

## 再審査報告書

平成 30 年 7 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① チャンピックス錠 0.5mg ② チャンピックス錠 1mg
有 効 成 分 名	バレニクリン酒石酸塩
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはバレニクリンとして第 1～3 日目は 0.5mg を 1 日 1 回食後に経口投与、第 4～7 日目は 0.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与、第 8 日目以降は 1mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。なお、本剤の投与期間は 12 週間とする。
承 認 年 月 日	平成 20 年 1 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

チャンピックス錠 0.5mg 及び同錠 1mg（以下、「本剤」）においては、医薬品リスク管理計画は作成されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。製造販売後臨床試験は実施していない。

表 1 使用成績調査の概要

チャンピックス錠使用成績調査	
目的	本剤の製造販売後の日常診療下における安全性及び有効性について、以下の項目を調査する。 1) 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用） 2) 使用実態下における副作用の発生状況 3) 安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因の把握 さらに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない患者
実施期間	平成 20 年 11 月～平成 24 年 10 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始日から 24 週間まで ただし、投与開始日から 24 週間までに本剤による禁煙治療が再度行われた場合は、再投与開始前日までの観察期間とする。さらに、初回投与開始日から 52 週（1 年）後に追跡調査を行う。
実施施設数	434 施設
収集症例数	3,740 例
安全性解析対象症例数	3,254 例
有効性解析対象症例数	3,252 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

チャンピックス錠による禁煙治療を再度実施した患者に対する調査	
目的	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。
調査方法	レトロスペクティブ調査
対象患者	「チャンピックス錠使用成績調査」に登録された患者のうち、本剤の初回投与日から 52 週（1 年）以内に本剤による禁煙治療を再度実施した患者
実施期間	平成 21 年 11 月～平成 25 年 10 月
目標症例数	設定なし
観察期間	本剤を再度投与開始した日から 24 週間まで
実施施設数	18 施設
収集症例数	20 例
安全性解析対象症例数	6 例
有効性解析対象症例数	6 例
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 使用成績調査

本調査における主な副作用発現状況（副作用発現割合1%以上）と重篤な副作用を表3に示す。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。認められた主な副作用は、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。

表3 使用成績調査における副作用発現状況

項目	使用成績調査	
	3,254	
調査症例数	解析対象症例全体	重篤症例
副作用の発現症例数	711	8
副作用の発現件数	918	11
副作用の発現割合	21.9%	0.2%
主な副作用の種類*	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)
精神障害	91 (2.8)	1 (0.0)
うつ病	7 (0.2)	1 (0.0)
自殺念慮	1 (0.0)	1 (0.0)
不眠症	52 (1.6)	1 (0.0)
神経系障害	72 (2.2)	1 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (0.0)	1 (0.0)
頭痛	35 (1.1)	0 (0)
血管障害	2 (0.1)	1 (0.0)
高血圧	1 (0.0)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.1)	2 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.0)	1 (0.0)
喘息	1 (0.0)	1 (0.0)
胃腸障害	583 (17.9)	3 (0.1)
イレウス	1 (0.0)	1 (0.0)
マロリー・ワイス症候群	1 (0.0)	1 (0.0)
悪心	398 (12.2)	0 (0)
胃炎	48 (1.5)	0 (0)
便秘	90 (2.8)	0 (0)
嘔吐	39 (1.2)	0 (0)
膵炎	1 (0.0)	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (0.7)	1 (0.0)
胸部不快感	2 (0.1)	1 (0.0)

※：発現割合 1.0%未満の事象を含む

本剤は中等度以上の腎機能障害を有する患者では全身暴露量の増加が認められていることから、腎機能障害患者の安全性について検討を行った。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。腎機能障害患者に本剤を使用することについては、添付文書で注意喚起をしていることから、新たな対応は必要ないと考えた。

#### 4.2 特定使用成績調査

いずれの症例にも副作用は認められなかった。

### 4.3 副作用及び感染症

再審査期間中、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告を行った重篤な副作用は578例1,031件（未知<sup>1)</sup> 381例593件、既知<sup>2)</sup> 299例438件）であった（外国症例を除く）。感染症の報告はなかった。

