

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

$\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬（禁煙補助薬）

劇薬 処方箋医薬品

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

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | フィルムコート錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | チャンピックス錠0.5mg： 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）含有 チャンピックス錠1mg： 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）含有 |
| 一般名 | 和名：バレニクリン酒石酸塩（JAN） 洋名：Varenicline Tartrate（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2008年1月25日 薬価基準収載年月日：2008年4月18日 発売年月日：2008年5月8日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売：ファイザー株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo |

本IFは2019年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 2 |
| 1. 販売名 | 2 |
| 2. 一般名 | 2 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 |
| 5. 化学名（命名法） | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 |
| 7. CAS 登録番号 | 3 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 |
| 1. 剤形 | 6 |
| 2. 製剤の組成 | 6 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 |
| 7. 溶出性 | 7 |
| 8. 生物学的試験法 | 8 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 |
| 11. 力価 | 8 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 8 |
| 14. その他 | 8 |
| V. 治療に関する項目 | 9 |
| 1. 効能又は効果 | 9 |
| 2. 用法及び用量 | 10 |
| 3. 臨床成績 | 11 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 28 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 28 |
| 2. 薬理作用 | 28 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 32 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 32 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 39 |
| 3. 吸収 | 39 |
| 4. 分布 | 40 |
| 5. 代謝 | 41 |
| 6. 排泄 | 42 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 43 |
| 8. 透析等による除去率 | 43 |

| | |
|------------------------------------|-----------|
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 44 |
| 1. 警告内容とその理由 | 44 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 44 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 44 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 44 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 45 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 45 |
| 7. 相互作用 | 47 |
| 8. 副作用 | 48 |
| 9. 高齢者への投与 | 54 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 54 |
| 11. 小児等への投与 | 55 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 55 |
| 13. 過量投与 | 55 |
| 14. 適用上の注意 | 55 |
| 15. その他の注意 | 56 |
| 16. その他 | 57 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 58 |
| 1. 薬理試験 | 58 |
| 2. 毒性試験 | 60 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 63 |
| 1. 規制区分 | 63 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 63 |
| 3. 貯法・保存条件 | 63 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 63 |
| 5. 承認条件等 | 63 |
| 6. 包装 | 64 |
| 7. 容器の材質 | 64 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 64 |
| 9. 国際誕生年月日 | 64 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 64 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 64 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 64 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 65 |
| 14. 再審査期間 | 65 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 65 |
| 16. 各種コード | 65 |
| 17. 保険給付上の注意 | 65 |
| XI. 文献 | 67 |
| 1. 引用文献 | 67 |
| 2. その他の参考文献 | 68 |
| XII. 参考資料 | 69 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 69 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 71 |
| XIII. 備考 | 74 |
| その他の関連資料 | 74 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

チャンピックス®（一般名バレニクリン）はファイザー社により開発されたニコチン性アセチルコリン受容体に対する部分作動薬である。ニコチン依存症の形成に寄与している $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に対して高い結合親和性を有し、他のニコチン受容体や結合部位に対して結合親和性が低いという特徴を有する。本剤は、脳内に分布する $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に作用することにより、禁煙に伴う離脱症状やタバコに対する切望感を軽減すると同時に、本受容体への結合を阻害することによって、喫煙による満足感を得にくくする。以前から、ニコチン製剤を用いて行われてきたニコチン代替療法は、喫煙に代わってニコチンを補充することにより、禁煙に伴う離脱症状を緩和してニコチン依存症から離脱する方法であった。したがって、ニコチンを含まず、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に対して作動薬、拮抗薬両者の性質を持つチャンピックス®は画期的な禁煙補助薬になると考えられた。

海外では2006年5月に米国で禁煙補助薬として承認されて以降、欧州及びアジアを含めた世界90カ国以上で承認されている（2019年1月現在）。

国内におけるチャンピックス®の臨床試験は、第I相試験が2003年3月より開始された。日本人と欧米人との薬物動態の類似性及び本剤の禁煙補助薬としての有効性と安全性が示唆されたことから、国内及び海外の臨床試験成績を合わせて審査・評価され、2008年1月、「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助」を効能・効果として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 新しい作用機序に基づく、日本で初めてのニコチンを含まない経口禁煙補助薬である。
(「VI-2. 薬理作用」の項参照)
- (2) 優れた禁煙率を示す。
(「V-3. 臨床成績」の項参照)
- (3) 喫煙により得られる満足感を抑制する。
(「V-3. 臨床成績」の項参照)
- (4) 禁煙に伴う離脱症状及びタバコに対する切望感を軽減する。
(「V-3. 臨床成績」の項参照)
- (5) 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)
国内で実施された使用成績調査において、安全性評価対象例3,254例中711例(21.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、嘔気398例(12.2%)、便秘90例(2.8%)、不眠症55例(1.7%)、胃炎51例(1.6%)、嘔吐39例(1.2%)及び頭痛36例(1.1%)であった。(再審査終了時)
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

チャンピックス[®]錠 0.5mg

チャンピックス[®]錠 1mg

(2) 洋名

CHAMPPIX[®] Tablets 0.5mg

CHAMPPIX[®] Tablets 1mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

バレニクリン酒石酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

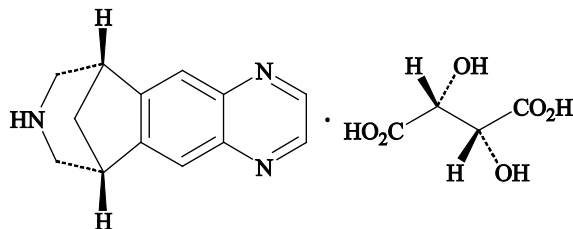
Varenicline Tartrate（JAN）

varenicline（INN）

(3) ステム

ニコチン性アセチルコリン受容体部分作動薬：-nicline

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₃H₁₃N₃・C₄H₆O₆

分子量：361.35

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : CP-526、555-18

7. CAS 登録番号

375815-87-5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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る。

(2) 溶解性

バレニクリン酒石酸塩は、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。

(3) 吸湿性

非吸湿性

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 224°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

酸塩基解離定数：pKa=9.2

(6) 分配係数

11.5（1-オクタノール／水系、pH12、0.05mol/L のリン酸塩緩衝液）

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{25} = +12.4^\circ$ （溶媒：水）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|------------|---|-----------------|------|
| 長期保存試験 | 30°C/65%RH | ポリエチレン袋 | 24 ヶ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | | 6 ヶ月 | |
| 苛酷試験 | 温度 | 褐色ガラス瓶（開栓） | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | 湿度 | | | |
| | 光 | 白色蛍光灯（120 万 lx・hr）及び近紫外蛍光ランプ（200W・hr/m ² ） | ポリスチレンシャーレ（蓋付き） | 変化なし |

測定項目：外観、類縁物質、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

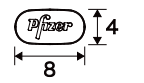


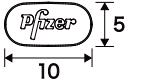


4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 販売名 | 外形・大きさ (mm) | | | 色 | 剤形 | 重量 (mg) |
|-------------------|---|---|---|-----|----------|---------|
| | 表面 | 裏面 | 側面 | | | |
| チャンピックス錠 0.5mg |  |  |  | 白色 | フィルムコート錠 | 104.5 |
| チャンピックス錠 1mg |  |  |  | 淡青色 | フィルムコート錠 | 209 |

(2) 製剤の物性

日局製剤均一性試験（含量均一性試験）、崩壊試験を行う時、これに適合する。

(3) 識別コード

チャンピックス錠 0.5mg：表面 Pfizer、裏面 CHX0.5

チャンピックス錠 1mg：表面 Pfizer、裏面 CHX1.0

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

チャンピックス錠 0.5mg：

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）含有

チャンピックス錠 1mg：

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）含有

(2) 添加物

チャンピックス錠 0.5mg：

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

チャンピックス錠 1mg：

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

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 含量 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 試験結果 | |
|--------|--------------|--------------|--|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| 長期保存試験 | 0.5mg | 30°C/65%RH | PTP 包装及び ポリエチレン瓶 | 24 ヶ月 | 製品品質に影響を与える変化は認められなかった。 | |
| | 1mg | | | 36 ヶ月 | | |
| 加速試験 | 0.5mg 1mg | 40°C/75%RH | PTP 包装及び ポリエチレン瓶 | 6 ヶ月 | 製品品質に影響を与える変化は認められなかった。 | |
| 苛酷試験 | 温度 | 0.5mg 1mg | 50°C/20%RH | PTP 包装及び ポリエチレン瓶 | 3 ヶ月 | 製品品質に影響を与える変化は認められなかった。 |
| | 湿度 | 0.5mg 1mg | 25°C/85%RH | PTP 包装及び ポリエチレン瓶 | 3 ヶ月 | 製品品質に影響を与える変化は認められなかった。 |
| | 光 | 0.5mg 1mg | 白色蛍光灯 (120 万 lx・hr) 及び近 紫外蛍光ランプ (200W・hr/m ²) | シャーレ | | 製品品質に影響を与える変化は認められなかった。 |

測定項目：外観、分解生成物、水分、崩壊試験、溶出試験、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験法（回転バスケット法）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の製造及び安定性において分解物が認められるが、製品品質に影響を与えない程度である。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助

〈解説〉

バレニクリンは、ニコチン依存症の形成に寄与している $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に対して高い結合親和性をもつ、ニコチン受容体の部分作動薬である。脳内の $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に結合してニコチンの作用を遮断するとともに、ニコチンの作用で放出されるよりも少量のドパミンを放出させ、禁煙による離脱症状、タバコに対する切望感、喫煙から得られる満足感を軽減する。本剤の効能・効果は、薬効を裏付ける非臨床試験及び国内及び外国で実施した後期第Ⅱ相用量反応試験及び外国第Ⅲ相比較検証試験の結果に基づき設定された。

[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。

〈解説〉

- (1) 本剤の投与にあたっては、事前にニコチン依存症に係るスクリーニングテスト (TDS) を実施し、ニコチン依存症 (TDS スコアが5点以上) と診断された患者を対象に投与を開始すること。なお、以下に示すすべての要件を満たし、医師がニコチン依存症の管理が必要であると認めた喫煙者は、保険適用の治療²⁾を受けることが可能となった。

ニコチン依存症管理料対象患者

1. ニコチン依存症に係るスクリーニングテスト (TDS) でニコチン依存症と診断された者であること。
 2. 35歳以上の者については、プリンクマン指数 (=1日の喫煙本数×喫煙年数) が200以上であること。
 3. 直ちに禁煙することを希望し、「禁煙治療のための標準手順書」(日本循環器学会、日本肺癌学会及び日本癌学会により作成) に則った禁煙治療プログラム³⁾ (12週間にわたり計5回の禁煙治療を行うプログラム) について説明を受け、当該治療を受けることを文書により同意している者であること。
- (2) 禁煙治療においては、患者の禁煙意志が禁煙の成否に関係することから、本剤の使用にあたっては、患者に禁煙意志の確認が必要である。

2. 用法及び用量

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。

〈解説〉

4週間持続禁煙が長期間の禁煙の指標になることから、4週間持続禁煙率が最大となる用法・用量を国内及び外国で実施した後期第Ⅱ相用量反応試験及び外国第Ⅲ相比較検証試験の結果に基づき設定した。なお、漸増投与により本剤の主な副作用である嘔気の発現頻度の低下が認められており（「V-2. 用法・用量に関連する使用上の注意〈解説〉(5)」の項参照）、食事及び投与時間による薬物動態の差は認められていない。

〔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：30mL/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〕

〈解説〉

- (1) 本剤の有効性及び安全性は単剤投与により確認され、他の禁煙補助薬と併用した際の有効性は検討されていない。また、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ことから、原則として本剤は他の禁煙補助薬とは併用しないこと。
- (2) 国内及び外国で実施した主な臨床試験において、本剤の投与開始1週間後に禁煙を開始する日を設定し、第9～12週における持続禁煙率を検討した結果、本剤は禁煙補助薬として有用であることが確認されている（「V-1. 効能又は効果」の項参照）。
- (3) 外国臨床試験において、バレニクリンを12週間投与し、第12週までに禁煙できた喫煙者を対象に、バレニクリン又はプラセボをさらに12週間投与した時の持続禁煙率を比較検討したところ、プラセボ投与群に比べ、バレニクリン投与群において持続禁煙率が高いことが示されている。

- (4) 「禁煙治療のための標準手順書」を参考に設定した。禁煙成功者の多くは過去に禁煙を数回試みており、禁煙に成功しなかった場合においても、禁煙できなかった要因を特定したうえで再度禁煙を開始することにより禁煙成功の可能性が高まると考えられる。
- (5) 国内及び外国で実施した臨床試験において、バレニクリン投与により認められた主な副作用は嘔気であった。海外臨床試験において因果関係を問わない嘔気の発現頻度は投与量に依存して増加したが、漸増投与により発現頻度及び投与中止例数が低下し（下表参照）、投与日数の経過により発現頻度が低下することが示されている。嘔気等の発現により本剤の忍容性に問題が認められた場合には、0.5mg 1日2回に減量し、患者の状態を十分に観察したうえで、本剤の投与量の調整を行うこと。

漸増及び非漸増投与時の有効性及び安全性（外国人データ）*

| | 例数 | 第9～12週の 4週間持続禁煙率 | | 嘔気 | |
|------------------------|-----|---------------------|---------|-------------|-------------------------|
| | | % | p値 | 発現例数 (%) | 嘔気による 投与中止 例数 (%) |
| バレニクリン 0.5mg 1日2回非漸増投与 | 124 | 49.2 | <0.0001 | 28 (22.6) | 2 (1.6) |
| バレニクリン 0.5mg 1日2回漸増投与 | 129 | 41.1 | <0.0001 | 21 (16.3) | 0 |
| バレニクリン 1mg 1日2回非漸増投与 | 124 | 46.0 | <0.0001 | 52 (41.9) | 6 (4.8) |
| バレニクリン 1mg 1日2回漸増投与 | 129 | 55.0 | <0.0001 | 45 (34.9) | 5 (3.9) |
| プラセボ | 121 | 12.4 | — | 18 (14.9) | 3 (2.5) |

*社内資料

- (6) 外国での腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験において、重度腎機能障害患者で全身曝露量が増加したため設定した（「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）。重度腎機能障害患者に投与する場合は、0.5mg 1日1回から開始し、必要に応じ最大0.5mg 1日2回を投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床効果

1) 国内後期第Ⅱ相用量反応試験^{4)、5)}

禁煙を希望する男女の喫煙者を対象に、バレニクリン 0.25mg、0.5mg、1mg 及びプラセボを1日2回、12週間投与し、二重盲検比較試験を行った。

国内後期第Ⅱ相用量反応試験における投与方法

| | 第1週 | | 第2週～第12週 |
|----------------|-------------|------------|-------------|
| | 第1～3日 | 第4～7日 | |
| 1mg 1日2回投与群 | 0.5mg 1日1回 | 0.5mg 1日2回 | 1mg 1日2回 |
| 0.5mg 1日2回投与群 | 0.5mg 1日1回 | | 0.5mg 1日2回 |
| 0.25mg 1日2回投与群 | 0.25mg 1日1回 | | 0.25mg 1日2回 |

- ・主要評価項目である第9～12週の4週間持続禁煙率において、バレニクリン0.25mg群、0.5mg群及び1mg群のいずれもプラセボ群と比べて有意に高く、用量反応性が認められた。
- ・副次評価項目である第9～52週の持続禁煙率は、バレニクリンの用量に依存して上昇し、バレニクリン1mg群はプラセボ群よりも有意に高かった。

第9～12週の4週間持続禁煙率及び第9～52週の持続禁煙率

| 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)} |
| 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) | — | — |

n：禁煙成功例数 N：評価対象例数

注1：主要評価項目

注2：副次評価項目

注3：対プラセボ

禁煙に関する評価項目について

*1：4週間持続禁煙率：規定した4週間に喫煙（ひとふかしでも）及び他のニコチン含有製品の使用がなく、かつ呼気一酸化炭素（CO）濃度が10ppm以下であった被験者の割合。4週間持続禁煙率は、Society for Research on Nicotine and Tobacco（SRNT）が推奨し、欧米において標準的に禁煙治療の評価に用いられている。

*2：持続禁煙率：規定した期間に、喫煙（ひとふかしでも）及び他のニコチン含有製品の使用がなく、かつ呼気CO濃度が10ppm以下であった被験者の割合とした。

- MNWS 及び QSU-Brief の 2 つの質問票を用い、離脱症状の軽減、タバコに対する切望感の軽減を評価した。その結果、MNWS のサブスケールの「望ましくない影響」及び「落ち着かない」のスコアはバレニクリン投与群のいずれの用量群においても、プラセボ群と比較し有意に低下し、ニコチンの離脱症状を軽減する効果が示された。また、MNWS のサブスケールの「とてもタバコが吸いたい」と QSU-Brief の全てのサブスケールのスコアはバレニクリン投与群のいずれの用量群においても、プラセボ群と比較し有意に低下し、タバコに対する切望感を軽減する効果が示された。
- SEI の質問票を用い、喫煙から得られる満足感の抑制を評価した。その結果、SEI の全てのサブスケールのスコアはバレニクリン投与群のいずれの用量群においても低下し、ニコチン依存を増強させる要因である喫煙から得られる満足感を得にくくする効果があることが示された。

MNWS：ミネソタ式ニコチン禁断症状調査票

5 つのサブスケール（「とてもタバコが吸いたい」、「望ましくない影響」、「落ち着かない」、「食欲が増す」「不眠」）から構成され、離脱症状を評価する。

SEI：喫煙の影響に関する質問票

5 つサブスケール（「喫煙から得られる満足感」、「精神的な充足感」、「胸の爽快感」、「ニコチン渴望の減少」、「喫煙による不快感」）から構成され、喫煙から得られる満足感を評価する。

QSU-Brief：喫煙衝動に関する調査票

3 つのサブスケール（「要因 1」、「要因 2」、「全項目の平均」）から構成され、タバコに対する切望感を評価する。

4) Nakamura, M. et al. : Clin Ther 29 (6) : 1040, 2007 [L20070709003]

5) 社内資料：国内後期第Ⅱ相用量反応試験 [L20071009083]

2) 外国後期第Ⅱ相用量反応試験（外国人データ）^{6), 7)}

禁煙を希望する男女の喫煙者を対象にバレニクリン 0.5mg、1mg 及びプラセボを 1 日 2 回 12 週間投与し、二重盲検比較試験を行った。

外国後期第Ⅱ相用量反応試験における投与方法

| | 第 1 週 | | 第2週～第12週 |
|------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 第 1～3 日 | 第 4～7 日 | |
| 1mg 1 日 2 回投与群 | 0.5mg 1 日 1 回 | 0.5mg 1 日 2 回 | 1mg 1 日 2 回 |
| 0.5mg 1 日 2 回投与群 | 0.5mg 1 日 1 回 | | 0.5mg 1 日 2 回 |

- 主要評価項目である第 9～12 週の 4 週持続禁煙率において、バレニクリン 0.5mg 投与群及び 1mg 投与群のいずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。
- 副次評価項目である第 9～52 週の持続禁煙率において、バレニクリン 1mg 投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった。

