

バレニクリン酒石酸塩の安全対策について

平成 30 年 3 月 15 日

医 薬 安 全 対 策 課

1. 背景

- (1) バレニクリン酒石酸塩（以下、「本剤」）は、「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助」を効能・効果する医薬品であり、製造販売承認時には、自動車運転等について「めまい、傾眠等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること」と注意していた。
- (2) 製造販売後、本剤と因果関係が否定できない意識障害の国内症例が報告され、うち交通事故に至った症例もあったことから、「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」に改訂された。
- (3) これに対し、一般社団法人日本禁煙学会及び一般社団法人禁煙推進学術ネットワークより、以下の理由等から、自動車運転等に係る注意喚起について、「薬剤の影響がわかるまでは自動車運転等を禁止」に改訂し、各患者の状態に合わせて自動車運転等を可能にすることが要望された。
 - 承認取得者が実施した研究結果から、本剤と意識障害等との関連を支持する科学的根拠は認められていないこと
 - 本邦において本剤だけがニコチンを含まない唯一の経口禁煙補助薬であり循環器疾患患者にも使用できること
 - 公共交通機関が整備されていない地域においては自動車運転等を優先せざるを得ず、本剤による治療機会が奪われていること

2. 医薬品医療機器総合機構における調査結果

ニコチン含有製剤が禁忌で、かつ自動車運転等の危険を伴う機械の操作を優先せざるを得ない患者は現時点では薬物療法を受けられないものの、以下の点から、本剤服用中に自動車運転等の危険を伴う機械の操作を行うべきではないと判断されている。

- 国内外で報告された自動車運転関連事象は、本剤の使用期間である12週間のうち、全ての週で報告されており、当該事象の発現時期を予測できない。
- 臨床試験、観察研究等から、本剤と自動車運転関連事象又は交通事故関連事象との因果関係は否定できない。

3. 今後の対応

- (1) 現時点では、本剤の自動車運転等に係る注意喚起の変更は行わない。
- (2) 今後、関連学会等とも協議し、本剤服用中に自動車運転等に従事する場合の安全管理の方策が策定され、有効な交通事故対策が図られるならば再度調査会にて自動車運転等に係る注意喚起の見直しについて審議することとしてはどうか。

調査結果報告書

平成 30 年 2 月 21 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 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に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・効果として 2008 年 1 月 25 日に製造販売承認された。

製造販売承認時までの臨床試験で眩暈及び傾眠が報告されたことを踏まえ、製造販売承認時には「重要な基本的注意」の項に「めまい、傾眠等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること」が記載されていた¹。製造販売後、本剤と因果関係が否定できない傾眠、意識レベルの低下、意識消失等の意識障害の国内症例が 6 例報告され、うち傾眠に因り交通事故に至った症例が 1 例、意識消失に因り交通事故に至った症例が 2 例報告されたことから、2011 年 7 月に厚生労働省は、「重大な副作用」の項に「意識障害」を追記し、「重要な基本的注意」の項に記載していた「めまい、傾眠等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。」を「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に注意すること」に改訂することを指示した²。

しかしながら、添付文書の改訂後においても、本剤服用後に意識障害等を認め交通事故に

¹ バレニクリン酒石酸塩錠インタビューフォーム第 13 版

² 平成 23 年 7 月 5 日付薬食安発 0705 第 1 号

至った症例が報告された。当該症例中には医療従事者から自動車運転等に係る説明を受けたにもかかわらず、自動車を運転し、事故に至った症例も含まれていた。当該状況を踏まえ、2011 年 10 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、承認取得者に本剤服用中の自動車運転等に係る注意喚起を周知徹底するよう依頼するとともに、医療従事者及び本剤の使用者に対して「PMDA からの医薬品適正使用のお願い^{3,4}」を発信し、本剤服用中は自動車運転等の危険を伴う機械の操作を行わないよう注意喚起した。また、同時に厚生労働省は、本剤服用中は自動車運転等を行わないよう指導すること及び必ず使用者本人の理解が得られたことを確認するよう依頼した⁵。

2. 海外における状況

本剤の米国及び EU の添付文書における自動車運転等の危険を伴う機械の操作に係る注意喚起の記載状況を確認した（別添 1）。米国添付文書では製造販売承認時点で自動車運転等に係る注意喚起は記載されていなかったが、2007 年 11 月に患者の自動車運転等の能力に対し、本剤の影響の程度が判明するまでは慎重に自動車運転等を行うよう患者に指導する旨が追記された。その後、2009 年 7 月に製造販売後において集積した安全性情報を根拠に、本剤服用後に傾眠、浮動性眩暈、意識消失等が認められた結果、交通事故に至った症例が報告された旨も追記された。また、EU 添付文書では、製造販売承認時より患者の自動車運転等の能力に対する本剤の影響が判明するまでは自動車運転等を行わないよう患者に指導する旨が記載されている。

なお、米国添付文書に記載はないが、米国で販売が開始されてから 2007 年の第 4 四半期末までに本剤服用後 28 例の交通事故に因る重篤な傷害を負った症例が米国医薬食品局（以下、「FDA」）に報告されたことを踏まえ、2008 年 5 月、米国連邦航空局（以下、「FAA」）では、航空操縦士及び航空管制官の本剤服用を禁止することとされた⁶。

3. 今般の調査に至った経緯

一般社団法人禁煙推進学術ネットワーク及び一般社団法人日本禁煙学会（以下、「学会等」）から、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（以下、「安全対策課」）に添付文書改訂の要望書が提出された。学会等からは、以下の理由から、自動車運転等に係る注意喚起について、「薬剤の影響がわかるまでは自動車運転等を禁止」に改訂し、各患者の状態に合わせて自動車運転等を可能にすることが要望された。

- 承認取得者が実施した研究の結果⁷から、本剤と意識障害等との関連を支持する科学的根拠は認められていないこと
- 欧米では本剤服用中の自動車運転等が禁止されておらず、すべての患者に対して自

³ PMDA HP: <https://www.pmda.go.jp/files/000145350.pdf>

⁴ PMDA HP: <https://www.pmda.go.jp/files/000145246.pdf>

⁵ 医薬品・医療機器等安全性情報 No.284

⁶ FAA HP: <https://www.faa.gov/news/updates/?newsId=56363>

⁷ 承認取得者社内資料

自動車運転等を禁止することは海外に比べて過度な措置であると考えること

- 本邦において本剤だけがニコチンを含まない唯一の経口禁煙補助薬であり循環器疾患患者にも使用できること
- 公共交通機関が整備されていない地域においては自動車運転等を優先せざるを得ず、本剤による治療機会が奪われていること
- 個人に対する本剤の影響は様々であること

当該要望書を受け、2017年12月20日付けで、安全対策課は機構に対して、本剤の自動車の運転等危険を伴う機械の操作時の安全性に関する調査を依頼した。当該依頼を受け、機構は本剤の自動車の運転等危険を伴う機械の操作時の安全性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. 機構における調査

1. 国内副作用報告の集積状況

現行の添付文書では、自動車運転に因る交通事故に限らず、危険を伴う機械の操作に因る事故に対しても注意喚起していることから、眩暈、傾眠、意識障害等の自動車運転等に影響を及ぼすと考えられる事象⁸(以下、「自動車運転関連事象」)並びに「交通事故⁹」及び「事故¹⁰」(以下、「交通事故関連事象」)の副作用報告の集積状況を調査した。2017年10月31日までに機構に報告された重篤な副作用報告(本剤投与中又は不明な時期に認めた事象に限り、本剤中止後に認められた事象は除く)は133例161件であり、表1のとおり、「意識消失」が54例54件と最も多く報告されていた。また、「重要な基本的注意」の改訂後においても、自動車運転等に影響を及ぼす意識消失、意識変容状態、傾眠、浮動性眩暈等を発現した症例が継続して認められており、これらの事象を認め、交通事故や機械操作中の事故に至った症例が報告されている状況であった。

次に、本剤の投与開始から自動車運転関連事象の発現までの期間を調査した。本剤服用中又は不明な時期に発現した自動車運転関連事象139件から、投与開始から発現までの期間が不明な事象50件及び本剤の用法及び用量に定められた投与期間である12週間を超えて認められた事象2件を除いた自動車運転関連事象87件の発現時期は、図1のとおりであった。調査の結果から、自動車運転関連事象は、投与初期に多く発現しているものの、本剤の用法及び用量に定められた投与期間である12週間のうち、11週目及び12週目を除き、全ての週で報告されている状況であった。

⁸ 国際医薬用語集(以下、「MedDRA」)Ver. 20.1の基本語(以下、「PT」)で「めまい」を含む事象及びMedDRA Ver. 20.1の高位語(以下、「HLT」)で「意識障害 NEC」に該当する事象

⁹ MedDRA Ver. 20.1のPTで「交通事故」に該当する事象

¹⁰ MedDRA Ver. 20.1のPTで「事故」に該当する事象

表1 国内における自動車運転関連事象及び交通事故関連事象（件数）

発現年度 報告された事象	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	不明	合計
意識消失	3	1	2	14	7	5	6	4	1	2	9	54
意識変容状態	2	2	1	4	4	5	3	1	0	0	6	28
傾眠	2	1	3	2	3	2	1	0	0	1	7	22
交通事故	0	0	0	2	7	3	1	0	0	0	6	19
浮動性めまい	2	0	0	3	3	2	3	0	0	0	2	15
意識レベルの低下	2	0	0	2	2	1	0	0	0	0	1	8
失神	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	2	7
事故	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3
体位性めまい	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
昏迷	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	14	4	8	29	28	18	14	6	1	3	36	161

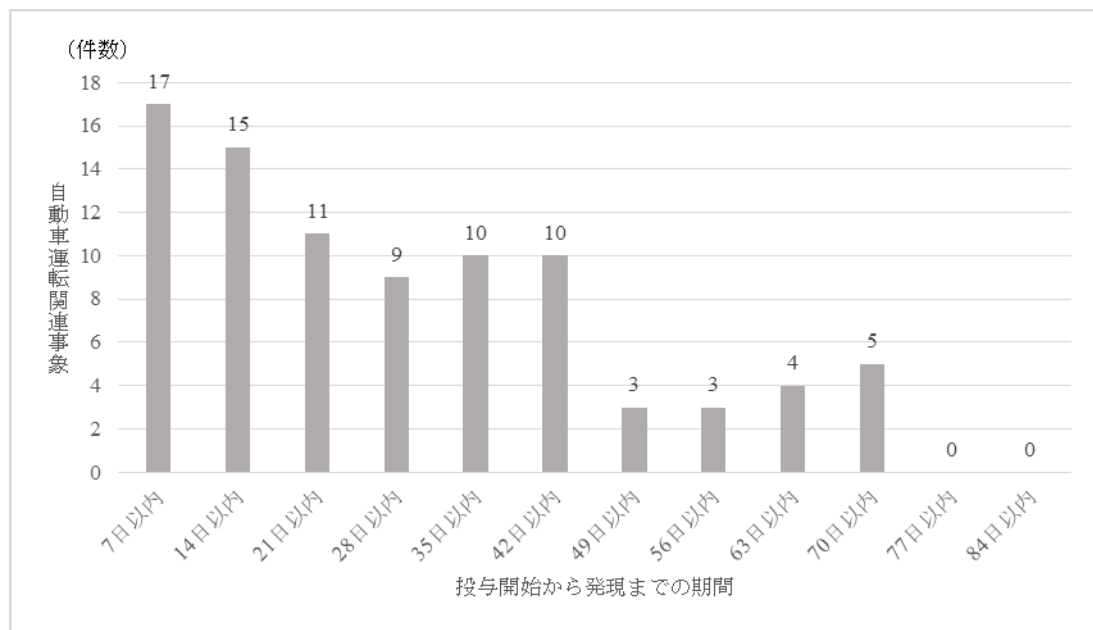


図1 国内における自動車運転関連事象の発現時期

2. 海外副作用報告の集積状況

「1. 国内副作用報告の集積状況」と同様に、自動車運転関連事象及び交通事故関連事象の副作用報告の集積状況を調査した。2006年7月31日¹¹に販売されてから2017年10月31日までに企業が入手した重篤な副作用報告（本剤投与中又は不明な時期に認めた事象に限り、本剤中止後に認められた事象は除く）は2,541例2,843件であり、表2のとおり、「意識消失」が1,014例1,015件と最も多く報告されていた。

