った。

専門委員より、A3051123 試験は 8,000 例規模の RCT であり、統計的にも十分評価に耐えるものであるとの意見、気分障害及び不安障害に症例が偏っている点並びに症状が安定している患者が組入れ対象とされている点から評価に限界はあるものの、A3051123 試験の結果、大規模な二重盲検試験で精神疾患の有無によらず、プラセボ群と比較して本剤で精神神経系有害事象の発現率の増加は認められなかったことから、「警告」の項を削除することは適切であるとの意見が出され、機構見解が支持された。

また、専門委員より、A3051123 試験が海外試験であり、国内での情報収集は副作用報告に限定されていることから、国内副作用報告も踏まえた検討が必要との意見、基礎疾患として精神疾患を有する患者では、禁煙そのものが精神疾患を悪化させる可能性があるため、引き続き本剤の投与を慎重にすべきとの意見、A3051123 試験の組入れ対象を考慮し、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項の注意喚起を変更しないことが適切であるとの意見が出され、機構見解が支持された。

以上より、機構は、A3051123 試験結果を以て「警告」の項を削除することは適切であり、国内副作用の集積状況等に鑑みると、引き続き「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項で精神神経系リスクの注意喚起を継続することが適切と考える。

## V. 総合評価

機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが適切であると判断した。

【改訂案】 バレニクリン酒石酸塩

取消線部削除

現行	改訂案
<p><del>【警告】</del></p> <p>禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。本剤との因果関係は明らかではないが、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されているため、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること</p> <p><del>—「重要な基本的注意」の項参照。</del></p> <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者 [精神症状を悪化させることがある。]</p> <p>(2) ～(3) 略</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 禁煙は治療の有無を問わず様々な症状（不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加等）を伴うことが報告されており<sup>2)</sup>、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。</p> <p>(3) 抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、これらの症状があらわれることがあるので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤中止後もこれらの症状があらわれることがある。また、これらの症状・行動があらわれた場合には本剤の服用を中止し、速やかに医師等に連絡するよう患者に指導すること。</p> <p>(4) ～(5) 略</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者 [精神症状を悪化させることがある。]</p> <p>(2) ～(3) 略</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 禁煙は治療の有無を問わず様々な症状（不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加等）を伴うことが報告されており<sup>2)</sup>、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。</p> <p>(3) 抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、これらの症状があらわれることがあるので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤中止後もこれらの症状があらわれることがある。また、これらの症状・行動があらわれた場合には本剤の服用を中止し、速やかに医師等に連絡するよう患者に指導すること。</p> <p>(4) ～(5) 略</p>

海外添付文書等における関連記載の記載状況（米国添付文書）

米国添付文書（USPI）2009年7月版	米国添付文書（USPI）2016年12月版
<p><b>BOXED WARNING:</b>            Serious neuropsychiatric events, including, but not limited to depression, suicidal ideation, suicide attempt and completed suicide have been reported in patients taking CHANTIX. Some reported cases may have been complicated by the symptoms of nicotine withdrawal in patients who stopped smoking. Depressed mood may be a symptom of nicotine withdrawal. Depression, rarely including suicidal ideation, has been reported in smokers undergoing a smoking cessation attempt without medication. However, some of these symptoms have occurred in patients taking CHANTIX who continued to smoke.</p> <p>All patients being treated with CHANTIX should be observed for neuropsychiatric symptoms including changes in behavior, hostility, agitation, depressed mood, and suicide-related events, including ideation, behavior, and attempted suicide. These symptoms, as well as worsening of pre-existing psychiatric illness and completed suicide have been reported in some patients attempting to quit smoking while taking CHANTIX in the post-marketing experience. When symptoms were reported, most were during CHANTIX treatment, but some were following discontinuation of CHANTIX therapy.</p> <p>These events have occurred in patients with and without pre-existing psychiatric disease. Patients with serious psychiatric illness such as schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder did not participate in the pre-marketing studies of CHANTIX and the safety and efficacy of CHANTIX in such patients has not been established.</p> <p>Advise patients and caregivers that the patient should stop taking CHANTIX and contact a healthcare provider immediately if agitation, hostility, depressed mood, or changes in behavior or thinking that are not typical for the patient are observed, or if the patient develops suicidal ideation or suicidal behavior. In many post-marketing cases, resolution of symptoms after discontinuation of CHANTIX was reported, although in some cases the symptoms persisted; therefore, ongoing monitoring and supportive care should be provided until symptoms resolve.</p> <p>The risks of CHANTIX should be weighed against the benefits of its use. CHANTIX has been demonstrated to increase the likelihood of abstinence from smoking for as</p>	

long as one year compared to treatment with placebo. The health benefits of quitting smoking are immediate and substantial.  
(See WARNINGS/Neuropsychiatric Symptoms and Suicidality, PRECAUTIONS/Information for Patients, and ADVERSE REACTIONS/Post-Marketing Experience)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS  
5.1 Neuropsychiatric Adverse Events including Suicidality  
Serious neuropsychiatric adverse events have been reported in patients being treated with CHANTIX [see *Adverse Reactions (6.2)*]. These postmarketing reports have included changes in mood (including depression and mania), psychosis, hallucinations, paranoia, delusions, homicidal ideation, aggression, hostility, agitation, anxiety, and panic, as well as suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide. Some patients who stopped smoking may have been experiencing symptoms of nicotine withdrawal, including depressed mood. Depression, rarely including suicidal ideation, has been reported in smokers undergoing a smoking cessation attempt without medication. However, some of these adverse events occurred in patients taking CHANTIX who continued to smoke.  
  
Neuropsychiatric adverse events occurred in patients without and with pre-existing psychiatric disease; some patients experienced worsening of their psychiatric illnesses. Some neuropsychiatric adverse events, including unusual and sometimes aggressive behavior directed to oneself or others, may have been worsened by concomitant use of alcohol [see *Warnings and Precautions (5.3)*, *Adverse Reactions (6.2)*]. Observe patients for the occurrence of neuropsychiatric adverse events. Advise patients and caregivers that the patient should stop taking CHANTIX and contact a healthcare provider immediately if agitation, depressed mood, or changes in behavior or thinking that are not typical for the patient are observed, or if the patient develops suicidal ideation or suicidal behavior. The healthcare provider should evaluate the severity of the symptoms and the extent to which the patient is benefiting from treatment, and consider options including dose reduction, continued treatment under closer monitoring, or discontinuing treatment. In many postmarketing cases, resolution of symptoms after discontinuation of CHANTIX was reported. However, the symptoms persisted in some cases; therefore, ongoing monitoring and supportive care should be

**WARNINGS**  
Neuropsychiatric Symptoms and Suicidality  
Serious neuropsychiatric symptoms have been reported in patients being treated with CHANTIX (See Boxed Warning, PRECAUTIONS/Information for Patients, and ADVERSE REACTIONS/Post-Marketing Experience). These post-marketing reports have included changes in mood (including depression and mania), psychosis, hallucinations, paranoia, delusions, homicidal ideation, hostility, agitation, anxiety, and panic, as well as suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide. Some reported cases may have been complicated by the symptoms of nicotine withdrawal in patients who stopped smoking. Depressed mood may be a symptom of nicotine withdrawal. Depression, rarely including suicidal ideation, has been reported in smokers undergoing a smoking cessation attempt without medication. However, some of these symptoms have occurred in patients taking CHANTIX who continued to smoke. When symptoms were reported, most were during CHANTIX treatment, but some were following discontinuation of CHANTIX therapy.

These events have occurred in patients with and without pre-existing psychiatric disease; some patients have experienced worsening of their psychiatric illnesses. All patients being treated with CHANTIX should be observed for neuropsychiatric symptoms or worsening of pre-existing psychiatric illness. Patients with serious psychiatric illness such as schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder did not participate in the pre-marketing studies of CHANTIX and the safety and efficacy of CHANTIX in such patients has not been established.

Advise patients and caregivers that the patient should stop taking CHANTIX and contact a health care provider immediately if agitation, depressed mood, changes in behavior or thinking that are not typical for the patient are observed, or if the patient develops suicidal ideation or suicidal behavior. In many post-marketing cases,

resolution of symptoms after discontinuation of CHANTIX was reported, although in some cases the symptoms persisted, therefore, ongoing monitoring and supportive care should be provided until symptoms resolve.

**PRECAUTIONS**

**Information for Patients:**

Patients should be informed that quitting smoking, with or without CHANTIX, may be associated with nicotine withdrawal symptoms (including depression or agitation) or exacerbation of pre-existing psychiatric illness. Furthermore, some patients have experienced changes in mood (including depression and mania), psychosis, hallucinations, paranoia, delusions, homicidal ideation, aggression, anxiety, and panic, as well as suicidal ideation and suicide when attempting to quit smoking while taking CHANTIX. If patients develop agitation, hostility, depressed mood, or changes in behavior or thinking that are not typical for them, or if patients develop suicidal ideation or behavior, they should be urged to discontinue CHANTIX and report these symptoms to their healthcare provider immediately.

Patients should be encouraged to reveal any history of psychiatric illness prior to initiating treatment.

**ADVERSE REACTIONS**

Smoking cessation, with or without treatment, is associated with nicotine withdrawal symptoms.

Table 3: Common Treatment Emergent AEs (%) in the Fixed-Dose, Placebo-Controlled Studies (≥ 1% in the 1 mg BID CHANTIX Group, and 1 mg BID CHANTIX at least 0.5% more than Placebo)

SYSTEM ORGAN CLASS High Level Group Term	CHANTIX 0.5 mg BID N=129	CHANTIX 1 mg BID N=821	Placebo N=805

provided until symptoms resolve.