第9～12週の4週間持続禁煙率及び第9～52週の持続禁煙率（外国人データ）

| 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)} |
| 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) | — | — |

n：禁煙成功例数 N：評価対象例数

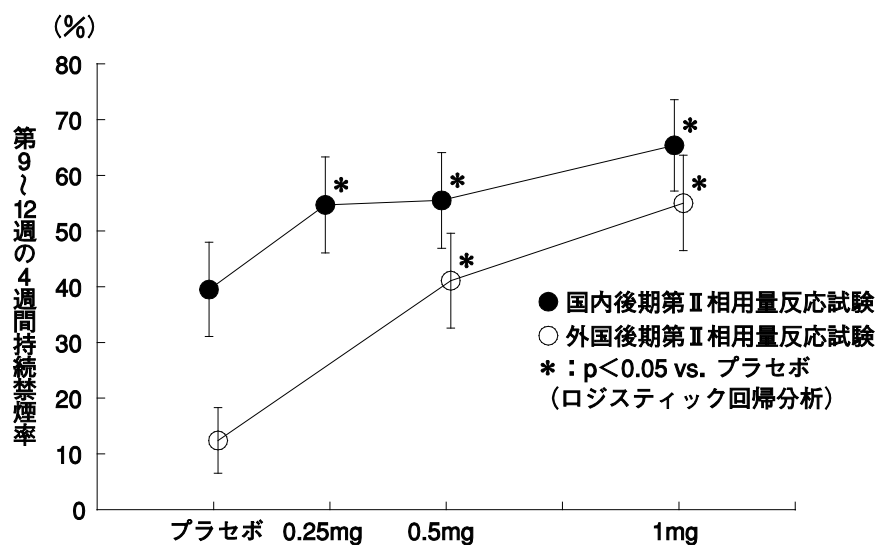
注1：主要評価項目

注2：副次評価項目

注3：対プラセボ

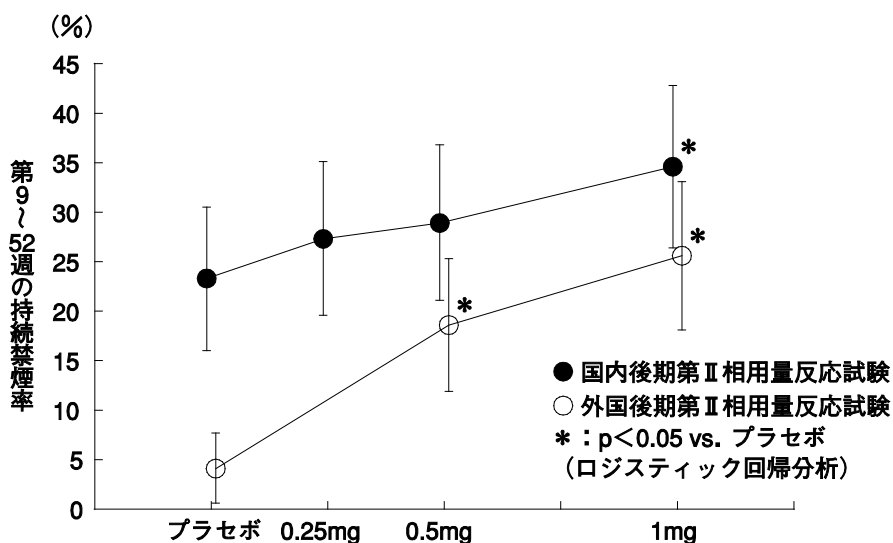
- ・国内外の後期第Ⅱ相用量反応試験において、第9～12週の4週間持続禁煙率及び第9～52週持続禁煙率はバレニクリンの用量に依存して上昇した。

国内外の後期第Ⅱ相試験における第9～12週の4週間持続禁煙率（日本人と外国人の比較）



注) 持続禁煙率と95%信頼区間を示した

国内外の後期第Ⅱ相試験における第9～52週の持続禁煙率（日本人と外国人の比較）



注) 持続禁煙率と95%信頼区間を示した

- 6) Oncken, C. et al. : Arch Intern Med 166 (15) : 1571, 2006 [L20061031004]
 7) 社内資料 : 外国後期第Ⅱ相用量反応試験 [L20071205004]

3) 国内第Ⅱ相臨床試験 : 国内再投与試験⁸⁾

国内後期第Ⅱ相用量反応試験（以下、先行試験）の第9～12週に持続禁煙できなかった喫煙者のうち42例を対象として、バレニクリン0.25mg、0.5mg、1mg 1日2回を12週間再投与した際の安全性を評価した。その結果、バレニクリン各群でみられた因果関係を否定できない主な有害事象は軽度の嘔気（0.25mg群1例、1mg群3例）であり、因果関係を問わない有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の発現頻度及び重症度、並びに嘔気発現時期、持続時間、重症度は先行試験と同様であった。第9～12週の4週間持続禁煙率はバレニクリン0.25mg群で14.3%（2/14例）、0.5mg群で18.2%（2/11例）、1mg群で15.4%（2/13例）及びプラセボ群では0%（0/4例）であり、限られた被験者数ではあるが、先行試験では持続禁煙できなかった被験者のうちバレニクリンを再投与することにより持続禁煙に成功した被験者が認められた。

- 8) 社内資料 : 国内再投与試験 [L20071015066]

4) 外国第Ⅲ相比較試験（2試験）（外国人データ）^{9)、10)、11)}

禁煙を希望する喫煙者を対象に、バレニクリン 1mg 及びプラセボ 1日2回 12週間投与した2つの二重盲検比較試験を行った。

外国第Ⅲ相比較試験における投与方法（試験1、2）

| | 第1週 | | 第2週～第12週 |
|-------------|------------|------------|----------|
| | 第1～3日 | 第4～7日 | |
| 1mg 1日2回投与群 | 0.5mg 1日1回 | 0.5mg 1日2回 | 1mg 1日2回 |

- ・ 主要評価項目である第9～12週の4週間持続禁煙率は、バレニクリン投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった。
- ・ 副次評価項目である第9～52週の持続禁煙率においても、バレニクリン投与群はプラセボ群と比較して、有意に高かった。

第9～12週の4週間持続禁煙率及び第9～52週の持続禁煙率（外国人データ）

| 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 | 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) | — | — |

n：禁煙成功例数 N：評価対象例数

注1：主要評価項目

注2：副次評価項目

注3：対プラセボ

9) Gonzales, D. et al. : JAMA 296 (1) : 47, 2006 [L20060710001]

10) Jorenby, D. E. et al. : JAMA 296 (1) : 56, 2006 [L20060726004]

11) 社内資料：外国第Ⅲ相比較検証試験（2試験） [L20071205005]

5) 外国第Ⅲ相試験：禁煙維持療法試験（外国人データ）^{12)、13)}

- ・禁煙を希望する喫煙者に非盲検下でバレニクリン 1mg 1日2回 12週間投与し、12週目に7日間禁煙に成功した被験者を対象にバレニクリン 1mg 1日2回（602例）又はプラセボ（603例）を二重盲検下で12週間追加投与し、禁煙維持に対する有効性を検討した。
- ・主要評価項目である第13～24週の持続禁煙率（延長投与終了時）は70.6%（425/602例）であり、プラセボ群の49.8%（301/604例）と比較してバレニクリン群で有意に高かった。
- ・副次評価項目である第13～52週の持続禁煙率（28週間の経過観察期終了時）は、バレニクリン群は44.0%（265/602例）で、プラセボ群の37.1%（224/604例）に対して有意に高かった。

第13～24週の持続禁煙率及び第13～52週の持続禁煙率（外国人データ）

| 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) | — | — |

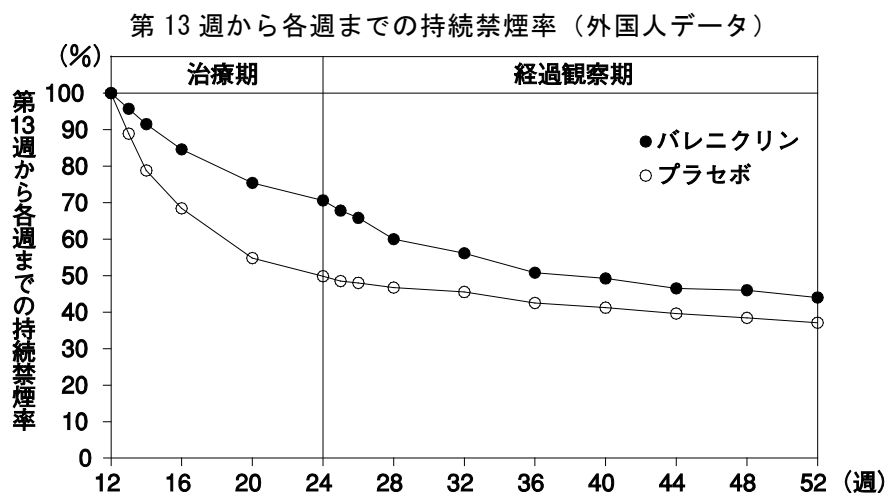
n：禁煙成功例数 N：評価対象例数

注1：主要評価項目

注2：副次評価項目

注3：対プラセボ

* 社内資料



12) Tonstad, S. et al. : JAMA 296 (1) : 64, 2006 [L20060726005]

13) 社内資料：外国第Ⅲ相禁煙維持療法試験 [L20071205006]

6) 外国臨床試験

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。

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験¹⁴⁾

日本人健康成人男性被験者（喫煙者）14例に、バレニクリンを0.25～2mg 単回経口投与し、バレニクリンの安全性について検討した。その結果、因果関係を否定できない有害事象は0.25mg 投与群の2件（頭痛・網膜障害）、1mg 投与群の1件（下痢）、2mg 投与群の5件（腹痛・消化不良・嘔気及び腹痛・消化不良）であった。

有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。また、バイタルサイン、心電図にも異常な変化は認められなかった。

以上のことから、バレニクリンの0.25～2mg 単回経口投与時の忍容性に問題はないことが示された。

14) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回投与）[L20070928004]

2) 反復投与試験¹⁵⁾

日本人健康成人男性被験者（喫煙者）に、バレニクリン錠0.5mg、1mg（それぞれ8例）又はプラセボ（4例）を1日2回14日間反復経口投与した時の忍容性及び薬物動態について検討した。その結果、因果関係を否定できない有害事象は0.5mg 投与群では1例（AST増加、ALT増加）、1mg 投与群では2例（下痢・嘔気及び軟便1例、ヘモグロビン減少1例）、プラセボ群では3例（下痢及び軟便1例、ヘモグロビン減少1例、網膜出血1例）が報告された。発現した有害事象の重症度はすべて軽度であり、すべて消失した。

有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。また、バイタルサイン、心電図にも異常な変化は認められなかった。

以上のことから、日本人健康成人男性喫煙者において、バレニクリンの1mg 1日2回14日間反復経口投与時の忍容性に問題がないことが示された。

15) 社内資料：健康成人における薬物動態（反復投与）[L20070928005]

(4) 探索的試験

国内前期第Ⅱ相試験 (A3051043) ¹⁶⁾

禁煙を希望する日本人喫煙者を対象にバレニクリン0.5mgを1日2回投与した際の有効性及び忍容性を評価した。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 非盲検、非同時対照、多施設共同 |
| 対象 | 禁煙を希望する21～56歳の日本人喫煙者30例 |
| 主な登録基準 | 過去1年間に1日平均10本以上のたばこを喫煙し、かつ過去1年間の休煙期間が3ヵ月未満の者。 等 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> AST (GOT) 又は ALT (GPT) が、基準範囲上限値の1.5倍を超える者。あるいは、ビリルビン値が基準範囲上限値の1.1倍を超える者。 現在又は過去12ヵ月間にうつ病の治療を受けた者。又は、過去にパニック障害、統合失調症又は双極性障害の治療を受けたことのある者。 等 |
| 試験方法 | バレニクリン0.5mgを第1週目は1日1回朝に、第2～7週目は1日2回朝及び夕に投与した(漸増投与方法)。 |
| 主要評価項目 | 第4～7週目までの4週間持続禁煙率 |
| 副次評価項目 | <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 第2～7週までの1週間ごと(各来院日までの7日間)の週別禁煙率 各週における1日平均喫煙本数のベースライン(初回来院時)からの変化 等 |
| | <p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査</p> 等 |
| 結果 | <p>主要評価項目</p> <p>第4～7週目までの4週間持続禁煙率は、70.0% (21/30例)であった(95%信頼区間53.6～86.4%)。</p> <p>副次評価項目</p> <p>有効性</p> <p>第2～7週までの1週間ごとの週別禁煙率は、第2週は56.7% (17/30例)、第3週以降はいずれも80.0%以上であった。また、各週における1日平均喫煙本数について、第1週では30例すべての被験者が1日平均15本喫煙していたが、第7週では1回以上喫煙をしていたのは3/30例であり、その3例の1日平均喫煙本数は2.9本であった。</p> <p>安全性</p> <p>因果関係を否定できない有害事象は56.7% (17/30例)に認められた。そのうち、主な有害事象は便秘5例、嘔気4例、倦怠感3例であった。また、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。</p> |

16) 社内資料：国内前期第Ⅱ相試験 [L20071219054]

*本邦で承認された用法・用量は、第1～3日目は0.5mg 1日1回食後、第4～7日目は0.5mg 1日2回朝夕食後、第8日目以降は1mg 1日2回朝夕食後に経口投与(投与期間は12週間)である(「V-2. 用法及び用量」の項参照)。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

①国内後期第Ⅱ相用量反応試験 (A3051046) ^{4), 5)}

禁煙を希望する喫煙者を対象としたバレニクリン 0.25mg、0.5mg、1mg 及びプラセボを 1 日 2 回 12 週間投与した際の有効性及び安全性を評価した。

| 試験デザイン | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|---------------|----------------|--|-------|--|----------|---------|---------|-------|---------------|---------------|-------------|---------|---------------|--|---------------|----------|----------------|--|----------------|
| 対象 | 禁煙を希望する 20～75 歳の日本人喫煙者 ・ニコチン依存症の喫煙者 515 例 (バレニクリン 0.25mg 群 128 例、0.5mg 群 128 例、1mg 群 130 例、プラセボ群 129 例) ・すべての喫煙者 618 例 (バレニクリン 0.25mg 群 153 例、0.5mg 群 155 例、1mg 群 156 例、プラセボ群 154 例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 過去 1 年間に 1 日平均 10 本以上喫煙し、かつ過去 1 年間の休煙歴 (喫煙していない日を合計した期間) が 90 日未満の者。等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | コントロール不良の高血圧、あるいはスクリーニング又はベースライン来院時に収縮期血圧が 160mmHg 以上、あるいは拡張期血圧が 100mmHg 以上の者。等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | <p>バレニクリン 0.25mg、0.5mg、1mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間投与した。その後 40 週間の経過観察期に移行した。治療期第 1 週は投与量を漸増した。</p> <p style="text-align: center;">投与量の漸増方法</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">第 1 週</th> <th rowspan="2">第 2～12 週</th> </tr> <tr> <th>第 1～3 日</th> <th>第 4～7 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1mg 群</td> <td>0.5mg 1 日 1 回</td> <td>0.5mg 1 日 2 回</td> <td>1mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>0.5mg 群</td> <td colspan="2">0.5mg 1 日 1 回</td> <td>0.5mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>0.25mg 群</td> <td colspan="2">0.25mg 1 日 1 回</td> <td>0.25mg 1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table> | | | | 第 1 週 | | 第 2～12 週 | 第 1～3 日 | 第 4～7 日 | 1mg 群 | 0.5mg 1 日 1 回 | 0.5mg 1 日 2 回 | 1mg 1 日 2 回 | 0.5mg 群 | 0.5mg 1 日 1 回 | | 0.5mg 1 日 2 回 | 0.25mg 群 | 0.25mg 1 日 1 回 | | 0.25mg 1 日 2 回 |
| | 第 1 週 | | 第 2～12 週 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 第 1～3 日 | 第 4～7 日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1mg 群 | 0.5mg 1 日 1 回 | 0.5mg 1 日 2 回 | 1mg 1 日 2 回 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.5mg 群 | 0.5mg 1 日 1 回 | | 0.5mg 1 日 2 回 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.25mg 群 | 0.25mg 1 日 1 回 | | 0.25mg 1 日 2 回 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 第 9～12 週の 4 週間持続禁煙率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | <p><u>有効性</u> 第 9～52 週の持続禁煙率 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目 第 9～12 週の 4 週間持続禁煙率は、ニコチン依存症の喫煙者集団において、バレニクリン 0.25mg 群、0.5mg 群及び 1mg 群のいずれもプラセボ群と比べて有意に高く ($p < 0.05$)、用量反応性が認められた。また、すべての喫煙者集団においても、ニコチン依存症の喫煙集団と同様の傾向が認められた。</p> <p>副次評価項目 <u>有効性</u> 第 9～52 週の持続禁煙率は、バレニクリンの用量に依存して上昇し、バレニクリン 1mg 群はプラセボ群よりも有意に高かった ($p = 0.0355$)。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|------------|--|
| 結果 (続き) | <p><u>安全性</u></p> <p>すべての喫煙者集団における、因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は、バレニクリン 0.25mg 群 43.1% (66/153 例)、0.5mg 群 42.6% (66/155 例)、1mg 群 53.8% (84/156 例) 及びプラセボ群 28.6% (44/154 例) であり、5%以上に発現した有害事象は、上腹部痛、便秘、嘔気及び頭痛であった。</p> <p>因果関係を否定できない重篤な有害事象は、バレニクリン 0.25mg 群に 1 例 (急性胆のう炎)、1mg 群に 1 例 (狭心症) 認められた。</p> |
|------------|--|

「V-3. (2) 1) 国内後期第Ⅱ相用量反応試験」の項参照。

4) Nakamura, M. et al. : Clin Ther 29 (6) : 1040, 2007 [L20070709003]

5) 社内資料 : 国内後期第Ⅱ相用量反応試験 [L20071009083]

*本邦で承認された用法・用量は、第1～3日目は0.5mg 1日1回食後、第4～7日目は0.5mg 1日2回朝夕食後、第8日目以降は1mg 1日2回朝夕食後に経口投与 (投与期間は12週間) である (「V-2. 用法及び用量」の項参照)。