¹¹ 世界で最も早く本剤の販売が開始された米国での販売開始日

次に、「1. 国内副作用報告の集積状況」と同様に、本剤の投与開始から自動車運転関連事象の発現までの期間を調査した。本剤服用中又は不明な時期に発現した自動車運転関連事象 2,556 件から、投与開始から発現までの期間が不明な事象 2,034 件及び本剤の用法及び用量に定められた投与期間である 12 週間を超えて認められた事象 44 件を除いた自動車運転関連事象 478 件の発現時期は図 2 のとおりであった。調査の結果から、自動車運転関連事象は、投与初期に多く発現しているものの、本剤の用法及び用量に定められた投与期間である 12 週間のうち、全ての週で報告されていた。

表 2 海外における自動車運転関連事象及び交通事故関連事象（件数）

発現年度 報告された事象	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	不明	合計
意識消失	22	112	164	105	45	26	14	7	8	6	5	5	496	1015
浮動性めまい	2	16	14	30	37	35	29	10	8	8	9	0	394	592
交通事故	8	22	30	31	11	8	5	3	2	4	2	0	136	262
回転性めまい	2	7	7	4	16	8	3	2	0	0	1	0	200	250
失神	3	34	24	14	16	8	5	2	5	1	2	2	123	239
傾眠	2	10	9	15	19	8	6	1	1	2	1	1	164	239
嗜眠	1	1	5	7	10	5	5	2	2	2	1	0	73	114
意識レベルの低下	0	7	2	2	2	2	0	0	1	2	1	1	20	40
事故	0	2	2	2	2	1	2	0	0	1	0	0	13	25
鎮静	0	0	1	4	1	2	0	0	1	0	0	0	14	23
意識変容状態	0	2	1	3	1	1	1	0	0	0	0	0	8	17
昏迷	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6	9
体位性めまい	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0	4	8
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
発作後状態	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4
失外套症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
総計	42	214	260	218	161	106	70	27	29	26	22	9	1659	2843

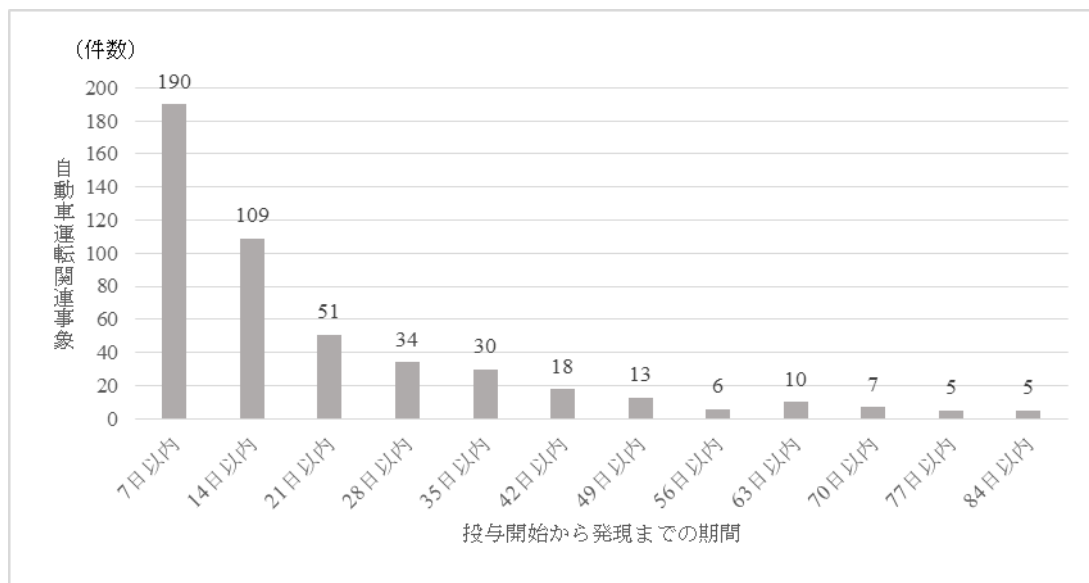


図2 海外における自動車運転関連事象の発現時期

3. 治療ガイドライン及び禁煙補助薬の添付文書記載状況

禁煙治療に関する国内ガイドライン¹²、米国ガイドライン¹³及び本剤以外の禁煙補助薬における自動車運転等の注意喚起に係る添付文書の記載状況について調査した。

現在、本剤以外の禁煙補助薬として、ニコチンを含有するパッチ製剤及びガム製剤が国内で製造販売されており、これらの添付文書には、自動車運転等の危険な操作に係る注意喚起は記載されていない。国内ガイドライン¹²においても、自動車運転等の危険を伴う機械を操作する者は、本剤ではなくニコチン含有製剤等の別な方法で禁煙する旨が記載されている。ニコチン含有製剤は、禁煙治療に関する米国のガイドライン¹³で本剤と並んで第一選択薬に位置付けられており、本剤による治療を受けられなかったとしても、ニコチン含有製剤を用いた薬物療法で代替可能である。

¹² 日本循環器学会編，禁煙治療のための標準手順書第6版，2014年

¹³ US Department of Health and Human Services, Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update-Clinical Practice Guideline, May 2008

4. 本剤の自動車運転等への影響を評価した文献^{7,14-34}

学会等が要望の根拠とした文献⁷及び承認取得者が2017年10月31日までに確認できた本剤における自動車運転等への影響を評価した21報¹⁴⁻³⁴の文献を機構にて確認したところ、各文献の概要は別添2のとおりであった。

提出された文献のうち、一部の無作為化二重盲検比較試験等^{14-17,26}の結果、プラセボに対する本剤の眩暈、傾眠又は両事象の発現割合について、リスク差又はリスク比に統計学的有意差は認められなかったことが報告された。一方、18の無作為化二重盲検比較試験をメタ解析し、意識障害関連有害事象³⁵について評価した文献²⁸では、プラセボに対する本剤の意識障害関連有害事象³⁵のリスク差及びリスク比が統計学的に有意に高いことが報告された。なお、被験者が12歳から16歳の喫煙者であった試験³⁴は、未成年であることから今回の調査対象から除外した。

IV. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

禁煙補助薬の添付文書の記載状況を踏まえると、ニコチン含有製剤が禁忌で、かつ自動車運転等の危険を伴う機械の操作を優先せざるを得ない患者は現時点では薬物療法を受けられないものの、機構は、以下に示す理由から、本剤服用中に自動車運転等の危険を伴う機械

¹⁴ Ebbert JO et al, Effect of Varenicline on Smoking Cessation Through Smoking Reduction A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 313: 687-94

¹⁵ Chengappa KNR, Varenicline for Smoking Cessation in Bipolar Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 765-72

¹⁶ Hawk LW Jr, The Effects of Extended Pre-Quit Varenicline Treatment on Smoking Behavior and short-Term Abstinence: A Randomized Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:172-80

¹⁷ Rigotti NA et al, Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease A Randomized Trial. *Circulation* 2010; 121: 221-9

¹⁸ Oncken C et al, Efficacy and Safety of the Novel Selective Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, Varenicline, for Smoking Cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1571-7

¹⁹ Jorenby DE et al, Efficacy of Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63

²⁰ Gonzales D et al, Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55

²¹ Burstein AH et al, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability After Single and Multiple Oral Doses of Varenicline in Elderly Smokers. *Clin Pharmacol* 2006; 46: 1234-40

²² Wang C et al, Varenicline for smoking cessation: A placebo-controlled, randomized study. *Respirology* 2009; 14: 384-92

²³ Einsenberg MJ et al, Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2016; 133: 21-30

²⁴ Monarrez-Espino J et al, Treatment With Bupropion and Varenicline for Smoking Cessation and the Risk of Acute Cardiovascular Events and Injuries: a Swedish Case-Crossover Study. *Nicotine Tob Res* 2017; 1-8

²⁵ Molero Y et al, Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2388

²⁶ Thomas KH et al, Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h1109

²⁷ Fagerstrom K et al, Varenicline treatment for smoking cessation in Asian populations: a pooled analysis of placebo-controlled trials conducted in six Asian countries. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2165-73

²⁸ 諏訪他, バレニクリン酒石酸塩錠と意識障害および事故または怪我の関連性の検討. *Prog in Med* 2015; 35: 1371-9.

²⁹ Erken HA et al, Single dose varenicline may trigger epileptic activity. *Neurol Sci* 2014; 35: 1807-12

³⁰ 承認取得者社内資料

³¹ Xi ZX, Preclinical pharmacology, Efficacy, and Safety of varenicline in smoking cessation and clinical utility in high risk patients. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2: 39-48

³² Kuehn BM, Varenicline Gets Stronger Warnings About Psychiatric Problems, Vehicle Crashes. *JAMA* 2009; 302: 834

³³ 大島他, バレニクリン (チャンピックス錠) 使用成績調査. *Prog in Med* 2014; 34: 1345-56

³⁴ Faessel H et al, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Varenicline in Healthy Adolescent Smokers: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clin Ther* 2009; 31: 177-89

³⁵ MedDRA Ver. 16.0 の HLT で意識障害 NEC に該当する事象

の操作を行うべきではないと判断し、現行の添付文書の記載を変更する必要はないと判断した。

- 製造販売承認時点又は製造販売後に本剤と因果関係が否定できない眩暈、傾眠、意識消失等の意識障害及び交通事故が報告されていること、国内外の重篤な自動車運転関連事象及び交通事故関連事象の中で「意識消失」が最も多く報告されており、国内においては、「重要な基本的注意」の改訂後も継続して眩暈、傾眠、意識障害及び交通事故が報告されていることから、今後も本剤に起因する交通事故関連事象が起こる可能性がある。
- 国内外の自動車運転関連事象の発現時期を調査した結果、本剤の用法及び用量に定められた使用期間である 12 週間のうち、自動車運転関連事象が全ての週で報告されていることから、自動車運転関連事象の発現時期を予測できない状況であった。また、現時点で使用者に対する本剤の影響を予測判断できる方法は無い。
- 2013 年 3 月に総務省が公表した「医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視結果に基づく勧告³⁶⁾」に応じて検討した結果、薬剤と因果関係が否定できない自動車運転等に因る重大な事故が複数報告されている等の条件を満たす医薬品については自動車運転等を禁止することとされており³⁷⁾、本剤は自動車運転等を禁止すべき薬剤に該当する。
- 文献を調査した結果、臨床試験、観察研究等から、プラセボに対する本剤の眩暈、傾眠又は両事象の発現割合に統計学的有意差が認められなかった旨の報告はあるが、評価された事象は自動車運転関連事象の一部の事象に限定されていること等から、本剤と自動車運転関連事象との因果関係が否定された、とは判断できない。また、プラセボに対する本剤の意識障害関連有害事象³⁵⁾の発現割合のリスク差及びリスク比が統計学的に有意に増加する、との文献報告もあり²⁸⁾、現時点では、本剤と自動車運転関連事象又は交通事故関連事象との因果関係が否定できるコンセンサスが得られている状況とは判断できない。