The neuropsychiatric safety of CHANTIX was evaluated in a randomized, double-blind, active and placebo-controlled study that included patients without a history of psychiatric disorder (non-psychiatric cohort, N=3912) and patients with a history of psychiatric disorder (psychiatric cohort, N=4003). In the non-psychiatric cohort, CHANTIX was not associated with an increased incidence of clinically significant neuropsychiatric adverse events in a composite endpoint comprising anxiety, depression, feeling abnormal, hostility, agitation, aggression, delusions, hallucinations, homicidal ideation, mania, panic, and irritability. In the psychiatric cohort, there were more events reported in each treatment group compared to the non-psychiatric cohort, and the incidence of events in the composite endpoint was higher for each of the active treatments compared to placebo: Risk Differences (RDs) (95%CI) vs. placebo were 2.7% (-0.05, 5.4) for CHANTIX, 2.2% (-0.5, 4.9) for bupropion, and 0.4% (-2.2, 3.0) for transdermal nicotine. In the non-psychiatric cohort, neuropsychiatric adverse events of a serious nature were reported in 0.1% of CHANTIX-treated patients and 0.4% of placebo-treated patients. In the psychiatric cohort, neuropsychiatric events of a serious nature were reported in 0.6% of CHANTIX-treated patients, with 0.5% involving psychiatric hospitalization. In placebo-treated patients, serious neuropsychiatric events occurred in 0.6%, with 0.2% requiring psychiatric hospitalization [see *Clinical Studies (14.9)*].

**6 ADVERSE REACTIONS**

Smoking cessation, with or without treatment, is associated with nicotine withdrawal symptoms and has also been associated with the exacerbation of underlying psychiatric illness.

Table 3: Common Treatment Emergent AEs (%) in the Fixed-Dose, Placebo-Controlled Studies (≥ 1% in the 1 mg BID CHANTIX Group, and 1 mg BID CHANTIX at least 0.5% more than Placebo)

SYSTEM ORGAN CLASS	CHANTIX 0.5 mg BID	CHANTIX 1 mg BID	Placebo N=805

米国添付文書 (USPI) 2009 年 7 月版

米国添付文書 (USPI) 2016 年 12 月版

Preferred Term			
<b>PSYCHIATRIC DISORDERS</b>			
Sleep Disorder/Disturbances	19	18	13
Insomnia **			
Abnormal dreams	9	13	5
Sleep disorder	2	5	3
Nightmare	2	1	0
<b>NERVOUS SYSTEM</b>			
Headaches			
Headache	19	15	13
Neurological Disorders			
NEC			
Dysgeusia	8	5	4
Somnolence	3	3	2
Lethargy	2	1	0

\*\* Includes PTs: Insomnia/Initial insomnia/Middle insomnia/Early morning awakening

**NERVOUS SYSTEM DISORDERS.** Frequent: Disturbance in attention, Dizziness, Sensory disturbance. Infrequent: Amnesia, Migraine, Parosmia, Psychomotor hyperactivity, Restless legs syndrome, Syncope, Tremor. Rare: Balance disorder, Cerebrovascular accident, Convulsion, Dysarthria, Facial palsy, Mental impairment, Multiple sclerosis, Nystagmus, Psychomotor skills impaired, Transient ischemic attack, Visual field defect.

**PSYCHIATRIC DISORDERS.** Frequent: Anxiety, Depression, Emotional disorder, Irritability, Restlessness. Infrequent: Aggression, Agitation, Disorientation, Dissociation, Libido decreased, Mood swings, Thinking abnormal. Rare: Bradyphrenia, Euphoric mood, Hallucination, Psychotic disorder, Suicidal ideation.

High Level Group Term Preferred Term	N=129	N=821
<b>PSYCHIATRIC DISORDERS</b>		
Sleep Disorder/Disturbances	19	18
Insomnia **		
Abnormal dreams	9	13
Sleep disorder	2	5
Nightmare	2	1
<b>NERVOUS SYSTEM</b>		
Headaches		
Headache	19	15
Neurological Disorders		
NEC		
Dysgeusia	8	5
Somnolence	3	3
Lethargy	2	1

\*\* Includes PTs: Insomnia/Initial insomnia/Middle insomnia/Early morning awakening

**Nervous System Disorders.** Frequent: disturbance in attention, dizziness. Infrequent: amnesia, convulsion, migraine, parosmia, syncope, tremor. Rare: balance disorder, cerebrovascular accident, dysarthria, mental impairment, multiple sclerosis, VIIIth nerve paralysis, nystagmus, psychomotor hyperactivity, psychomotor skills impaired, restless legs syndrome, sensory disturbance, transient ischemic attack, visual field defect.

**Psychiatric Disorders.** Infrequent: dissociation, libido decreased, mood swings, thinking abnormal. Rare: bradyphrenia, disorientation, euphoric mood.

In the trial of patients without or with a history of psychiatric disorder, the most common adverse events in subjects treated with varenicline were similar to those observed in premarketing studies. Adverse events reported in  $\geq 10\%$  of subjects treated with varenicline in the entire study population were nausea (25% vs. 7% on placebo) and headache (12% vs. 10% on placebo). Additionally, the following psychiatric

美国添付文書 (USPI) 2009 年 7 月版	美国添付文書 (USPI) 2016 年 12 月版
	<p>adverse events were reported in ≥ 2% of patients in either treatment group (varenicline vs. placebo) by cohort. For the non-psychiatric cohort, these adverse events were abnormal dreams (8% vs. 4%), agitation (3% vs. 3%), anxiety (5% vs. 6%), depressed mood (3% vs. 3%), insomnia (10% vs. 7%), irritability (3% vs. 4%), sleep disorder (3% vs. 2%). For the psychiatric cohort, these adverse events were abnormal dreams (12% vs. 5%), agitation (5% vs. 4%), anxiety (8% vs. 6%), depressed mood (5% vs. 5%), depression (5% vs. 5%), insomnia (9% vs. 7%), irritability (5% vs. 7%), nervousness (2% vs. 3%), sleep disorder (3% vs. 2%).</p>
<p><b>Post-Marketing Experience:</b>  There have been reports of depression, mania, psychosis, hallucinations, paranoia, delusions, homicidal ideation, aggression, hostility, anxiety, and panic, as well as suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide in patients attempting to quit smoking while taking CHANTIX (See Boxed Warning, WARNINGS/Neuropsychiatric Symptoms and Suicidality, PRECAUTIONS/Information for Patients). Smoking cessation with or without treatment is associated with nicotine withdrawal symptoms and the exacerbation of underlying psychiatric illness. Not all patients had known preexisting psychiatric illness and not all had discontinued smoking.</p>	<p><b>6.2 Postmarketing Experience</b>  There have been reports of depression, mania, psychosis, hallucinations, paranoia, delusions, homicidal ideation, aggression, hostility, anxiety, and panic, as well as suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide in patients attempting to quit smoking while taking CHANTIX [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p>There have been postmarketing reports of patients experiencing increased intoxicating effects of alcohol while taking CHANTIX. Some reported neuropsychiatric events, including unusual and sometimes aggressive behavior [see <i>Warnings and Precautions (5.1) and (5.3)</i>].</p>
	<p><b>14.9 Postmarketing Neuropsychiatric Safety Outcome Trial</b>  CHANTIX was evaluated in a randomized, double-blind, active and placebo-controlled trial that included subjects without a history of psychiatric disorder (non-psychiatric cohort, N=3912) and with a history of psychiatric disorder (psychiatric cohort, N=4003). Subjects aged 18-75 years, smoking 10 or more cigarettes per day were randomized 1:1:1 to CHANTIX 1 mg BID, bupropion SR 150 mg BID, nicotine replacement therapy patch (NRT) 21 mg/day with taper or placebo for a treatment period of 12 weeks; they were then followed for another 12 weeks post-treatment. [See <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]</p>

A composite safety endpoint intended to capture clinically significant neuropsychiatric (NPS) adverse events included the following NPS adverse events: anxiety, depression, feeling abnormal, hostility, agitation, aggression, delusions, hallucinations, homicidal ideation, mania, panic, paranoia, psychosis, irritability, suicidal ideation, suicidal behavior or completed suicide.

As shown in Table 9, the use of CHANTIX, bupropion, and NRT in the non-psychiatric cohort was not associated with an increased risk of clinically significant NPS adverse events compared with placebo. Similarly, in the non-psychiatric cohort, the use of CHANTIX was not associated with an increased risk of clinically significant NPS adverse events in the composite safety endpoint compared with bupropion or NRT.

Table 9. Number of Patients with Clinically Significant or Serious NPS Adverse Events by Treatment Group Among Patients without a History of Psychiatric Disorder

	CHANTIX (N=975) n (%)	Bupropion (N=968) n (%)	NRT (N=987) n (%)	Placebo (N=982) n (%)
Clinically significant NPS	30 (3.1)	34 (3.5)	33 (3.3)	40 (4.1)
Serious NPS	1 (0.1)	5 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.4)
Psychiatric hospitalizations	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

As shown in Table 10, there were more clinically significant NPS adverse events reported in patients in the psychiatric cohort in each treatment group compared with the non-psychiatric cohort (Table 9). The incidence of events in the composite endpoint was higher for each of the active treatments compared to placebo: Risk Differences (RDs) (95%CI) vs placebo were 2.7% (-0.05, 5.4) for CHANTIX, 2.2% (-0.5, 4.9) for bupropion, and 0.4% (-2.2, 3.0) for NRT transdermal nicotine.