②外国後期第Ⅱ相用量反応試験 (A3051007、A3051018) (外国人データ)^{6)、7)}

禁煙を希望する喫煙者を対象としたバレニクリン 0.5mg、1mg (漸増、非漸増) 及びプラセボを1日2回12週間投与した際の有効性及び安全性を評価し (A3051007)、さらに無治療で試験を延長し長期禁煙効果を評価した (A3051018)。

| | | | | |
|-----------|--|------------|------------|----------|
| 試験デザイン | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同 | | | |
| 対象 | 18～65歳の喫煙者 627 例 (バレニクリン 0.5mg 非漸増群 124 例、0.5mg 漸増群 129 例、1mg 非漸増群 124 例、1mg 漸増群 129 例、プラセボ群 121 例) | | | |
| 主な登録基準 | 過去1年間に1日平均10本以上喫煙し、かつ過去1年間の休煙期 (喫煙していない日を合計した期間) が1ヵ月未満の者。等 | | | |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・過去12ヵ月以内又は現在、うつ病の治療を必要とした/する者。 ・過去又は現在の病歴にパニック障害、精神病及び双極性障害を有する者 等 | | | |
| 試験方法 | バレニクリン 0.5mg、1mg (漸増、非漸増) 又はプラセボを1日2回、朝及び夕に12週間投与した。漸増群は、最初の1週間で投与量を漸増した。 | | | |
| | 投与量の漸増方法 | | | |
| | | 第1週 | | 第2～12週 |
| | | 第1～3日 | 第4～7日 | |
| | 1mg 非漸増 | 1mg 1日2回 | | 1mg 1日2回 |
| | 1mg 漸増 | 0.5mg 1日1回 | 0.5mg 1日2回 | 1mg 1日2回 |
| 0.5mg 非漸増 | 0.5mg 1日2回 | | 0.5mg 1日2回 | |
| 0.5mg 漸増 | 0.5mg 1日1回 | | 0.5mg 1日2回 | |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・A3051007 : 第9～12週及び第4～7週の4週間持続禁煙率 ・A3051018 : 第9～52週の持続禁煙率 | | | |

| | |
|--------|--|
| 副次評価項目 | <p><u>有効性</u> 禁煙開始目標日から第12週までの持続禁煙率 等</p> <p><u>安全性</u> (A3051007のみ) 有害事象、臨床検査 等</p> |
| 結果 | <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> • A3051007 第4～7週及び第9～12週の4週間持続禁煙率は、バレニクリン0.5mg群（第4～7週：漸増群35.66%、非漸増群38.71% 第9～12週：漸増群41.09%、非漸増群49.19%）及び1mg群（第4～7週：漸増群41.09%、非漸増群40.32% 第9～12週：漸増群55.04%、非漸増群45.97%）ともにプラセボ群よりも有意に高かった（$p < 0.0001$）。 • A3051018 第9～52週の持続禁煙率は、バレニクリン0.5mg群（漸増群18.6%、非漸増群19.4%）及び1mg群（漸増群25.6%、非漸増群20.2%）ともにプラセボ群（4.1%）より有意に高かった（$p < 0.0001$）。 <p>副次評価項目</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A3051007 禁煙開始目標日から第12週までの持続禁煙率は、バレニクリン群で約20～25%、プラセボ群で7.4%であり、バレニクリン群で有意に高かった（$p \leq 0.0018$）。 <p><u>安全性</u> (A3051007)</p> <p>因果関係を否定できない有害事象の発現率は、0.5mg非漸増群66.1%（82/124例）、0.5mg漸増群56.6%（73/129例）、1mg非漸増群73.4%（91/124例）、1mg漸増群68.2%（88/129例）、プラセボ群48.8%（59/121例）であった。そのうち15%以上に認められた有害事象は、嘔気、不眠症及び異常な夢であり、嘔気のみ用量反応性が認められた。嘔気の発現率は、0.5mg及び1mgいずれにおいても漸増群の方が非漸増群よりも低く、0.5mg漸増群14.0%、非漸増群21.0%、1mg漸増群31.0%、非漸増群38.7%であった。</p> <p>重篤な有害事象はバレニクリン群で8例、プラセボ群で1例認められたが、いずれも因果関係は否定された。</p> |

「V-3. (2) 2) 外国後期第II相用量反応試験」の項参照。

6) Oncken, C. et al. : Arch Intern Med 166 (15) : 1571, 2006 [L20061031004]

7) 社内資料 : 外国後期第II相用量反応試験 [L20071205004]

*本邦で承認された用法・用量は、第1～3日目は0.5mg 1日1回食後、第4～7日目は0.5mg 1日2回朝夕食後、第8日目以降は1mg 1日2回朝夕食後に経口投与（投与期間は12週間）である（「V-2. 用法及び用量」の項参照）。

2) 比較試験

外国第Ⅲ相比較試験 (A3051028、A3051036) (外国人データ)^{9)、10)、11)}

禁煙を目的としてバレニクリン 1mg 1日 2回 12週間投与したときの有効性及び安全性を、bupropion (本邦未承認) 及びプラセボを対照として比較検討した。

| 試験デザイン | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|------------|------------|--|-----|--|--------|-------|-------|--------|------------|------------|----------|-----------|------------|------------|------------|
| 対象 | 18～75歳の喫煙者 <ul style="list-style-type: none"> ・ A3051028 試験：1022 例 (バレニクリン群 349 例、bupropion 群 329 例、プラセボ群 344 例) ・ A3051036 試験：1023 例 (バレニクリン群 343 例、bupropion 群 340 例、プラセボ群 340 例) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 過去1年間に1日平均10本以上喫煙し、かつ過去1年間の休煙期間(喫煙していない日を合計した期間)が3ヵ月未満の者 等 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 過去に bupropion を使用したことのある者 等 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | <p>バレニクリン 1mg、bupropion 150mg 又はプラセボを1日2回、朝及び夕に12週間投与した。バレニクリンと bupropion は数日間かけて漸増した。その後40週間の経過観察期を設けた。</p> <p style="text-align: center;">投与量の漸増方法</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">第1週</th> <th rowspan="2">第2～12週</th> </tr> <tr> <th>第1～3日</th> <th>第4～7日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バレニクリン</td> <td>0.5mg 1日1回</td> <td>0.5mg 1日2回</td> <td>1mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>bupropion</td> <td>150mg 1日1回</td> <td>150mg 1日2回</td> <td>150mg 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> | | | | 第1週 | | 第2～12週 | 第1～3日 | 第4～7日 | バレニクリン | 0.5mg 1日1回 | 0.5mg 1日2回 | 1mg 1日2回 | bupropion | 150mg 1日1回 | 150mg 1日2回 | 150mg 1日2回 |
| | 第1週 | | 第2～12週 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 第1～3日 | 第4～7日 | | | | | | | | | | | | | | | |
| バレニクリン | 0.5mg 1日1回 | 0.5mg 1日2回 | 1mg 1日2回 | | | | | | | | | | | | | | |
| bupropion | 150mg 1日1回 | 150mg 1日2回 | 150mg 1日2回 | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 第9～12週の4週間持続禁煙率 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | <p><u>有効性</u> 第9～12週の4週間持続禁煙率 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ A3051028 試験 第9～12週の4週間持続禁煙率において、バレニクリン群 (44.4%、155/349 例) はプラセボ群 (17.7%、61/344 例) 及び bupropion 群 (29.5%、97/329 例) より有意に高かった (p<0.0001)。 ・ A3051036 試験 第9～12週の4週間持続禁煙率において、バレニクリン群 (44.0%、151/343 例) はプラセボ群 (17.7%、60/340 例) 及び bupropion 群 (30.0%、102/340 例) より有意に高かった (p<0.0001)。 | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--------------------|---|
| <p>結果 (続き)</p> | <p>副次評価項目</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ A3051028 試験 第 9～52 週の持続禁煙率において、バレニクリン群 (22.1%、77/349 例) はプラセボ群 (8.4%、29/344 例) より有意に高く (p<0.0001)、bupropion 群 (16.4%、54/329 例) より高値であった。 ・ A3051036 試験 第 9～52 週の持続禁煙率において、バレニクリン群 (23.0%、79/343 例) はプラセボ群 (10.3%、35/340 例) より有意に高く (p<0.0001)、bupropion 群 (15.0%、51/340 例) より高値であった。 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ A3051028 試験 因果関係を否定できない有害事象は、バレニクリン群 69.1% (241/349 例)、bupropion 群 61.4% (202/329 例)、プラセボ群 53.2% (183/344 例) に認められた。そのうち 5%以上に発現した有害事象は、嘔気 (バレニクリン群 95/349 例、bupropion 群 35/329 例、プラセボ群 25/344 例)、不眠症 (46 例、65 例、40 例)、頭痛 (40 例、33 例、28 例)、異常な夢 (35 例、18 例、19 例)、口内乾燥 (23 例、29 例、19 例)、浮動性めまい (19 例、15 例、13 例)、睡眠障害 (19 例、12 例、13 例)、便秘 (17 例、21 例、13 例)、味覚異常 (12 例、19 例、14 例) であった。 因果関係を否定できない重篤な有害事象は、バレニクリン群 1 例 (心房細動)、bupropion 群 1 例 (大発作痙攣) に認められた。 ・ A3051036 試験 因果関係を否定できない有害事象は、バレニクリン群 67.6% (232/343 例)、bupropion 群 61.5% (209/340 例)、プラセボ群 55.3% (188/340 例) に認められた。そのうち 5%以上に発現した有害事象は、嘔気 (バレニクリン群 100/343 例、bupropion 群 25/340 例、プラセボ群 31/340 例)、異常な夢 (44 例、19 例、12 例)、不眠症 (42 例、62 例、36 例)、頭痛 (34 例、19 例、33 例)、便秘 (21 例、18 例、4 例)、疲労 (21 例、12 例、16 例)、口内乾燥 (19 例、25 例、11 例)、浮動性めまい (18 例、20 例、16 例)、睡眠障害 (14 例、23 例、9 例) であった。 因果関係を否定できない重篤な有害事象は、バレニクリン群 1 例 (回転性眩暈の悪化、血圧上昇及び胸痛)、bupropion 群 1 例 (血管浮腫) 及びプラセボ群 1 例 (アレルギー反応) に認められた。 |
|--------------------|---|

「V-3. (2) 4) 外国第Ⅲ相比較試験」の項参照。

9) Gonzales, D. et al. : JAMA 296 (1) : 47, 2006 [L20060710001]

10) Jorenby, D. E. et al. : JAMA 296 (1) : 56, 2006 [L20060726004]

11) 社内資料 : 外国第Ⅲ相比較検証試験 (2 試験) [L20071205005]

*本邦で承認された用法・用量は、第 1～3 日目は 0.5mg 1 日 1 回食後、第 4～7 日目は 0.5mg 1 日 2 回朝夕食後、第 8 日目以降は 1mg 1 日 2 回朝夕食後に経口投与 (投与期間は 12 週間) である (「V-2. 用法及び用量」の項参照)。

3) 安全性試験

外国第Ⅲ相試験：長期投与試験（A3051037）（外国人データ）¹⁷⁾

喫煙者を対象にバレニクリン 1mg 及びプラセボを 1 日 2 回 52 週間投与した際の安全性及び有効性を評価した。

| | | | | |
|--------|---|---------------|---------------|-------------|
| 試験デザイン | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同 | | | |
| 対象 | 18～75 歳の喫煙者 377 例（バレニクリン群 251 例、プラセボ群 126 例） | | | |
| 主な登録基準 | 過去 1 年間及び来院前 1 ヶ月間に 1 日平均 10 本以上喫煙し、過去 1 年間の休煙期間（喫煙していない日を合計した期間）が 3 ヶ月未満の者 | | | |
| 試験方法 | バレニクリン 1mg 1 日 2 回（開始 1 週間で最高用量まで漸増）又はプラセボを 52 週間投与した。 | | | |
| | 投与量の漸増方法 | | | |
| | | 第 1 週 | | 第 2～52 週 |
| | 第 1～3 日 | 第 4～7 日 | | |
| | バレニクリン | 0.5mg 1 日 1 回 | 0.5mg 1 日 2 回 | 1mg 1 日 2 回 |
| 評価項目 | <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図 等</p> <p><u>有効性</u> 7 日間禁煙率* *：7 日間禁煙率：各来院時における直近 7 日間の喫煙（ひとふかしでも）及び他のニコチン含有製品の使用がなく、かつ呼気一酸化炭素 (CO) 濃度が 10ppm 以下であった被験者の割合とした。</p> | | | |
| 結果 | <p><u>安全性</u> 因果関係を否定できない有害事象は、バレニクリン群 85.3% (214/251 例)、プラセボ群 61.9% (78/126 例) であり、そのうちバレニクリンと因果関係の否定できない有害事象は、胃腸障害（嘔気 38.2%、消化不良 10.8%、便秘 10.8% 及び鼓腸 10.8%）、精神障害（異常な夢 21.9%、不眠症 15.9%）、神経障害（頭痛 12.4%、味覚障害 9.2% 及び浮動性めまい 5.2%）であった。 有害事象の発現頻度は経時的に減少し、投与期間の延長に伴う有害事象の発現頻度の増加は認められなかった。 血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図の結果に問題は認められなかった。</p> | | | |

| | |
|------------|---|
| 結果 (続き) | <p><u>有効性</u></p> <p>バレニクリン群の7日間禁煙率が最も高かったのは、第5週から第12週の間で45.8%から49.0%であり、その後低下し、第20週でほぼ一定となり、そのまま第52週まで持続した。投与期間の延長によって禁煙率が減少する傾向は認められず、長期投与による本剤の効果に対する耐性も認められなかった。また、投与終了時にあたる第52週の7日間禁煙率は36.7%、投与終了1週後の第53週は35.1%であり、投与中止による反跳現象はないものと考えられた。</p> <p>以上により、バレニクリン1mgを1日2回52週間投与した時の忍容性に問題は認められなかった。</p> |
|------------|---|

17) 社内資料：長期投与試験 [L20071009102]

*本邦で承認された用法・用量は、第1～3日目は0.5mg 1日1回食後、第4～7日目は0.5mg 1日2回朝夕食後、第8日目以降は1mg 1日2回朝夕食後に経口投与（投与期間は12週間）である（「V-2. 用法及び用量」の項参照）。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①使用成績調査

本剤の日常診療下における安全性及び有効性を検討するために、本剤の使用経験ない患者を対象とした使用成績調査を実施した。

安全性

安全性解析対象症例3,254例中、副作用発現割合は21.9%（711/3,254例）であり、承認時の国内外臨床試験における副作用の発現割合66.6%（2,415/3,627例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用は、臨床試験で認められた主な副作用である悪心、不眠症、異常な夢、頭痛と同様であり、本調査において特徴的な副作用は認められなかった。重篤な副作用発現割合は0.2%（11/3,254例）であり、うつ病、自殺念慮、不眠症、ラクナ梗塞、高血圧、口腔咽頭痛、喘息、イレウス、マロリー・ワイス症候群、膵炎、胸部不快感各1例であった。

腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、腎機能障害患者29.8%（14/47例）、腎機能障害のない患者21.5%（523/2,436例）であり、有意差は認められなかった。腎機能障害患者に認められた主な副作用は、悪心8.5%（4/47例）、不眠症、腹部不快感及び嘔吐各4.3%（2/47例）であった。重度の腎機能障害患者は1例で、当該患者において認められた副作用は嘔吐及び慢性腎臓病であった。血清クレアチニン及びクレアチニン・クリアランス別の検討では、臨床検査が行われた症例数が少なく、腎機能障害の重症度と副作用発現の関連性を明確にはできなかった。

有効性

有効性解析対象症例 3,252 例中、本剤の投与開始 12 週時点における直前 4 週持続禁煙の評価症例^{注)}は 2,076 例で、禁煙成功割合は 76.9% (1,597/2,076 例)であった。また、投与開始 12 週から 24 週後までの評価症例は 793 例で継続禁煙成功割合は 77.2% (612/793 例)、さらに 12 週から 52 週後までの評価症例は 1,828 例で、継続禁煙成功割合は 66.6% (1,217/1,828 例)であった。

注：本剤の投与開始から 12 週後において、直前 4 週間の持続禁煙の評価がなされた症例を評価症例とし、評価症例に占める 4 週持続禁煙成功例の割合を禁煙成功割合 (%)とした。

②特定使用成績調査

本剤による禁煙治療を再度実施した患者における安全性及び有効性を検討するために、特定使用成績調査を実施した。

安全性

安全性解析対象症例 6 例において、副作用は認められなかった。

有効性

有効性解析対象症例 6 例中、本剤の再投与開始 12 週時点における直前 4 週持続禁煙成功割合は 50.0% (3/6 例)であった。また、再投与開始 24 週時点における禁煙成否が評価された症例は 4 例で、そのうち投与開始 12 週から 24 週後までの継続禁煙成功割合は 50.0% (2/4 例)であった。

再審査報告書 (2018 年 9 月 5 日)

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180823001/671450000_22000AMX00020_A100_1.pdf

*本邦で承認された用法・用量は、第 1～3 日目は 0.5mg 1 日 1 回食後、第 4～7 日目は 0.5mg 1 日 2 回朝夕食後、第 8 日目以降は 1mg 1 日 2 回朝夕食後に経口投与 (投与期間は 12 週間)である (「V-2. 用法及び用量」の項参照)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

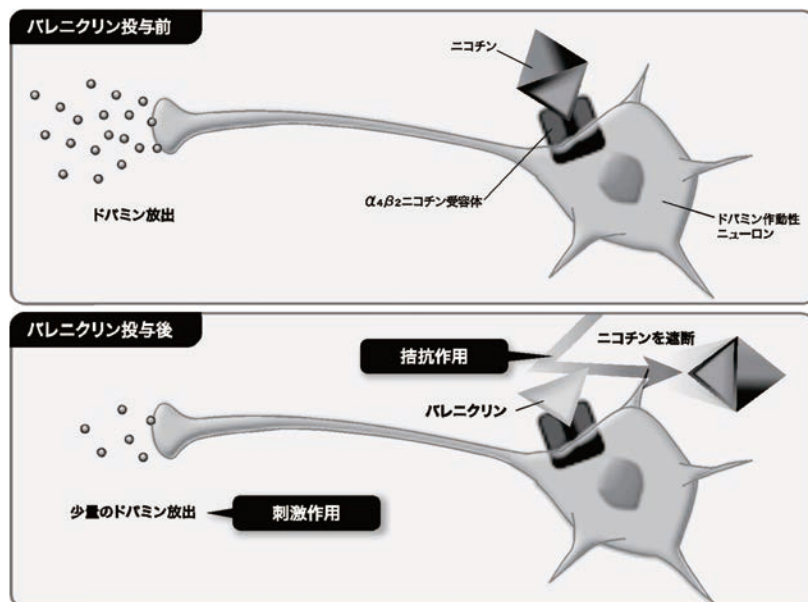
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

バレニクリンは、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に対して高い結合親和性をもつ、ニコチン受容体の部分作動薬である。バレニクリンが脳内の $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に結合すると、ニコチンを遮断して喫煙による満足感を抑制する（拮抗作用）。同時に、ニコチンの作用で放出されるよりも少量のドーパミンを放出させ、禁煙に伴う離脱症状やタバコに対する切望感を軽減する（刺激作用）。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に対する選択性

①ニコチン受容体結合試験 (*in vitro*)¹⁸⁾

バレニクリンの各種ニコチンサブタイプ受容体における選択性を評価するにあたり、 $\alpha_4\beta_2$ 受容体（主要な脳内ヘテロサブタイプ受容体）結合にはラット脳細胞膜及びヒト大脳皮質を、 $\alpha_3\beta_4$ 受容体はそのヒト受容体を発現させた HEK293 細胞を、 α_7 受容体（主要な脳内ホモサブタイプ受容体）結合には IMR32（ヒト神経芽細胞腫）細胞を、神経筋接合部の $\alpha_1\beta\gamma\delta$ 受容体結合にはシビレエイから調製された電気板の発電細胞膜を用いてバレニクリン（塩酸塩）の *in vitro* リガンド結合試験を実施した。バレニクリンは、ニコチン受容体の $\alpha_4\beta_2$ 受容体、 $\alpha_3\beta_4$ 受容体、 α_7 受容体及び $\alpha_1\beta\gamma\delta$ 受容体の中では $\alpha_4\beta_2$ 受容体のみが高い親和性を示し、他のニコチン受容体と比較して 490 倍以上の乖離を示した。

