



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.05 (2018/03/08)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- 長時間作用性β刺激薬(LABA)と吸入ステロイド薬(ICS)の併用:FDAのレビューで重篤な喘息関連転帰のリスク上昇は見出されず.....2
- ガドリニウム含有MRI造影剤(GBCA):身体組織での沈着に関しFDAが注意喚起;全GBCA製品に関する新たな警告を要請.....6

##### 【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol.38 No.4
  - Varenicline:精神神経系有害反応との関連についての更新情報 ..... 11

「NIHS 医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.16 (2018) No.05 (03/08) R01

### 【米FDA】

- 長時間作用性β刺激薬(LABA)と吸入ステロイド薬(ICS)の併用:FDAのレビューで重篤な喘息関連転帰のリスク上昇は見出されず

**FDA review finds no significant increase in risk of serious asthma outcomes with long-acting beta agonists (LABAs) used in combination with inhaled corticosteroids (ICS)**

**MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication**

通知日:2017/12/20

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm590001.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM589997.pdf>

(抜粋)

### ◆MedWatch Safety Information

#### ◇要約

FDAは、吸入ステロイド薬(ICS)と長時間作用性β刺激薬(LABA)の配合剤の製品表示から、喘息死に関する枠組み警告(FDAの最も強い警告)を削除した。FDAが安全性に関する4つの大規模臨床試験についてレビューを行った結果、LABAをICSと併用した喘息治療は、ICS単独治療に比べ、喘息関連の重篤な副作用を有意に増加させないことが示された。ICS/LABA配合剤の製品表示には今後、「警告および使用上の注意」の項にこの4試験の説明が追加される。この4試験で、LABAをICSと併用した群において、ICS単独治療に比べ、主要エンドポイント(喘息関連の入院、気管内挿管を要する状態、あるいは喘息死)の有意なリスク上昇は示されなかった。

#### ◇レビューの背景と結果の概要

FDAは2011年に、ICS/LABA配合剤の製造業者(GlaxoSmithKline, Merck, Astra Zenecaの各社)に対し、喘息患者にICS/LABA配合剤を使用した場合の重篤な喘息関連イベントのリスクをICS単独治療と比較して評価することを目的とした、安全性に関する26週間の大規模な無作為化二重盲検実薬対照臨床試験をいくつか実施するよう要請した<sup>A</sup>。FDAはこのほど、4つの臨床試験(患者数:計41,297人)の結果をレビューした。レビューの結果、ICS/LABA配合剤には、ICS単独治療に比べ、重篤な喘息関連イベントのリスク上昇は見出されなかった。性別、12~18歳の青少年、およびアフリカ系アメリカ人についてそれぞれ行ったサブグループ解析においても、主要エンドポイントの結果は一貫していた。

また、これらの4試験では、ICS/LABA配合剤の有効性評価も行われた。有効性の主要エンドポイントは喘息増悪であった。試験の結果から、ICS/LABA配合剤はICS単独治療に比べ喘息増悪

<sup>A</sup> NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.11 (2011/05/26) 参照。

の減少をもたらすこと、またこの増悪の大半は、全身性副腎皮質ステロイドの3日以上の使用を要する喘息悪化であったことが報告された。

### ◆Drug Safety Communication

#### ◇医療従事者および患者への勧告

医療従事者は、ICS/LABA配合剤の用法について、承認された最新の製品表示<sup>B</sup>を参照すべきである(表1の各配合剤のリンク先を参照)。

患者および親/介護者は、疑問や懸念があれば担当の医療従事者に相談すべきである。自己判断で喘息治療薬の使用を中止せず、まず担当の医療従事者に相談すること。また、毎処方時に渡される患者向け添付文書<sup>C</sup>に目を通すこと。