Table 10. Number of Patients with Clinically Significant or Serious NPS Adverse Events by Treatment Group Among Patients with a History of Psychiatric Disorder

	CHANTIX N=1007 n (%)	Bupropion (N=1004) n (%)	NRT (N=995) n (%)	Placebo (N=997) n (%)
Clinically significant NPS	123 (12.2)	118 (11.8)	98 (9.8)	95 (9.5)
Serious NPS	6 (0.6)	8 (0.8)	4 (0.4)	6 (0.6)
Psychiatric hospitalizations	5 (0.5)	8 (0.8)	4 (0.4)	2 (0.2)

There was one completed suicide, which occurred during treatment in a patient treated with placebo in the non-psychiatric cohort. There were no completed suicides reported in the psychiatric cohort.

In both cohorts, subjects treated with CHANTIX had a superior rate of CO-confirmed abstinence during weeks 9 through 12 and 9 through 24 compared to subjects treated with bupropion, nicotine patch and placebo.

Table 11: Continuous Abstinence (95% confidence interval), Study in Patients with or without a History of Psychiatric Disorder

	CHANTIX 1 mg BID	Bupropion SR 150 mg BID	NRT 21 mg/day with taper	Placebo
Weeks 9 through 12				
Non-Psychiatric Cohort	38% (35%, 41%)	26% (23%, 29%)	26% (24%, 29%)	14% (12%, 16%)
Psychiatric Cohort	29% (26%, 32%)	19% (17%, 22%)	20% (18%, 23%)	11% (10%, 14%)
Weeks 9 through 24				
Non-Psychiatric Cohort	25% (23%, 28%)	19% (16%, 21%)	18% (16%, 21%)	11% (9%, 13%)
Psychiatric Cohort	18% (16%, 21%)	14% (12%, 16%)	13% (11%, 15%)	8% (7%, 10%)

<p>米国添付文書 (USPI) 2009 年 7 月版</p>	<p>米国添付文書 (USPI) 2016 年 12 月版</p> <p>BID = twice daily</p> <p><b>17 PATIENT COUNSELING INFORMATION</b>  <b>Neuropsychiatric Adverse Events</b>  Inform patients that some patients have experienced changes in mood (including depression and mania), psychosis, hallucinations, paranoia, delusions, homicidal ideation, aggression, hostility, agitation, anxiety, and panic, as well as suicidal ideation and suicide when attempting to quit smoking while taking CHANTIX. Instruct patients to discontinue CHANTIX and contact a healthcare professional if they experience such symptoms [see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions(6.2)].</p>
----------------------------------	--

海外添付文書等における関連記載の記載状況（英国添付文書）

英国添付文書（UK SPC）2009年11月版	英国添付文書（UK SPC）2016年7月版
<p>4.4. Special warnings and precautions for use</p> <p>Changes in behaviour or thinking, anxiety, psychosis, mood swings, aggressive behaviour, depression, suicidal ideation and behaviour and suicide attempts have been reported in patients attempting to quit smoking with Champix in the post-marketing experience. Not all patients had stopped smoking at the time of onset of symptoms and not all patients had known pre-existing psychiatric illness. Clinicians should be aware of the possible emergence of significant depressive symptomatology in patients undergoing a smoking cessation attempt, and should advise patients accordingly. Champix should be discontinued immediately if agitation, depressed mood or changes in behaviour or thinking that are of concern for the doctor, the patient, family or caregivers are observed, or if the patient develops suicidal ideation or suicidal behaviour. In many post-marketing cases, resolution of symptoms after discontinuation of varenicline was reported, although in some cases the symptoms persisted; therefore, ongoing follow up should be provided until symptoms resolve.</p> <p>Depressed mood, rarely including suicidal ideation and suicide attempt, may be a symptom of nicotine withdrawal. In addition, smoking cessation, with or without pharmacotherapy, has been associated with exacerbation of underlying psychiatric illness (e.g. depression).</p> <p>The safety and efficacy of Champix in patients with serious psychiatric illness such as schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder has not been established. Care should be taken with patients with a history of psychiatric illness and patients should be advised accordingly.</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Neuropsychiatric symptoms</p> <p>Changes in behaviour or thinking, anxiety, psychosis, mood swings, aggressive behaviour, depression, suicidal ideation and behaviour and suicide attempts have been reported in patients attempting to quit smoking with CHAMPIX in the post-marketing experience.</p> <p>A large randomized, double-blind, active and placebo-controlled study was conducted to compare the risk of serious neuropsychiatric events in patients with and without a history of psychiatric disorder treated for smoking cessation with varenicline, bupropion, nicotine replacement therapy patch (NRT) or placebo. The primary safety endpoint was a composite of neuropsychiatric adverse events that have been reported in post-marketing experience.</p> <p>The use of varenicline in patients with or without a history of psychiatric disorder was not associated with an increased risk of serious neuropsychiatric adverse events in the composite primary endpoint compared with placebo (See section 5.1 Pharmacodynamic properties - <i>Study in Subjects with and without a History of Psychiatric Disorder</i>).</p> <p>Depressed mood, rarely including suicidal ideation and suicide attempt, may be a symptom of nicotine withdrawal.</p> <p>Clinicians should be aware of the possible emergence of serious neuropsychiatric symptoms in patients attempting to quit smoking with or without treatment. If serious neuropsychiatric symptoms occur whilst on varenicline treatment, patients should discontinue varenicline immediately and contact a healthcare professional for re-evaluation of treatment.</p> <p>History of psychiatric disorders</p> <p>Smoking cessation, with or without pharmacotherapy, has been associated with exacerbation of underlying psychiatric illness (e.g. depression).</p> <p>CHAMPIX smoking cessation studies have provided data in patients with a history of psychiatric disorders (see section 5.1).</p>

In a smoking cessation clinical trial, neuropsychiatric adverse events were reported more frequently in patients with a history of psychiatric disorders compared to those without a history of psychiatric disorders, regardless of treatment (see section 5.1).

Care should be taken with patients with a history of psychiatric illness and patients should be advised accordingly.

4.8 Undesirable effects  
Smoking cessation with or without treatment is associated with various symptoms. For example, dysphoric or depressed mood; insomnia, irritability, frustration or anger; anxiety; difficulty concentrating; restlessness; decreased heart rate; increased appetite or weight gain have been reported in patients attempting to stop smoking. No attempt has been made in either the design or the analysis of the CHAMPIX studies to distinguish between adverse events associated with study drug treatment or those possibly associated with nicotine withdrawal.

4.8 Undesirable effects  
Smoking cessation with or without treatment is associated with various symptoms. For example, dysphoric or depressed mood; insomnia, irritability, frustration or anger; anxiety; difficulty concentrating; restlessness; decreased heart rate; increased appetite or weight gain have been reported in patients attempting to stop smoking. No attempt has been made in either the design or the analysis of the CHAMPIX studies to distinguish between adverse reactions associated with study drug treatment or those possibly associated with nicotine withdrawal.

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Psychiatric disorders Very common	Abnormal dreams, insomnia
Uncommon	Panic reaction, bradyphrenia, thinking abnormal, mood swings
Nervous system disorders Very common Common	Headache Somnolence, dizziness, dysgeusia
Uncommon	Tremor, coordination abnormal, dysarthria, hypertonia, restlessness, dysphoria, hypoaesthesia, hypogeusia, lethargy, libido increased, libido decreased

Post-marketing cases of depression, , suicidal ideation and changes in behaviour (such as aggression and irrational behaviour) or thinking, anxiety, psychosis, mood swings have been reported in patients taking varenicline (see section 4.4).

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Psychiatric disorders Very common	Abnormal dreams, insomnia
Uncommon	Suicidal ideation, aggression, panic reaction, thinking abnormal, restlessness, mood swings, depression*, anxiety*, hallucinations*, libido increased, libido decreased
Rare	Psychosis, somnambulism, abnormal behaviour, dysphoria, bradyphrenia
Nervous system disorders Very common Common	Headache Somnolence, dizziness, dysgeusia
Uncommon	Seizure, tremor, lethargy, hypoaesthesia
Rare	Cerebrovascular accident, hypertonia, dysarthria, coordination abnormal,

hypogeusia, circadian rhythm sleep disorder

### 5.1 Pharmacodynamic properties *Neuropsychiatric Safety*

*Study in Subjects with and without a History of Psychiatric Disorder:* Varenicline was evaluated in a randomised, double-blind, active and placebo-controlled study that included subjects with a history of psychiatric disorder (psychiatric cohort, N=4074) and subjects without a history of psychiatric disorder (non-psychiatric cohort, N=3984). Subjects aged 18-75 years, smoking 10 or more cigarettes per day were randomised 1:1:1 to varenicline 1 mg BID, bupropion SR 150 mg BID, nicotine replacement therapy patch (NRT) 21 mg/day with taper or placebo for a treatment period of 12 weeks; they were then followed for another 12 weeks post-treatment.

The primary safety endpoint was a composite of the following neuropsychiatric (NPS) adverse events: severe events of anxiety, depression, feeling abnormal, or hostility, and/or moderate or severe events of agitation, aggression, delusions, hallucinations, homicidal ideation, mania, panic, paranoia, psychosis, suicidal ideation, suicidal behaviour or completed suicide.

The following table shows the rates of the composite NPS adverse event primary endpoint by treatment group and the risk differences (RDs) (95% CI) vs placebo in the **non-psychiatric cohort**.