バレニクリンの各種ニコチン受容体に対する結合親和性

| 組織／受容体 (標識リガンド) | Ki | | |
|--|----------|---------|------------------|
| | (nmol/L) | (ng/mL) | 倍率 ^{a)} |
| ラット大脳皮質／ $\alpha_4\beta_2$ (³ H-ニコチン) | 0.17 | 0.036 | 1.0 |
| ヒト大脳皮質／ $\alpha_4\beta_2$ (³ H-ニコチン) | 0.15 | 0.032 | 0.88 |
| HEK293 細胞／ヒトクローン $\alpha_3\beta_4$ (³ H-Epipatidine) | 84 | 18 | 490 |
| IMR32 細胞／ α_7 (¹²⁵ I-ブンガロトキシン) | 617 | 130 | 3600 |
| 電気板／ $\alpha_1\beta\gamma\delta$ (¹²⁵ I-ブンガロトキシン) | 3420 | 723 | 20000 |

a: ラット大脳皮質の $\alpha_4\beta_2$ 受容体における Ki 値に対する倍率

IC₅₀ 値を求め、また、結合親和性 (Ki 値) を Cheng and Prussoff 式^{註1)} から算出した。

注 1: $Ki = IC_{50} / (1 + L/Kd)$ 。L はリガンド濃度を示す。

②各種リガンド結合試験及び受容体相互作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

アセチルコリン受容体 (m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、ニコチン) を含む 57 の受容体、イオンチャンネル、再取り込み部位及びセカンドメッセンジャー部位との結合試験を実施したところ、バレニクリンは $1\mu\text{mol/L}$ で神経性ニコチン受容体 (*N*-methylcarbamylcholineiodide) 結合を 100% 阻害した (1 濃度のみの検討)。また、5-HT₃ 受容体結合も抑制したが、その Ki 値は 350nmol/L であり、ヒト又はラットの $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体との結合能と比較して 1000 倍以上高値であった。

2) ニコチン受容体の部分作動薬作用^{18)、20)、21)、22)}

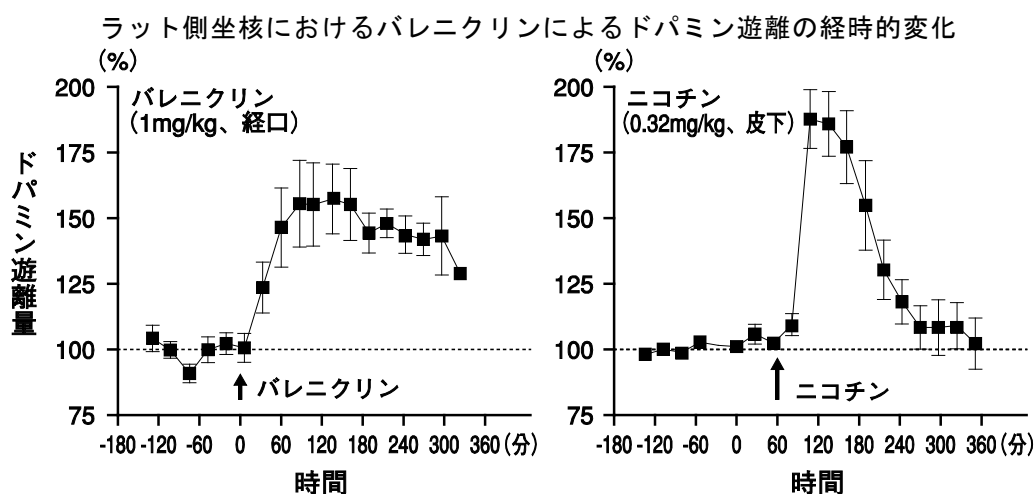
バレニクリンのニコチン受容体に対する部分作動薬作用を電気生理学的及び神経生化学的に *in vitro* 系で検討した。

アフリカツメガエル卵母細胞及びヒト胎児由来腎臓細胞 (HEK293 細胞) に発現させたヒト $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体電流試験では、バレニクリンは内向き電流を惹起し、その EC₅₀ 値はそれぞれの細胞で $2.6\mu\text{mol/L}$ (549ng/mL) 及び $3.5\mu\text{mol/L}$ (740ng/mL) であった。バレニクリンの最大作用はニコチンの約 60% 以下であった。

また、ラット線条体切片におけるドパミン遊離試験で、バレニクリンは濃度依存的に ³H-ドパミン遊離を促進し、その作用は $1\mu\text{mol/L}$ (211ng/mL) で最大 (ニコチンの 51% に相当) となり、より高濃度ではさらに増加させることはなかった。

in vivo ラット側坐核におけるドパミン代謝回転試験では、バレニクリン皮下投与は幅広い用量にわたりドパミン代謝回転を緩やかに促進し、3.2mg/kg (皮下投与) で最大 (ニコチンの 38% に相当) となった。一方、バレニクリンはニコチン誘発ドパミン代謝回転促進作用を用量依存的に、かつ、バレニクリン単独の最大作用まで抑制し、その ID₅₀ 値は 0.75mg/kg (皮下) であった。

また、マイクロダイアリシス法を用いたラットの側坐核における *in vivo* ドパミン遊離試験では、バレニクリン経口投与はドパミン遊離を促進して 1mg/kg で最大 (ニコチンの 63% に相当) となり、ED₅₀ 値は 0.03mg/kg となった。

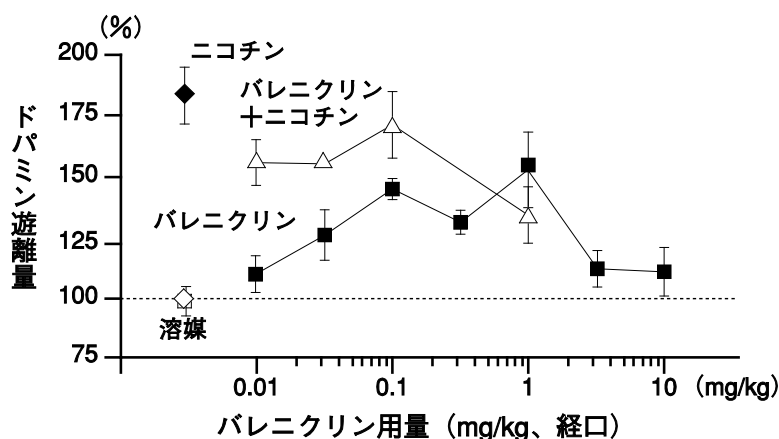


【試験方法】

ラットにバレニクリン 1mg/kg を経口投与（左図）又はニコチン 0.32mg/kg 皮下投与（右図）し、側坐核における細胞外液中のドパミン量の経時的な変化を測定した。縦軸は 5 点の薬物投与前値の平均値を 100 として示す。データは 3~5 例の平均値±標準誤差を示す。

無麻酔ラットの側坐核におけるバレニクリンとニコチンのドパミン遊離作用の経時的変化を比較したところ、バレニクリンは、0.01~1mg/kg の経口投与で用量依存的にドパミン遊離を増加したが、3.2 及び 10mg/kg では軽度の増加又は無作用であった。また、バレニクリンとニコチン（0.32mg/kg）を併用した時、ニコチンのドパミン遊離作用はバレニクリン 1mg/kg で最も減少し、ドパミン量はバレニクリン単独時のものと同程度であった。

ラット側坐核における
バレニクリンのドパミン遊離に対する用量反応性とニコチン作用の拮抗作用



【試験方法】

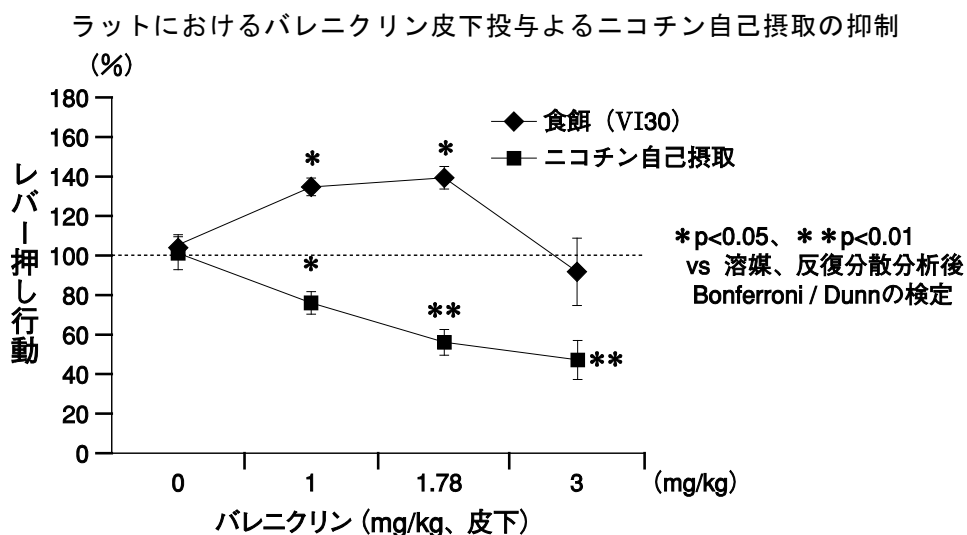
ラットにバレニクリンを単独で経口投与、ニコチン 0.32mg/kg 皮下投与及び併用時のドパミン遊離量を測定した。ニコチン投与はバレニクリン投与 1 時間前に行った。

バレニクリン経口投与（■）、ニコチン 0.32mg/kg 皮下投与（◆）、併用時（△）

縦軸は 5 点の薬物投与前値の平均値を 100 として示す。データは 3~5 例の平均値±標準誤差を示す。

3) ニコチン摂取の抑制作用²³⁾

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^{注)}。
ラットにニコチン静脈内自己摂取訓練（定比率 FR5 強化スケジュール）を十分施し、
バレニクリン前投与によるニコチン自己摂取の抑制作用を検討したところ、1~3mg/kg
のバレニクリン皮下投与はニコチン自己摂取行動を用量依存的に有意に抑制した。



【試験方法】

雄性 Long-Evans 系ラットを用い、まず食餌を強化因子として定比率 FR1 強化スケジュール（1回のレバー押しで食餌がもらえる）、次いで変時 VI30 強化スケジュール（平均 30 秒間毎に 1 回レバー押しで食餌がもらえる）で訓練し、レバー押し行動を学習させた。次に、麻酔下頸静脈にカニューレを留置し、回復後 30 μ g/kg/注入のニコチンを静脈内自己摂取できるように FR1 から FR5 まで段階的に強化スケジュールを変えて自己摂取学習行動を訓練した。1 試行あたり 90 分とし、FR5 で自己摂取行動が安定（3 回連続した試行訓練の自己摂取量の変化が 20%以下）したのを確認した後、バレニクリン（塩酸塩）の作用を検討した。

3 回連続した訓練試行時の平均レバー押し反応率を 100 とする。データは 1 群 6 例の平均値±標準誤差を表す。

また、バレニクリンの抑制作用がニコチン摂取に特異的であることを検討するために、別のグループのラットに食餌を強化因子としたレバー押し行動で訓練し（VI30 強化スケジュール）、ニコチン自己摂取実験で得られた平均ニコチン量を投与してレバー押し行動を検討したところ、バレニクリンは食餌摂取レバー押し行動を変えないか、むしろ促進し、全身的な行動抑制は発現しなかった。この結果から、バレニクリンは、ニコチン自己摂取（強化効果）を特異的に抑制し、ニコチン摂取（喫煙）を抑制することが示唆された。

注：自己摂取試験は、ある薬物の強化効果（精神依存）の有無、強さ及び発現機序の解明に使われる。また、ニコチン自己摂取試験はニコチンを強化薬物とし、ヒトの喫煙（ニコチン依存症）の良い動物モデルと考えられている^{24)、25)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

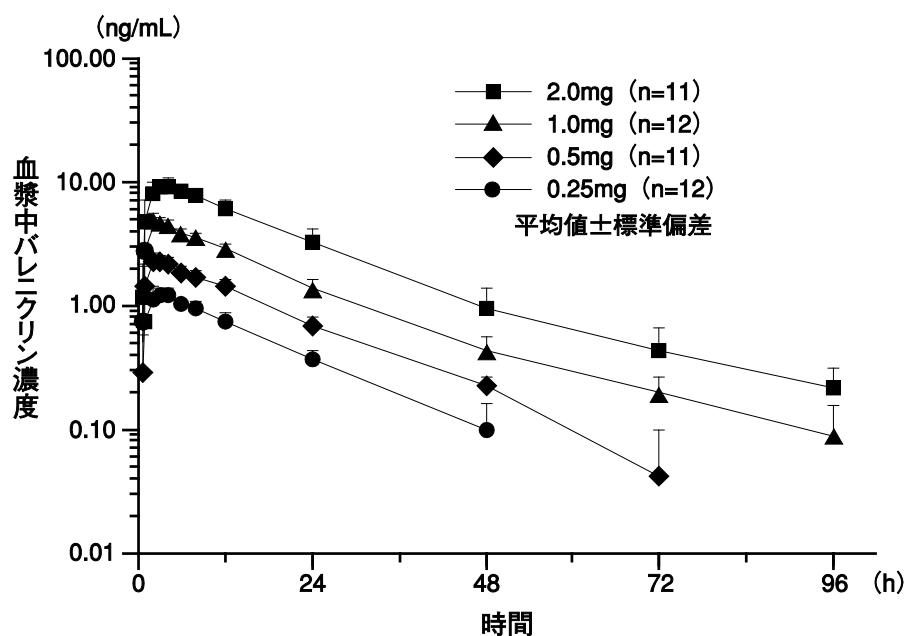
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁴⁾

日本人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 2mg 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 9.96ng/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 226ng・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 2mg 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。

バレニクリンの血漿中薬物動態パラメータである C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC は、投与量にほぼ比例して増加すること、及び尿中排泄率は用量間で差がないことが確認された。

健康成人にバレニクリンを食後単回投与した時の血中濃度の推移と薬物動態パラメータ



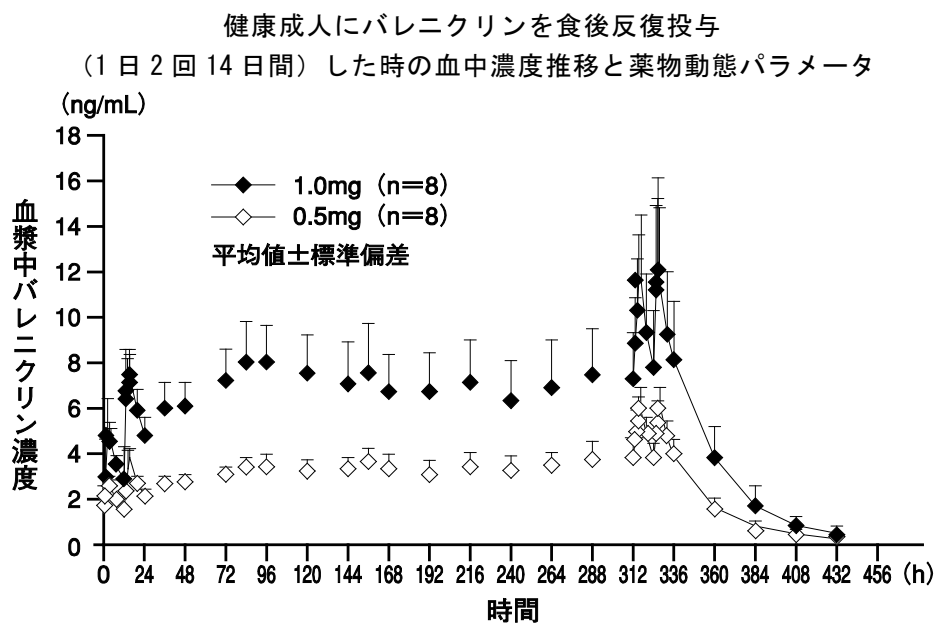
| 投与量 | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) |
|---------------|-------------------|---------------|---------------|----------------------------|
| 0.25mg (n=12) | 1.32±0.11 | 2.75±1.06 | 13.1±2.10 | 26.2±3.88 |
| 0.5mg (n=11) | 2.45±0.24 | 2.36±0.92 | 14.5±2.40 | 50.0±5.88 |
| 1mg (n=12) | 4.97±0.56 | 2.75±0.75 | 18.4±3.15 | 104±10.8 |
| 2mg (n=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1mgまでである（「V-2. 用法及び用量」の項参照）。

2) 反復投与¹⁵⁾

日本人健康成人男性喫煙者12例に、バレニクリン0.5、1mg及びプラセボを1日2回14日間反復経口投与した時の投与第1日目及び第14日目の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は投与量に比例して増加した。バレニクリンの血漿中濃度は投与4日後に定常状態に達し、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。



| 投与量 | 投与 | $C_{max}^a)$ (ng/mL) | $AUC_{\tau}^a)$ (ng·h/mL) | $T_{max}^a)$ (h) | $t_{1/2}$ (h) | $Rac_{\tau}^a)$ | CLr (mL/min) |
|------------------|------|-------------------------|------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 0.5mg/回 (n=8) | 1日目 | 2.62±0.32 | 21.79±3.02 | 3.13±0.99 | NA | 2.700±0.400 | 79.02±14.84 |
| | 14日目 | 5.94±1.06 | 58.48±10.38 | 3.50±0.93 | 27.98±4.52 | | 83.70±14.86 |
| 1mg/回 (n=8) | 1日目 | 5.29±0.89 | 42.68±6.14 | 2.50±0.93 | NA | 2.697±0.316 | 99.25±23.66 |
| | 14日目 | 11.95±2.86 | 116.00±29.27 | 3.13±0.64 | 24.21±3.46 | | 90.46±19.97 |

(平均値±標準偏差)

a：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

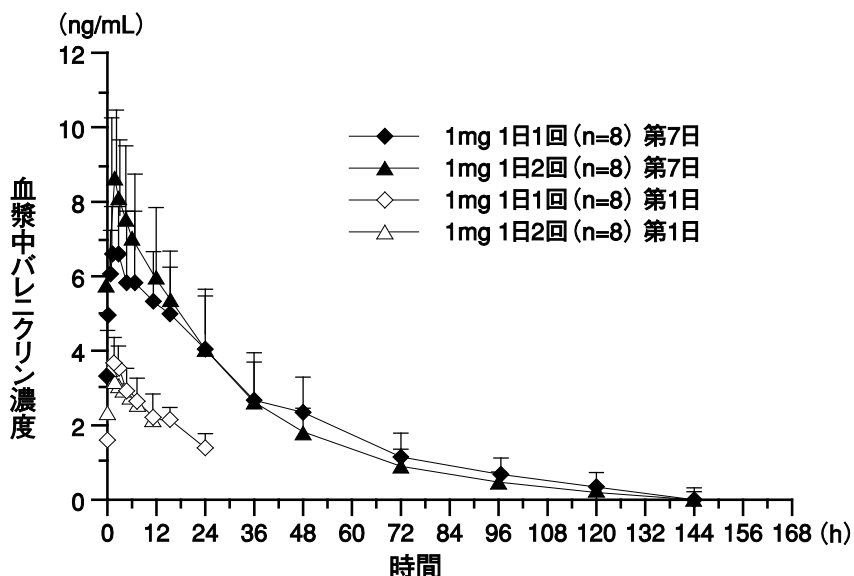
Rac_{τ} ：累積係数は投与14日及び1日目の投与の AUC_{0-12} から算出した

CLr：腎クリアランス

3) 高齢者への影響（外国人データ）²⁶⁾

健康高齢男女喫煙者 16 例（65～75 歳）を対象にバレニクリンを反復経口投与（1mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回 7 日間）した時、投与量あるいは投与回数に依存した薬物動態の変化は認められなかった。

外国人健康高齢喫煙者（65～75 歳）にバレニクリン反復経口投与（1mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回）した時の初回及び最終投与後の薬物動態推移



C_{max} 及び AUC の結果から、高齢喫煙者における薬物動態は、非高齢者にバレニクリン 1mg を単回又は反復（1 日 1 回又は 1 日 2 回）投与した臨床試験の結果と同様であった。