表1: FDAにより承認されているICS/LABA配合剤

販売名 (リンク先は米国の添付文書のサイト)	一般名
<a href="#">Advair Diskus</a>	fluticasone (ICS), salmeterol (LABA)
<a href="#">Advair HFA</a>	fluticasone (ICS), salmeterol (LABA)
<a href="#">Airduo Respiclick</a>	fluticasone (ICS), salmeterol (LABA)
<a href="#">Breo Ellipta</a>	fluticasone (ICS), vilanterol (LABA)
<a href="#">Dulera</a>	mometasone (ICS), formoterol (LABA)
<a href="#">Symbicort</a>	budesonide (ICS), formoterol (LABA)

#### ◇データの要約

2011年にICS/LABA配合剤の製造業者(GlaxoSmithKline, Merck, Astra Zenecaの各社)に対してFDAが要請した4つの試験が先頃完了し、その結果が今回レビューされた。当初もう1試験も要請されていたが、Novartis社がformoterol[‘Foradil’]を米国市場で販売しなくなったため、この試験は早期に中止された。

4試験のうち3試験には、成人および12歳以上の青少年が組み入れられた。そのうち、1つの試験ではfluticasone/salmeterol[‘Advair Diskus’]とfluticasoneとの比較、別の試験ではmometasone/formoterol[‘Dulera’]とmometasoneとの比較、もう1つの試験ではbudesonide/formoterol[‘Symbicort’]とbudesonideとの比較が行われた。4つ目の臨床試験には4～11歳の小児患者が組み入れられ、fluticasone/salmeterolとfluticasoneとの比較が行われた。4試験すべてで、安全性の主要エンドポイントは重篤な喘息関連イベント(入院、気管内挿管、死亡の複合)であった。入院、気管内挿管、および死亡の症例はすべて、喘息との関連性を判断するため判定が行われた。非劣性マージンとして、成人/青少年対象の3試験では2.0、小児向けの1試験では2.7が設定された<sup>D</sup>。4試験はいずれもこ

<sup>B</sup> FDA の医薬品製品表示の検索サイト:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>C</sup> patient information leaflet

<sup>D</sup> ICS/LABA 使用群の ICS 使用群に対する喘息関連イベントのハザード比の 95%信頼区間上限値が、それぞれ 2.0 および 2.7 を超えなかった場合に非劣性と判定する。(訳注)

の目的を達成していたものの、4試験とも、ICS/LABA配合剤の使用群ではICS使用群と比べてリスクが上昇しない、ということを示すためデザインされたものではなかった<sup>E</sup>。

ICS/LABA配合剤製品の使用に伴う重篤な喘息関連イベントのリスクについてより正確な情報を得るため、成人および青少年を対象とした3試験のデータが統合され、メタアナリシスが行われた。その結果、ICS/LABA配合剤を使用した場合、ICS単独治療に比べ、重篤な喘息関連イベントのリスクについて有意な上昇は示されなかった(95%信頼性区間[0.85~1.44])(表2を参照)。また、性別、12~18歳の青少年、およびアフリカ系アメリカ人について行ったサブグループ解析においても、主要エンドポイントの結果は一貫していた。

表2: 12歳以上の喘息患者における重篤な喘息関連イベントのメタアナリシス\*

	ICS/LABA (17,537人) <sup>†</sup>	ICS (17,552人) <sup>†</sup>	ICS/LABA対ICSの ハザード比[95%CI] <sup>‡</sup>
重篤な喘息関連イベント <sup>§</sup>	116	105	1.10[0.85~1.44]
喘息死	2	0	
喘息関連の気管内挿管	1	2	
喘息関連の入院	115	105	

\* 無作為に割り付けられた被験薬を1回以上使用した患者について解析。

<sup>†</sup> 患者に複数のイベントが発現した可能性がある。解析には、ITT(intention to treat)法<sup>F</sup>を用いた。

<sup>‡</sup> 初回イベントが発現するまでの期間はcox比例ハザードモデルで推定し、ベースラインハザードは3試験それぞれのもを用いた。

<sup>§</sup> 被験薬の初回使用から6カ月以内、または被験薬による治療の最終日から7日以内のうち、いずれか遅い日に発現したイベント。割付けを知らされていない単一の独立した判定委員会により、イベントが喘息関連であるかが判断された。

