

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2009年 8月

ファイザー株式会社

$\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬（禁煙補助薬）

**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

劇薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

この度、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、標記製品の添付文書の「使用上の注意」を改訂致しますのでご案内申し上げます。また、併せて自主改訂致します。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### 【改訂内容】

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前
<p style="text-align: center;"><b>【使用上の注意】</b></p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p><b>【警告】</b> 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〕。</p></div>	<p style="text-align: center;"><b>【使用上の注意】</b></p> <p>（該当記載なし）</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>（1）統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者〔精神症状を悪化させることがある。〕</p> <p>（2）、（3）省略（変更なし）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>（該当記載なし）</p> <p>（1）、（2）省略</p>

改訂後 (下線部は改訂箇所)	改訂前																		
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)、(4)、(5) 省略 (変更なし)</p> <p>(2) 禁煙は治療の有無を問わず様々な症状 (不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加等) を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。</p> <p>(3) 抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、<u>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。</u>また、これらの症状・行動があらわれた場合には本剤の服用を中止し、速やかに医師等に連絡するよう患者に指導すること。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)、(3)、(4) 省略</p> <p>(2) 禁煙は治療の有無を問わず様々な症状 (不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加等) を伴うことが報告されており、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。<u>本剤を使用して禁煙を試みた際にも、因果関係は明らかではないが、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動の変化、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。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。</u></p>																		
<p><b>3. 副作用</b></p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑 (いずれも頻度不明<sup>注)</sup>)</u>：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、<u>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。</u></p> <p>2) <u>血管浮腫 (頻度不明<sup>注)</sup>)</u>：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、<u>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。</u></p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="172 1350 778 1541"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.5%以上5%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神障害</td> <td>異常な夢、不眠症</td> <td>リビドー減退、易刺激性、感情不安定、激越、睡眠障害、不安、抑うつ、落ち着きのなさ</td> <td>精神緩慢、気分変動、思考異常、不快気分</td> <td>精神障害、<u>攻撃的行動、敵意</u></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.5%以上5%未満	0.5%未満	頻度不明	精神障害	異常な夢、不眠症	リビドー減退、易刺激性、感情不安定、激越、睡眠障害、不安、抑うつ、落ち着きのなさ	精神緩慢、気分変動、思考異常、不快気分	精神障害、 <u>攻撃的行動、敵意</u>	<p><b>3. 副作用</b></p> <p><b>重大な副作用</b> (該当記載なし)</p> <p><b>その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="804 1350 1410 1509"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.5%以上5%未満</th> <th>0.5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神障害</td> <td>異常な夢、不眠症</td> <td>リビドー減退、易刺激性、感情不安定、激越、睡眠障害、不安、抑うつ、落ち着きのなさ</td> <td>精神緩慢、気分動揺、思考異常、不快気分</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.5%以上5%未満	0.5%未満	精神障害	異常な夢、不眠症	リビドー減退、易刺激性、感情不安定、激越、睡眠障害、不安、抑うつ、落ち着きのなさ	精神緩慢、気分動揺、思考異常、不快気分
	5%以上	0.5%以上5%未満	0.5%未満	頻度不明															
精神障害	異常な夢、不眠症	リビドー減退、易刺激性、感情不安定、激越、睡眠障害、不安、抑うつ、落ち着きのなさ	精神緩慢、気分変動、思考異常、不快気分	精神障害、 <u>攻撃的行動、敵意</u>															
	5%以上	0.5%以上5%未満	0.5%未満																
精神障害	異常な夢、不眠症	リビドー減退、易刺激性、感情不安定、激越、睡眠障害、不安、抑うつ、落ち着きのなさ	精神緩慢、気分動揺、思考異常、不快気分																

## 【改訂理由】

### 1. 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

#### 1) 「警告」及び「重要な基本的注意」の項

##### 神経精神症状に関する注意

神経精神症状の発現とその対処について、米国では2008年1月以来添付文書のWarningsの項にて注意喚起が行われておりましたが、当該注意喚起内容が重要な安全性情報としてより明確となるよう、2009年7月の添付文書改訂にBoxed Warningの項が設定され、注意喚起のレベルが強化されました。

本邦では「重要な基本的注意」の項にて注意喚起を行っておりましたが、米国における措置を踏まえ、「警告」の項を新設して、「重要な基本的注意」中の重要事項を記載し、注意喚起の徹底を図ることと致しました。

また、2009年6月改訂のCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）及び2009年7月改訂の米国添付文書との整合、国内報告症例の集積状況に基づき、本剤服用時に発現する神経精神症状として「思考の変化」、「精神障害」、「気分変動」、「攻撃的行動」、「敵意」を追記すると共に、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ことも記載致しました。症例の概要を添付しますのでご参照ください。