In addition, the table shows the subset of the composite NPS AE endpoint of severe intensity:

	Non-psychiatric Cohort N=3984			
	Varenicline	Bupropion	NRT	Placebo
Number of Patients Treated	990	989	1006	999
Composite NPS AE Primary Endpoint, n (%)	13 (1.3)	22 (2.2)	25 (2.5)	24 (2.4)
RD (95% CI) vs Placebo	-1.28 (-2.40, -0.15)	-0.08 (-1.37, 1.21)	-0.21 (-1.54, 1.12)	
Composite NPS AE Endpoint of severe intensity n (%)	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE, adverse event; NRT=Nicotine replacement therapy patch

The rates of events in the composite endpoint were low across all treatment groups and were similar or lower for each of the active treatments compared to placebo. The use of varenicline, bupropion and NRT in the non-psychiatric cohort was not associated with a significantly increased risk of NPS adverse events in the composite primary endpoint compared with placebo (95% CIs were lower than or included zero).

The percentage of subjects with suicidal ideation and/or behavior based on the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) was similar between the varenicline and placebo groups during treatment and in the non-treatment follow-up, as shown in the following table:

Non-psychiatric Cohort N=3984				
	Varenicline N=990 n (%)	Bupropion N=989 n (%)	NRT N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
During treatment				
Number assessed	988	983	996	995
Suicidal behavior and/or ideation	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.7)
Suicidal behavior	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Suicidal ideation	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)
During follow up				
Number assessed	807	816	800	805
Suicidal behavior and/or ideation	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
Suicidal behavior	0	1 (0.1)	0	0
Suicidal ideation	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)

NRT=Nicotine replacement therapy patch

There was one completed suicide, which occurred during treatment in a subject treated with placebo in the non-psychiatric cohort.

The following table shows the rates of the composite NPS adverse event primary endpoint by treatment group and the RDs (95% CI) vs placebo in the **psychiatric cohort**. The individual components of the endpoint are also shown.

In addition, the table shows the subset of the composite NPS AE endpoint of severe intensity:

Psychiatric Cohort N=4074				
	Varenicline	Bupropion	NRT	Placebo
Number of Patients Treated	1026	1017	1016	1015
Composite NPS AE Primary Endpoint, n (%)	67 (6.5)	68 (6.7)	53 (5.2)	50 (4.9)
RD (95% CI) vs Placebo	1.59 (-0.42, 3.59)	1.78 (-0.24, 3.81)	0.37 (-1.53, 2.26)	
NPS AE Primary Endpoint Components n (%):				
Anxiety <sup>a</sup>	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
Depression <sup>a</sup>	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
Feeling abnormal <sup>a</sup>	0	1 (0.1)	0	0
Hostility <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitation <sup>b</sup>	25 (2.4)	29 (2.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
Aggression <sup>b</sup>	14 (1.4)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.9)
Delusions <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hallucinations <sup>b</sup>	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
Homicidal ideation <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mania <sup>b</sup>	7 (0.7)	9 (0.9)	3 (0.3)	6 (0.6)
Panic <sup>b</sup>	7 (0.7)	16 (1.6)	13 (1.3)	7 (0.7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
Psychosis <sup>b</sup>	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
Suicidal behavior <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Suicidal ideation <sup>b</sup>	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)

Completed suicide <sup>b</sup>	0	0	0
Composite NPS AE Endpoint of severe intensity n (%)	14 (1.4)	14 (1.4)	13 (1.3)

AE, adverse event; <sup>a</sup>Grade = severe intensity AE; <sup>b</sup>Grade = moderate and severe intensity AE; NRT=Nicotine replacement therapy patch

There were more events reported in patients in the psychiatric cohort in each treatment group compared with the non-psychiatric cohort, and, the incidence of events in the composite endpoint was higher for each of the active treatments compared to placebo. However, the use of varenicline, bupropion and NRT in the psychiatric cohort was not associated with an significantly increased risk of NPS adverse events in the composite primary endpoint compared with placebo (95% CIs included zero).

In the psychiatric cohort, the percentage of subjects with suicidal ideation and/or behaviour based on the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) was similar between the varenicline and placebo groups during treatment and in the non-treatment follow-up, as shown in the following table:

Psychiatric Cohort N=4074			
	Varenicline N=1026 n (%)	Bupropion N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)
During treatment			
Number assessed	1017	1012	1006
Suicidal behavior and/or ideation	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)
Suicidal behavior	0	1 (0.1)	0
Suicidal ideation	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)
During follow up			
Number assessed	833	836	824
Suicidal behavior and/or ideation	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)
Suicidal behavior	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Suicidal ideation	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)

NRT=Nicotine replacement therapy patch

There were no completed suicides reported in the psychiatric cohort

The most commonly reported adverse events in subjects treated with varenicline in this study were similar to those observed in premarketing studies.

In both cohorts, subjects treated with varenicline demonstrated statistical superiority of CO-confirmed abstinence during weeks 9 through 12 and 9 through 24 compared to subjects treated with bupropion, nicotine patch and placebo (please see table below).

The key efficacy results are summarised in the following table:

	Non-psychiatric Cohort	Psychiatric Cohort
CAR 9-12 n/N (%)		
Varenicline	382/1005 (38.0%)	301/1032 (29.2%)
Bupropion	261/1001 (26.1%)	199/1033 (19.3%)
NRT	267/1013 (26.4%)	209/1025 (20.4%)
Placebo	138/1009 (13.7%)	117/1026 (11.4%)
Treatment Comparisons: Odds ratio (95% CI), p value		
Varenicline vs Placebo	4.00 (3.20, 5.00), P<0.0001	3.24 (2.56, 4.11), P<0.0001
Bupropion vs Placebo	2.26 (1.80, 2.85), P<0.0001	1.87 (1.46, 2.39), P<0.0001
NRT vs Placebo	2.30 (1.83, 2.90), P<0.0001	2.00 (1.56, 2.55), P<0.0001
Varenicline vs Bupropion	1.77 (1.46, 2.14), P<0.0001	1.74 (1.41, 2.14), P<0.0001
Varenicline vs NRT	1.74 (1.43, 2.10), P<0.0001	1.62 (1.32, 1.99), P<0.0001
CAR 9-24 n/N (%)		
Varenicline	256/1005 (25.5%)	189/1032 (18.3%)
Bupropion	188/1001 (18.8%)	142/1033 (13.7%)
NRT	187/1013 (18.5%)	133/1025 (13.0%)
Placebo	106/1009 (10.5%)	85/1026 (8.3%)
Treatment Comparisons: Odds ratio (95% CI), p value		
Varenicline vs Placebo	2.99 (2.33, 3.83), P<0.0001	2.50 (1.90, 3.29), P<0.0001
Bupropion vs Placebo	2.00 (1.54, 2.59), P<0.0001	1.77 (1.33, 2.36), P<0.0001
NRT vs Placebo	1.96 (1.51, 2.54), P<0.0001	1.65 (1.24, 2.20), P=0.0007

英国添付文書 (UK SPC) 2009 年 11 月版	英国添付文書 (UK SPC) 2016 年 7 月版		
	Varenicline vs Bupropion	1.49 (1.20, 1.85), P=0.0003	1.41 (1.11, 1.79), P=0.0047
	Varenicline vs NRT	1.52 (1.23, 1.89), P=0.0001	1.51 (1.19, 1.93), P=0.0008

CA = continuous abstinence rate; CI = confidence interval; NRT=Nicotine replacement therapy patch

2017年4月7日

厚生労働省 医薬・生活衛生局  
安全対策課長 佐藤 大作 殿

ファイザー株式会社  
代表取締役社長 梅田 一 郎

チャンピックス錠 0.5mg/チャンピックス錠 1mg (一般名: バレニクリン酒石酸塩) の  
重篤な精神神経系事象に関する「警告」欄の削除の要望

本要望書は、A3051123 試験 (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) の結果<sup>1</sup>に  
基づく、バレニクリン酒石酸塩 (以下、本剤) の添付文書改訂相談 (2016年3月提出) にかかるもの  
です。ファイザー株式会社は、重篤な精神神経系事象に関する「警告」欄の削除を要望いたします。

本剤は、神経性ニコチン受容体の一つである $\alpha_4\beta_2$ 受容体に特異的かつ高親和性に結合する部分作動  
薬であり、禁煙補助薬として開発されました。2006年5月に米国で禁煙補助薬として承認されて以来、  
2017年4月現在、米国、欧州を含む98カ国で承認され、94カ国で販売されています。本邦では、「ニ  
コチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助」を効能・効果として、2008年1月に承認されました。

2007年から2008年にかけて報告された市販後における精神神経系有害事象の集積状況に基づき、  
2009年7月、米国では、米国食品医薬品局 (FDA) の指示に基づき、米国添付文書 (USPI) に、精神  
神経系有害事象に関する枠組み警告 (Boxed Warning) が新設されました。本邦においては、米国にお  
ける措置等を踏まえ、2009年8月、薬食安発 0807 第2号に基づき「警告」欄が新設され、注意喚起レ  
ベルが強化されました。また、欧州においては、2013年4月、モニタリング強化対象医薬品を示す表  
示 (Black triangle) が製品概要 (SmPC) に追記されました。

米国ファイザー社は、本剤の精神神経系に対する安全性の懸念に対処するために、FDAの要請に基  
づき、大規模 (8000例超) な無作為化二重盲検比較試験 (A3051123 試験; 実薬およびプラセボ対照)  
を実施しました。A3051123 試験は、精神疾患の既往がある患者と精神疾患の既往がない患者を対象  
として、禁煙治療として本剤、ブプロピオン<sup>2</sup>、ニコチン代替療法 (ニコチンパッチ) またはプラセボ  
を投与した際の臨床的に重要な精神神経系事象のリスクを比較しており、FDA および欧州医薬品庁  
(EMA) との協議を通じてデザインされました。