小児での安全性試験には4~11歳の小児6,208人が組み入れられ、fluticasone/salmeterol配合剤、またはfluticasoneのいずれかが投与された。この試験において、fluticasone/salmeterol配合剤に無作為割付けされた3,107人のうち27人(0.9%)、fluticasoneに無作為割付けされた3,101人のうち21人(0.7%)で、重篤な喘息関連イベントが発現した。喘息死と気管内挿管はみられなかった。Fluticasone/salmeterol配合剤使用群では、事前に規定した非劣性マージン(2.7)にもとづきfluticasone使用群と比較したところ、重篤な喘息関連イベントについて有意なリスク上昇は示されず、初回イベント発現までの期間に関する推定ハザード比は1.29(95%信頼区間[0.73~2.27])であった\*<sup>1</sup>。

これらの4試験では、ICS/LABA配合剤の有効性評価も行われた(表3参照)。有効性の主要エンドポイントは喘息増悪であった。喘息増悪とは、全身性副腎皮質ステロイドの3日間以上の使用を要する喘息の悪化、または全身性副腎皮質ステロイドを要する喘息のための入院もしくは救急受診と定義された。試験結果から、ICS/LABA配合剤はICS単独治療に比べ喘息増悪の減少をもたらすこと、またこの増悪の大半は、全身性副腎皮質ステロイドの3日以上の使用を要する喘息悪化で

<sup>E</sup> 優越性ではなく、非劣性を示すデザインであった。(訳注)

<sup>F</sup> 割り付けられた治療から逸脱や脱落があった患者も含めて、最初の割付けにもとづき解析すること。(訳注)

あったことが報告された。有効性に関する今回の情報は、ICS/LABA配合剤の製品情報の「臨床試験」の項に追加された。

表3: 有効性に関する結果

	Advair (成人/青少年)		Advair (小児)		Symbicort (成人/青少年)		Dulera (成人/青少年)	
	Advair 5,834人	fluticasone 5,845人	Advair 3,107人	fluticasone 3,101人	Symbicort 5,846人	budesonide 5,847人	Dulera 5,868人	mometasone 5,861人
喘息増悪が みられた患 者数(%)	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)	539 (9.2%)	633 (10.8%)	708 (12.1%)	779 (13.3%)
ハザード比 [95%CI]	0.79[0.70~0.89]		0.86[0.73~1.01]		0.84[0.75~0.94]		0.89[0.80~0.98]	

#### 関連情報

・FDAのLABA関連情報サイト:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm199565.htm>

#### ◆参考情報

\*1: 下記文献を参照。

Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, et al. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med*. 2016 Sep 1;375(9):840-9.

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.11 (2011/05/26), Vol.8 No.14 (2010/07/08), Vol.8 No.7 (2010/04/01),

【EU EMA】Vol.8 No.25 (2010/12/09), 【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.02 (2008/01/24), ほほか

#### 薬剤情報

- ◎Fluticasone〔フルチカゾンプロピオン酸エステル, Fluticasone Propionate, 副腎皮質ステロイド, 喘息治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Mometasone〔モメタゾンフランカルボン酸エステル, Mometasone Furoate, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, Mometasone Furoate Hydrate, 副腎皮質ステロイド, 喘息治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Budesonide〔ブデソニド, 副腎皮質ステロイド, 喘息治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Salmeterol〔サルメテロールキシナホ酸塩, Salmeterol Xinafoate,  $\beta_2$ 刺激薬, 喘息治療薬, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Vilanterol〔ビランテロールトリフェニル酢酸塩, Vilanterol Trifenatate,  $\beta_2$ 刺激薬, 喘息治療薬,

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Formoterol [ホルモテロールフマル酸塩水和物, Formoterol Fumarate Hydrate (JP),  $\beta_2$ 刺激薬, 喘息治療薬, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