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

#### 【症例概要】

##### ・精神障害、暴力関連症状

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
男 40歳代	禁煙療法	0.5mg 3日	<b>精神障害、暴力関連症状</b>		回復
	基礎疾患	1mg 4日	喫煙習慣	喫煙本数 20本/日、喫煙期間 不明	
	心房中隔欠損	2mg 47日	投与開始27年前 年月日不明	心房中隔欠損症のため、手術を施行した。 過去に禁煙を実施したことがあるが、その際に特に変わったことは認められなかった。	
			投与開始日	プリンクマンインデックスが400で、ニコチン依存症と診断され、本剤0.5mg/日を服用開始した。	
			投与4日目	本剤を1mg/日に増量した。	
			投与8日目	本剤を2mg/日に増量した。	
			投与46日目 (発現日)	精神不安定、暴力衝動が発現した。	
			投与53日目	イライラ感が募り、攻撃衝動、破壊衝動が発現した。	
			投与54日目 (投与中止日)	日中イライラ感が募り、攻撃衝動、破壊衝動があり、自制困難となり、物を壊した。本剤を投与中止したところ、症状が徐々に回復した。	
			中止15日後	症状が消失した。	
併用薬：なし					

## 2)「慎重投与」の項

### 統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者への投与

精神症状を悪化させるおそれがあることから、追記して注意喚起を行うことと致しました。

## 3)「重大な副作用」の項

### 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、血管浮腫

CCDS及び米国添付文書との整合、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致しました。症例の概要を添付しますのでご参照ください。

#### 【症例概要】

#### ・多形紅斑

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
男 60歳代	ニコチン 依存	0.5mg 3日	<b>発疹</b>		軽快
	<b>基礎疾患</b> 高血圧	1mg 4日	喫煙習慣	喫煙本数 20本/日、喫煙期間 47年	
			投与開始日	ニコチン依存症治療のため本剤0.5mg/日を服用開始した。	
			投与4日目	本剤を1mg/日に増量した。	
			投与6日目 (発現日)	夕方より全身に発疹が認められた。口腔内に発疹はなかった。頭髪を含めた全身の脱毛、結膜充血も認めた。	
			投与7日目 (投与中止日)	血流検査では異常は認められなかった。本剤及びドンペリドンの投与を中止し、オロパタジン塩酸塩を投与し経過観察とした。	
			中止3日後	発疹は軽快しつつあるが、脱毛は続いた。	
			中止4日後	ステロイドの内服を考慮したが、発赤は軽快しつつあり、経過観察とした。	
			中止10日後	頭髪の70%が脱毛した。	
			中止14日後	両耳に軽度湿疹を認めたが、湿疹は軽快した。脱毛は全体の95%となり、頭頂部に少し残る程度であった。皮膚科を受診したところ、毛髪の新生を認め、眼の充血は軽快した。発疹は耳と体に落屑を残してほぼ軽快していたが、ステロイド外用剤を処方した。	
併用薬：ドンペリドン（被疑薬）、カンデサルタンシレキセチル、アムロジピンベシル酸塩					

#### ・下肢の浮腫

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
女 30歳代	ニコチン 依存	0.5mg 3日	<b>下肢の浮腫</b>		不明
	<b>基礎疾患</b> なし	1mg 4日	喫煙習慣	喫煙本数 30本/日、喫煙期間12年	
		2mg 11日	投与開始日	ニコチン依存症に対し、本剤0.5mg/日を服用開始した。	
			投与1日目	過食を認めた。何を食べてもおなかがいっぱいにならなかった。過食を認めた間の食品の摂取状況は不明である。	
			投与4日目	本剤を1mg/日に増量した。	
			投与8日目	本剤を2mg/日に増量した。	
			投与16日目 (発現日)	浮腫が発現した。	
			投与18日目 (投与中止日)	下肢の浮腫が発現したため、本剤の服用を中止した。	
			投与3週間後	体重が5Kg増加した。	
			中止4日目	受診時に両下肢の浮腫を認めた。フロセミド20mg/日の投与を開始した。その後来院なく転帰は不明である。	
併用薬：なし					

## 2. 自主改訂

### 精神障害、攻撃的行動、敵意、気分変動

「警告」及び「重要な基本的注意」の記載内容との整合から、「精神障害」、「攻撃的行動」及び「敵意」を追記致しました。また、「気分動揺」を「気分変動」に整備致しました。