A3051123 試験の結果、プラセボ投与群やニコチンパッチ投与群、ブプロピオン投与群と比較し、本  
剤投与群において精神神経系事象の発現に有意な上昇は認められませんでした。また、禁煙を試みた  
患者では、禁煙の治療の有無にかかわらず精神神経系事象が発現し、精神疾患の既往がある患者にお  
いてより多く発現しました。一方、A3051123 試験における有効性の評価により、本剤は、禁煙を望む  
ニコチン依存症患者にとって重要な禁煙治療法の一つであると考えられます。

以上、ファイザー株式会社は、A3051123 試験で得られたデータを含め、現時点までに得られている  
科学的根拠を総合的に判断した結果、本剤の精神神経系に対する安全性プロファイルを正確に反映す  
るため、添付文書の「警告」欄の削除を要望いたします。

なお、A3051123 試験の結果に基づき、欧米では以下の通り改訂が行われております。

- 欧州: 2016年5月、SmPC から Black triangle の削除を EMA が了承
- 米国: 2016年12月、USPI から Boxed Warning の削除を FDA が了承

本剤の添付文書改訂についてご検討賜りますよう、よろしくごお願い申し上げます。

<sup>1</sup> Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al.: Lancet, 2016 Jun 18;387(10037):2507-20

<sup>2</sup> 本邦未承認



劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

# チャンピックス錠0.5mg チャンピックス錠1mg CHAMPIX<sup>®</sup> Tablets 0.5mg・1mg

バレニクリン酒石酸塩錠

貯法：室温保存  
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	0.5 mg	1 mg
承認番号	22000AMX00020	22000AMX00021
薬価収載	2008年4月（健保等一部限定適用）	
販売開始	2008年5月	
国際誕生	2006年5月	

## 【警告】

禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。本剤との因果関係は明らかではないが、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されているため、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること〔「重要な基本的注意」の項参照〕。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	チャンピックス錠0.5mg
成分・分量 [1錠中]	バレニクリン酒石酸塩0.85mg（バレニクリンとして0.5mg）
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	白色/フィルムコート錠/Pfizer・CHX 0.5
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、トリアセチン

販売名	チャンピックス錠1mg
成分・分量 [1錠中]	バレニクリン酒石酸塩1.71mg（バレニクリンとして1mg）
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	淡青色/フィルムコート錠/Pfizer・CHX 1.0
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、トリアセチン、青色2号

## 【効能・効果】

ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)ニコチン依存症の診断については、ニコチン依存症に係わるスクリーニングテスト（TDS）により診断すること。<sup>1)</sup>
- (2)本剤の使用にあたっては、患者に禁煙意志があることを確認すること。

## 【用法・用量】

通常、成人にはバレニクリンとして第1～3日目は0.5mgを1日1回食後に経口投与、第4～7日目は0.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与、第8日目以降は1mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。なお、本剤の投与期間は12週間とする。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)本剤は原則として、他の禁煙補助薬と併用しないこと。〔本剤の有効性及び安全性は単剤投与により確認されており、他の禁煙補助薬と併用した際の有効性は検討されておらず、安全性につ

いても経皮吸収ニコチン製剤との併用時に副作用発現率の上昇が認められている（「薬物動態」の項参照）。〕

- (2)患者が禁煙を開始する日を設定すること。その日から1週間前に本剤の投与を始めること。
- (3)本剤による12週間の禁煙治療により禁煙に成功した患者に対して、長期間の禁煙をより確実にするために、必要に応じ、本剤をさらに延長して投与することができる。その場合にはバレニクリンとして1mgを1日2回、朝夕食後に12週間投与すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (4)最初の12週間の投与期間中に禁煙に成功しなかった患者や投与終了後に再喫煙した患者で、再度本剤を用いた禁煙治療を実施する場合には、過去の禁煙失敗の要因を明らかにし、それらの要因への対処を行った後のみに、本剤の投与を開始すること。
- (5)本剤の忍容性に問題がある場合には、0.5mg 1日2回に減量することができる。
- (6)重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス推定値：30 mL/分未満）の場合、0.5mg 1日1回で投与を開始し、その後必要に応じ、最大0.5mg 1日2回に増量すること。〔「薬物動態」の項参照〕

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者〔精神症状を悪化させることがある。〕
- (2)重度の腎機能障害のある患者〔重度の腎機能障害のある患者では血中濃度が高くなるおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。〕
- (3)血液透析を受けている患者〔十分な使用経験がないため、本剤を投与する際には十分に観察を行うこと（「薬物動態」の項参照）。〕

### 2. 重要な基本的注意

- (1)医師等により、禁煙治療プログラムに基づいた指導の下に本剤を適切に使用すること。
- (2)禁煙は治療の有無を問わず様々な症状（不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加等）を伴うことが報告されており<sup>2)</sup>、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。
- (3)抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、これらの症状があらわれることがあるので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤中止後もこれらの症状があらわれることがある。また、これらの症状・行動があらわれた場合には本剤の服用を中止し、速やかに医師等に連絡するよう患者に指導すること。
- (4)めまい、傾眠、意識障害等があらわれ、自動車事故に至った例も報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。〔「副作用」の項参照〕
- (5)本剤の投与の有無にかかわらず、禁煙により生じる生理的な変化のため、下記のような薬剤の薬物動態や薬力学が変化し、用量調節が必要になる場合がある。

テオフィリン、ワルファリン、インスリン等

また、喫煙によりCYP1A2の活性が誘導されるため、禁煙を開始後、CYP1A2の基質となる薬剤の血漿濃度が上昇する可能性がある。

### 3. 相互作用

#### 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
シメチジン	本剤は主として腎排泄される。シメチジンとの併用により、本剤の腎クリアランスが低下して全身曝露量が増加するおそれがあるので、重度の腎機能障害のある患者で併用する場合は注意すること。[[用法・用量に関連する使用上の注意]及び「薬物動態」の項参照]	シメチジンが尿管における本剤の輸送を阻害し、腎クリアランスを低下させる。また、本剤は腎排泄される。

### 4. 副作用

国内後期第Ⅱ相用量反応試験、国内再投与試験、外国後期第Ⅱ相用量反応試験、外国第Ⅲ相比較検証試験及び外国禁煙維持療法試験において、本剤0.25、0.5及び1mgを1日2回投与された安全性評価対象例3,627例中2,415例（66.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、嘔気1,033例（28.5%）、不眠症591例（16.3%）、異常な夢472例（13.0%）、頭痛419例（11.6%）及び鼓腸302例（8.3%）であった。（承認時までの調査の集計）

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血管浮腫（頻度不明<sup>※</sup>）：顔面、舌、口唇、咽頭、喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 意識障害（頻度不明<sup>※</sup>）：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	5%以上	0.5%以上5%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
※※ 感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎	
代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進	多飲症	
精神障害	異常な夢、不眠症	リビドー減退、易刺激性、感情不安定、激越、睡眠障害、不安、抑うつ、落ち着きのなさ	精神緩慢、気分変動、思考異常、不快気分	精神障害、攻撃的行動、敵意
※※ 神経系障害	頭痛	傾眠、振戦、注意力障害、味覚異常、嗜眠	協調運動異常、構語障害、感覚鈍麻	記憶障害、健忘、一過性健忘、痙攣
※ 心臓障害			心房細動、動悸、狭心症	
血管障害		ほてり、高血圧		
※ 眼障害			眼痛、羞明、暗点、結膜炎	
耳及び迷路障害			耳鳴	
※ 呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉刺激感、咳嗽	呼吸困難、嗝声、鼻漏、気道うっ血、副鼻腔うっ血、いびき	

	5%以上	0.5%以上5%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
※ 胃腸障害	便秘、嘔気、鼓腸	胃食道逆流性疾患、胃不快感、下痢、口内乾燥、消化不良、軟便、腹痛、腹部膨満、嘔吐	おくび、胃炎、歯肉痛、吐血、血便排泄、口内炎	イレウス
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡、そう痒症、発疹	紅斑、多汗症	
※ 筋骨格系及び結合組織障害		筋痛、筋痙攣	関節硬直、関節痛、背部痛	
腎及び尿路障害		頻尿・夜間頻尿	糖尿、多尿	
生殖系及び乳房障害			月経過多、性機能不全	
全身障害及び投与局所様態		胸痛、倦怠感、口渇、無力症、めまい	胸部不快感、発熱	浮腫、末梢性浮腫
臨床検査		肝機能検査値異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇、血中ビリルビン上昇）	心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、心拍数増加、血小板数減少、体重増加	

注：自発報告のため頻度不明

### 5. 高齢者への投与

本剤は主として腎排泄される。高齢者では腎機能が低下していることが多いため、注意すること。腎機能を確認し、重度腎機能障害が認められた場合には、用量調節を行うこと。[[用法・用量に関連する使用上の注意]、「薬物動態」の項参照]

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### (1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。バレニクリン15mg/kg/日をラットの妊娠～授乳期間中に経口投与したところ、出生児に体重及び受胎能の低下と聴覚性驚愕反応の亢進が認められた。また、妊娠ウサギにバレニクリン30mg/kg/日を経口投与したところ、胎児の体重低下が認められた。]

#### (2) 授乳婦

授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への本剤の移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

### 8. 過量投与

#### (1) 症状

過量投与例の報告はないが、臨床試験において10mg単回投与した全例で嘔吐が認められた。

#### (2) 処置

本剤の過量投与に対する解毒剤はないため、過量投与時は慎重に経過を観察し、輸液等の対症療法を行うこと。なお、過量投与後の透析の臨床経験はないが、バレニクリンは透析により除去されることが示されている。[[「薬物動態」の項参照]