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、機構見解を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験^{14, 17, 19, 20)}において、統計解析の行われた試験^{14, 17)}では、浮動性眩暈の発現割合に統計学的有意差は認められておらず、統計解析が行われていない試験^{19, 20)}においても、浮動性眩暈の発現割合が明らかに高いとする報告は無い。一方で、本剤の意識障害等におけるリスクが高いとする報告は、一報²⁸⁾のみである。当該文献²⁸⁾では、意識障害関連有害事象³⁵⁾が統計学的に有意に高い

³⁶⁾ 医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視結果に基づく勧告

³⁷⁾ 医薬品・医療機器等安全性情報 No.308

(リスク比 [95%信頼区間] ; 1.356 [1.054,1.744]) と記載されている。しかしながら、意識障害関連有害事象³⁵は傾眠、嗜眠等を含んだ総合的な評価であって、突然発症し、防止することができない失神や意識レベル低下において有意差は認められていない。したがって、本剤と交通事故関連事象との因果関係を示すエビデンスは乏しいと考える。

さらに、交通事故関連事象を起こす可能性が高い患者を選別し、自動車運転等の可否を判断する方法として以下の案が提案された。

- 本剤は投与開始から 1 週間かけて投与量を漸増し、1 週後から維持量を投与するため、投与開始から通算 2 週間後には薬物動態が安定すると推定される。したがって、治療開始から 2 週間後に意識障害等の有害事象の有無を確認し、自動車運転等の可否を判断する方法が考えられる。保険診療において、禁煙外来は 3 カ月間に 5 回受診するため、運用上、2 回目の受診は投与開始から 2 週間後としている医療機関が大多数である。したがって、本方法は実臨床において運用しやすいと考えられる。

機構は、以下のとおり考える。

- 専門委員から、一部の試験^{14, 17, 19, 20}結果から本剤と眩暈との関連を支持するデータは乏しいとの意見が出され、機構にて再度確認したが、提示された個々の試験^{14, 17, 19, 20}結果を以て本剤と眩暈の因果関係が否定された、と判断するには限界があると考ええる。また、自動車運転等に係る注意喚起を改訂した当時、本剤との因果関係が否定できない傾眠を認め交通事故に至った症例が報告されたこと、製造販売後に本剤服用中に交通事故関連事象を認めた症例において、失神又は意識レベルの低下だけでなく傾眠が当該関連事象の原因の一つと考えられた症例が複数報告されていることから、本剤においては、傾眠、嗜眠等も含めて評価する必要があると考える。
- 前述のとおり、製造販売承認時及び製造販売後には本剤と因果関係が否定できない自動車運転関連事象が報告されており、図 1 及び図 2 より自動車運転関連事象の発現は全投与期間に分布している。また、現時点で使用者及び医療従事者が、本剤服用中に自動車運転関連事象の発現を予測判断できない状況である。したがって、現時点では、提案された「交通事故関連事象を起こす可能性が高い患者を選別し、自動車運転等の可否を判断する方法」が、事故を未然に回避するための方法として適切か判断できない。

以上より、機構は、専門委員より出された意見を踏まえても、現行の添付文書の自動車運転等に係る注意喚起の記載を変更する必要はないと判断した。

V. 総合評価

機構は、自動車運転等に係る注意喚起を改訂する必要はないと判断した。

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 (USPI) 2016 年 12 月版	EU 添付文書 (SPC) 2016 年 7 月版
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.4 Accidental Injury There have been postmarketing reports of traffic accidents, near-miss incidents in traffic, or other accidental injuries in patients taking CHANTIX. In some cases, the patients reported somnolence, dizziness, loss of consciousness or difficulty concentrating that resulted in impairment, or concern about potential impairment, in driving or operating machinery. Advise patients to use caution driving or operating machinery or engaging in other potentially hazardous activities until they know how CHANTIX may affect them.	4 CLINICAL PARTICULARS 4.7 Effects on ability to drive and use machines CHANTIX may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. CHANTIX may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive and use machines. Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.

(1) 無作為化二重盲検比較試験

1) 傾眠又は眩暈が認められた試験

① *JAMA* 2015; 313: 687-94¹⁴

18 歳以上の喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が日本を含む 10 カ国・地域で実施された。被験者は本剤群（760 例）又はプラセボ群（750 例）に割り付けられた。本邦で承認された用法とは異なり、治療期間は 24 週間、本剤又はプラセボを 12 週間投与されてから禁煙し、禁煙後本剤又はプラセボが更に 12 週間投与された。安全性解析対象症例は本剤群 751 例、プラセボ群 742 例とされた。自動車運転関連事象のうち、浮動性眩暈が本剤群に 32 例（4.3%）プラセボ群に 27 例（3.6%）認められたが、リスク差 [95%信頼区間] は 0.62 [−1.35, 2.60] で統計学的有意差は認められなかった。

② *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 765-72¹⁵

双極性障害の喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が米国で実施された。被験者は、本剤群（31 例）又はプラセボ群（29 例）に割り付けられ、本剤は、本邦で承認された用法及び用量³⁸に従い投与された。全例が安全性解析対象症例とされ、自動車運転関連事象のうち、傾眠及び浮動性眩暈がそれぞれ本剤群に 2 例（6.5%）、プラセボ群に 1 例（3.4%）ずつ認められたが、両事象ともリスク差に統計学的有意差は認められなかった。

③ *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 172-80¹⁶

喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が米国で実施された。本試験では、禁煙開始日までの本剤投与期間を 1 週間から 4 週間に延長することで、禁煙開始日までの喫煙本数に変化が認められるか調査された。被験者は、禁煙開始日前の 4 週間に本剤を投与される群（32 例）又はプラセボを 3 週間投与された後に本剤を 1 週間投与される群（28 例）に割り付けられた。プラセボ対照となる 3 週間において、自動車運転関連事象のうち、浮動性眩暈を自己申告した患者が本剤群で 9%、プラセボ群で 11%増加したが、統計学的有意差は認められなかった。

④ *Circulation* 2010; 121: 221-9¹⁷

高血圧以外の循環器疾患を有する 35 歳から 75 歳の喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が海外 15 カ国・地域で実施された。被験者は、本剤群（355 例）又はプラセボ群（359 例）に割り付けられ、本剤は、本邦で承認された用法及び用量³⁸に従

³⁸ 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、第 1～3 日に 0.5 mg を 1 日 1 回、第 4～7 日に 1 回 0.5 mg を 1 日 2 回、第 8 日目以降は、1 回 1.0mg を 1 日 2 回投与された

い投与された。安全性解析対象症例は本剤群 353 例、プラセボ群 350 例とされた。自動車運転関連事象のうち、浮動性眩暈が本剤群に 22 例(6.2%)、プラセボ群に 16 例(4.6%)認められたが、リスク差 [95%信頼区間] は 1.7 [−1.7, 5.0] で統計学的有意差は認められなかった。

⑤ *Arch Intern Med* 2006; 166: 1571-7¹⁸

18 歳から 65 歳の喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が米国で実施された。被験者は、用法及び用量が異なる 4 群 (計 518 例) とプラセボ群 (121 例) の計 5 群に割り付けられた。本剤群は、1 回 0.5 mg を 1 日 2 回、12 週間投与される 0.5 mg 非漸増群 (124 例)、0.5 mg を 1 日 1 回、7 日間投与された後、1 回 0.5 mg を 1 日 2 回、11 週間投与される 0.5 mg 漸増群 (129 例)、1 回 1.0 mg を 1 日 2 回、12 週間投与される 1.0 mg 非漸増群 (124 例)、本邦で承認された用法及び用量³⁸に従い投与される 1.0 mg 漸増群 (129 例) の 4 群であった。全例が安全性解析対象症例とされ、自動車運転関連事象のうち、傾眠が 0.5 mg 非漸増群 (5.6%)、0.5 mg 漸増群 (5.4%)、1.0 mg 非漸増群 (10.5%)、1.0 mg 漸増群 (9.3%)、プラセボ群 (1.7%) に認められた。傾眠の発現割合について、統計解析によるリスク差及びリスク比の検討は行われなかった。

⑥ *JAMA* 2006; 296: 56-63¹⁹

18 歳から 75 歳の喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が米国で実施された。被験者は、本剤群 (344 例)、Bupropion 群 (342 例) 又はプラセボ群 (341 例) に割り付けられ、本剤は、本邦で承認された用法及び用量³⁸に従い投与された。安全性解析対象症例は本剤群 344 例、Bupropion 群 340 例、プラセボ群 341 例とされた。自動車運転関連事象のうち、浮動性眩暈が本剤群に 22 例(6.4%)、Bupropion 群に 25 例(7.4%)、プラセボ群に 24 例 (7.1%) 認められた。浮動性眩暈の発現割合について、統計解析によるリスク差及びリスク比の検討は行われなかった。

⑦ *JAMA* 2006; 296: 47-55²⁰

18 歳から 75 歳の喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が米国で実施された。被験者は、本剤群 (352 例)、Bupropion 群 (329 例) 又はプラセボ群 (344 例) に割り付けられ、本剤は、本邦で承認された用法及び用量³⁸に従い投与された。安全性解析対象症例は本剤群 349 例、Bupropion 群 329 例、プラセボ群 344 例とされた。自動車運転関連事象のうち、浮動性眩暈が本剤群に 21 例(14.0%)、Bupropion 群に 19 例(21.9%)、プラセボ群に 20 例 (12.8%) 認められた。浮動性眩暈の発現割合について、統計解析によるリスク差及びリスク比の検討は行われなかった。

⑧ *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1234-40²¹

65 歳以上の喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が米国で実施された。被験者は、本剤 1 mg を 1 日 1 回、7 日間投与される第 1 群 (8 例)、本剤 1 回 1 mg を 1 日 2 回、6 日間投与され、7 日目のみ本剤 1 mg が投与される第 2 群 (8 例) 又はプラセボ群 (8 例) に割り付けられた。自動車運転関連事象のうち、傾眠が第 2 群に 1 例認められたが、プラセボ群には認められなかった。また、浮動性眩暈についても第 1 群に 2 例認められたが、プラセボ群には認められなかった。傾眠及び浮動性眩暈の発現割合について、統計解析によるリスク差及びリスク比の検討は行われなかった。