外国人健康高齢者（65 歳以上）と非高齢者（18～45 歳）における薬物動態パラメータ

| 投与量/投与対象 | T_{max} ^{a)} (h) | C_{max} (ng/mL) | $AUC_{0-\tau}$ ^{b)} (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CLr (mL/min) |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|---|------------------|-----------------|
| 1mg 単回投与 | | | | | |
| 高齢者 (n=8) | 3.00 [2.00-6.00] | 3.86±0.54 | 55.2±9.8 | NA | 130±45 |
| 非高齢者 (n=8) | 4.00 [1.00-8.00] | 4.29±0.32 | 74.7±8.2 | 21.8±2.6 | 88±23 |
| 1mg 1 日 1 回（定常状態） ^{c)} | | | | | |
| 高齢者 (n=8) | 2.50 [2.00-6.00] | 7.03±1.21 | 126±32 | 27.5±5.9 | 92±27 |
| 非高齢者 (n=7) | 4.00 [1.00-8.00] | 7.93±0.90 | 144±24 | 23.8±4.9 | 92±34 |
| 1mg 1 日 2 回（初回投与後） | | | | | |
| 高齢者 (n=8) | 2.50 [1.00-6.00] | 3.32±0.61 | 30.4±5.6 | NA | 126±40 |
| 非高齢者 (n=7) | 4.00 [2.00-8.00] | 4.08±0.82 | 39.3±7.3 | NA | 101±51 |
| 1mg 1 日 2 回（定常状態） ^{c)} | | | | | |
| 高齢者 (n=8) | 2.00 [1.00-3.00] | 8.86±1.8 | 88.4±19.9 | 29.2±7.9 | 130±28 |
| 非高齢者 (n=6) | 2.00 [1.00-4.00] | 10.2±1.0 | 105±16 | 31.5±7.7 | 125±54 |

NA：該当せず

(平均値±標準偏差)

a： T_{max} は中央値 [範囲]

b： τ ：投与間隔（1 日 1 回投与の場合は 24 時間、1 日 2 回投与の場合は 12 時間）

c：高齢者には 7 日間投与、非高齢者には 14 日間投与

※非高齢者のデータは社内資料

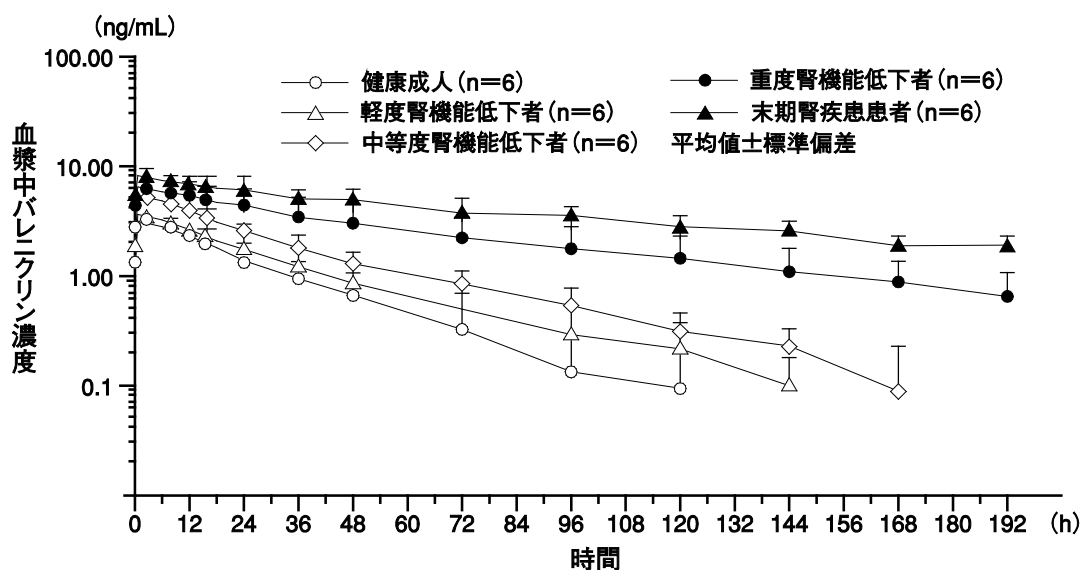
4) 小児及び青少年における薬物動態（外国人データ）²⁷⁾

12～17歳の喫煙者22例にバレニクリン0.5mg及び1mg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が、青少年では投与後24時間までの血漿中バレニクリン濃度が高く、消失相の半減期が短くなる傾向を示した。この青少年の薬物動態推移の傾向は、成人と比較して青少年はバレニクリンの分布容積が小さいことに起因していると考えられた。

5) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）²⁸⁾

腎機能が正常の被験者6例と腎機能障害を有する被験者24例の定常状態における薬物動態データを比較した結果、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： $50\text{mL}/\text{分} < CL_{CR} \leq 80\text{mL}/\text{分}$ ）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： $30\text{mL}/\text{分} \leq CL_{CR} \leq 50\text{mL}/\text{分}$ ）及び重度（ CL_{CR} 推定値： $CL_{CR} < 30\text{mL}/\text{分}$ ）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： $CL_{CR} > 80\text{mL}/\text{分}$ ）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回透析を行っている末期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。

腎機能障害を有する被験者（外国人）に
バレニクリン0.5mgを1日1回12日間反復経口投与した時の薬物動態推移



腎機能の程度： CL_{CR} に基づいて分類

正常： $CL_{CR} > 80\text{mL}/\text{分}$ 、軽度障害： $50\text{mL}/\text{分} < CL_{CR} \leq 80\text{mL}/\text{分}$ 、

中等度障害： $30\text{mL}/\text{分} \leq CL_{CR} \leq 50\text{mL}/\text{分}$ 、重度障害： $CL_{CR} < 30\text{mL}/\text{分}$ 、末期腎疾患：週3回透析

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

| 被験者 | | C_{max} (ng/mL) | $T_{max}^{a)}$ (h) | $AUC_{0-\tau}^{b)}$ (ng · h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (mL/min) | CLr (mL/min) |
|---------------------|-----|----------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| 健康成人 (n=6) | | 4.13±1.28 | 1.00 [1.00-2.00] | 56.8±13.8 | 34.4±27.5 | 153±31 | 94.4±34.5 |
| 腎機能障害の程度 (各 n=6) | 軽度 | 3.83±1.19 | 3.00 [1.00-4.00] | 62.3±23.0 | 32.5±7.7 | 151±59 | 101±27 |
| | 中等度 | 4.88±0.82 | 2.00 [2.00-4.00] | 85.4±14.5 | 34.5±6.5 | 100±17 | 56.4±11.0 |
| | 重度 | 6.39±2.28 | 2.50 [1.00-6.00] | 122±45 | 56.1±14.2 | 76.9±28.7 | 48.4±25.0 |
| 末期腎疾患 (n=6) | | 7.46±1.75 | 3.00 [1.00-8.00] | 154±37 | 78.3±5.9 | 56.4±11.7 | NA |

NA : 該当せず

a : T_{max} は中央値 [範囲]b : τ : 投与間隔 (24 時間)

(平均値±標準偏差)

6) 肝機能障害患者における薬物動態

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

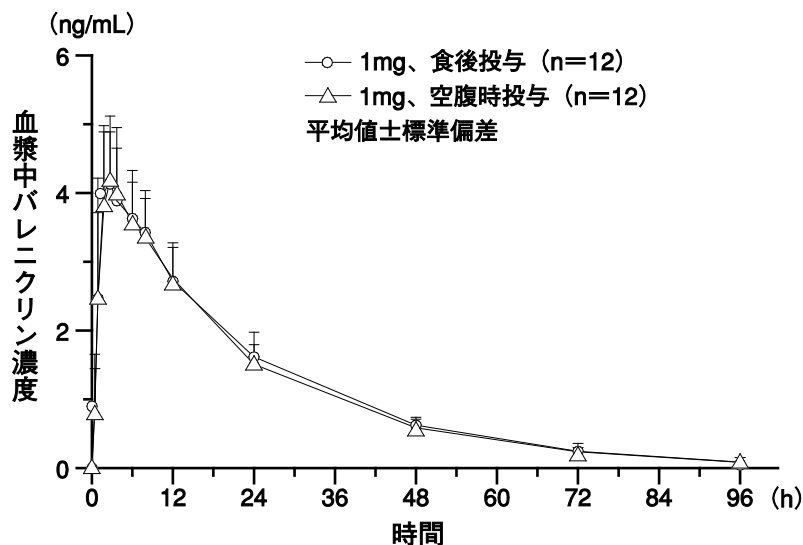
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ) ²⁹⁾

健康成人喫煙者 12 例にバレニクリン 1mg 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。

$AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 及び C_{max} の投与群間の比の 90%信頼区間は、生物学的に同等とみなされる範囲 (80~125%) 内であったことから、バレニクリンの薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。

食後及び空腹時投与の血中濃度の推移と薬物動態パラメータ



| | C_{max} (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL) | $AUC_{0-t_{last}}$ (ng · h/mL) |
|--------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 食後 ¹⁾ (n=12) | 4.2 | 102.7 | 98.7 |
| 空腹時 ¹⁾ (n=12) | 4.2 | 104.1 | 99.2 |
| 平均値の比 ²⁾ (%) | 100.96 | 98.62 | 99.54 |
| 比の90%信頼区間 | 96.88, 105.22 | 93.92, 103.57 | 94.60, 104.73 |

1: 調整済み幾何平均値

2: 調整済み幾何平均値の比: 食後投与/空腹時投与×100

2) 併用薬の影響

① *in vitro* 試験^{30), 31)}

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) の基質代謝を阻害せず ($IC_{50} > 6,400$ ng/mL)、また、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 (1mM, 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)

・シメチジン³²⁾

健康成人喫煙者 12 例にシメチジンを反復投与 (300mg 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: 121.5% ~ 136.9%)、投与 48 時間後までの腎クリアランスは約 25% 低下した。

シメチジンとバレニクリンを併用した時の薬物動態パラメータ

| | | CLr (mL/min) | AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | C _{max} (ng/mL) |
|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 調整済み 平均値 (n=12) | バレニクリン+シメチジン (試験条件) | 96.7 | 229.0 | 7.8 |
| | バレニクリン単回投与 (対照条件) | 129.1 | 177.6 | 7.6 |
| 比 ^{a)} (%) | | 74.86 | 128.99 | 102.97 |
| 比の90%信頼区間 (%) | | (68.29, 82.07) | (121.53, 136.92) | (101.18, 104.79) |

a : (試験条件/対照条件) × 100

注：本剤の承認用量は1回1mgまでである（「V-2. 用法及び用量」の項参照）。

・その他の薬剤^{33)、34)、35)}

メトホルミン、ジゴキシ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たところ、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³⁶⁾

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学的に有意な低下（平均2.6mmHg）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。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。

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

日本人及び外国人成人喫煙者の併合データを用いて、体重と腎機能を共変量として、分布容積及び経口クリアランスに対する影響を検討したところ、体重が分布容積に、腎機能が経口クリアランスにそれぞれ最も影響を及ぼすと考えられた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

(外国人データ)³⁷⁾

本剤は薬物代謝酵素によりほとんど代謝を受けずに尿中に未変化体として排泄されるため、¹⁴C で標識したバレニクリンを用いたヒトでの代謝と排泄を検討した試験（外国試験）における尿中排泄率が絶対バイオアベイラビリティとほぼ同様の意味を示すと考えられ、投与量に対する尿中未変化体の割合は 80.5%であった。

(4) 消失速度定数^{*})

$k_{el}=0.04-0.05$ (平均値)

投与量 0.25、0.5、1 及び 2mg

* 社内資料

(5) クリアランス

(外国人データ)²⁸⁾

CL/F (153±31mL/min: 平均±標準偏差)

バレニクリン 0.5mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与 (n=6)

(6) 分布容積

(外国人データ)^{*})

健康成人 6 例を対象にバレニクリン 0.5mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した時の定常状態における分布容積 ($V_{d_{ss}}/F$) (変動係数%) は 281L (38%) であった。

* 社内資料

(7) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)³⁸⁾

バレニクリンと血漿を用いて、バレニクリンの *in vitro* 血漿蛋白結合率 (バレニクリン 100ng/mL 添加、37°C による超遠心法) を検討した。

ヒトにおけるバレニクリンの血漿蛋白結合率は、20.3%であった。

3. 吸収

「VII-2. (3) バイオアベイラビリティ」の項参照

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物の¹⁴C標識の脳内放射能濃度³⁹⁾

雌雄ラット (n=3/性) に¹⁴C-バレニクリン (コハク酸塩) を 3mg/kg の用量で単回経口投与し、作用部位である脳へのバレニクリンの分布及び存在形態を検討したところ、脳内放射能濃度は血清中放射能濃度と比べて約 2.2 倍高く、脳への移行は良好であった。また、脳内放射能の 96% はバレニクリンであった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット、ウサギ⁴⁰⁾

妊娠ラット (n=4) にバレニクリン (コハク酸塩) を 0.3、5.0 及び 15mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 15 日間 (妊娠 6～20 日目) 反復経口投与し、母体及び胎児の血清中バレニクリン濃度を測定した。胎児血清中のバレニクリン濃度は、57.6～1040ng/mL の範囲で用量依存的に上昇し、同時点の母体血清中濃度より高く、いずれの投与量においても血清中濃度の比 (胎児/母体) は 1.4 であった。この結果から、バレニクリンはラットにおいて胎盤を通過することが示された。

妊娠ウサギ (New Zealand White 種、n=3～4) にバレニクリン (コハク酸塩) を 1、10 及び 30mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 15 日間 (妊娠 7～21 日目) 反復経口投与し、母体及び胎児の血清中バレニクリン濃度を測定した。胎児血清中のバレニクリン濃度は、59.8～1390ng/mL の範囲で用量依存的に上昇し、同時点の母体血清中濃度と同程度かより高く、血清中濃度の比 (胎児/母体) は 1.0～1.5 であった。この結果から、バレニクリンはウサギにおいても胎盤を通過することが示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット⁴¹⁾

妊娠ラット (n=4) にバレニクリン (コハク酸塩) を 0.3、3 及び 15mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～分娩後 10 日まで 1 日 1 回反復経口投与し、母体と新生児の血清中バレニクリン濃度を測定した。

母体の血清中バレニクリン濃度は、用量依存的に上昇し、出生後 4 日目及び 10 日目の新生児の血清中バレニクリン濃度も母体への用量の増加にともなって上昇した。母体の血清中バレニクリン濃度に対する新生児の血清中バレニクリン濃度の割合は、出生後 4 日目で 8.5～22%、出生後 10 日目では 5.2～11% であった。この結果から、バレニクリンはラットにおいて乳汁中に排泄されることが示された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>ラット³⁹⁾

雄雌有色ラットに¹⁴C-バレニクリン（コハク酸塩）を3.4mg/kgの用量で単回経口投与して組織分布を全身オートラジオルミノグラフィー（Whole body autoradioluminography：WBAL）で検討した。放射能は作用部位である脳を含め速やかに全身に分布し、投与後1時間の組織内放射能はほとんどの組織で血液中より高値を示した。また、雌雄とも腎盂及び膀胱に高い放射能が認められ、バレニクリンの主たる排泄経路が尿中であることが示唆された。

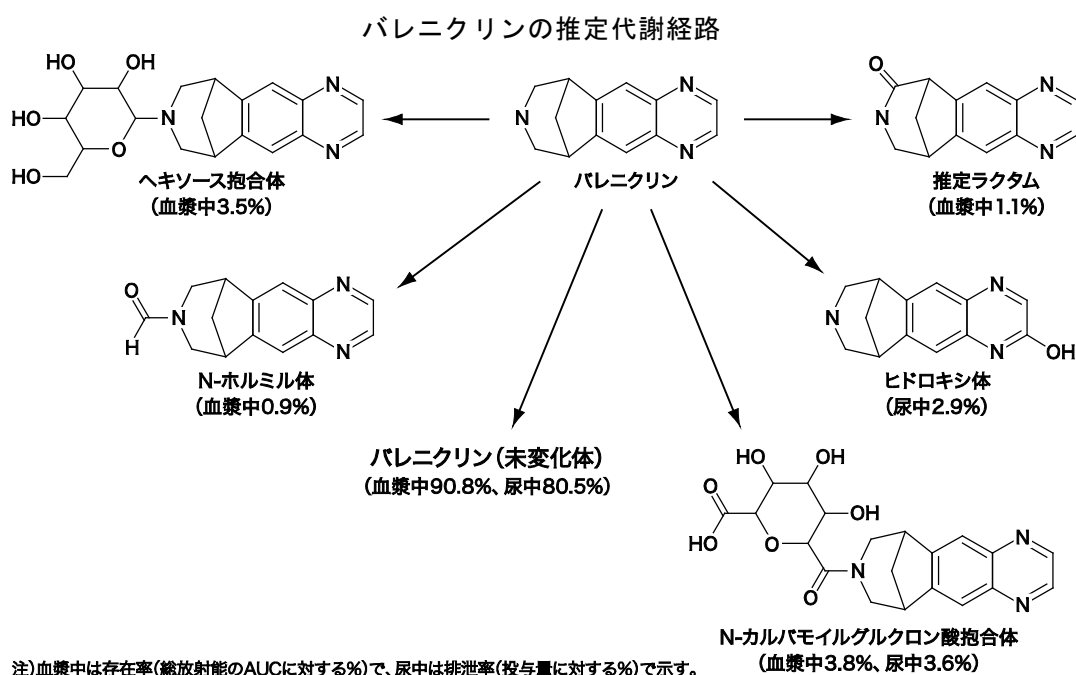
放射能は投与後168時間においてもメラニン含有組織である眼球（ブドウ膜、毛様体、脈絡膜、虹彩）及び皮膚組織（皮膚、皮膚毛包）に認められたが、これら組織においても投与後168時間の放射能濃度は投与後18時間と比較して1/2以下に低下した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴²⁾

*in vitro*においてバレニクリンとヒト肝ミクロソーム又はヒトUGT（グルクロン酸転移酵素）を至適条件下でインキュベーションしたところ、ヒト肝ミクロソームでは代謝されなかったことから、ヒト肝チトクロームP450酵素系による代謝を受けないことが示唆された。また、UGT2B7によりN-カルバモイルグルクロン酸抱合体が生成された。

一方、健康成人男性6例に¹⁴C-バレニクリン1mgを単回経口投与したところ、投与量のほとんどが尿中に排泄された（投与量の87.1%）。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ことが示唆された。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³⁰⁾

①代謝酵素

*in vitro*においてヒト肝ミクロソームとインキュベーションした時、バレニクリンの代謝産物はほとんど認められなかったことから、バレニクリンはヒト肝チトクローム P450 酵素による代謝を受けにくいことが示唆された。

②酵素阻害作用 (*in vitro*)

主要なヒトチトクローム P450 分子種に対するバレニクリン(酒石酸塩、0.0952~30 $\mu\text{mol/L}$)の阻害作用について、ヒト肝ミクロソーム及び各 P450 分子種の標準的基質を用いて検討したところ、バレニクリンのチトクローム P450 に対する IC_{50} 値は、いずれの P450 分子種においても 30 $\mu\text{mol/L}$ (6340ng/mL) 以上であり、検討した最高濃度である 30 $\mu\text{mol/L}$ においてもフェロジピン酸化活性 (CYP3A) を 25%阻害した以外、ほとんど無作用であった。30 $\mu\text{mol/L}$ が最高推奨臨床用量 (MRHD) の C_{max} (9.2ng/mL) の 600 倍以上に相当することを考慮すると、バレニクリンが P450 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の阻害に基づく薬物相互作用の原因となる可能性は低いものと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の活性については該当資料なし。

代謝経路 (*N*-カルバモイルグルクロン酸抱合代謝、*N*-ホルミル化) で生成される代謝物は循環血液中に存在するが、代謝物の濃度は親化合物と比較して極めて低かった。循環血液中から検出されたもう 1 つの微量代謝物は同定されていないが、バレニクリンよりも 14 分子量大きいことから、カルボニル体の代謝物と推定された。