### 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

### 10. その他の注意

※(1)海外で実施された心血管疾患を有する患者703例を対象とした本剤の有効性評価のためのランダム化二重盲検比較試験において、全試験期間における心血管イベント（心血管死、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患）の発生割合は本剤投与群では7.1%（25/353）、プラセボ投与群では5.7%（20/350）[リスク差：1.4%、95%信頼区間-2.3%～5.0%]であったとの報告がある<sup>3)</sup>。また、上記試験を含む15のランダム化二重盲検比較試験の心血管イベント発生に関する安全性メタ解析において、投与期間及び投与期間+30日における主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋

梗塞、非致死性脳卒中)の発生割合及びハザード比は以下の通りであった。

投与期間 [発生割合: 本剤投与群0.17% (7/4190)、プラセボ投与群0.07% (2/2812)、ハザード比: 2.83、95%信頼区間0.76~10.55]<sup>9)</sup>。

投与期間+30日 [発生割合: 本剤投与群0.31% (13/4190)、プラセボ投与群0.21% (6/2812)、ハザード比: 1.95、95%信頼区間0.79~4.82]<sup>4,5)</sup>。

なお、安全性メタ解析に用いた主要心血管イベントは、主として心血管疾患を有する等の高リスク患者で起きたものである。

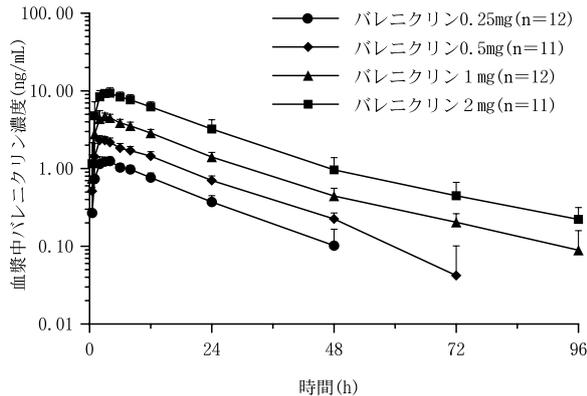
- (2)ラット自己摂取試験の結果から、バレニクリンは強化作用を有するが、その程度はニコチンより弱いことが示された<sup>6)</sup>。また、臨床試験成績から本剤が乱用される可能性は低いことが示された<sup>7)</sup>。
- (3)バレニクリンを2年間投与したがん原性試験において、雄ラットでは、褐色脂肪腫が5 mg/kg/日で65例中1例及び15 mg/kg/日で65例中2例にみられた<sup>8)</sup>。本所見とヒトとの関連性は明らかではない。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1)単回投与<sup>9)</sup>

健康成人男性喫煙者14例にバレニクリン0.25、0.5、1及び2 mgを食後単回投与した時の最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) はそれぞれ1.32、2.45、4.97及び9.96 ng/mL、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) はそれぞれ26.2、50.0、104及び226 ng・h/mLであり、用量の増加に伴い増加した。最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) の平均値はいずれの投与量においても約3時間であった。血漿中濃度半減期 (t<sub>1/2</sub>) の平均値は0.25、0.5、1及び2 mg投与に対し、それぞれ13.1、14.5、18.4、及び19.3時間であった。



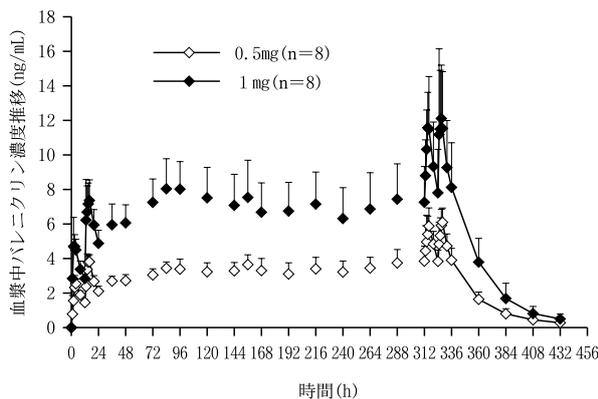
投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng・h/mL)
0.25	12	1.32±0.11	2.75±1.06	13.1±2.10	26.2±3.88
0.5	11	2.45±0.24	2.36±0.92	14.5±2.40	50.0±5.88
1	12	4.97±0.56	2.75±0.75	18.4±3.15	104±10.8
2	11	9.96±1.25	3.09±1.38	19.3±2.17	226±46.9

(平均値±標準偏差)

注: 本剤の承認用量は1回1 mgまでである (「用法・用量」の項参照)。

#### (2)反復投与<sup>10)</sup>

健康成人男性喫煙者12例にバレニクリン0.5及び1 mg 1日2回を14日間反復経口投与した時、バレニクリン濃度は投与4日目には定常状態に達し、単回投与試験の結果から予想される蓄積を上回る値は認められなかった。



薬物動態パラメータ	0.5 mg投与群 (n=8)		1 mg投与群 (n=8)	
	投与1日目	投与14日目	投与1日目	投与14日目
AUC <sub>0-12</sub> *(ng・h/mL)	21.79±3.02	58.48±10.38	42.68±6.14	116.00±29.27
C <sub>max</sub> *(ng/mL)	2.62±0.32	5.94±1.06	5.29±0.89	11.95±2.86
T <sub>max</sub> *(h)	3.13±0.99	3.50±0.93	2.50±0.93	3.13±0.64
t <sub>1/2</sub> (h)	NA	27.98±4.52	NA	24.21±3.46
Rac <sub>r</sub> *	2.700±0.400		2.697±0.316	
CLr(mL/min)	79.02±14.84	83.70±14.86	99.25±23.66	90.46±19.97

(平均値±標準偏差)

\*: 1日2回投与の1回目投与間隔 (0~12時間) における値

NA: 算出せず

Rac<sub>r</sub>: 累積係数は投与14日及び1日目の投与のAUC<sub>0-12</sub>から算出した

CLr: 腎クリアランス

### 2. 食事の影響 (外国人データ)<sup>11)</sup>

健康成人喫煙者12例にバレニクリン1 mgを空腹時及び食後に単回経口投与し、薬物動態を比較した。C<sub>max</sub>及びAUCは空腹時投与と食後投与の間で同等の値を示したことから、バレニクリンの薬物動態に対する食事の影響はない。

### 3. 分布・代謝・排泄<sup>12)~17)</sup>

- (1)ヒト血漿蛋白結合率は低く (20%以下)、高齢者及び腎機能障害患者の試験から得られたヒト血漿蛋白結合率も同様であった。
- (2)*In vitro*においてヒト肝ミクロソーム分画及びヒトリコンビナントUGTとバレニクリンをインキュベーションした時、ヒト肝ミクロソームでは代謝されず、UGT2B7によりN-カルボイルグルクロン酸抱合体のみが生成された。
- (3)バレニクリンの腎排泄は主として糸球体濾過によるものであるが、有機カチオントランスポーターOCT-2を介した尿細管からの分泌排泄も一部寄与している。
- (4)健康成人男性 (外国人) 6例に<sup>14</sup>C-標識バレニクリン1 mgを単回経口投与した時、投与148時間後までに投与放射能の87.1%及び0.9%が、それぞれ尿中及び糞中に排泄された。尿中に排泄された放射能のほとんどが未変化体 (投与放射能の80.5%、尿中に排泄された放射能の91.6%) であったことから、経口投与されたバレニクリンの吸収率は高く、肝代謝をほとんど受けずに主として未変化体として尿中排泄される。

### 4. 腎機能障害患者 (外国人データ)<sup>15)</sup>

軽度の腎機能障害を有する被験者 (クレアチニン・クリアランス (CL<sub>CR</sub>) 推定値: 50 mL/分<CL<sub>CR</sub>≤80 mL/分) では、バレニクリンの薬物動態に対する腎機能障害の影響は認められなかった。中等度 (CL<sub>CR</sub>推定値: 30 mL/分<CL<sub>CR</sub>≤50 mL/分) 及び重度 (CL<sub>CR</sub>推定値: CL<sub>CR</sub><30 mL/分) の腎機能障害を有する被験者では、腎機能が正常な被験者 (CL<sub>CR</sub>推定値: CL<sub>CR</sub>>80 mL/分) と比較してバレニクリンの全身曝露量がそれぞれ1.5倍及び2.1倍に増加した。また、週3回3時間の透析を行っている腎疾患を有する被験者では、バレニクリンの全身曝露量が2.7倍に増加した。なお、血液透析での除去率を検討した結果、血液透析は健康被験者における腎機能とほぼ同程度の排泄効果があると考えられた。

薬物動態パラメータ	試験群	対照群	幾何平均値 (LS平均)		比 <sup>注1)</sup> (%)	比の90%信頼区間
			試験群	対照群		
AUC <sub>0-12</sub> 注2) (ng・h/mL)	軽度	正常	58.68	55.55	105.64	(79.35, 140.65)
	中等度		84.38		151.92	(114.11, 202.26)
	重度		114.91		206.88	(155.38, 275.43)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	軽度	正常	3.67	3.99	91.92	(70.33, 120.15)
	中等度		4.83		120.98	(92.56, 158.13)
	重度		6.10		152.97	(117.04, 199.94)
	透析患者注3)		7.30		183.03	(140.04, 239.23)