なお、薬事法改正により「指定医薬品」の規制区分が廃止されたことに伴い、本改訂内容とあわせて「指定医薬品」の記載を削除しております。

次頁に改訂後の使用上の注意の全文が記載されていますので併せてご参照ください。

〈改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.182（2009年8月）に掲載される予定です。〉

お問い合わせ先：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  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7 新宿文化クイントビル

医薬品添付文書改訂情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。

# チャンピックス<sup>®</sup>錠0.5mg、1mg

## 〔使用上の注意〕〈改訂後〉

※※2009年8月改訂  
※2009年5月改訂

### ※※【警告】

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

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【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。
- (2)本剤の使用にあたっては、患者に禁煙意志があることを確認すること。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)本剤は原則として、他の禁煙補助薬と併用しないこと。〔本剤の有効性及び安全性は単剤投与により確認されており、他の禁煙補助薬と併用した際の有効性は検討されておらず、安全性についても経皮吸収ニコチン製剤との併用時に副作用発現率の上昇が認められている（「薬物動態」の項参照）。〕
- (2)患者が禁煙を開始する日を設定すること。その日から1週間前に本剤の投与を始めること。
- (3)本剤による12週間の禁煙治療により禁煙に成功した患者に対して、長期間の禁煙をより確実にするために、必要に応じ、本剤をさらに延長して投与することができる。その場合にはバレニクリンとして1mgを1日2回、朝夕食後に12週間投与すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (4)最初の12週間の投与期間中に禁煙に成功しなかった患者や投与終了後に再喫煙した患者で、再度本剤を用いた禁煙治療を実施する場合には、過去の禁煙失敗の要因を明らかにし、それらの要因への対処を行った後のみに、本剤の投与を開始すること。
- (5)本剤の忍容性に問題がある場合には、0.5mg 1日2回に減量することができる。
- (6)重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス推定値：30 mL/分未満）の場合、0.5mg 1日1回で投与を開始し、その後必要に応じ、最大0.5mg 1日2回に増量すること。〔「薬物動態」の項参照〕

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

#### 2. 重要な基本的注意

- (1)医師等により、禁煙治療プログラムに基づいた指導の下に本剤を適切に使用すること。

※※(2)禁煙は治療の有無を問わず様々な症状（不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加等）を伴うことが報告されており、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、傾眠等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(5)本剤の投与の有無にかかわらず、禁煙により生じる生理的な変化のため、下記のような薬剤の薬物動態や薬力学が変化し、用量調節が必要になる場合がある。

テオフィリン、ワルファリン、インスリン等

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

#### 3. 相互作用

##### 併用注意（併用に注意すること）

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

#### 4. 副作用

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

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

##### (1)重大な副作用

- ※※1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ※※2) 血管浮腫（頻度不明<sup>※</sup>）：顔面、舌、口唇、咽頭、喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (2)その他の副作用

	5%以上	0.5%以上5%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎	

	5%以上	0.5%以上5%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>
代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進	多飲症	
精神障害	異常な夢、不眠症	リビドー減退、易刺激性、感情不安定、激越、睡眠障害、不安、抑うつ、落ち着きのなさ	精神緩慢、気分変動、思考異常、不快気分	精神障害、攻撃的行動、敵意
神経系障害	頭痛	傾眠、振戦、注意力障害、味覚異常、嗜眠	協調運動異常、構語障害、感覚鈍麻	
心臓障害			心房細動、動悸	
血管障害		ほてり、高血圧		
眼障害			眼痛、羞明、暗点	
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、菌肉痛、吐血、血便排泄、口内炎	
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡、痒痒症、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	
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	
臨床検査		肝機能検査値異常 (AST(GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、ALP上昇、血中ビリルビン上昇)	心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、心拍数増加、血小板数減少、体重増加	

注：自発報告のため頻度不明

## 5. 高齢者への投与

本剤は主として腎排泄される。高齢者では腎機能が低下していることが多いため、注意すること。腎機能を確認し、重度腎機能障害が

認められた場合には、用量調節を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「薬物動態」の項参照

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。バレニクリン 15 mg/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 30 mg/kg/日を経口投与したところ、胎児の体重低下が認められた。〕

### (2)授乳婦

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

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

## 8. 過量投与

### (1)症状

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

### (2)処置

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

## 9. 適用上の注意

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

## 10. その他の注意

- (1)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。
- (2)バレニクリンを2年間投与したがん原性試験において、雄ラットでは、褐色脂肪腫が5 mg/kg/日で65例中1例及び15 mg/kg/日で65例中2例にみられた。本所見とヒトとの関連性は明らかではない。