⑨ *Respirology* 2009; 14: 384-92²²

18 歳から 75 歳の喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験がタイ、中国、シンガポールで実施された。被験者は、本剤群 (165 例) 又はプラセボ群 (168 例) に割り付けられた。本剤は、本邦で承認された用法及び用量³⁸に従い投与された。全例が安全性解析対象症例とされ、自動車運転関連事象のうち、傾眠が本剤群に 10 例 (6.1%)、プラセボ群に 5 例 (3.1%) 認められた。また、浮動性眩暈が本剤群に 24 例 (14.5%)、プラセボ群に 18 例 (10.7%) 認められた。傾眠及び浮動性眩暈の発現割合について、統計解析によるリスク差及びリスク比の検討は行われなかった。

2) その他の試験

⑩ *Circulation* 2016; 133: 21-30²³

急性冠症候群で入院した喫煙者を対象にした無作為化二重盲検比較試験が米国及びカナダで実施された。被験者は、本剤群 (151 例) 又はプラセボ群 (151 例) に割り付けられ、本剤は、本邦で承認された用法及び用量³⁸に従い投与された。その結果、両群において、自動車運転関連事象及び交通事故関連事象は認められなかった。

(2) 観察研究等

3) 本剤の交通事故のリスクを検討した研究

⑪ *Nicotine Tob Res* 2017: 1-8²⁴

本研究は、スウェーデンにおける、本剤の処方と調査対象とした急性心筋梗塞、脳卒中、自殺、自殺企図、転倒に因る負傷及び交通事故の関連を調査することを目的としたケースクロスオーバー研究である。研究対象は、18 歳以上のスウェーデン国民のうち、2008 年 3 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までに本剤を少なくとも一回処方された者を研究対象とし、交通事故は、Swedish Traffic Accidents Data Acquisition から得られた警察に報告された自動車事故に因る人身傷害と定義された。本研究における主要解析は、自己対照条件付きロジスティック回帰分析で、ケース期間は事象があらわれた時点を 0 日とし、事象発現前の 84 日間とした。コントロール期間は、事象発現の 85 日前から 168 日前までの 84 日間とした。ケース期間中の交通事故発現例数は 122 例であり、曝露オ

ッズ比 [95%信頼区間] は 1.08 [0.84, 1.40] であり、統計学的有意差は認められなかった。

⑫ **BMJ 2015; 350: h2388**²⁵

本研究は、スウェーデンにおける、本剤の処方と精神障害の新規発症、自殺行為、刑事犯罪、交通事故、交通違反の関連を調査することを目的としたコホート研究である。15 歳以上のスウェーデン国民 (7,917,436 例) のうち、本剤の販売開始日 (2006 年 11 月 22 日) から 2009 年 12 月 31 日までに本剤が少なくとも一回処方された者 (69,757 例) を研究対象とし、2006 年 11 月 22 日から 2009 年 12 月 31 日までを追跡期間とされた。交通事故は、Patient Register 又は Cause of Death Register から得られた入院、外来における緊急来院、又は交通事故に因る死亡 (ICD-10³⁹: V00-V99) と定義された。本研究における主要解析は、自己対照層別 Cox 比例ハザード回帰分析で、最初に処方されてから 12 週間をその被験者の曝露期間とされた。交通事故の発現例数は 1,129 例、ハザード比 [95%信頼区間] は 1.01 [0.69, 1.47] であり、統計学的有意差は認められなかった。

4) 本剤の傾眠のリスクを検討した研究

⑬ **BMJ 2015; 350: h1109**²⁶

本研究は、プラセボに対する本剤の精神神経系リスクを評価することを目的に、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験をメタ解析した研究である。解析対象とされた試験は 39 試験であり、精神神経系事象 (うつ、自殺念慮、自殺企図、自殺、不眠症、睡眠障害、異常な夢、傾眠、疲労、不安) 及び死亡が報告された無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とされた。その結果、本剤群においては、5,360 例中 139 例に傾眠が認められ、プラセボ群においては、4,542 例中 91 例に傾眠が認められた。オッズ比 [95%信頼区間] は 1.23 [0.94, 1.62] で、統計学的有意差は認められなかった。

⑭ **Curr Med Res Opin 2010; 26: 2165-73**²⁷

本研究は、プラセボに対する本剤の有効性及び安全性を評価することを目的に、喫煙者を対象に日本を含むアジア 6 カ国・地域で実施された後期第Ⅱ相又は第Ⅲ相の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験をプール解析した研究である。本剤群は 447 例、プラセボ群は 446 例であり、本剤は、本邦で承認された用法及び用量³⁸に従い投与された。プール解析の結果、意識障害は両群において認められなかった。また、本剤群における浮動性眩暈の発現割合は 7.8%であり、プラセボ群よりも発現割合が高かった旨が報告された。浮動性眩暈の発現割合について、統計解析によるリスク差及びリスク比の検討は行われなかった。

³⁹ 国際疾病分類 (International Classification of Diseases) 第 10 版

5) 本剤の意識障害等のリスクを検討した研究

⑮ 承認取得者社内資料⁷

本資料は、2012 年 5 月 31 日までに国内外で終了した無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である 16 試験を統合解析した研究である。本研究では、目的、主要評価項目、考察及び結論について明記されていなかった。各試験では、各国の成人喫煙者を対象とし、治療期間は 7～52 週間、用法及び用量は本剤 0.3 mg を 1 日 1 回～1 回 1.0 mg を 1 日 2 回であった。

解析結果として、本剤群 (4,567 例) のプラセボ群 (2,935 例) に対する各事象⁴⁰の発現割合、リスク比及びリスク差並びに事故及び損傷⁴¹の発現割合が算出された。結果は表 3 のとおりであった。

表3 評価対象とした各事象⁴⁰のリスク差及びリスク比

各事象 ⁴⁰	本剤群 (評価例数＝ 4,567)	プラセボ群 (評価例数＝ 2,935)	プラセボ群に対する 統合リスク差 (%) ^{a)} [95%信頼区間]	プラセボ群に対する 統合リスク比 (%) ^{a)} [95%信頼区間]
	各事象の発現割合 (%) (発現例数)			
注意力障害	2.7 (122)	2.7 (79)	－0.29 [－1.04, 0.47]	0.894 [0.67, 1.29]
浮動性めまい	5.0 (228)	6.0 (175)	－0.70 [－1.80, 0.39]	0.882 [0.73, 1.07]
意識消失	0.07 (3)	(0)	0.06 [－0.01, 0.14]	— ^{b)}
傾眠	3.2 (147)	2.4 (71)	0.57 [－0.191, 1.33]	1.235 [0.92, 1.67]
意識変容状態	(0)	(0)	—	—
事故及び損傷 ⁴¹	4.3 (197)	4.0 (117)	—	—

a) 試験を層別因子としたMantel-Haenszel法 (固定効果モデル) により算出した。

b) 意識消失については、プラセボ群でイベントがみられなかったため、算出できなかった。

⑯ Prog in Med 2015; 35: 1371-9²⁸

本研究は、2013 年 10 月 31 日までに国内外で終了した第Ⅱ相から第Ⅳ相の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である 18 試験のメタ解析と個別症例⁴²の因果関係評価を実施した研究である。本研究は、本剤の意識障害関連有害事象³⁵のリスク及び意識障害関連有害事象発現期間中の事故又は怪我⁴³のリスクを明らかにすることを目的として実施された。各試験では、各国の成人喫煙者を対象とし、治療期間は 7～52 週間、用法及び用量は本剤 0.3 mg を 1 日 1 回～1 回 1.0 mg を 1 日 2 回であった。

本研究の結果は、表 4 のとおりであった。意識消失については、本剤群で 3 例認めら

⁴⁰ MedDRA Ver. 14.0 の PT で「傾眠」、「浮動性めまい」、「意識消失」、「注意力障害」、「意識変容状態」に該当する事象

⁴¹ MedDRA Ver. 14.0 の SMQ で「事故及び損傷」に該当し、かつ治療を要した事象

⁴² MedDRA Ver. 16.0 の PT で「意識消失」及び「失神」を認めた重篤症例

⁴³ 意識障害関連有害事象の発現日から消失日までの間に認められた、MedDRA Ver. 16.0 の SMQ で「事故及び損傷」に該当する事象

れたものの、プラセボ群で認められなかったため、リスク差のみ算出された。本研究では、本剤の意識障害関連有害事象³⁵のリスク差及びリスク比において統計学的有意差を認めたものの意識障害関連有害事象発現期間中の事故又は怪我⁴³のリスク差及びリスク比については、統計学的有意差が認められなかった。

表4 意識障害関連有害事象³⁵及び意識障害関連有害事象の発現期間中の事故又は怪我⁴³における
プラセボに対する本剤のリスク差及びリスク比

	発現割合 (%) (発現例数)		統合リスク差 ^{a)}		統合リスク比 ^{a)}	
	本剤群 (評価例数=5,072)	プラセボ群 (評価例数=3,449)	点推定値 (p 値)	95%信頼区間	点推定値 (p 値)	95%信頼区間
意識障害関連有害事象 ³⁵	4.0 (203)	2.7 (92)	0.966 (p=0.014)	0.198, 1.735	1.356 (p=0.017)	1.054, 1.744
傾眠	3.1 (157)	2.2 (75)	0.656 (p=0.061)	-0.029, 1.342	1.298 (p=0.069)	0.979, 1.723
嗜眠	0.6 (29)	0.3 (11)	0.163 (p=0.256)	-0.119, 0.445	1.491 (p=0.277)	0.722, 3.076
失神	0.2 (10)	0.1 (3)	0.111 (p=0.194)	-0.056, 0.278	2.178 (p=0.211)	0.624, 7.609
鎮静	0.1 (4)	0.1 (2)	-0.008 (p=0.881)	-0.118, 0.101	0.870 (p=0.883)	0.135, 5.615
意識消失	0.1 (3)	0 (0)	0.053 (p=0.117)	-0.013, 0.120	— ^{b)}	— ^{b)}
意識レベルの低下	0.0 (2)	0.0 (1)	0.027 (p=0.540)	-0.059, 0.113	2.033 (p=0.547)	0.192, 21.558
意識障害関連有害事象発現期間中の事故又は怪我 ⁴³	0.2 (9)	0.1 (4)	0.034 (p=0.688)	-0.132, 0.200	1.274 (p=0.694)	0.381, 4.252

a) 試験を層別因子としたMantel-Haenszel法（固定効果モデル）により算出した。

b) 意識消失については、プラセボ群でイベントがみられなかったため、算出できなかった。

(3) 非臨床研究及びその他の公表文献

in vitro 及び動物における試験研究^{29,30}では、本剤がてんかんを引き起す可能性がある旨²⁹や、本剤が意識消失を引き起す可能性は低い旨³⁰が述べられている。総説³¹及び公表論文³²では、本剤における自動車運転関連事象のリスクについては検討されておらず、本件に関連する内容として「II. 2. 海外における状況」で述べたFAAの措置や、FDAに交通事故及びニアミスの症例が報告されている旨が記載されていた。また、本剤の使用成績調査³³を実施した結果、3,248例が安全性解析対象症例とされ、自動車運転関連事象のうち、浮動性眩暈が13例（0.40%）認められた。

チャンピックス錠0.5mg チャンピックス錠1mg CHAMPIX® 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	