LS平均: 最小2乗平均

注1: (試験群/対照群) ×100

注2: 0.5 mg 1日1回投与後のAUC<sub>0-12</sub>

注3: 透析患者: 週3回の血液透析を行っている腎疾患患者

### 5. 肝機能障害患者

バレニクリンはその大部分が未変化体として尿中に排泄され、ほとんど肝代謝を受けないことから、バレニクリンの薬物動態は肝障害の影響を受けないことが予測される。

### 6. 高齢者 (外国人データ)<sup>14)</sup>

健康高齢男女喫煙者16例 (65~75歳) にバレニクリンを反復投与 (1 mg 1日1回又は1日2回7日間) した時、バレニクリン的高齢喫煙者における薬物動態は、非高齢喫煙者と同様であった。

### 7. 小児 (外国人データ)<sup>18)</sup>

12~17歳の喫煙者22例にバレニクリン0.5及び1 mgを単回投与した時、バレニクリンの薬物動態はほぼ用量に比例し、全身曝露量及び腎クリアランスは、健康成人被験者と同様であった。

## 8. 相互作用

### (1) *In vitro*試験<sup>19), 20)</sup>

バレニクリンは肝ミクロソームによるチトクロームP450酵素 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5) の基質代謝を阻害しなかった (IC50 > 6, 400 ng/mL)。また、バレニクリンはヒト肝細胞のチトクロームP450酵素1A2及び3A4の活性を誘導しなかった。ヒト腎トランスポーター (hOCT-2、hOAT-1、hOAT-3、hOCTN-1又はhOCTN-2) を発現させたヒト胎児腎細胞への取り込みを検討した結果、バレニクリンはhOCT-2の基質であることが示され、シメチジン (1 mM、OCT-2の阻害剤) によってバレニクリンの取り込みは部分的に阻害された。

### (2) 臨床試験 (外国人データ)

#### 1) シメチジン<sup>13)</sup>

健康成人喫煙者12例にシメチジンを反復投与 (300 mg 1日4回5日間) し、2日目にバレニクリン2mgを単回併用投与した時のバレニクリンの薬物動態は、バレニクリン単独投与時に比べて全身曝露量が約29%増加し (90%信頼区間: 21.5%、36.9%)、投与48時間後までの腎クリアランスは約25%低下した。

注: 本剤の承認用量は1回1mgまでである (「用法・用量」の項参照)。

#### 2) その他の薬剤<sup>21)~23)</sup>

メトホルミン、ジゴキシン及びワルファリンとの相互作用について臨床成績により検討しているが、バレニクリン併用による薬物動態学的相互作用は認められなかった。

### (3) 他の禁煙補助薬との併用 (外国人データ)

#### ニコチン代替療法<sup>24)</sup>

喫煙者22例に経皮吸収ニコチン製剤 (21mg/日) とバレニクリン (1mg 1日2回) を併用反復投与 (ニコチン14日間反復貼付期間中3日目からバレニクリン反復投与) した時、ニコチンの薬物動態に対する影響はなかったが、14日目に測定した最高血圧の平均値に統計的に有意な低下 (平均2.6 mmHg) が認められた。副作用は経皮吸収ニコチン製剤単独投与群17例中14例 (82.4%)、併用投与群22例中17例 (77.3%) に認められた。嘔気、頭痛、嘔吐、浮動性めまい、消化不良及び疲労は併用投与群で多く認められ、その発現率は経皮吸収ニコチン製剤単独投与群で嘔気7例 (41.2%)、頭痛4例 (23.5%)、嘔吐2例 (11.8%)、浮動性めまい1例 (5.9%)、消化不良1例 (5.9%) 及び疲労3例 (17.6%)、併用投与群で嘔気14例 (63.6%)、頭痛11例 (50.0%)、嘔吐7例 (31.8%)、浮動性めまい7例 (31.8%)、消化不良5例 (22.7%) 及び疲労6例 (27.3%) であったが、いずれの有害事象も安全性上の問題は認められなかった。なお、これらの有害事象は他の試験のバレニクリン単独投与でも認められている。また、本試験で検討したニコチン代替療法を含め、本剤を他の禁煙補助薬と併用した場合の安全性及び有効性に関する試験は行われていない。

## 【臨床成績】

### 国内外臨床試験成績

#### (1) 国内後期第II相用量反応試験<sup>25)</sup>

禁煙を希望する喫煙者を対象とした12週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目の第9～12週の4週間持続禁煙率は、バレニクリン1mg 1日2回投与群で65.4% (85/130例)、プラセボ群で39.5% (51/129例) であり、バレニクリン1mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。また、第9～52週の持続禁煙率もプラセボ群と比較して優れていた。さらに、プラセボ群と比べて、離脱症状、タバコに対する切望感、喫煙から得られる満足感を軽減した。

薬剤名	第9～12週の4週間持続禁煙率 <sup>注1)</sup>			第9～52週の持続禁煙率 <sup>注2)</sup>		
	% (n/N)	オッズ比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>注3)</sup>	% (n/N)	オッズ比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>注3)</sup>
バレニクリン 1mg 1日2回	65.4 (85/130)	2.98 (1.78, 4.99)	<0.0001	34.6 (45/130)	1.81 (1.04, 3.17)	0.0355
バレニクリン 0.5mg 1日2回	55.5 (71/128)	1.94 (1.17, 3.22)	0.0095	28.9 (37/128)	1.38 (0.78, 2.46)	0.2645
バレニクリン 0.25mg 1日2回	54.7 (70/128)	1.88 (1.14, 3.12)	0.0134	27.3 (35/128)	1.25 (0.70, 2.23)	0.4456
プラセボ	39.5 (51/129)	—	—	23.3 (30/129)	—	—

注1: 主要評価項目  
注2: 副次的評価項目  
注3: 対プラセボ

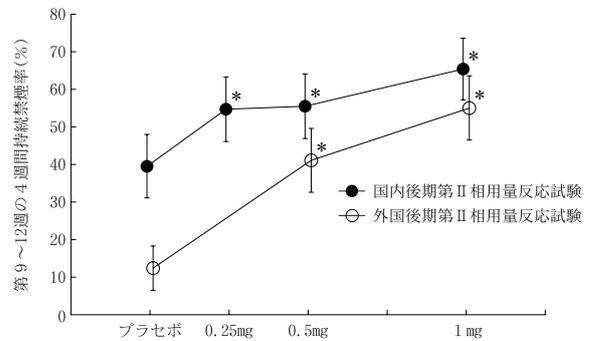
#### (2) 外国後期第II相用量反応試験<sup>26), 27)</sup>

禁煙を希望する喫煙者を対象とした12週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目の第9～12週の4週間持続禁煙率は、バレニクリン1mg 1日2回投与群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。また、第9～52週の持続禁煙率もプラセボ群と比較して優れていた。

薬剤名	第9～12週の4週間持続禁煙率 <sup>注1)</sup>			第9～52週の持続禁煙率 <sup>注2)</sup>		
	% (n/N)	オッズ比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>注3)</sup>	% (n/N)	オッズ比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>注3)</sup>
バレニクリン 1mg 1日2回	55.0 (71/129)	10.23 (5.24, 19.98)	<0.0001	25.6 (33/129)	9.02 (3.33, 24.43)	<0.0001
バレニクリン 0.5mg 1日2回	41.1 (53/129)	5.34 (2.75, 10.36)	<0.0001	18.6 (24/129)	5.76 (2.09, 15.89)	0.0001
プラセボ	12.4 (15/121)	—	—	4.1 (5/121)	—	—

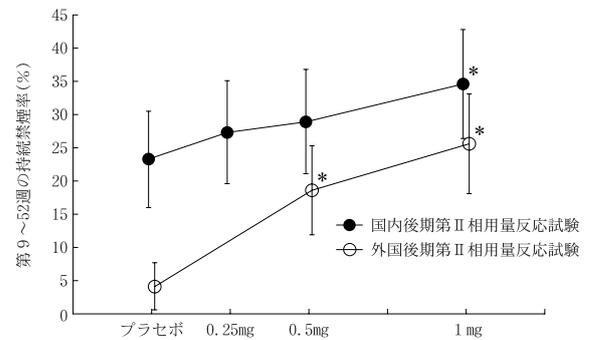
注1: 主要評価項目  
注2: 副次的評価項目  
注3: 対プラセボ

国内外の後期第II相用量反応試験において、第9～12週の4週間持続禁煙率及び第9～52週持続禁煙率はバレニクリンの用量に依存して上昇した。



\*: p < 0.05  
vs. プラセボ

注) 禁煙率と95%信頼区間を示した



\*: p < 0.05  
vs. プラセボ

注) 禁煙率と95%信頼区間を示した

#### (3) 国内再投与試験<sup>28)</sup>

バレニクリンを再投与した際の安全性を評価する目的で、国内後期第II相用量反応試験の第9～12週に持続禁煙できなかった喫煙者42例に本剤を12週間再投与したところ、安全性に問題がないことが示された。報告された有害事象とその発現頻度及び重症度は、国内後期第II相用量反応試験と同様であった。また、本剤の再投与により持続禁煙に成功した被験者が認められた。

#### (4) 外国第III相比較検証試験 (2試験)<sup>29)~31)</sup>

12週間投与のプラセボを対照とした2つの二重盲検比較試験において、主要評価項目の第9～12週の4週間持続禁煙率は、バレニクリン1mg 1日2回投与群でプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。

試験	薬剤名	第9～12週の4週間持続禁煙率 <sup>注1)</sup>			第9～52週の持続禁煙率 <sup>注2)</sup>		
		% (n/N)	オッズ比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>注3)</sup>	% (n/N)	オッズ比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>注3)</sup>
試験1	バレニクリン 1mg 1日2回	44.4 (155/349)	3.91 (2.74, 5.59)	<0.0001	22.1 (77/349)	3.13 (1.97, 4.97)	<0.0001
	プラセボ	17.7 (61/344)	—	—	8.4 (29/344)	—	—
試験2	バレニクリン 1mg 1日2回	44.0 (151/343)	3.85 (2.69, 5.50)	<0.0001	23.0 (79/343)	2.66 (1.72, 4.11)	<0.0001
	プラセボ	17.7 (60/340)	—	—	10.3 (35/340)	—	—