再審査期間中に集積した未知の副作用は、1,342例に1,793件（重篤392例606件、非重篤987例1,187件）認められた。15件以上集積した「使用上の注意」から予測できない主な副作用を表4に示す。死亡4例4件及び突然死2例2件については、「使用上の注意」から予測できないため、未知と評価した。いずれの症例報告も、情報が不十分であり、本剤との因果関係が不明であることや症例数が少ないことなどの理由から、現時点で対応は不要と考えた。幻覚関連事象などの表4に示した副作用については、禁煙による精神疾患の悪化やストレス等の他の要因の可能性、患者が有していた合併症、既往歴や併用薬等の他の要因の可能性も考えられ、本剤との因果関係を特定するには情報不足であった。

以上のように、特記すべき副作用の集積はなく、現時点で特別な対応は不要と考えるが、今後とも発現状況等に十分に留意し、必要に応じて対応を検討していくこととした。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,342	1,793	392	606	987	1,187
精神障害	194	231	64	82	134	149
幻覚	19	19	11	11	8	8
無感情	15	15	0	0	15	15
神経系障害	139	153	64	75	76	78
嗅覚錯誤	20	20	1	1	19	19
眼障害	66	76	13	14	55	62
霧視	16	16	0	0	16	16
呼吸器、胸郭および縦隔障害	108	113	34	36	74	77
鼻出血	24	24	1	1	23	23
胃腸障害	206	231	81	95	125	136
胃腸障害	17	17	0	0	17	17
皮膚および皮下組織障害	133	153	18	25	116	128
脱毛症	39	39	2	2	37	37
筋骨格系および結合組織障害	54	62	11	13	43	49
筋骨格硬直	18	18	2	2	16	16
腎および尿路障害	72	73	13	13	59	60
尿臭異常	17	17	0	0	17	17
生殖系および乳房障害	92	97	3	3	89	94
月経遅延	28	28	0	0	28	28
一般・全身障害および投与部位の状態	192	209	57	65	135	144
異常感	93	95	8	8	85	87
臨床検査	111	121	28	30	84	91
体重減少	22	22	0	0	22	22
障害、中毒および処置合併症	35	47	23	32	13	15
転倒	17	17	12	12	5	5

MedDRA/J version (18.1)

再審査期間中に対応した主な添付文書改訂については、以下のとおりであった。

意識消失等の意識障害について、本剤と因果関係が否定できない症例報告があり、このうち傾

- 1) 「使用上の注意」から予測できない副作用
- 2) 「使用上の注意」から予測できる副作用

眠又は意識消失に因り交通事故に至った症例が集積したことから、「重大な副作用」の項に「意識障害」を追記し、「重要な基本的注意」の項に記載していた、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際の注意事項は、服用後は従事させないように注意喚起を強めた（平成 23 年 7 月）。しかしながら、その後も同種の症例が発生したことから、機構から、医療従事者及び本剤の使用者に対して文書により、本剤服用中は自動車運転等の危険を伴う機械の操作を行わないよう注意喚起が行われた（平成 23 年 10 月）。

また、承認時より精神神経系リスクについて、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項にて注意喚起を行っていたが、平成 21 年 8 月、米国における「Boxed Warning」の追記及び国内の製造販売後に集積された症例報告を踏まえ、「警告」の項に追記した<sup>3)</sup>。

以上から、本剤の安全性について、現時点で特記すべき事項はないと考えた。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査

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<sup>4)</sup>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。

12 週時点における直前 4 週持続禁煙の評価症例は 2,076 例で、禁煙成功割合は 76.9%（1,597/2,076 例）であった（表 5）。

また、12 週から 24 週後までの継続禁煙成功割合、さらに 12 週から 52 週後までの継続禁煙成功割合を合わせて表 5 に示す。

表 5 禁煙成功割合

	評価症例数	成功例	失敗例	成功割合（%）
投与開始 12 週時	2,076	1,597	479	76.9
投与開始 12 週から 24 週後まで	793	612	181	77.2
投与開始 12 週から 52 週後まで	1,828	1,217	611	66.6