【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0.5 mg
成分・分量 [1錠中]	バレニクリン酒石酸塩0.85 mg（バレニクリンとして0.5 mg）
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1 mg
成分・分量 [1錠中]	バレニクリン酒石酸塩1.71 mg（バレニクリンとして1 mg）
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。¹⁾
- (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0.5 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回朝食後に経口投与、第8日目以降は1 mgを1日2回朝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1 mg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、0.5 mg 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、0.5 mg 1日1回で投与を開始し、その後必要に応じ、最大0.5 mg 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²⁾、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]	シメチジンが尿細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

- 1)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[※]）：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。
- 2)血管浮腫（頻度不明[※]）：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。
- 3)意識障害（頻度不明[※]）：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。
- 4)肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明[※]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-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 [※]
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、嗆声、鼻漏、気道うっ血、副鼻腔うっ血、いびき	
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、菌肉痛、吐血、血便、排泄、口内炎	イレウス

	5％以上	0.5％以上5％未満	0.5％未満	頻度不明 [※]
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状態		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³⁾。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〕^①。
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〕^{④,⑤}。

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。

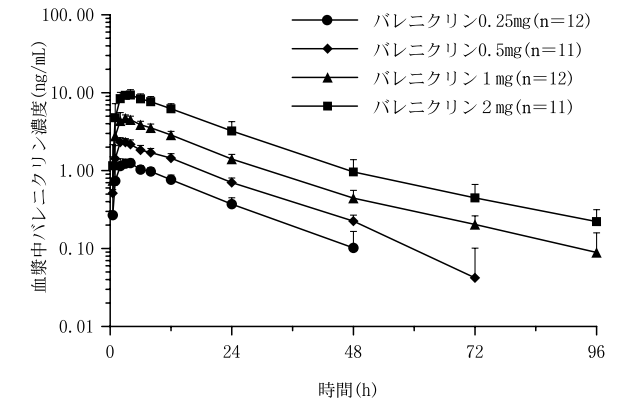
- (2)ラット自己摂取試験の結果から、バレニクリンは強化作用を有するが、その程度はニコチンより弱いことが示された^⑥。また、臨床試験成績から本剤が乱用される可能性は低いことが示された^⑦。
(3)バレニクリンを2年間投与したがん原性試験において、雄ラットでは、褐色脂肪腫が5 mg/kg/日で65例中1例及び15 mg/kg/日で65例中2例にみられた^⑧。本所見とヒトとの関連性は明らかではない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与^⑨

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_{max}）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_{max}）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_{1/2}）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。



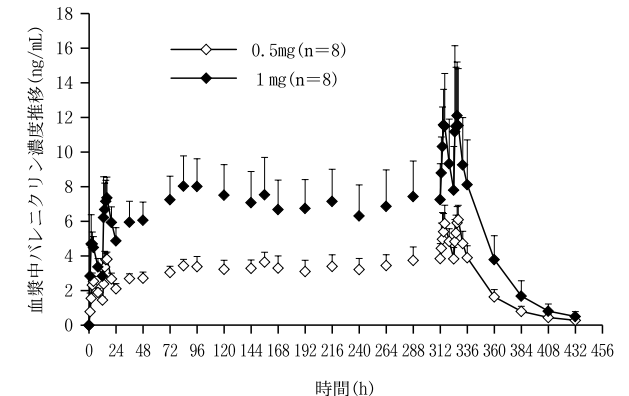
投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)
0.25	12	1.32±0.11	2.75±1.06	13.1±2.10	26.2±3.88
0.5	11	2.45±0.24	2.36±0.92	14.5±2.40	50.0±5.88
1	12	4.97±0.56	2.75±0.75	18.4±3.15	104±10.8
2	11	9.96±1.25	3.09±1.38	19.3±2.17	226±46.9

(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^⑩

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 ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	21.79±3.02	58.48±10.38	42.68±6.14	116.00±29.27
C _{max} *(ng/mL)	2.62±0.32	5.94±1.06	5.29±0.89	11.95±2.86
T _{max} *(h)	3.13±0.99	3.50±0.93	2.50±0.93	3.13±0.64
t _{1/2} (h)	NA	27.98±4.52	NA	24.21±3.46
Rac _r *	2.700±0.400		2.697±0.316	
CL _r (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_r：累積係数は投与14日及び1日目の投与のAUC₀₋₁₂から算出した

CL_r：腎クリアランス

2. 食事の影響（外国人データ）^⑪

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_{max}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^{⑫-⑰}

- (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-カルバモ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¹⁴C-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）^⑮

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_{CR}）推定値：50 mL/分<CL_{CR}≤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_{CR}推定値：30 mL/分≤CL_{CR}≤50mL/分）及び重度（CL_{CR}推定値：CL_{CR}<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_{CR}推定値：CL_{CR}>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 ^{注1)} (%)	比の 90%信頼区間
			試験群	対照群		
AUC ₀₋₂₄ ^{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)
透析患者 ^{注3)}			150.79		271.48	(203.91, 361.44)
C _{max} (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AUC₀₋₂₄

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）^⑭

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、バレニクリンの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）^⑬

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^{19), 20)}

パ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、パ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、パレニクリンは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）によってパ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¹³⁾

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日目にパレニクリン2 mgを単回併用投与した時のパレニクリンの薬物動態は、パ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1 mgまでである（「用法・用量」の項参照）。

2) その他の薬剤^{21)～23)}

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、パ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²⁴⁾

喫煙者22例に経皮吸収ニコチン製剤（21mg/日）とパレニクリン（1 mg 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日目からパ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パ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²⁵⁾

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、パレニクリン1 mg 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、パレニクリン1 mg 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 ^{注1)}			第9～52週の持続禁煙率 ^{注2)}		
	% (n/N)	オッズ比 ^{注3)} (95%信頼区間)	p値 ^{注3)}	% (n/N)	オッズ比 ^{注3)} (95%信頼区間)	p値 ^{注3)}
パレニクリン 1 mg 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
パレニクリン 0.5 mg 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
パレニクリン 0.25 mg 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

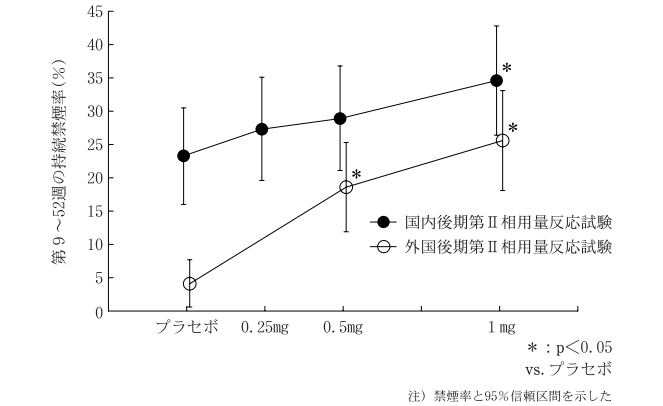
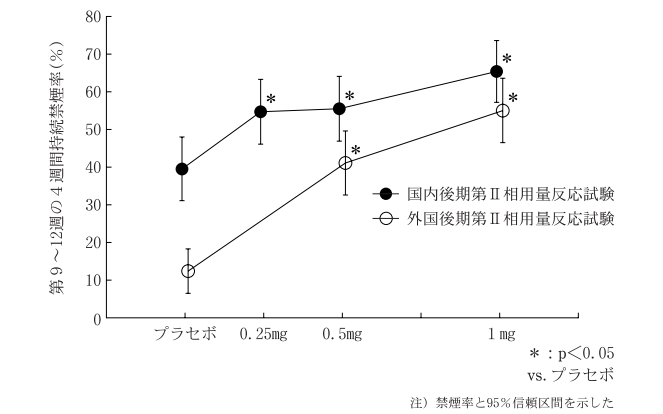
(2) 外国後期第Ⅱ相用量反応試験^{26), 27)}

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、パレニクリン1 mg 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 ^{注1)}			第9～52週の持続禁煙率 ^{注2)}		
	% (n/N)	オッズ比 ^{注3)} (95%信頼区間)	p値 ^{注3)}	% (n/N)	オッズ比 ^{注3)} (95%信頼区間)	p値 ^{注3)}
パレニクリン 1 mg 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
パレニクリン 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週持続禁煙率はパレニクリンの用量に依存して上昇した。



(3) 国内再投与試験²⁸⁾

パ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）^{29)～31)}

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、パレニクリン1 mg 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 ^{注1)}			第9～52週の持続禁煙率 ^{注2)}		
		% (n/N)	オッズ比 ^{注3)} (95%信頼区間)	p値 ^{注3)}	% (n/N)	オッズ比 ^{注3)} (95%信頼区間)	p値 ^{注3)}
試験1	パレニクリン 1 mg 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	パレニクリン 1 mg 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^{32), 33)}

パレニクリン1 mg 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パレニクリン1 mg 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、パレニクリン1 mg 1日2回投与

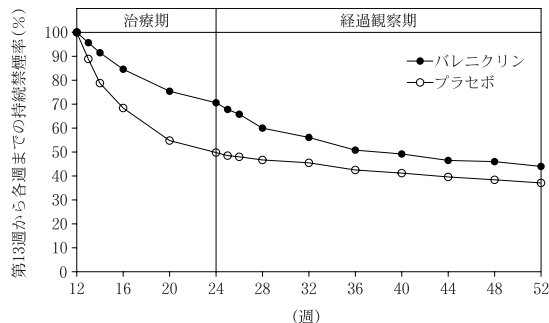
群で70.6%（425/602例）であり、プラセボ群の49.8%（301/604例）と比較して統計的に有意に高かった。

薬剤名	第13～24週持続禁煙率 ^{注1)}			第13～52週持続禁煙率 ^{注2)}		
	% (n/N)	オッズ比 ^{注3)} (95%信頼区間)	p値 ^{注3)}	% (n/N)	オッズ比 ^{注3)} (95%信頼区間)	p値 ^{注3)}
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^{34), 35)}

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($\alpha_3\beta_4$ 、 α_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^{34), 36)～38)}

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³⁹⁾

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】

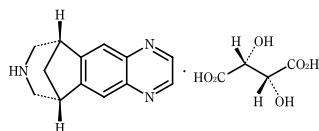
一般名：バレニクリン酒石酸塩 (Varenicline Tartrate)

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

分子式：C₁₃H₁₃N₃・C₄H₆O₆

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 スタート用バック：(0.5mg×11錠、1mg×14錠)×1バック

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

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1mg：14錠 (PTP)×2シート

チャンピックス錠1mg：14錠 (PTP)×6シート

チャンピックス錠1mg：14錠 (PTP)×50シート

【保険給付上の注意】

1. 本剤の薬剤料^{注)}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週間には含めないものとし、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回には含めない。