注1: 主要評価項目  
注2: 副次的評価項目  
注3: 対プラセボ

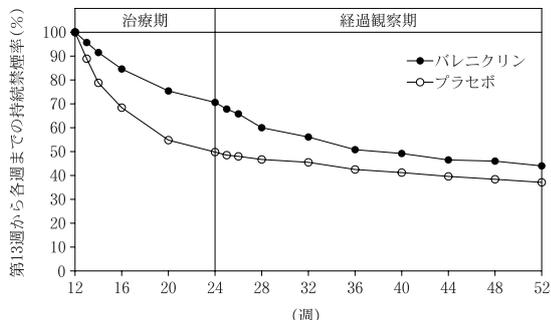
#### (5) 外国第III相禁煙維持療法試験<sup>32), 33)</sup>

バレニクリン1mg 1日2回を非盲検下で12週間投与し、第12週までに禁煙できた患者にバレニクリン1mg 1日2回又はプラセボを二重盲検下で12週間追加投与し、禁煙維持に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目の第13～24週の持続禁煙率は、バレニクリン1mg 1日2回投与

群で70.6% (425/602例) であり、プラセボ群の49.8% (301/604例) と比較して統計的に有意に高かった。

薬剤名	第13～24週持続禁煙率 <sup>注1)</sup>			第13～52週持続禁煙率 <sup>注2)</sup>		
	% (n/N)	オッズ比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>注3)</sup>	% (n/N)	オッズ比 <sup>注3)</sup> (95%信頼区間)	p値 <sup>注3)</sup>
バレニクリン 1mg 1日2回	70.6 (425/602)	2.47 (1.95, 3.15)	<0.0001	44.0 (265/602)	1.35 (1.07, 1.70)	0.0126
プラセボ	49.8 (301/604)	—	—	37.1 (224/604)	—	—

注1：主要評価項目  
注2：副次的評価項目  
注3：対プラセボ



(6)外国臨床試験において、最大3%の患者でバレニクリンの投与終了によって易刺激性、喫煙衝動、抑うつ、あるいは不眠症の増強が認められた。

## 【薬効薬理】

### 1. ニコチン受容体結合能<sup>34), 35)</sup>

バレニクリンはヒト大脳皮質の $\alpha_1\beta_2$ ニコチン受容体に高親和性に結合するが (Ki値=0.15nmol/L)、その他検討したニコチン受容体 ( $\alpha_3\beta_4$ ,  $\alpha_7$ ,  $\alpha_1\beta\gamma\delta$  受容体) やムスカリン受容体及びコリントランスポーターにはほとんど結合しなかった。

### 2. ニコチン受容体部分作動薬作用<sup>34), 36)~38)</sup>

本剤の禁煙に対する効果は、 $\alpha_1\beta_2$ ニコチン受容体の部分作動薬作用 (刺激作用と拮抗作用) によって発現すると考えられる。

(1)バレニクリンは、ニコチンと同様、アフリカツメガエル卵母細胞やヒト胎児腎細胞に発現させたヒト $\alpha_1\beta_2$ ニコチン受容体の内向き電流を惹起し、ラット線条体切片やラット側坐核のドーパミン遊離及びドーパミン代謝回転を亢進させたが、その作用はニコチンより弱かった。

(2)バレニクリンは、ニコチンと併用するとニコチン作用を抑制した。特に、ラット側坐核におけるニコチンによるドーパミン遊離作用を抑制した。

### 3. ニコチン摂取の抑制作用<sup>39)</sup>

バレニクリンはニコチン依存ラットにおけるニコチン自己摂取行動を抑制した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

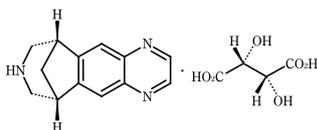
一般名：バレニクリン酒石酸塩 (Varenicline Tartrate)

化学名：7, 8, 9, 10-Tetrahydro-6H-6, 10-methanoazepino [4, 5-g] quinoxaline mono [(2R, 3R)-tartrate]

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

分子量：361.35

構造式：



性状：バレニクリン酒石酸塩は、白色～微黄色の結晶性の粉末であり、水に溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

## 【包装】

チャンピックス スタート用パック：(0.5 mg×11錠、1 mg×14錠) × 1 パック

チャンピックス スタート用パック：(0.5 mg×11錠、1 mg×14錠) × 5 パック

チャンピックス錠0.5mg：14錠 (PTP) × 2 シート

チャンピックス錠 1 mg：14錠 (PTP) × 2 シート

チャンピックス錠 1 mg：14錠 (PTP) × 6 シート

チャンピックス錠 1 mg：14錠 (PTP) × 50 シート

## 【保険給付上の注意】

1. 本製剤の薬剤料<sup>注)</sup>については、ニコチン依存症管理料の算定に伴って処方された場合に限り算定できることとする。また、処方せんによる投薬の場合においては、処方せんの「備考」欄に「ニコチン依存症管理料の算定に伴う処方である。」と記載すること。

注：[用法・用量に関連する使用上の注意] (3)又は(4)の処方に係る投与については、算定することは出来ない。

2. 1. にかかわらず、ニコチン依存症管理料を算定する禁煙治療を行っている患者が、何らかの理由により入院治療を要することとなった場合、ニコチン依存症管理料の施設基準を届け出ている保険医療機関に入院し、患者本人の強い禁煙意志に基づき禁煙治療を継続した場合に限り、当該禁煙治療に要した本剤の薬剤料を、入院している保険医療機関において算定して差し支えない。当該薬剤料の算定に当たっては、外来で実施されていた禁煙治療の内容を十分に踏まえ、継続して計画的な禁煙指導を行うために本剤が処方された場合に算定が認められるものであること。

また、診療報酬請求の際には、診療報酬明細書の摘要欄に、「外来においてニコチン依存症管理料を算定する患者に対し、禁煙治療を継続するために処方した。」と記載すること。

なお、入院の期間は、ニコチン依存症管理料の算定期間である12週間には含まれないものとし、また、当該入院中の処方については、ニコチン依存症管理料を算定できる治療回数である5回には含まない。

## ※【主要文献】

- Kawakami, N. et al. : Addict Behav 24(2) : 155, 1999 [L20070921041]
- 高橋 三郎ほか訳：DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版 医学書院：259, 2004 [L20071002001]
- Rigotti, N. A. et al. : Circulation 121 : 221, 2010 [L20100119012]
- 社内資料：心血管イベントに関する安全性メタ解析 [L20140410003]
- Ware, J. H. et al. : Am J Ther 20(3) : 235, 2013 [L20130521013]
- 社内資料：自己摂取強化作用 [L200711105004]
- 社内資料：薬物乱用性に関する臨床薬理試験 [L200711105005]
- 社内資料：ラットがん原性試験 [L200711105006]
- 社内資料：健康成人における薬物動態 (単回投与) [L20070928004]
- 社内資料：健康成人における薬物動態 (反復投与) [L20070928005]
- 社内資料：健康成人における薬物動態 (食事の影響) [L20070928006]
- 社内資料：健康喫煙者での代謝・排泄作用 [L20070928007]
- 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用 [L20070928008]
- Burstein, A. H. et al. : J Clin Pharmacol 46(11) : 1234, 2006 [L20070918053]
- 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態 [L20070928009]
- 社内資料：代謝物の検討 [L20070928010]
- 社内資料：排泄の検討 [L20070928011]
- 社内資料：青少年における薬物動態 [L20070928012]
- 社内資料：酵素阻害の検討 [L20070928013]
- 社内資料：腎クリアランス機構の検討 [L20070928014]
- 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用 [L20070928015]
- 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用 [L20070928016]
- Burstein, A. H. et al. : J Clin Pharmacol 47(11) : 1421, 2007 [L20071031082]
- 社内資料：ニコチン置換療法との薬物相互作用 [L20070928018]
- Nakamura, M. et al. : Clin Ther 29(6) : 1040, 2007 [L20070709003]
- Oncken, C. et al. : Arch Intern Med 166(15) : 1571, 2006 [L20061031004]
- 社内資料：外国後期第Ⅱ相用量反応試験 [L20071205004]
- 社内資料：国内再投与試験 [L20071015066]
- Gonzales, D. et al. : JAMA 296(1) : 47, 2006 [L20060710001]
- Jorenby, D. E. et al. : JAMA 296(1) : 56, 2006 [L20060726004]
- 社内資料：外国Ⅲ相比較検証試験 (2試験) [L20071205005]
- Tonstad, S. et al. : JAMA 296(1) : 64, 2006 [L20060726005]
- 社内資料：外国Ⅲ相禁煙維持療法試験 [L20071205006]
- 社内資料：ニコチン受容体結合作用 [L20070928019]
- 社内資料：種々の受容体結合作用 [L20070928020]
- 社内資料：ニコチン受容体の部分作動薬作用 [L20070928021]
- 社内資料：ニコチン受容体の部分作動薬作用 (ドーパミン遊離促進作用) [L20070928022]
- 社内資料：ニコチン受容体の部分作動薬作用 (ドーパミン遊離抑制作用) [L20070928023]
- 社内資料：ニコチン自己摂取抑制作用 [L20070928024]

## 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053



【製造販売】  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7