排泄された代謝物はヒドロキシ体と *N*-カルバモイルグルクロン酸抱合体のみであったが、いずれも回収された放射能に占める割合は 5%未満であった。*N*-カルバモイルグルクロン酸抱合体は血漿中及び尿中に検出されたが、ヒドロキシ体は尿中でのみ検出された。*N*-6 ヘキソース及び *N*-ホルミル抱合体は、血清中には検出されたが、尿中には検出されなかったことから、どちらも *in vivo* では親化合物に変換することが示唆された。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁴³⁾

バレニクリンの主要な排泄機序は未変化体としての尿中への排泄であり、バレニクリン及びその代謝物は糞便中へはほとんど排泄されなかった。

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能動分泌も一部寄与している。

(2) 排泄率

(外国人データ)⁴³⁾

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-標識バレニクリン 1mg 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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

「VII-1. (5) 2) ① *in vitro* 試験」の項参照

8. 透析等による除去率

(外国人データ)

末期腎疾患患者において、バレニクリンは血液透析により効率的に除去された。3 時間にわたる血液透析後のクリアランス (平均) は 210mL/min (範囲: 146~244mL/min)、除去率 (平均) は 44.0% (範囲: 20.5~68.7%) であった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

〈解説〉

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課からの「警告」の項を削除する旨の事務連絡（平成 29 年 7 月 4 日付）に基づき、以下の警告は削除した。

なお、「警告」の項は削除するが、国内副作用の状況等を踏まえ、引き続き「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項において精神神経系事象のリスクについての注意喚起は継続することとする（「VIII-5. 慎重投与内容とその理由 (1)」及び「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (2) (3)」の項参照）。

【警告】（削除済み*）

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〕。

*米国ファイザー社は、米国食品医薬品局（FDA）の要請に基づき精神神経系事象のリスクを明らかにするため、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た、大規模な無作為化二重盲検比較試験（A3051123 試験：EAGLES 試験）⁴⁴⁾を実施した。本剤、ブプロピオン（国内未承認）、ニコチン代替療法（ニコチンパッチ）又はプラセボを投与した結果、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ず、精神神経系事象は投与群にかかわらず精神疾患の既往がある患者においてより多く発現していた。また、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た。本試験の結果を受け、「警告」の項を削除することに至った。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

〈解説〉

一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者では、再投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられる。したがって、本剤の投与に際しては問診を行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴があることが判明した場合には、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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）。〕

〈解説〉

- (1) 本剤の承認までにこれらの患者での使用経験がないこと、またこれらの患者では精神症状の悪化のおそれがあることから設定した。本剤を投与する際には、患者の状態を十分に観察するなど慎重に投与すること（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (2) (3)」の項参照）。
- (2)、(3)
外国での腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験において、重度腎機能障害患者及び末期腎疾患患者（透析患者）で全身曝露量が増加したため設定した。特に、血液透析を受けている患者においては、十分な使用経験がないため、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察するなど慎重に投与すること（「V-2. 用法・用量に関連する使用上の注意」、「VII-1. (3) 5) 腎機能障害患者における薬物動態」、「VII-8. 透析等による除去率」、及び「VIII-7. 相互作用」の項参照）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、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。

〈解説〉

- (1) 「禁煙治療のための標準手順書」³⁾を参考に設定した。なお、医師による禁煙のアドバイスが治療効果（禁煙率）に影響を与えることはこれまでも多数報告されている。これらの報告のうち1975年から1994年の期間中、英文ジャーナルに発表された論文についてメタアナリシスを行った結果、医師による禁煙アドバイスのあり群はなし群に比べ、1.3倍の禁煙率を示した⁴⁵⁾。
- (2) 禁煙にあたっては、治療の有無を問わず、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、体重増加等のニコチン離脱症状や、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うおそれがあり⁴⁶⁾、これらの離脱症状は大半がニコチン欠乏によるものと考えられている⁴⁷⁾。
- (3) 神経精神症状の発現と症状発現時の対処について注意喚起を図るために設定した。
外国及び国内の市販後において、本剤による禁煙治療時にも、抑うつ気分、感情や行動の変化、自殺念慮等が報告された。治療の有無を問わず、禁煙により抑うつ気分等のニコチン離脱症状や精神疾患の悪化が認められ、因果関係は明らかではないが、本剤投与時にも精神症状の悪化が認められた症例が報告されていることから、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察する必要がある。また、本剤投与中止後においても神経精神症状発現の可能性がある。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) 承認時までの臨床試験において、めまい4.1%（150/3627例）、傾眠3.0%（107/3627例）の副作用が認められた。本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際、十分に注意させること（「VIII-8. 副作用」の項参照）。
国内報告症例の集積状況に基づき、「重大な副作用」の項に意識障害を追記し、注意喚起を行った。意識障害の集積症例の中に、二次的に自動車事故に至った報告も認められたため、「重要な基本的注意」の項の危険を伴う機械操作に関する注意に「意識障害」及び「自動車事故に至った例も報告されている」ことを追記した。また、従来「危険を伴う機械を操作する際には注意させること。」としていたが、「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。」に改訂し、注意喚起を強めることにした。
- (5) タバコの煙に含まれている多環式芳香族炭化水素と呼ばれる化学物質は、肝臓の薬物代謝酵素であるCYP450を誘導することから、この酵素を介して代謝されるテオフィリンやワルファリン等の薬剤を喫煙者に使用した場合、非喫煙者に使用した場合と比べて、薬物の血中濃度が低下すると考えられる⁴⁸⁾、⁴⁹⁾、⁵⁰⁾。また、喫煙によりインスリン感受性が低下すること⁵¹⁾、インスリン依存症糖尿病患者が喫煙者の場合、非喫煙者よりも15～30%程度インスリンの必要量が多くなることが報告されている⁴⁸⁾。
以上より、禁煙治療を行う場合、それまでに使用していた薬剤の作用が禁煙前に比べて増強するおそれがあることから、用量調節が必要となる場合がある。特に、喫煙により誘導されるCYP450のうち、CYP1A2はテオフィリン等の複数の薬剤の代謝に関与することが知られており⁴⁹⁾、CYP1A2の基質となるこれら薬剤を投与する場合は、禁煙により薬剤の血漿濃度が上昇する可能性があるため、併用には注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。 |

〈解説〉

外国人喫煙者を対象に、シメチジン 300mg 又はプラセボを 1 日 4 回 5 日間反復投与し、2 日目にバレニクリン 2mg を単回投与した時のシメチジンが本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、本剤の単独投与時に比較して、シメチジン併用時では、本剤の全身曝露量が約 29%増加し、投与 48 時間後までの腎クリアランスは約 25%低下した³²⁾。

本剤は主として腎臓から排泄され、重度腎機能障害患者においては、健康成人と比較して本剤の血中濃度が高くなることから（「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）、重度の腎機能障害患者において本剤とシメチジンを併用する場合には、腎クリアランスをさらに低下させ、全身曝露量が増加するおそれがあるため、併用注意とした。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

国内で実施された使用成績調査において、安全性評価対象例 3,254 例中 711 例 (21.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、嘔気 398 例 (12.2%)、便秘 90 例 (2.8%)、不眠症 55 例 (1.7%)、胃炎 51 例 (1.6%)、嘔吐 39 例 (1.2%) 及び頭痛 36 例 (1.1%) であった。(再審査終了時)

〈解説〉

承認時までの臨床試験結果に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

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^{注)}) : 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^{注)}) : 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^{注)}) : 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^{注)}) : 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。

注：自発報告のため頻度不明

〈解説〉

肝機能障害、黄疸：国内報告症例の集積状況に基づき、注意喚起を行うこととした。

(3) その他の副作用

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。

| | 5%以上 | 0.5%以上 5%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 ^{注)} |
|--------------|----------|---|---|--------------------|
| 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、嘔声、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、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

発現頻度は、承認時の国内及び外国第Ⅱ相/第Ⅲ相試験の結果に基づいている。

〈解説〉

国内及び外国で実施した臨床試験における副作用発現頻度に基づき設定した。詳細な情報については、「VIII-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照のこと。

イレウス：国内報告症例の集積状況に基づき、注意喚起を行うこととした。

狭心症、結膜炎、関節痛、背部痛、痙攣：CCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）との整合性及び国内報告症例の集積状況に基づき、注意喚起を行うこととした。

* CCDS：安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

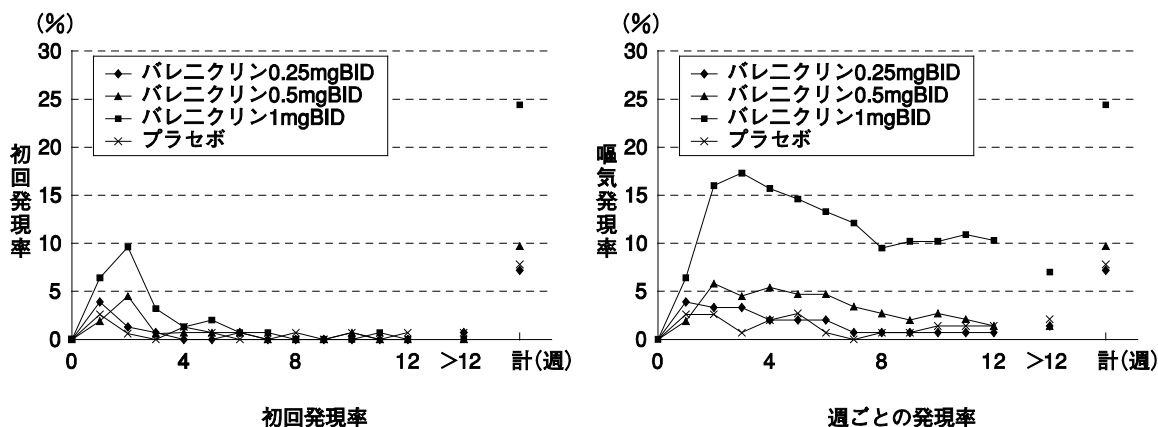
〈参考〉

嘔気発現状況*

国内後期第Ⅱ相用量反応試験において、バレニクリン群で最も多く認められた副作用は、嘔気12.7%（59/464例）であり、その発現頻度は投与量に依存して増加したが、重症度はすべて軽度又は中等度であった。嘔気による投与中止例は3例であり、いずれも処置なく回復した。さらに、因果関係を問わない嘔気発現率の推移を検討したところ、初回発現率が最も高かったのは、第1～2週であり、その後の発現率は経時的に低下し、発現した嘔気の多くは処置を必要とすることなく回復した。

* 社内資料

因果関係を問わない嘔気発現率と週ごとの嘔気発現率の推移^{注)}



注：直近の投与から7日間以内に発現した嘔気を集計した。初回発現率は一定期間（7日間）に嘔気を初めて発現した症例の割合とした。週ごとの嘔気発現率は一定期間（7日間）に嘔気を発現した症例の割合とした。同一の期間では1回のみ集計されるが、期間を超えて嘔気が持続した場合又は異なる期間に再発した場合は、複数回集計した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内及び海外臨床試験における副作用発現状況一覧

| | 国内における臨床試験 | | 外国における臨床試験 | | 合計 | |
|-------------|---------------|--|-----------------|--|-----------------|--|
| 安全性評価例数 | 502 例 | | 3,125 例 | | 3,627 例 | |
| 副作用発現症例 (%) | 230 例 (45.8%) | | 2,185 例 (69.9%) | | 2,415 例 (66.6%) | |

| 種類及び副作用名 | 発現例数 | | | | | |
|---------------------|------|---------|-----|---------|------|---------|
| | 国内 | (%) | 外国 | (%) | 合計 | (%) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 胃炎 | 2 | (0.4%) | 14 | (0.4%) | 16 | (0.4%) |
| 胃食道逆流性疾患 | | | 27 | (0.9%) | 27 | (0.7%) |
| 胃腸障害 | 2 | (0.4%) | 3 | (0.1%) | 5 | (0.1%) |
| 胃不快感 | 8 | (1.6%) | 20 | (0.6%) | 28 | (0.8%) |
| 下痢 | 13 | (2.6%) | 75 | (2.4%) | 88 | (2.4%) |
| 過敏性腸症候群 | 2 | (0.4%) | 4 | (0.1%) | 6 | (0.2%) |
| 鼓腸 | 2 | (0.4%) | 300 | (9.6%) | 302 | (8.3%) |
| 口唇乾燥 | 1 | (0.2%) | 3 | (0.1%) | 4 | (0.1%) |
| 口内炎 | 7 | (1.4%) | 8 | (0.3%) | 15 | (0.4%) |
| 口内乾燥 | | | 148 | (4.7%) | 148 | (4.1%) |
| 消化不良 | 7 | (1.4%) | 159 | (5.1%) | 166 | (4.6%) |
| 心窩部不快感 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 舌炎 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 舌障害 | 1 | (0.2%) | 3 | (0.1%) | 4 | (0.1%) |
| 軟便 | 4 | (0.8%) | 16 | (0.5%) | 20 | (0.6%) |
| 腹痛 | 24 | (4.8%) | 88 | (2.8%) | 112 | (3.1%) |
| 腹部膨満 | 11 | (2.2%) | 57 | (1.8%) | 68 | (1.9%) |
| 便秘 | 34 | (6.8%) | 200 | (6.4%) | 234 | (6.5%) |
| 嘔気 | 64 | (12.7%) | 969 | (31.0%) | 1033 | (28.5%) |
| 嘔吐 | 9 | (1.8%) | 82 | (2.6%) | 91 | (2.5%) |
| 感染症及び寄生虫 | | | | | | |
| 上気道感染 | | | 22 | (0.7%) | 22 | (0.6%) |
| 麦粒腫 | 1 | (0.2%) | 1 | (<0.1%) | 2 | (0.1%) |
| 膀胱炎 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 齲蝕 | 1 | (0.2%) | 1 | (<0.1%) | 2 | (0.1%) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | |
| 胆嚢炎 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 眼障害 | | | | | | |
| 眼精疲労 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 眼瞼障害 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 眼瞼痙攣 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | | | |
| 関節炎 | 2 | (0.4%) | 2 | (0.1%) | 4 | (0.1%) |
| 筋痛 | 1 | (0.2%) | 19 | (0.6%) | 20 | (0.6%) |
| 筋痙攣 | | | 25 | (0.8%) | 25 | (0.7%) |
| 四肢痛 | 2 | (0.4%) | 6 | (0.2%) | 8 | (0.2%) |
| 背部痛 | 1 | (0.2%) | 6 | (0.2%) | 7 | (0.2%) |
| 血管障害 | | | | | | |
| ほてり | 3 | (0.6%) | 39 | (1.2%) | 42 | (1.2%) |
| 高血圧 | 1 | (0.2%) | 44 | (1.4%) | 45 | (1.2%) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | | | |
| 咽喉刺激感 | | | 24 | (0.8%) | 24 | (0.7%) |
| 咳嗽 | 1 | (0.2%) | 18 | (0.6%) | 19 | (0.5%) |
| 呼吸障害 | 1 | (0.2%) | 1 | (<0.1%) | 2 | (0.1%) |
| 鼻出血 | 1 | (0.2%) | 8 | (0.3%) | 9 | (0.2%) |
| 鼻漏 | 1 | (0.2%) | 10 | (0.3%) | 11 | (0.3%) |
| 嘎声 | 1 | (0.2%) | 8 | (0.3%) | 9 | (0.2%) |
| 耳及び迷路障害 | | | | | | |
| 耳痛 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 耳鳴 | 1 | (0.2%) | 8 | (0.3%) | 9 | (0.2%) |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | | | | | | |
| 上顎炎 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |

| 種類及び副作用名 | 発現例数 | | | | | |
|---------------------|------|--------|-----|---------|-----|---------|
| | 国内 | (%) | 外国 | (%) | 合計 | (%) |
| 心臓障害 | | | | | | |
| 狭心症 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 動悸 | 1 | (0.2%) | 14 | (0.4%) | 15 | (0.4%) |
| 頻脈 | 1 | (0.2%) | 4 | (0.1%) | 5 | (0.1%) |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 振戦 | | | 19 | (0.6%) | 19 | (0.5%) |
| 感覚障害 | 1 | (0.2%) | 1 | (<0.1%) | 2 | (0.1%) |
| 感覚鈍麻 | 1 | (0.2%) | 9 | (0.3%) | 10 | (0.3%) |
| 記憶障害 | 2 | (0.4%) | 9 | (0.3%) | 11 | (0.3%) |
| 傾眠 | 8 | (1.6%) | 99 | (3.2%) | 107 | (3.0%) |
| 注意力障害 | | | 77 | (2.5%) | 77 | (2.1%) |
| 頭痛 | 39 | (7.8%) | 380 | (12.2%) | 419 | (11.6%) |
| 味覚異常 | 4 | (0.8%) | 159 | (5.1%) | 163 | (4.5%) |
| 嗜眠 | | | 24 | (0.8%) | 24 | (0.7%) |
| 腎及び尿路障害 | | | | | | |
| 多尿 | 1 | (0.2%) | 8 | (0.3%) | 9 | (0.2%) |
| 頻尿・夜間頻尿 | 2 | (0.4%) | 28 | (0.9%) | 30 | (0.8%) |
| 生殖系及び乳房障害 | | | | | | |
| 不正子宮出血 | 1 | (0.2%) | 1 | (<0.1%) | 2 | (0.1%) |
| 卵巣血腫 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 精神障害 | | | | | | |
| リビドー減退 | | | 23 | (0.7%) | 23 | (0.6%) |
| 易刺激性 | 2 | (0.4%) | 121 | (3.9%) | 123 | (3.4%) |
| 異常な夢 | 1 | (0.2%) | 471 | (15.1%) | 472 | (13.0%) |
| 激越 | | | 19 | (0.6%) | 19 | (0.5%) |
| 感情不安定 | 2 | (0.4%) | 23 | (0.7%) | 25 | (0.7%) |
| 睡眠障害 | 1 | (0.2%) | 114 | (3.6%) | 115 | (3.2%) |
| 不眠症 | 20 | (4.0%) | 571 | (18.3%) | 591 | (16.3%) |
| 不安 | | | 45 | (1.4%) | 45 | (1.2%) |
| 抑うつ | 1 | (0.2%) | 72 | (2.3%) | 73 | (2.0%) |
| 落ち着きのなさ | | | 36 | (1.2%) | 36 | (1.0%) |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | | | | |
| めまい | 4 | (0.8%) | 146 | (4.7%) | 150 | (4.1%) |
| 異常感 | 1 | (0.2%) | 2 | (0.1%) | 3 | (0.1%) |
| 飢餓 | 1 | (0.2%) | 2 | (0.1%) | 3 | (0.1%) |
| 胸痛 | 1 | (0.2%) | 17 | (0.5%) | 18 | (0.5%) |
| 胸部不快感 | 1 | (0.2%) | 11 | (0.4%) | 12 | (0.3%) |
| 倦怠感 | 4 | (0.8%) | 166 | (5.3%) | 170 | (4.7%) |
| 口渇 | 8 | (1.6%) | 28 | (0.9%) | 36 | (1.0%) |
| 発熱 | 2 | (0.4%) | 2 | (0.1%) | 4 | (0.1%) |
| 浮腫 | 2 | (0.4%) | 14 | (0.4%) | 16 | (0.4%) |
| 無力症 | 1 | (0.2%) | 19 | (0.6%) | 20 | (0.6%) |
| 代謝及び栄養障害 | | | | | | |
| 食欲不振 | 2 | (0.4%) | 37 | (1.2%) | 39 | (1.1%) |
| 食欲亢進 | 1 | (0.2%) | 84 | (2.7%) | 85 | (2.3%) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | | | |
| ざ瘡 | | | 21 | (0.7%) | 21 | (0.6%) |
| そう痒症 | 1 | (0.2%) | 33 | (1.1%) | 34 | (0.9%) |
| 顔面浮腫 | 1 | (0.2%) | 5 | (0.2%) | 6 | (0.2%) |
| 紅斑 | 1 | (0.2%) | 4 | (0.1%) | 5 | (0.1%) |
| 発疹 | 9 | (1.8%) | 52 | (1.7%) | 61 | (1.7%) |
| 皮膚炎 | 1 | (0.2%) | 6 | (0.2%) | 7 | (0.2%) |
| 蕁麻疹 | 1 | (0.2%) | 8 | (0.3%) | 9 | (0.2%) |
| 臨床検査 | | | | | | |
| 肝機能検査値異常 | 3 | (0.6%) | 34 | (1.1%) | 37 | (1.0%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | (0.2%) | | | 1 | (<0.1%) |
| 体重増加 | 2 | (0.4%) | 10 | (0.3%) | 12 | (0.3%) |