観察期間中に 1 回でも禁煙を失敗した場合の禁煙失敗理由と、禁煙失敗時の対応策（禁煙指導やカウンセリング等）の有無について検討した結果を表 6 に示す。

3) その後、米国では海外第 IV 相試験結果に基づき、「Boxed Warning」の削除を決定した。本邦では、米国の措置を受けて、平成 29 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における審議の結果、「警告」の項を削除し、引き続き「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項にて精神神経系リスクの注意喚起を継続することとなった。

4) 期間中にひとふかしでもたばこを吸った場合は、禁煙状況は「失敗」とし、また紙巻きたばこ以外のたばこ製品（パイプたばこ、葉巻、嗅ぎたばこ、噛みたばこ等）を使用した場合も禁煙状況は「失敗」とする。

表6 禁煙失敗理由と禁煙失敗時の対応策の有無

		24 週時	52 週時
調査症例数		1,103	625
項目		症例数 (構成割合%)	症例数 (構成割合%)
禁煙を失敗した理由	精神的理由	557 (47.4)	317 (49.2)
	身体的理由	106 ( 9.0)	50 ( 7.8)
	その他	207 (17.6)	98 (15.2)
	不明	305 (26.0)	179 (27.8)
対応策	あり	379 (34.4)	61 ( 9.8)
	なし	583 (52.9)	485 (77.6)
	不明	141 (12.8)	79 (12.6)

さらに、前治療歴のある症例について、前治療内容、前回禁煙治療以降に喫煙に至った理由及び対応策の有無別に禁煙成功割合を算出した。前治療の内容別の禁煙成功割合は、ニコチンパッチ69.1% (123/178例)、ニコチンガム85.3% (29/34例)、その他50.0% (4/8例)であり、前回禁煙治療以降に喫煙に至った理由別の禁煙成功割合は、精神的理由64.3% (63/98例)、身体的理由76.2% (16/21例)、その他75.9% (22/29例)であった。対応策の有無別の禁煙成功割合は、なし71.1% (108/152例)、あり72.7% (32/44例)であった。

## 5.2 特定使用成績調査

本剤の再投与開始から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。また、12週時点の来院がない、あるいは評価がなされていない症例については、本剤の投与中止理由及び24週後の評価結果に基づいて禁煙成功割合を算出した。

本剤再投与開始から12週未満で投与を中止した症例は4例、12週以上24週未満で投与を中止した症例は1例であった。中止理由の内訳は、12週未満では「禁煙失敗による投与終了」2例、「禁煙成功による投与終了」及び「その他」各1例あり、24週未満では「追跡調査不応」1例であった。

禁煙成功例は3例で禁煙成功割合は50.0% (3/6例)であった。また、再投与開始から24週後の時点で禁煙の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週後まで継続して禁煙が成功した症例は2例、禁煙成功割合は50.0% (2/4例)であった。

以上から、本剤の有効性について、特記すべき事項はないと考えた。

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。外国の措置報告は44報、研究報告は17報であった。外国の措置報告及び研究報告の概要は表7に示すとおりである。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなく、また、新たに措置を講ずる情報もないことから、現時点で更なる安全確保措置の必要はないと考える。