【主要文献】

- 1) Kawakami, N. et al. : Addict Behav 24(2) : 155, 1999 [L20070921041]
- 2) 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]
- 3) Rigotti, N. A. et al. : Circulation 121 : 221, 2010 [L20100119012]
- 4) 社内資料：心血管イベントに関する安全性メタ解析 [L20140410003]
- 5) Ware, J. H. et al. : Am J Ther 20(3) : 235, 2013 [L20130521013]
- 6) 社内資料：自己摂取強化作用 [L200711105004]
- 7) 社内資料：薬物乱用性に関する臨床薬理試験 [L200711105005]
- 8) 社内資料：ラットがん原性試験 [L200711105006]
- 9) 社内資料：健康成人における薬物動態 (単回投与) [L20070928004]
- 10) 社内資料：健康成人における薬物動態 (反復投与) [L20070928005]
- 11) 社内資料：健康成人における薬物動態 (食事の影響) [L20070928006]
- 12) 社内資料：健康喫煙者での代謝・排泄作用 [L20070928007]
- 13) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用 [L20070928008]
- 14) Burstein, A. H. et al. : J Clin Pharmacol 46(11) : 1234, 2006 [L20070918053]
- 15) 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態 [L20070928009]
- 16) 社内資料：代謝物の検討 [L20070928010]
- 17) 社内資料：排泄の検討 [L20070928011]
- 18) 社内資料：青少年における薬物動態 [L20070928012]
- 19) 社内資料：酵素阻害の検討 [L20070928013]
- 20) 社内資料：腎クリアランス機構の検討 [L20070928014]
- 21) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用 [L20070928015]
- 22) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用 [L20070928016]
- 23) Burstein, A. H. et al. : J Clin Pharmacol 47(11) : 1421, 2007 [L20071031082]
- 24) 社内資料：ニコチン置換療法との薬物相互作用 [L20070928018]
- 25) Nakamura, M. et al. : Clin Ther 29(6) : 1040, 2007 [L20070709003]
- 26) Oncken, C. et al. : Arch Intern Med 166(15) : 1571, 2006 [L20061031004]
- 27) 社内資料：外国後期第Ⅱ相用量反応試験 [L20071205004]
- 28) 社内資料：国内再投与試験 [L20071015066]
- 29) Gonzales, D. et al. : JAMA 296(1) : 47, 2006 [L20060710001]
- 30) Jorenby, D. E. et al. : JAMA 296(1) : 56, 2006 [L20060726004]
- 31) 社内資料：外国第Ⅲ相比較検証試験 (2試験) [L20071205005]
- 32) Tonstad, S. et al. : JAMA 296(1) : 64, 2006 [L20060726005]
- 33) 社内資料：外国第Ⅲ相禁煙維持療法試験 [L20071205006]
- 34) 社内資料：ニコチン受容体結合作用 [L20070928019]
- 35) 社内資料：種々の受容体結合作用 [L20070928020]
- 36) 社内資料：ニコチン受容体の部分作動薬作用 [L20070928021]
- 37) 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]
- 38) 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]
- 39) 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ください。

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



平成 24 年 9 月 18 日

厚生労働大臣 小宮山洋子様
医薬食品局安全対策課課長 俵木 登美子 様
医薬食品局安全対策課 安全使用推進室長 渡邊 伸一 様
医薬品医療機器総合機構 安全管理監 森 和彦 様

NPO 法人 日本禁煙学会 理事長 作田 学 様
東京都新宿区市谷薬王寺町 30-5-201

医療用医薬品添付文書 バレニクリン酒石酸塩
添付文書改訂の要望書

謹啓

初秋の候、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて平成 18 年度に「ニコチン依存症管理料」が新設され、禁煙治療の保険適用が可能となつてのち、日本における禁煙治療は少しずつ前進してまいりました。それにはニコチン置換療法や内服禁煙補助薬の普及が一助となっています。その中で、昨年 7 月にバレニクリン酒石酸塩の添付文書が改訂され、「重要な基本的注意」に下記文言が記載されました。

(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に注意すること。

その後、10 月には厚生労働省医薬食品局から「医薬品・医療機器等 安全性情報 No.284」にて再度注意喚起があり、製造販売元のファイザー社からも医療従事者は再度の注意喚起を受けました。これだけでなく、PMDA ホームページでは、「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」(患者向け・医療担当者向け)が作成され、図入りで「禁煙補助薬チャンピックス錠(バレニクリン酒石酸塩)服用中の自動車事故について」という注意が掲載されました。

医療従事者は、患者の健康を第一に考え、医薬品の使用にあたっては医学的必要性により選択し、患者が適正な使用をするように促す努力を継続することは当然のことです。そのよりどころとなるのが添付文書です。我々、医療従事者は日ごろ多くの医薬品をそれぞれの添付文書に従い使用していますが、他の多くの薬剤にも同様の添付文書上の記載があるにもかかわらず、バレニクリン酒石酸塩のみ、薬剤そのものが危険であるかのような図入りの注意文書が当局によって作成されるなど、禁煙治療によるベネフィットを失念させるような際立った規制を受けていると考えます。バレニクリン酒石酸塩の米国添付文書²⁾および欧州添付文書³⁾においては、日本添付文書と違い、医療従事者の診察、観察をもとに患者の状況に応じた対応が認められています。しかし、日本の添付文書では、一律な規

制がなされており、本来支障なく薬剤の恩恵を受けられるはずであった患者に対しても、処方箋として医師の観察が行われるにもかかわらず、自動車運転等が禁止されています。このような現在の添付文書は海外と比して過度な措置であると考えます。

喫煙は、Surgeon General⁴⁾、WHO⁵⁾ の報告書等多くの研究結果が示すように、人々の健康に大きな悪影響を及ぼし、また喫煙者本人だけでなく、受動喫煙による周囲の人々への影響も大きいことが明らかとなっています⁶⁾。我が国においてもたばこ関連疾患による死亡数は年々増加しており、年間死亡者数（参考：平成 22 年 119 万人）のうち、喫煙による年間の超過死亡数は 12～13 万人と推計されています。⁷⁾ このように、喫煙は国民の健康を害するものです。また、喫煙者が禁煙を実行することで、確実に生涯の期待医療費を削減できます⁸⁾。

今年、がん対策推進基本計画¹⁰⁾、第 2 次健康日本 21 がまとまり⁹⁾、日本は 2022 年度までに禁煙を希望するすべての人を喫煙の害から解放し、喫煙率 12%の達成に向けてあらゆる努力をしていく決意を国として示しました。タバコは多くの疾患のリスク因子であるとともにコントロール可能なリスク因子でもあります。しかし、ニコチンの依存性は強く、ニコチン依存症は疾患であり、患者の治療は容易ではありません。バレニクリン酒石酸塩はニコチンを含まない、日本で唯一の経口禁煙補助薬です。そのため循環器疾患患者にも用いることができ、またその有効性の高さから保険適用の禁煙補助薬では 50%以上の患者がこの 1 剤を使用しているのが現状です¹⁰⁾。この領域の薬剤として海外で用いられている Bupropion は日本に導入されず、禁煙補助薬としての適応が期待されていた Dianicline は開発が断念され、Rimonabant は欧州での発売停止、FDA も非承認でした。ワクチンが話題になることがあります、まだまだ開発初期段階であり、信頼して使うことができるようになるまでには途方もない年数がかかります。このようにバレニクリン酒石酸塩は現在、また将来にわたり日本における禁煙治療の大きな柱です。

我々医療従事者は、日本各地で毎日、禁煙を希望する患者の話を聞き、支援を行っています。山間部もあれば広大な田畑に家が点在する地域もあります。国土面積からすれば、公共交通機関の整備された地域はごくわずかであり、過度な規制は多くの地域で医療機会を奪っているのが現状です。実際に昨年 7 月の添付文書改訂により、ニコチン依存症管理料算定施設がバレニクリン処方を断念し、保険適用申請を取り下げるケースが少なくないようです。

現在の全面的な機械・自動車運転の規制は日本の国民の生活環境を考慮した場合、現実的ではありません。

我々は、適正でバランスのとれた医薬品安全性行政を望んでおり、今回、バレニクリン酒石酸塩の添付文書について別添のとおり改訂を要望いたします。この改訂により、下記 2 段階のプロセスを経ることで、ハイリスク患者を見出し、適正な使用を促すことが可能になると考えます。

1. 一般に意識障害を起こす可能性の高い「てんかん」患者に対する、パレニクリン酒石酸塩投与期間中の運転の禁止
2. 薬剤による影響を確認するまでの運転の制限
(これは決して、てんかん患者さんを差別する事にはなりません。彼らが痙攣を生じるハイリスク患者であることは当然のことなので、彼らの健康・身体を守るためであります。)

ご検討宜しくお願い申し上げます。

謹白

<参考>

- 1) PMDA ホームページ 「医療用医薬品の添付文書情報」 検索ページ

http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

以下の条件にて検索したとき、該当する添付文書数 442 件 (成分重複あり)。

- ・ 検索欄: 「重要な基本的注意」
- ・ 検索: 「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に注意すること」すべてを含む

- 2) パレニクリン酒石酸塩 米国添付文書

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021928s028lbl.pdf

5.5 Accidental Injury

There have been postmarketing reports of traffic accidents, near-miss incidents in traffic, or other accidental injuries in patients taking CHANTIX. In some cases, the patients reported somnolence, dizziness, loss of consciousness or difficulty concentrating that resulted in impairment, or concern about potential impairment, in driving or operating machinery. **Advise patients to use caution driving or operating machinery or engaging in other potentially hazardous activities until they know how CHANTIX may affect them.**

- 3) パレニクリン酒石酸塩 欧州添付文書 Summaries of Product Characteristics (SPCs)

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/19045/SPC/CHAMPIX++0.5+mg+film-coated+tablets%3b+CHAMPIX++1+mg+film-coated+tablets/#CONTRAINDICATIONS>

4.7 Effects on ability to drive and use machines

CHAMPIX may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. CHAMPIX may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive and use machines. **Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.**

4) 米国公衆衛生長官報告 たばこ関連報告書

<http://www.surgeongeneral.gov/initiatives/tobacco/index.html>

5) WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco

http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/index.html

6) 米国公衆衛生長官報告 Children and Secondhand Smoke Exposure-Excerpts from The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, 2007

<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/smokeexposure/index.html>

7) Ikeda N, et al : Plos Med.9(1):e1001160,2012 Adult Mortality Attributable to Preventable Risk Factors for Non-Communicable Diseases and Injuries in Japan: A Comparative Risk Assessment

<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001160>

8) 医療経済研究機構 調査研究報告書 (2010年7月6日)

<http://www.jhep.jp/publications/report/search.php?v=2009>

9) 健康日本 21

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkounippon21.html>

10) 診療報酬改定結果検証に係る特別調査 (平成 21 年度調査) 中医協 検一 2 - 5
ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0526-7f.pdf>

11) http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan_keikaku.html

チャンピックス錠 添付文書 改訂案

下記、「警告」欄と「重要な基本的注意」欄を改訂する。自動車運転に関しては現行のとおり「重要な基本的注意」に記載する。

<警告>

現在の記載	改訂案
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ため、 <u>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。本剤との因果関係は明らかではないが、うつ病を有する患者は、禁煙により一過性に症状が悪化することがあるので、自殺念慮及び自殺など十分に注意すること。ただし、禁煙後一般的に、うつ病の軽快、あるいはうつに対する使用薬剤を減量できることが期待できる。</u>

<重要な基本的注意>

現在の記載	改訂案
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に注意すること。〔「副作用」の項参照〕 (6. 現行なし)	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、 <u>薬剤の影響がわかるまで、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に注意すること。</u> 〔「副作用」の項参照〕 6. <u>てんかんを有する患者は、睡眠不足、あるいは過労・飲酒などで発作の閾値が低下し、てんかん発作を招来することがある。禁煙は治療の有無を問わずその離脱症状として不眠、睡眠障害を起こすことがあるので、てんかんを有する患者には禁煙治療の間は自動車運転等危険を伴う機械の操作をさせないように注意すること。</u>