承認時申請資料よりファイザー（株）集計

使用成績調査における副作用発現状況一覧

| | |
|---------------|--------------|
| 安全性評価対象例数 | 3254 |
| 副作用等の発現例数 (%) | 711 (21.85%) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現例数 (%) |
|----------------------|------------------|
| 胃腸障害 | |
| おくび | 1 (0.03%) |
| イレウス | 1 (0.03%) |
| マロリー・ワイス症候群 | 1 (0.03%) |
| 胃炎 | 51 (1.57%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 5 (0.15%) |
| 胃不快感 | 18 (0.55%) |
| 下痢 | 10 (0.31%) |
| 鼓腸 | 1 (0.03%) |
| 口内炎 | 6 (0.18%) |
| 消化不良 | 7 (0.22%) |
| 舌炎 | 2 (0.06%) |
| 腹痛 | 25 (0.77%) |
| 腹部膨満 | 12 (0.37%) |
| 便秘 | 90 (2.77%) |
| 嘔気 | 398 (12.23%) |
| 嘔吐 | 39 (1.20%) |
| 膵炎 | 1 (0.03%) |
| 感染症および寄生虫症 | |
| ウイルス感染 | 3 (0.09%) |
| 肝胆道系障害 | |
| 肝炎 | 1 (0.03%) |
| 肝機能障害 | 1 (0.03%) |
| 胆汁うっ滞 | 1 (0.03%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.03%) |
| 血管障害 | |
| 高血圧 | 3 (0.09%) |
| 末梢冷感 | 1 (0.03%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| 咽喉頭疼痛 | 1 (0.03%) |
| 咳嗽 | 1 (0.03%) |
| 喘息 | 1 (0.03%) |
| 耳および迷路障害 | |
| 耳鳴 | 2 (0.06%) |
| 心臓障害 | |
| 動悸 | 2 (0.06%) |
| 神経系障害 | |
| 傾眠 | 23 (0.71%) |
| 頭痛 | 36 (1.11%) |
| 認知症 | 1 (0.03%) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現例数 (%) |
|----------------------|------------------|
| 脳梗塞 | 1 (0.03%) |
| 味覚異常 | 3 (0.09%) |
| 腎および尿路障害 | |
| 頻尿・夜間頻尿 | 3 (0.09%) |
| 慢性腎臓病 | 1 (0.03%) |
| 生殖系および乳房障害 | |
| 乳汁分泌障害 | 1 (0.03%) |
| 精神障害 | |
| 易刺激性 | 4 (0.12%) |
| 異常な夢 | 17 (0.52%) |
| 過食症 | 1 (0.03%) |
| 激越 | 1 (0.03%) |
| 自殺念慮 | 1 (0.03%) |
| 社会逃避行動 | 1 (0.03%) |
| 睡眠障害 | 3 (0.09%) |
| 怒り | 1 (0.03%) |
| 不安 | 3 (0.09%) |
| 不快気分 | 1 (0.03%) |
| 不眠症 | 55 (1.69%) |
| 無感情 | 1 (0.03%) |
| 抑うつ | 16 (0.49%) |
| 落ち着きのなさ | 1 (0.03%) |
| 全身障害および投与局所様態 | |
| めまい | 13 (0.40%) |
| 異常感 | 3 (0.09%) |
| 活動性低下 | 1 (0.03%) |
| 胸部不快感 | 2 (0.06%) |
| 倦怠感 | 11 (0.34%) |
| 口渇 | 4 (0.12%) |
| 発熱 | 1 (0.03%) |
| 無力症 | 1 (0.03%) |
| 疼痛 | 1 (0.03%) |
| 代謝および栄養障害 | |
| 食欲不振 | 5 (0.15%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| そう痒症 | 3 (0.09%) |
| 発疹 | 7 (0.22%) |
| 蕁麻疹 | 2 (0.06%) |
| 臨床検査 | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.03%) |
| 体重増加 | 2 (0.06%) |

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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]

〈解説〉

外国で実施した薬物動態試験において、高齢者と非高齢者における薬物動態に差は認められなかった。しかし、本剤は主に腎臓から排泄され、高齢者は一般的に腎機能の低下が認められることから、注意喚起のため設定した。

10. 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。]

〈解説〉

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

バレニクリンをラットの妊娠～授乳期間中に経口投与した試験において、出生児に体重及び受胎能の低下及び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を経口投与したところ、胎児の体重低下が認められている。以上のことから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に本剤を投与する際には、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。

(2) 本剤の授乳婦における乳汁中移行性については不明だが、ラットの妊娠～授乳期間中に経口投与した試験において、本剤が乳汁中に排泄されることが報告されている。以上のことから、授乳中の婦人への本剤の投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

11. 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。

〈解説〉

小児に対する使用経験は、12～17歳の喫煙者での薬物動態試験のみであり、安全性は確立していない（「VII-1. (3) 4) 小児及び青少年における薬物動態」の項参照）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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〕

〈解説〉

本剤の過量投与に関する報告はないが、外国臨床試験において10mg単回投与群の全例で嘔吐が認められた。多くが1.5時間以内に発現し、程度は軽度又は中等度で、続発なく消失した*)。過量投与例に対する処置として血液透析を行った報告はないが、末期腎疾患患者において、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（「VII-8. 透析等による除去率」の項参照）。

*社内資料

14. 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。〕

〈解説〉

PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）「PTP誤飲対策について」に基づき設定した。

15. 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。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]。
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]。
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) 海外で実施された 12~19 歳の喫煙者 312 例を対象とした本剤の有効性・安全性評価のための無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験において、主要評価項目の投与開始後第 9~12 週の 4 週間持続禁煙率は、バレニクリン群がプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加を示さなかった。
- (3) 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。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。
- (4) 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 5mg/kg/日 で 65 例中 1 例及び 15mg/kg/日 で 65 例中 2 例にみられた。本所見とヒトとの関連性は明らかではない。

〈解説〉

- (1) 海外で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が実施された。本試験における本剤投与群及びプラセボ投与群の心血管イベントの発生割合をそれぞれ記載した⁵²⁾。
また、海外で本剤による心血管イベントの発生に関し、上記試験を含む 15 のランダム化二重盲検比較試験の対象者、合計 7,002 例を対象とした安全性メタ解析が実施された。本安全性メタ解析における本剤投与群及びプラセボ投与群の、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の発生割合をそれぞれ記載した^{53)、54)}。

- (2) 12～19 歳の喫煙者 312 例を対象とした本剤の有効性・安全性評価のための無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 (A3051073 試験) の結果に基づき、本剤の CCDS^{注)} (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) の小児への投与に関する情報が更新された。

本剤は小児に対する適応の承認を取得していないが、上記の試験において、主要評価項目の投与開始後第 9～12 週の 4 週間持続禁煙率は、バレニクリン群がプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加を示さなかったことから、CCDS との整合性に基づき注意喚起を行うこととした。

注 : CCDS

各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書。安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている。なお、世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂されている。

- (3) ニコチン自己摂取を獲得したラット自己摂取試験において、バレニクリンはニコチン自己摂取行動の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⁵⁵⁾ (「IX-2. (4) 3 依存性」の項参照)。

また、外国において興奮薬の娯楽的使用者を対象に、バレニクリン、アンフェタミン及びプラセボを単回経口投与した時のバレニクリンの強化作用を検討した。主要評価項目は、投与 8 時間後の視覚評価法 (Visual Analogue Scale : VAS) を用いた「薬物による高揚感」(Drug High) 及び「薬物嗜好性」(Drug Liking) スコア、Cole 版の嗜癖研究センター特性尺度 (Addiction Research Center Inventory : ARCI) を用いた「乱用の可能性」のスコア、及び価格と金銭的価値に関する多肢選択式主観的評価法 (Multiple Choice/Subjective Price Monetary Value Procedure : MCP) における投与 8 時間後のクロスオーバーポイントの金額を用いた。その結果、主要評価項目の多変量解析によりバレニクリンはアンフェタミンや他の薬物乱用性を有する薬剤とは異なる用量反応性を示し、MCP において、バレニクリンとプラセボには有意な差は認められなかったことから、バレニクリンの強化作用は示されなかった⁵⁶⁾。

- (4) マウス及びラットを用いてがん原性試験を実施したところ、雄ラットに褐色脂肪腫が認められた⁵⁷⁾。ヒトとの関連性は明らかではないが、必要な事項として設定した (「IX-2. (4) 1) がん原性」の項参照)。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験⁵⁸⁾

バレニクリンの安全性薬理試験は *in vitro* 及び *in vivo* で評価した。*in vitro* 系では、リガンド結合試験、hERG 電流試験、プルキンエ線維活動電位試験及び Sprague-Dawley 系ラット及び Harley 系モルモットの摘出臓器の収縮反応試験を実施した。また、*in vivo* 系では、CD-1 系マウスを用いて一般症状観察試験、体温試験及びペンチレンテトラゾール (PTZ) 誘発痙攣試験を、ラットを用いて呼吸・循環器系試験、腎機能試験及び胃腸管輸送能試験、さらに、カニクイザルを用いて心循環器系試験を実施した。

1) 一般症状・中枢神経系に対する作用

| 試験項目 | 動物種／性 (n) | 投与経路 | 投与量又は濃度 | 試験成績 |
|-------------------------------|--------------------|------|----------|--|
| 一般症状・行動に及ぼす影響 (Iwin 多元観察法) | マウス／ 雄性 (3-6) | 経口 | 3.2mg/kg | 無作用 |
| | | | 10mg/kg | 軽度の一過性の震え、自発運動の低下、立毛、円背姿勢 |
| | | | 32mg/kg | 自発運動量の低下、震え、攣縮、平伏姿勢、痙攣、探索行動の低下、ふらつき歩行、後肢開脚、散瞳、体軀及び四肢緊張の低下 |
| | | | 100mg/kg | 自発運動量の低下、震え、攣縮、痙攣、円背及び平伏姿勢、正向反射の消失、流涎、眼瞼下垂、体軀及び四肢緊張の低下、後肢開脚、痛み刺激応答の鈍化、筋弛緩、散瞳、探索行動の低下、ふらつき歩行、死亡 |
| 痙攣作用(ペンチレンテトラゾール誘発発作) | マウス／ 雄性 (20-29) | 経口 | ≤10mg/kg | 無作用 |
| 体温 (直腸温) | マウス／ 雄性 (12-13) | 経口 | 1mg/kg | 無作用 |
| | | | 3.2mg/kg | 1℃低下 (投与 15 分後) |
| | | | 10mg/kg | 2℃低下 (投与 15 分後) |

2) 自律神経系・平滑筋に対する作用

| 試験項目 | 動物種／ 性 (n) | 投与 経路 | 投与量又は 濃度 | 試験成績 |
|--|------------------|-----------------|--------------------------------|---|
| 大動脈収縮 (ノルエピネフリン収縮) | モルモット／ 雄性 (2) | <i>in vitro</i> | 0.001~100 $\mu\text{mol/L}$ | 無作用 |
| 回腸収縮 (ヒスタミン収縮: H_1 受容体) | モルモット／ 雄性 (2) | <i>in vitro</i> | 0.001~10 $\mu\text{mol/L}$ | 無作用 |
| 右心房心拍数 (ヒスタミン誘発: H_2 受容体及 び自発性心拍数) | モルモット／ 雄性 (2) | <i>in vitro</i> | 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$ | 無作用 |
| 結腸収縮 (オキソトレモリン収縮) | ラット／ 雄性 (5~6) | <i>in vitro</i> | 0.01~50 $\mu\text{mol/L}$ | 濃度依存的に抑制し、 $IC_{50} = 2.68 \mu\text{mol/L}$ 。この弛緩はメカミラミンで抑制 |
| 子宮収縮 (オキシトシン収縮) | ラット／ 雌性 (2) | <i>in vitro</i> | 0.001~10 $\mu\text{mol/L}$ | 無作用 |

3) 呼吸・循環器系に対する作用

| 試験項目 | 動物種／ 性 (n) | 投与 経路 | 投与量又は 濃度 | 試験成績 |
|--|---------------|-----------------|--------------------------|---|
| 覚醒ラット (動脈 PO_2 、動脈 PCO_2 、動脈 pH、 血圧、心拍数) | ラット／雄性 (6) | 経口 | $\leq 3\text{mg/kg}$ | 無作用 |
| 覚醒サル (血圧、心拍数、心電図) | サル／雄雌性 (6) | 経口 | 0.1mg/kg | 無作用 |
| 心筋 K イオンチャネル (hERG 電流) | ヒト／HEK 細胞 | <i>in vitro</i> | 5 $\mu\text{mol/L}$ | 6.2%抑制 |
| | | | 17 $\mu\text{mol/L}$ | 16.6%抑制 |
| 心臓プルキンエ線維 (活動電位) | イヌ／雄雌性 (5) | <i>in vitro</i> | $\leq 3 \mu\text{mol/L}$ | 無作用 |
| | | | 10 $\mu\text{mol/L}$ | 静止膜電位、活動電位振幅及び V_{max} は無作用だったが、 ADP_{50} を 4.5%、 ADP_{90} を 6.3%延長 |

4) 消化器系に対する作用

| 試験項目 | 動物種／ 性 (n) | 投与 経路 | 投与量又は 濃度 | 試験成績 |
|---------------------------------|------------------|----------|-------------|-----------------------|
| 胃腸管輸送能 (^{51}Cr 法) | ラット／ 雄性 (6-7) | 経口 | 0.3mg/kg | 無作用 |
| | | | 3mg/kg | 胃排泄 34%抑制、腸管輸送能 53%抑制 |
| | | | 30mg/kg | 胃排泄 84%抑制、腸管輸送能 90%抑制 |

5) 水及び電解質代謝に対する作用

| 試験項目 | 動物種／ 性 (n) | 投与 経路 | 投与量又は 濃度 | 試験成績 |
|---------------------------------|-----------------|----------|-------------|--|
| 水負荷ラット (尿量、尿中電解質排泄、尿浸 透圧) | ラット／ 雄性 (12) | 経口 | 3mg/kg | 無作用 |
| | | | 30mg/kg | Na^+ 排泄 138%増加、 Cl^- 排泄 173%増加 |

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁹⁾

| 動物 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) | 主な臨床徴候 |
|-----|------|---------------------|----------------|--|
| ラット | 経口 | 30、100、200、300 | >300 | ≧200：眼瞼下垂、努力性及び異常音呼吸、活動性低下、失調性歩行、後肢の開脚、振戦、体重減少、白血球数及びリンパ球数の減少、血清中グルコースの増加 ≧300：痙攣（間代性及び強直性） |
| サル | 経口 | 3 | >3 | 嘔吐、横臥位、活動性低下、振戦、心拍数減少、心電図の変化（PR 間隔、P 波持続時間の増加、QT 間隔の減少） |
| | 静脈内 | 0.08、0.18、0.20、0.30 | >0.3 | ≧0.18：ALT、AST、筋肉由来 CK の上昇 ≧0.20：嘔吐、振戦、活動性低下、筋硬直 ≧0.30：嘔吐、全身性の振戦により投与継続が困難 |

(2) 反復投与毒性試験

（経口投与）⁶⁰⁾

| 動物 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主な臨床徴候 |
|-----|------------------|---|----------------|---|
| ラット | 6 週間 | 0.3、3、30 | 3 | 30：体重及び摂餌量の減少、ALT の上昇、消化管運動の抑制に起因した盲腸、結腸の拡張 |
| | 3 ヶ月 | 3、10、30 | 10 | 30：体重、摂餌量、摂水量の減少、軽微～軽度な骨髄細胞の枯渇、総ビリルビンの増加、ALP 及び ALT の上昇、消化管運動の抑制に起因した結腸、空腸及び回腸の拡張 |
| | 6 ヶ月 | 3、10、30 | 10 | 30：体重増加抑制、摂餌量の減少、ALP の上昇、総ビリルビンの増加 |
| イヌ | 7 日間 | 0.1、0.3、1 | 算出せず | ≧0.1：嘔吐、振戦、活動性低下、軟便、流涎 ≧0.3：ALT の上昇 1：瞬膜腺脱出※、失調性歩行、体重及び摂取量の減少 |
| サル | 6 週間 | 0.01、0.05、0.2 (0.1 BID) | 0.2 | 毒性変化は認められない |
| | 3 ヶ月 | | | |
| | 9 ヶ月 | | | |
| | 9 ヶ月+5 週間 回復性 | 0.2 (0.1 BID)、 0.4 (0.2 BID)、 1.2 (0.6 BID) | 0.4 | 0.4：散発性の嘔吐、軟便・水様便 1.2：嘔吐、軟便・水様便を伴った重度の脱水症状、体重及び摂餌量の著しい減少 |

BID：1日2回投与

※瞬膜腺脱出：瞬膜とは、ヒトにはないイヌの眼の構造で、第三眼瞼とも呼ばれている。その内側には涙の約30%を分泌する瞬膜腺がある。遺伝的に瞬膜腺を固定する組織が弱かったり、瞬膜腺が炎症により肥大したりすると、瞬膜腺が瞬膜の内側から外側に飛び出す。

(3) 生殖発生毒性試験⁶¹⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

15mg/kg/日の投与にて親動物に体重あるいは体重増加量の減少がみられたが、受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。

雌雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 3mg/kg/日、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 15mg/kg/日 (曝露量は MRHD*における全身曝露量の約 36 倍**) と推定された。

* MRHD: 最高推奨臨床用量

** ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験では AUC が算出されていないため、ラット胚・胎児発生に関する試験における 15mg/kg/日投与時の曝露量から推定した値

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

ラットでは 5mg/kg/日以上投与にて母体の体重増加抑制が認められたが、15mg/kg/日の投与でも胎児毒性 (胚致死、胎児の発育抑制及び奇形発生) は認められなかった。ウサギでは 30mg/kg/日の投与にて母体の体重減少及び胎児の体重減少及び胎盤重量の減少が認められたが、催奇形性は認められなかった。母体の一般毒性に対する無毒性量はラットが 0.3mg/kg/日、ウサギが 10mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量はラットが 15mg/kg/日 (曝露量は MRHD における全身曝露量の 36 倍以上)、ウサギが 10mg/kg/日 (曝露量は MRHD における全身曝露量の約 23 倍) と推定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

3mg/kg/日の投与にて母体の体重増加抑制及び摂餌量の減少、15mg/kg/日の投与にて出生児の発育抑制、聴覚性驚愕反応の亢進及び受胎率の低下が認められた。母体の一般毒性に対する無毒性量は 0.3mg/kg/日、F1 出生児に対する無毒性量は 3mg/kg/日 (曝露量は MRHD における全身曝露量の約 9 倍**) と推定された。15mg/kg/日の投与にて認められた F1 出生児の受胎率の低下及び雄のみで聴覚性驚愕反応*の亢進は、母体の曝露量が MRHD における全身曝露量の約 36 倍**に達した時にみられた。