表7 措置報告及び研究報告の概要※

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 精神神経系有害事象に関連した措置報告 (29件) 米国、欧州、英国、仏国など、又は企業中核データシート (以下、「CCDS」) において、重度の精神神経系症状 (気分変動、抑うつ、躁病、自殺念慮など) の発現リスクについて、添付文書の改訂などの手段で注意喚起が図られた (平成20年2月) 等</li> <li>② 心血管系有害事象に関連した措置報告 (9件) 米国、英国、カナダ、ニュージーランド又はCCDSにおいて、心筋梗塞や狭心症などの心血管系有害事象の発現リスクについて、添付文書の改訂などの手段で注意喚起が図られた (平成23年1月) 等</li> <li>③ 過敏症に関連した措置報告 (4件) 米国、カナダ又はCCDSにおいて、血管浮腫や重篤なアレルギー反応などの過敏症の発現リスクについて、添付文書改訂などの手段で注意喚起が図られた (平成21年7月) 等</li> <li>④ 事故・損傷に関連した措置報告 (2件) 米国、カナダにおいて、本剤を服用しても副作用の発現がないことがわかるまで車の運転や危険な機械作業を避けることなど、事故による外傷などの発現リスクについて注意喚起が図られた (平成21年1月) 等</li> <li>⑤ 外国における回収の情報 (1件) 米国において、米国内でのみ製造販売している外国製造業者の製品がcGMP不適合のため回収され、回収された製品の中に本剤が含まれていたことが米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) のホームページ上で公表された (平成21年7月)</li> <li>⑥ 本剤の使用実態に関連した措置報告 (1件) ニュージーランドにおいて、本剤の製品情報で推奨されている12週間の治療を受けていなかった、あるいは12週の治療が完了していなかった主な理由は、副作用の発現と治療費の問題によるものであったことが規制当局から公表された (平成22年9月)</li> <li>⑦ 承認の取り消しに関連した措置報告 (1件) チュニジアにおいて、規制当局が本剤の販売承認の取り消しを決定したが、その理由は未公表 (平成23年4月)</li> <li>⑧ 高血糖に関連した措置報告 (1件) カナダにおいて、本剤を服用した糖尿病患者に高血糖が発現したとの症例報告があったこと、糖尿病自体が高血糖を伴う慢性の代謝障害であり、全症例に交絡因子が認められたことなどがカナダ規制当局から公表された (平成23年4月)</li> <li>⑨ ニコチン置換療法との比較に関連した措置報告 (1件) カナダにおいて、非ニコチン禁煙補助薬の製品情報のクラスラベリング改訂が行われ、多くの場合非ニコチン禁煙補助を処方する前にニコチン置換療法を検討すべきである旨の追記が行われた (平成25年6月)</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 精神神経系有害事象に関する報告 (13件) 米国Institute for Safe Medication Practice (以下、「ISMP」) がFDAの有害事象自発報告データベース (以下、「AERS」) に報告された有害事象について検討を行った結果、精神神経系有害事象と本剤との関連が示唆されたことについて、注意を促すための報告 (平成20年6月) 等</li> <li>② 事故・損傷に関する報告 (5件) ISMPがFDAのAERSに報告された有害事象について検討を行った結果、事故・損傷と本剤との関連が示唆されたことについて、注意を促すための報告 (平成20年6月) 等</li> <li>③ 心血管系有害事象に関する報告 (5件) ISMPがFDAのAERSに報告された有害事象について検討を行った結果、安全性に関する強力なシグナルが検出され、本剤との関連が疑われる事象として、致命的な心リズム傷害、急性心筋梗塞などの報告があったことについて、注意を促すための報告 (平成20年6月) 等</li> <li>④ 過敏症に関する報告 (3件) ISMPがFDAのAERSに報告された有害事象について検討を行った結果、重篤な皮膚反応、重大なアレルギー反応と本剤との関連が示唆されたことについて、注意を促すための報告 (平成20年6月) 等</li> <li>⑤ 視覚障害に関する報告 (2件) FDAがAERSで特定した新たな安全性情報として、2008年第四半期報告を公表し、本剤で視覚障害のシグナルが検出され、FDAはこのリスクに対する規制措置の必要性について評価を継続することとした報告 (平成21年6月) 等</li> <li>⑥ 消化器系有害事象に関する報告 (2件) ニュージーランドで、本剤使用患者における有害事象の発現リスクについて集約的な市販後の</li> </ul>

	調査を実施した結果、有害事象のうち消化器系有害事象が最も多かったとの報告（平成24年1月）等
備考	

※件数は重複あり

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上