<添付文書記載変更の提案の概略>

・現行の警告欄の記載では、精神疾患すべてをひとくくりにした警告となっているが、最近の学会などにおける報告では、統合失調症患者に対する禁煙治療は特別な困難はなく、精神疾患を有しない患者と同様の治療推移であるとの報告があり、現時点の知見では注意を有するのは特に「うつ病患者」であり、この点を医療従事者に伝えられるような警告欄を提案した。

・重要な基本的注意において、てんかん患者への注意喚起を設けた。事故などを起こすハイリスク患者としててんかん患者への注意を強化し、その他の患者においては、薬剤の影響が分かるまで自動車運転等の制限を行うことで事故ハイリスク患者を見出し、安全に薬剤を使用できるようなプロセスとした。

<警告欄 案について>

提案文（説明のため、下記のように提案文に番号を付与した。）：

①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。②うつ病を有する患者は、禁煙により一過性に症状が悪化することがあるので、自殺念慮及び自殺など十分に注意すること。③ただし、禁煙後一般的に、うつ病の軽快、あるいはうつに対する使用薬剤を減量できることが期待できる。

第①文について

・当局が現状認めている記載。禁煙そのものによって、患者本人が感じるさまざまな変化、症状があることを認識してもらうため、そのまま残した。また、精神疾患の悪化の一般的注意を記載した。

Frederick R. Snyder, Frances C. Davis, Jack E. Henningfield. : The tobacco withdrawal syndrome: performance decrements assessed on a computerized test battery. Drug and Alcohol Dependence 1989;23(3):259-266

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=drug%20alcohol%20depend%2023%20%20259%20%201989>

Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK. : Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. Addiction. 1994;89(11):1461-70.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7841857>

第②文について

- ・特に、うつについては、第①文とは別に言及した。

Garza D, Murphy M, Tseng LJ, Riordan HJ, Chatterjee A. : A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. Biol Psychiatry. 2011;69(11):1075-82.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295286>

第③文について

- ・この部分は、禁煙による一般的なうつ改善傾向についての記載。

村井俊彦：精神科病院で禁煙？精神科病院でこそ全敷地内禁煙を，日本精神科病院協会雑誌 2008;27(10):892-898.

(リンクなし)

Zevin S, Benowitz NL. : Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet. 1999 Jun;36(6):425-38.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10427467>

その他

- ・当初、てんかん患者に関する記載も警告に含んでいたが、添付文書全体のバランスを考え、まずは「重要な基本的注意」への追記を当局に提案する。

<重要な基本的注意案について>

提案文（説明のため、下記のように提案文に番号を付与した。）：

4. 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、薬剤の影響がわかるまで、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に注意すること。【「副作用」の項参照】
6. ⑤てんかんを有する患者は、睡眠不足、あるいは過労・飲酒などで発作の閾値が低下し、てんかん発作を招来することがある。⑥禁煙は治療の有無を問わずその離脱症状として不眠、睡眠障害を起こすことがあるので、てんかんを有する患者には禁煙治療の間は自動車運転等危険を伴う機械の操作をさせないように注意すること。

第④文について

- ・「薬剤の影響がわかるまで」とし、アレルギーやショックを起こさないことを確認することでハイリスク患者を見出すことを促した。また、どのくらいの眠気が起こるかは個々様々であるので、薬剤の影響が分かるまでとすることが相当である。

バレニクリン酒石酸塩 米国添付文書

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021928s028lbl.pdf

5.5 Accidental Injury

There have been postmarketing reports of traffic accidents, near-miss incidents in traffic, or other accidental injuries in patients taking CHANTIX. In some cases, the patients reported somnolence, dizziness, loss of consciousness or difficulty concentrating that resulted in impairment, or concern about potential impairment, in driving or operating machinery. Advise patients to use caution driving or operating machinery or engaging in other potentially hazardous activities until they know how CHANTIX may affect them.

バレニクリン酒石酸塩 欧州添付文書 Summaries of Product Characteristics (SPCs)

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/19045/SPC/CHAMPIX++0.5+mg+film-coated+tablets%3b+CHAMPIX++1+mg+film-coated+tablets/#CONTRAINDICATIONS>

4.7 Effects on ability to drive and use machines

CHAMPIX may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. CHAMPIX may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive and use machines. Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.

第⑤文について

- ・てんかん患者の発作に関する一般的に認知されている事項。

Troupin, AS : Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. In The treatment of epilepsy. Principles and practice. Wyllie E ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p588.
Chadwick DW: Seizures and epilepsy in adults. In A textbook of epilepsy, 4th ed, Laidlaw J, Richens A, Chadwick D eds, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, p176.

にみるように、てんかん患者が睡眠不足、過労、飲酒で痙攣を起こしやすくなる事は広く知られた事実である。しかも、禁煙治療中は睡眠不足が起こりやすいことが知られている。

Serafini A et al: Varenicline-induced grand mal seizure. Epileptic Disord. 2010; 12: 338
において、結論としててんかんの既往歴を有しているか、てんかんのリスクファクターを有している患者にはとくに注意して処方することとしている。

てんかん患者は日本には100万人いるとされており、そのうち20万人が疾病統計上、現在治療を受けているに過ぎない。てんかん患者はとくに自分の疾患を隠す傾向にあり、

たとえ発作を生じて入院しても、正しい情報を医療者が得られるとは限らない。とくに患者が医療サービスに従事している場合はそうである。それに対し、「てんかんを有する患者には禁煙治療の間は自動車運転等危険を伴う機械の操作をさせないように注意すること」としておけば、自ずとチャンピクスを選ばずに、危険が回避される可能性が高い。

野崎裕広、他：バレニクリンが初発の発作契機となったと考えられる強直間代性けいれん発作の一例。禁煙会誌、2012; 7(4): 109-111. の症例では、発作の2週間後にも脳波異常が持続しており、あきらかにてんかんと診断できる症例であった。本例は医療介護職であり、元々てんかんであれば資格が取れないこともあり、本当の事を治療者に伝えたかは、はなはだ疑わしい。このケースでも上記注意を聞かされていれば、バレニクリンを選択しなかった可能性がある。このようにてんかん患者にバレニクリンを使用しないことは、てんかん患者を差別するものではない。逆に、バレニクリンを使わないことで、てんかん患者の起こりうるはずであったてんかん発作を少なくし、それによっててんかん患者を守るところに意義がある。

しかも、けいれんの報告がある禁煙治療薬は、バレニクリンだけではない。たとえば、Beyens N-M, et al: Serious adverse reactions of Bupropion for smoking cessation. Analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004. Drug Safety. 2008; 31, 1017-1026 によれば、ブプロピオンの投与 698,000 例により、75 例のけいれんが起きたとしている。このうち 95% は全身けいれんであった。発生率は 0.01% である。分析の結果、投与量に比例した結果が得られている ($p=0.0004$)。このけいれん発作はとくにけいれんの既往、アルコール中毒、けいれんを生じる薬剤の投与とくに抗うつ薬の危険因子などが 50% に認められたという。

その結果、bupropione はアメリカの添付文書では、痙攣の既往歴がある人や痙攣を起こす閾値が低い患者の場合には、「非常な注意をもって」使用すると言っている。ZYBAN should be administered with extreme caution to patients with a history of seizure, cranial trauma, or other predisposition(s) toward seizure, or patients treated with other agents (e.g., antipsychotics, antidepressants, theophylline, systemic steroids, etc.) that lower seizure threshold. (p13)

そして、てんかんは禁忌に指定されている。

CONTRAINDICATIONS

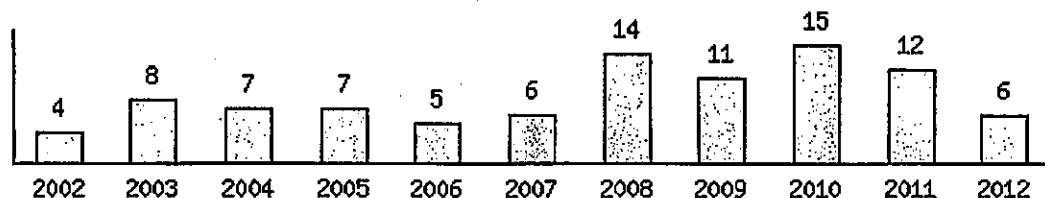
ZYBAN is contraindicated in patients with a seizure disorder. (p9)

Bupropione の痙攣誘発作用は、dose dependent と書いてあるように薬剤に起因するか、あるいは禁煙治療にともなう痙攣閾値の低下作用によるかは不明な点もあるが、ともかく痙攣を防ぐため、てんかんが禁忌となっていることは事実である。

さらに、禁煙治療の他の薬剤との関係では、次のようなデータがある。

<http://www.ehealthme.com/cs/smoking+cessation+therapy/grand+mal+convulsion>

Trend of "Grand mal convulsion in smoking cessation therapy" reports



これで見ると、けいれんはチャンピックスによるものだけではない。NRT や bupropion でも同様に起きている。

これはむしろ、禁煙治療にともなう不眠症、アルコール多飲などが関与し、てんかんの閾値が低下することによって、それまで症状が治まっていたてんかん患者に多発していると考えることが相当である。実際にNRT（ニコチネルTTS）の添付文書には、慎重投与として、（8）てんかん又はその既往のある患者（痙攣を引き起こすおそれがある）となっている。タバコに含まれているニコチンには、痙攣誘発作用はありえない。もしそうであれば、ヘビースモーカーは次々に痙攣を起こしているはずである。そうではなく、禁煙治療にともなう不眠等の痙攣閾値が低下することこそが痙攣誘発の本態なのである。

これらの事実から、チャンピックスのアメリカやEUなどの添付文書は、現行の形になっているのであり、あえて日本だけチャンピックスを服用している患者すべてに車の運転を禁じ、非常に厳しい添付文書とすることは不当であると考えられる。

第⑥文について

- ・（前半）禁煙の離脱症状として一般的に認識されている事項。
- ・（後半）禁煙治療中の自動車運転等危険を伴う機械の操作を制限することで、事故ハイリスクであるてんかん患者の安全を確保することが目的。この添付文書改訂とともに、「禁煙治療のための標準手順書」へ反映し、初回問診時にてんかんの既往、合併または同様の経験の有無を確認するように促す。NRTにおいてはてんかん患者（既往を含む）はすでに「慎重投与」になっている。（ニコチネルTTSの添付文書：慎重投与 8. てんかん又はその既往歴のある患者〔痙攣を引き起こすおそれがある。〕）

参考文献は第①文と同じ。その他下記

喫煙と健康問題に関する検討会報告書：喫煙と健康 保健同人社：267, 2002



平成 25 年 6 月 14 日

厚生労働大臣

田村 憲久 様

厚生労働省医薬食品局安全対策課課長

依木 登美子様

厚生労働省医薬食品局安全対策課 安全使用推進室長

広瀬 誠 様

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全管理監

森 和彦 様

禁煙推進学術ネットワーク

日本癌学会 日本口腔衛生学会 日本口腔外科学会 日本呼吸器学会
日本産科婦人科学会 日本歯周病学会 日本循環器学会 日本小児科学会
日本心臓病学会 日本肺癌学会 日本麻酔科学会 日本人間ドック学会
日本口腔インプラント学会 日本頭頸部癌学会 日本歯科人間ドック学会
日本動脈硬化学会 日本内科学会