* 聴覚性驚愕反応の増大: 音刺激に対して過剰応答していること

** ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では AUC が算出されていないため、ラット胚・胎児発生に関する試験における 15mg/kg/日投与時の曝露量から推定した値

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性⁵⁷⁾

ラットがん原性試験では、褐色脂肪腫が雄の 5 及び 15mg/kg/日群でそれぞれ 1 例及び 2 例認められたが、遺伝毒性試験が陰性であったことから、遺伝毒性以外の機序で発現したものと判断した。ラットにみられた褐色脂肪腫の発生機序及び本腫瘍とヒトとの関連性は明らかではない。

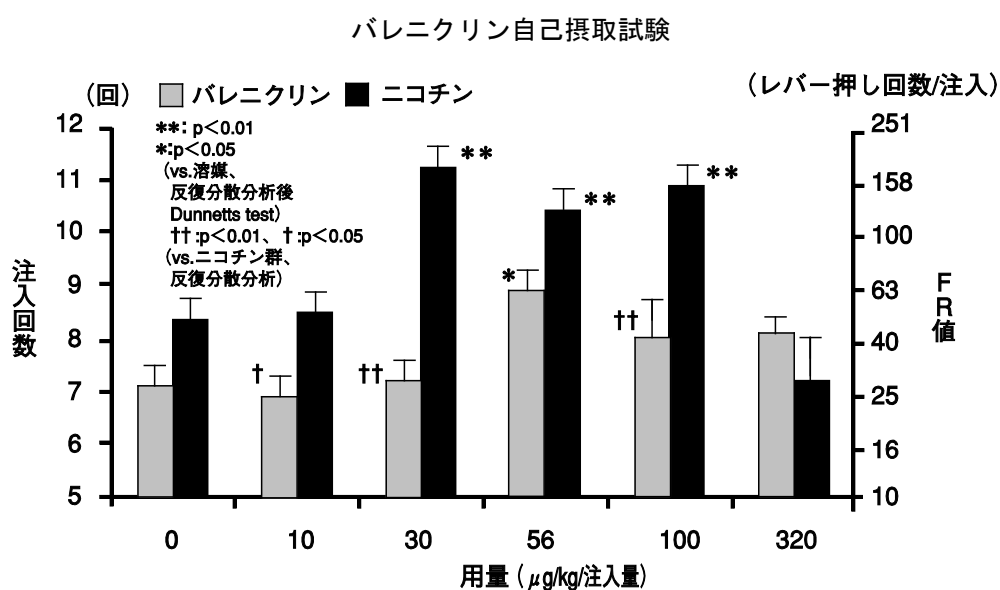
2) 遺伝毒性⁶²⁾

5 種の菌株を用いた復帰突然変異試験では、バレニクリンは 5mg/plate まで代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異 (CHO/HGPRT) 試験及び染色体異常試験では、バレニクリンは細胞毒性を発現する濃度まで代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。ラット小核試験では、バレニクリンを 100mg/kg/日まで 3 日間経口投与したが、雌雄ラットの骨髓細胞に小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

3) 依存性^{55)、60)}

サル経口9ヵ月毒性及び5週間回復性試験において、0.4 (0.2 BID) mg/kg/日投与後（曝露量はMRHDにおける全身曝露量の約6倍）の休薬開始時に退薬症候は認められなかった。

また、ニコチン及びバレニクリンの注入液として、10、30、56、100、320 μ g/kg/注入液を用い、ラットの自己摂取試験を行った結果、ニコチンでは30、56及び100 μ g/kg/注入液で溶媒群と比べて有意に自己摂取が増加したのに対し、バレニクリンでは56 μ g/kg/注入液の場合のみ有意に自己摂取が増加し、ニコチンより弱い強化行動を示したが、ラットのレバー押し行動試験では耐性形成後の断薬による退薬症候を示さなかった。よって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く、身体依存性はないものと考えられた。



FR 値：ニコチン又はバレニクリンを1回注入するために必要なレバー押し回数。

FR 値が高いほど強化作用が強いことを示す。

4) 光毒性⁶³⁾

Long-Evans 系有色ラットに3日間、バレニクリン100mg/kg/日（曝露量はMRHDにおける全身曝露量の130倍以上）を投与し、紫外線照射を行ったところ、投与最終日の紫外線照射において皮膚反応は認められず、紫外線照射後3日間にも変化はみられなかったことから、バレニクリンはラットにおいて光毒性を惹起しないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：チャンピックス錠 0.5mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

チャンピックス錠 1mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：バレニクリン酒石酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

チャンピックス スタート用パック：使用期限 24 ヶ月（最終年月を外箱等に記載）

チャンピックス錠 0.5mg：使用期限 24 ヶ月（最終年月を外箱等に記載）

チャンピックス錠 1mg：使用期限 36 ヶ月（最終年月を外箱等に記載）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

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

7. 容器の材質

- PTP包装：ポリ塩化トリフルオロエチレン及びポリ塩化ビニル（フィルム部分）
- アルミ箔（シート部分）

8. 同一成分・同効薬

- 同一成分：なし
- 同効薬：ニコチン製剤

9. 国際誕生年月日

2006年5月10日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|----------------|------------|---------------|
| チャンピックス錠 0.5mg | 2008年1月25日 | 22000AMX00020 |
| チャンピックス錠 1mg | 2008年1月25日 | 22000AMX00021 |

11. 薬価基準収載年月日

2008年4月18日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2018年9月5日

再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8年（2008年1月25日～2016年1月24日）（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---------------------|-----------|--------------------------------|-----------|
| チャンピックス錠 0.5mg | 118281101 | 7990003F1028 | 620006776 |
| チャンピックス錠 1mg | 118282801 | 7990003F2024 | 620006777 |
| チャンピックス スタート用パック | 187173901 | （未収載 YJ コード） （799000AX1024） | |

17. 保険給付上の注意

1. 本製剤の薬剤料^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、処方箋による投薬の場合においては、処方箋の「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、「外来にてニコチン依存症管理料の算定患者に対し処方」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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Kawakami, N. et al. : Addict Behav 24 (2) : 155, 1999 [L20070921041]
- 2) 厚生労働省保険局長通知「診療報酬の算定方法を定める件」等の改正等について
保発第 0306012 号 (平成 18 年 3 月 6 日) [L20071115020]
- 3) 日本循環器学会ほか：禁煙治療のための標準手順書 第 2 版：1, 2007 [L20070918170]
- 4) Nakamura, M. et al. : Clin Ther 29 (6) : 1040, 2007 [L20070709003]
- 5) 社内資料：国内後期第Ⅱ相用量反応試験 [L20071009083]
- 6) Oncken, C. et al. : Arch Intern Med 166 (15) : 1571, 2006 [L20061031004]
- 7) 社内資料：外国後期第Ⅱ相用量反応試験 [L20071205004]
- 8) 社内資料：国内再投与試験 [L20071015066]
- 9) Gonzales, D. et al. : JAMA 296 (1) : 47, 2006 [L20060710001]
- 10) Jorenby, D. E. et al. : JAMA 296 (1) : 56, 2006 [L20060726004]
- 11) 社内資料：外国第Ⅲ相比較検証試験 (2 試験) [L20071205005]
- 12) Tonstad, S. et al. : JAMA 296 (1) : 64, 2006 [L20060726005]
- 13) 社内資料：外国第Ⅲ相禁煙維持療法試験 [L20071205006]
- 14) 社内資料：健康成人における薬物動態 (単回投与) [L20070928004]
- 15) 社内資料：健康成人における薬物動態 (反復投与) [L20070928005]
- 16) 社内資料：国内前期第Ⅱ相試験 [L20071219054]
- 17) 社内資料：長期投与試験 [L20071009102]
- 18) 社内資料：ニコチン受容体結合作用 [L20070928019]
- 19) 社内資料：種々の受容体結合作用 [L20070928020]
- 20) 社内資料：ニコチン受容体の部分作動薬作用 [L20070928021]
- 21) 社内資料：ニコチン受容体の部分作動薬作用 (ドパミン遊離促進作用) [L20070928022]
- 22) 社内資料：ニコチン受容体の部分作動薬作用 (ドパミン遊離抑制作用) [L20070928023]
- 23) 社内資料：ニコチン自己摂取抑制作用 [L20070928024]
- 24) Corrigan, W. A. et al. : Psychopharmacology 99 (4) : 473, 1989 [L20071220023]
- 25) Rose, J. E. et al. : Psychopharmacology 130 (1) : 28, 1997 [L20071220024]
- 26) Burstein, A. H. et al. : J Clin Pharmacol 46 (11) : 1234, 2006 [L20070918053]
- 27) 社内資料：青少年における薬物動態 [L20070928012]
- 28) 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態 [L20070928009]
- 29) 社内資料：健康成人における薬物動態 (食事の影響) [L20070928006]
- 30) 社内資料：酵素阻害の検討 [L20070928013]
- 31) 社内資料：腎クリアランス機構の検討 [L20070928014]
- 32) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用 [L20070928008]
- 33) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用 [L20070928015]
- 34) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用 [L20070928016]
- 35) Burstein, A. H. et al. : J Clin Pharmacol 47 (11) : 1421, 2007 [L20071031082]
- 36) 社内資料：ニコチン置換療法との薬物相互作用 [L20070928018]
- 37) 社内資料：健康喫煙者での代謝・排泄作用 [L20070928007]
- 38) 社内資料：血漿蛋白結合率 [L20071009115]
- 39) 社内資料：組織への移行性 [L20071009114]

- 40) 社内資料：胎盤通過性 [L20071009117]
41) 社内資料：乳汁中への移行性 [L20071009118]
42) 社内資料：代謝物の検討 [L20070928010]
43) 社内資料：排泄の検討 [L20070928011]
44) Anthenelli, R.M. et al. : Lancet 387(10037) : 2507, 2016 [L20160526001]
45) Fiore, M. C. et al. : “Treating tobacco use and dependence” Clinical Practice
Guideline U.S. Department of Health and Human Services : 1, 2000 [L20071115021]
46) 高橋 三郎ほか訳：“ニコチン関連障害” 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]
47) 喫煙と健康問題に関する検討会：喫煙と健康 -喫煙と健康問題に関する検討会報告書
新版 保健同人社 : 265, 2002 [L20070918139]
48) 浦江 明憲ほか：月刊薬事 42 (4) : 973, 2000 [L49990089574]
49) Zevin, S. et al. : Clin Pharmacokinet 36 (6) : 425, 1999 [L19990726001]
50) Schein, J. R. et al. : Ann Pharmacother 29 (11) : 1139, 1995 [L20071114068]
51) Targher, G. et al. : J Clin Endocrinol Metab 82 (11) : 3619, 1997 [L20071130006]
52) Rigotti, N. A. et al. : Circulation 121 : 221, 2010 [L20100119012]
53) 社内資料：心血管イベントに関する安全性メタ解析 [L20140410003]
54) Ware, J. H. et al. : Am J Ther 20 (3) : 235, 2013 [L20130521013]
55) 社内資料：自己摂取強化作用 [L20071105004]
56) 社内資料：薬物乱用性に関する臨床薬理試験 [L20071105005]
57) 社内資料：ラットがん原性試験 [L20071105006]
58) 社内資料：一般薬理 [L20071009133]
59) 社内資料：単回投与毒性 [L20071009134]
60) 社内資料：反復投与毒性 [L20071009136]
61) 社内資料：生殖発生毒性 [L20071009142]
62) 社内資料：遺伝毒性 [L20071009140]
63) 社内資料：光毒性 [L20071009144]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

チャンピックスは、2005年11月に欧州及び米国でほぼ同時に承認申請され、米国では優先審査品目に指定されたため、2006年5月に禁煙補助薬として承認された。現在までに、米国、欧州及びアジアを含めた世界90カ国以上で発売されている（2019年1月現在）。

主な外国の承認状況（2019年1月現在）

| 国名 | 承認日 | 国名 | 承認日 |
|----------|----------|----------|----------|
| アイスランド | 2006年9月 | 中国 | 2008年7月 |
| アイルランド | 2006年9月 | チェコ | 2006年9月 |
| アラブ首長国連邦 | 2007年3月 | チリ | 2007年3月 |
| アルゼンチン | 2006年12月 | デンマーク | 2006年9月 |
| イスラエル | 2007年12月 | ドイツ | 2006年9月 |
| イタリア | 2006年9月 | トルコ | 2008年6月 |
| インド | 2007年5月 | ニカラグア | 2007年7月 |
| インドネシア | 2007年3月 | ニュージーランド | 2007年3月 |
| ウクライナ | 2009年2月 | ノルウェイ | 2006年9月 |
| ウルグアイ | 2006年12月 | バーレーン | 2007年5月 |
| 英国 | 2006年9月 | パキスタン | 2007年6月 |
| エジプト | 2008年8月 | ハンガリー | 2006年9月 |
| エストニア | 2006年9月 | フィリピン | 2007年6月 |
| エルサルバドル | 2007年10月 | フィンランド | 2006年9月 |
| オーストラリア | 2007年2月 | ブラジル | 2006年9月 |
| オーストリア | 2006年9月 | フランス | 2006年9月 |
| オランダ | 2006年9月 | ブルガリア | 2007年1月 |
| カナダ | 2007年1月 | 米国 | 2006年5月 |
| キプロス | 2006年9月 | ベネズエラ | 2007年11月 |
| ギリシア | 2006年9月 | ベルギー | 2006年9月 |
| グアテマラ | 2007年7月 | ポーランド | 2006年9月 |
| クウェート | 2007年5月 | ポルトガル | 2006年9月 |
| クロアチア | 2013年7月 | ホンコン（香港） | 2007年3月 |
| コスタリカ | 2007年8月 | ホンジュラス | 2007年8月 |
| コロンビア | 2007年12月 | マルタ | 2006年9月 |
| シンガポール | 2007年8月 | 南アフリカ | 2010年11月 |
| スイス | 2006年12月 | ミャンマー | 2009年2月 |
| スウェーデン | 2006年9月 | メキシコ | 2006年9月 |
| スペイン | 2006年9月 | ヨルダン | 2007年10月 |
| スリナム | 2017年4月 | ラトビア | 2006年9月 |
| スロバキア | 2006年9月 | リトアニア | 2006年9月 |
| スロベニア | 2006年9月 | ルーマニア | 2007年1月 |
| タイ | 2008年7月 | ルクセンブルグ | 2006年9月 |
| 大韓民国 | 2007年3月 | ロシア | 2008年8月 |
| 台湾 | 2007年6月 | | |

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助

用法及び用量

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。

代表的な添付文書（米国）の概要

| | | | | | | | |
|------------|--|---------|------------|---------|------------|------------|----------|
| 国名 | 米国 | | | | | | |
| 販売名 | CHANTIX（チャンティックス） | | | | | | |
| 会社名 | Pfizer Inc. | | | | | | |
| 効能・効果 | CHANTIXは、禁煙補助剤としての使用を目的としている。 | | | | | | |
| 剤型・含量 | 0.5mg フィルムコート錠：バレニクリン酒石酸塩 0.85mg（バレニクリンとして 0.5mg）を含有する。 1mg フィルムコート錠：バレニクリン酒石酸塩 1.71mg（バレニクリンとして 1mg）を含有する。 | | | | | | |
| 用法・用量 | <p>成人への通常用量</p> <p>禁煙治療は、患者に禁煙する意志があり、禁煙指導を受けた場合に成功する可能性が高い。患者に対しては適切な教育用資料とカウンセリングを提供し、禁煙の試みを支援すること。</p> <p>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CHANTIXの投与を開始すること。</p> <p>CHANTIXは、食後にコップ1杯の水とともに服用すること。</p> <p>CHANTIXは、以下のように1週間の用量漸増後、1mg 1日2回で投与することが推奨される。</p> <table border="1" data-bbox="478 1209 949 1321"> <tr> <td>第1～3日目：</td> <td>0.5mgを1日1回</td> </tr> <tr> <td>第4～7日目：</td> <td>0.5mgを1日2回</td> </tr> <tr> <td>第8日目～投与終了：</td> <td>1mgを1日2回</td> </tr> </table> <p>患者がCHANTIXの副作用を忍容できない場合には、一時的又は継続して用量を減量することを考慮する。</p> <p>患者にCHANTIXを12週間投与すること。12週間後に禁煙に成功している患者には、長期間の禁煙をより確実にするために、CHANTIXをさらに12週間投与することが推奨される。</p> <p>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には、禁煙失敗の要因を明らかにし、それに対処した後に再び禁煙を試みるように勧めること。</p> | 第1～3日目： | 0.5mgを1日1回 | 第4～7日目： | 0.5mgを1日2回 | 第8日目～投与終了： | 1mgを1日2回 |
| 第1～3日目： | 0.5mgを1日1回 | | | | | | |
| 第4～7日目： | 0.5mgを1日2回 | | | | | | |
| 第8日目～投与終了： | 1mgを1日2回 | | | | | | |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。〕

| | 分類 |
|---------------------|---|
| 米国添付文書 (2019年2月) | <p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Available data have not suggested an increased risk for major birth defects following exposure to varenicline in pregnancy, compared with women who smoke. Smoking during pregnancy is associated with maternal, fetal, and neonatal risks. In animal studies, varenicline did not result in major malformations but caused decreased fetal weights in rabbits when dosed during organogenesis at exposures equivalent to 50 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). Additionally, administration of varenicline to pregnant rats during organogenesis through lactation produced developmental toxicity in offspring at maternal exposures equivalent to 36 times human exposure at the MRHD.</p> <p>The estimated background risk of oral clefts is increased by approximately 30% in infants of women who smoke during pregnancy, compared to pregnant women who do not smoke. The background risk of other major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</p> <p>Smoking during pregnancy causes increased risks of orofacial clefts, premature rupture of membranes, placenta previa, placental abruption, ectopic pregnancy, fetal growth restriction and low birth weight, stillbirth, preterm delivery and shortened gestation, neonatal death, sudden infant death syndrome and reduction of lung function in infants. It is not known whether quitting smoking with CHANTIX during pregnancy reduces these risks.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Pregnant rats and rabbits received varenicline succinate during organogenesis at oral doses up to 15 and 30 mg/kg/day, respectively. While no fetal structural abnormalities occurred in either species, maternal toxicity, characterized by reduced body weight gain, and reduced fetal weights occurred in rabbits at the highest dose (exposures 50 times the human exposure at the MRHD of 1 mg twice daily based on AUC). Fetal weight reduction did not occur in rabbits at exposures 23 times the human exposure at the MRHD based on AUC. In a pre- and postnatal development study, pregnant rats received up to 15 mg/kg/day of oral varenicline succinate from organogenesis through lactation. Maternal toxicity, characterized by a decrease in body weight gain was observed at 15 mg/kg/day (36 times the human exposure at the MRHD based on AUC). However, decreased fertility and increased auditory startle response occurred in offspring at the highest maternal dose of 15 mg/kg/day.</p> |
| <p>オーストラリアの分類: (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p> | <p>B3 (2018年12月)</p> |

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|--|
| 米国添付文書 (2019年2月) | Pediatric Use CHANTIX is not recommended for use in pediatric patients 16 years of age or younger because its efficacy in this population was not demonstrated. |
| 英国のSPC (2018年11月) | Paediatric population The safety and efficacy of CHAMPIX in children or adolescents below 18 years have not yet been established. |

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