医療用医薬品バレニクリン酒石酸塩 添付文書改訂の要望書

謹啓

向暑の候、貴職におかれましてはますますご清祥のこととお慶び申し上げます。また、平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

禁煙推進学術ネットワークは、医学系・歯学系の参加学会が個別に禁煙推進の活動を行いながら、学会間で喫煙・禁煙に関する情報交換・情報共有を行い、喫煙によって生ずる疾患と禁煙方法や禁煙治療薬などに関する研究や、一般の方への喫煙の害・禁煙に関する知識の普及啓発、受動喫煙防止のための社会的な禁煙推進活動などを協同して行っています。

平成 25 年 2 月 22 日に厚生労働省において禁煙推進学術ネットワークの活動の一部を紹介させていただきました際に、バレニクリン添付文書について医療現場で大変問題となっていることをお伝えいたしました。その後、ファイザー社に対して開示請求を行い、同社より受領したバレニクリン酒石酸塩の臨床試験時の安全性データ、および医療現場における禁煙治療の現状について参加学会内で検討いたしました。その結果を踏まえ、バレニクリン酒石酸塩（バレニクリン）の添付文書について改訂を要望させていただくことになりました。

私たちは様々な疾患の患者の治療にあたっておりますが、喫煙が疾患治療の大きな妨げになっているにもかかわらず喫煙を止められない患者に日々直面しています。たとえ禁煙の意志があっても自力での禁煙には多大な困難が伴い、成功率が低いという状況を踏まえ、平成 18 年度に「ニコチン依存症管理料」が新設され、禁煙治療の保険診療が行われるようになりました。禁煙補助薬もニコチン貼付薬に続いて禁煙成功率の高い内服禁煙補助薬が保険適用薬として認められたことで治療の選択肢が増え、その普及は禁煙に取り組むニコチン依存症患者にとっては大きな福音となっております。しかし、そのような中で平成 23 年 7 月にバレニクリンの添付文書が改訂され、「重要な基本

的注意」に下記文言、

(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に注意すること。

が、記載されました。

同年 10 月には厚生労働省医薬食品局から「医薬品・医療機器等 安全性情報 No. 284」に再度注意喚起があり、製造販売元のファイザー社からも医療従事者は再度注意喚起を受け、さらには PMDA ホームページで、「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」（患者向け・医療担当者向け）が作成され、「禁煙補助薬チャンピックス錠（バレニクリン酒石酸塩）服用中の自動車事故について」という図解入り注意が掲載されました。7 月に改訂された添付文書と同様の記載は他の多くの薬剤にもありますが、10 月の注意喚起の記載内容からはバレニクリンのみが、他の薬剤とは異なり、際立った規制を受けていると感じております。そのため、自動車運転等をする喫煙者に対してバレニクリンを使用することができない状況になっております。

前述のように禁煙推進学術ネットワークは、バレニクリンと意識障害との関連をコントロール群のあるデータに基づいて検討するため、ファイザー社に開示請求をおこない、16 のプラセボコントロールのあるランダム化二重盲検試験における意識障害と交通事故に関するメタ解析データおよび症例の詳細情報の提供を受けました [7, 502 例（バレニクリン 4, 567 例、プラセボ 2, 935 例）]。

提供された資料を確認した結果、対象試験中のバレニクリン投与群とプラセボ群において緊急の治療が必要となる事故または怪我の発生頻度に有意な差は認められませんでした。

	Varenicline (N=4567) n (%)	Placebo (N=2935) n (%)
事故または怪我に関する事象	197 (4.3)	117 (4.0)
上記による試験中止症例	3 (0.1)	4 (0.1)

*ファイザー社資料 Table 1A より引用：プラセボコントロールのあるランダム化二重盲検試験 16 試験データ。すべての因果を含む（薬剤と関連性がないと判断された症例も含む）試験中の有害事象

試験中におけるバレニクリン投与群とプラセボ群の意識障害関連事象（注意力障害、浮動性めまい、意識消失、傾眠）の発生頻度においても有意な差は認められませんでした。

Preferred Term (MedDRA v14.0) 基本語訳は MedDRA/J による	Varenicline N=4567 (%)	Placebo N=2935 (%)	Risk Difference	95% CI
Disturbance in attention 注意力障害	122 (2.67)	79 (2.69)	-0.29%	[-1.037%, 0.467%]
Dizziness 浮動性めまい	228 (4.99)	175 (5.96)	-0.70%	[-1.799%, 0.393%]
Loss of consciousness 意識消失	3 (0.07)	0 (0.00)	0.06%	[-0.014%, 0.138%]
Somnolence 傾眠	147 (3.22)	71 (2.42)	0.57%	[-0.191%, 1.329%]

*ファイザー社資料 Table 1B1 より引用：プラセボコントロールのあるランダム化二重盲検試験 16 試験データ。すべての因果を含む（薬剤と関連性がないと判断された症例も含む）試験中の有害事象

*Risk Difference と 95% CI については Mantel-Haenszel fixed model を用いて推計。

*意識消失（Loss of consciousness）については、例数が少ないことから統計手法上、数値の取り扱いには注意を要する。

さらに、対象試験中におけるバレニクリン投与群とプラセボ群において、意識障害関連事象と事故または怪我の発生が同時にみられた頻度において有意な差は認められませんでした。

	Varenicline n (%)	Placebo n (%)
副作用分析症例	4567	2935
意識障害関連事象と、事故または怪我の発生がみられた症例	33 (0.7)	22 (0.7)
意識障害関連事象と、重大な事故または怪我の発生がみられた症例	2 (0.04)	1 (0.03)

*ファイザー社資料 Table 1C, Table 1D より引用：プラセボコントロールのあるランダム化二重盲検試験 16 試験データ。すべての因果を含む（薬剤と関連性がないと判断された症例も含む）試験中の有害事象

意識障害と重大な事故または怪我の発生がみられたバレニクリン群 2 例（意識消失による自動車事故の症例、意識消失による腰部損傷の症例）、プラセボ群 1 例（傾眠によるオートバイ事故の症例）について提供された詳細情報を確認したところ、バレニクリン群 2 例のうち後者の 1 例については、報告医師によって意識消失の原因が激しい咳発作によるものであると評価され、バレニクリン服用との関連性が否定されていました。報告医師によって関連性が否定されていない前者の 1 例については、不眠・傾眠の既往がある睡眠障害の症例でした。意識消失はバレニクリン中止 2 日後に起こっており、バレニクリンの血中半減期が 24 時間であることから、事故当時の血中濃度はかなり低いと考えられ、バレニクリンの影響を否定できないものの、病歴としての睡眠障害（すなわち睡眠不足）の関与の可能性が考えられました。なお、プラセボ群の 1 例については、報告医師によるとニコチン離脱症状としての傾眠によってオートバイ事故が発生したと評価された症例でした。

今回ファイザー社から臨床試験時のデータを提供されたことで、意識障害関連事象の発生頻度をプラセボ群と比較して検討することができました。また、市販後の副作用報告に比べてより精度の高い詳細な患者の情報を知ることができました。上述したように、意識障害関連事象はバレニクリン群とプラセボ群間で有意差なく認められており、意識障害と重大な事故または怪我の発生がみられた症例の検討結果も合わせて考慮すると、両者の関連性を支持する科学的な証拠は見られません。また、わが国で市販後の副作用報告でみられる PMDA ホームページに記載されている自動車事故の症例報告についても、バレニクリンそのものの影響というよりも、禁煙による離脱症状や背景因子（基礎疾患、他の薬剤など）の影響による可能性も否定できません。禁煙治療にあたっては、バレニクリンの副作用ならびに禁煙に伴う離脱症状として傾眠などの症状が出現して自動車等の危険な機会の操作に支障を来す可能性があることの説明を徹底することは必要と考えますが、現状ではバレ

ニコリンと意識障害による自動車事故等の発生に明確な関連性が認められないことから、処方薬として医師の観察が行われるにもかかわらず、バレニクリン服薬中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作を一律に禁止しているように見える添付文書、特に注意喚起の記載は科学的根拠に基づかない過度な規制と考えます。

海外での添付文書の記載を見ると、バレニクリンの米国添付文書¹⁾および欧州添付文書²⁾では、日本の添付文書と異なり、医師の診察、観察をもとに患者の状況に応じた対応が認められています。患者の既往や現在の状態を観察し、個々の患者の生活の中で医薬品を適正に使用されるように促すのは医師をはじめとする医療従事者の役割ですが、過度な規制により、本来薬剤の恩恵を受けられるはずの患者がその恩恵にあずかることができない現状となっています。わが国全体でみると公共交通機関の整備された地域はごくわずかであり、服薬時の自動車運転等への注意を超えた厳重な規制は多くの患者の禁煙治療の機会を奪い、地域間格差ともなっている現状を認識いただきたく存じます。

わが国では、昨年に策定されたがん対策推進基本計画、第2次健康日本21において、平成34年までに禁煙を希望する全ての人が禁煙できた場合の喫煙率12%の目標達成をめざすことになりました。このための施策として、喫煙者への禁煙支援・治療は重要な取組みの1つと位置づけられています。また、平成25年度からの第二期特定健診・特定保健指導の制度において、健診を受けた喫煙者への保健指導が強化されることとなり³⁾、動機の高まった喫煙者に対する禁煙治療の役割が一層重要となっています。ニコチンの依存性は強く、禁煙は容易ではありませんが、バレニクリンはニコチンを含まない日本で唯一の経口禁煙補助薬であり、その有効性の高さから日本における禁煙治療の主軸であると考えます。

私どもは適正な医薬品安全性行政を望んでおり、以上述べた理由から、バレニクリンの添付文書について、下記のように海外の添付文書と同程度のものとなるよう改訂を要望いたします。

<現行>

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に注意すること。

<改訂案>

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、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に及ぼす投与薬剤の影響がわかるまで、これらの操作に従事させないように注意すること。

ご検討宜しくお願い申し上げます。

謹白

(連絡先) 禁煙推進学術ネットワーク委員長
兵庫県立尼崎病院・県立塚口病院 院長 藤原 久義
〒660-0828 兵庫県尼崎市東大物町 1 丁目 1-1
TEL: 06-6482-1521, FAX: 06-6482-7430
E-mail: info@tcr-net.jp

<参考>

1) バレニクリン酒石酸塩 米国添付文書

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021928s0281b1.pdf

5.5 Accidental Injury

There have been postmarketing reports of traffic accidents, near-miss incidents in traffic, or other accidental injuries in patients taking CHANTIX. In some cases, the patients reported somnolence, dizziness, loss of consciousness or difficulty concentrating that resulted in impairment, or concern about potential impairment, in driving or operating machinery. Advise patients to use caution driving or operating machinery or engaging in other potentially hazardous activities until they know how CHANTIX may affect them.

2) バレニクリン酒石酸塩 欧州添付文書 European Medicines Agency

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000699/human_med_000696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Summary of product characteristics

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000699/WC500025251.pdf

4.7 Effects on ability to drive and use machines

CHAMPIX may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. CHAMPIX may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive and use machines. Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.

3) 厚生労働省健康局: 標準的な健診・保健指導プログラム【改訂版】. 平成 25 年 4 月

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002zh4t-att/2r9852000002zh8s.pdf>