## Vol.16 (2018) No.05 (03/08) R02

### 【 米FDA 】

●ガドリニウム含有MRI造影剤 (GBCA): 身体組織での沈着に関しFDAが注意喚起; 全GBCA製品に関する新たな警告を要請

**FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings**

#### Drug Safety Communication

通知日: 2017/12/19

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589213.htm>

FDAは、2017年5月22日付のFDA Drug Safety Communication<sup>A</sup>で、ガドリニウム含有MRI造影剤の脳内沈着による有害作用はこれまでのところ確認されていないこと、またFDAはレビューを継続することを通知したが、今回のDrug Safety Communicationはその更新情報である。



#### ◇要約と背景

FDAは、磁気共鳴撮像 (MRI)<sup>B</sup>のためガドリニウム含有造影剤 (GBCA)<sup>C</sup>を使用した後、数カ月～数年にわたりGBCAが患者の身体組織 (脳など) に沈着する問題について、全GBCA製品を対象とした新たな警告を含む安全性対策を要請している。腎機能が正常な患者ではガドリニウム沈着と健康への有害作用との直接的関連は示されていない。また、FDAは、承認されているすべてのGBCAは引き続きベネフィットが潜在的リスクを上回っていると結論している。

しかしながら、FDAはその後もレビューを継続し、またMedical Imaging Drugs Advisory Committeeと協議を行った結果、GBCAを用いたMRI検査後のガドリニウム沈着に関し、医療従事者および患者に注意喚起するためのいくつかの対策、ならびに問題を最小化するための対策を要請している。この対策の1つとして、新たな患者向け医薬品ガイド (Medication Guide) が作成され、

<sup>A</sup> <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559007.htm>

・NIHS 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.15 No.14 (2017/07/13) 参照。

<sup>B</sup> magnetic resonance imaging

<sup>C</sup> gadolinium-based contrast agent

GBCAの投与前にすべての患者は事前に教育的情報に目を通すよう求められる。またFDAは、GBCAの製造業者に対し、GBCAの安全性をさらに評価するため、ヒトおよび動物を対象とした試験の実施を求めている。

GBCAは、がん、感染症、出血などの検査のため、医療用撮像装置であるMRI装置とともに使用される。GBCAには重金属のガドリニウムが含まれている。GBCAは、内臓、血管などの組織をMRI装置で検査する際に、MRI画像のコントラストを増強して医療従事者による診断をしやすくするため、患者に静注投与される。投与後のGBCAは、ほとんどが腎臓を通過して体外に排出されるが、微量のガドリニウムが長期間にわたり身体組織に沈着する可能性がある。多くのGBCAは、10年以上前から販売されている。

#### ◇医療従事者向け助言

医療従事者は、ガドリニウム沈着のリスクが高いと考えられる患者に使用するGBCAを選択する際、それぞれの造影剤の沈着特性を考慮すべきである(表1のGBCAリストを参照)。高リスク患者とは、生涯に何度もGBCAの投与を必要とする患者、妊婦、小児、および炎症性疾患のある患者などである。可能であれば、GBCAによる反復的なMRI検査、特に短い間隔でのMRI検査は、最小限にとどめること。ただし、GBCAを用いたMRI検査を必要とする場合は、検査を回避・延期すべきではない。

#### ◇患者・親・介護者向け助言

新たに作成される患者向け医薬品ガイド(Medication Guide)<sup>D</sup>がGBCAの投与前に渡されるので、注意深く目を通すべきである。医薬品ガイドには、GBCAの使用に伴うリスクが説明されている。また、次のような医学的状況についてすべて担当医に伝えるべきである。

- 妊娠している、または妊娠している可能性がある
- ガドリニウムによるMRI検査を最後に受けたのはいつか、またガドリニウムを用いた検査を何度も受けているか
- 腎臓に問題はないか

#### ◇GBCAについて

GBCAは化学構造により、リニア型とマクロ環型の2つのタイプに分類される(表1を参照)。リニア型GBCAは、マクロ環型に比べ、沈着量が多く、また沈着時間が長い。Gadodiamide[‘Omniscan’]とgadoversetamide[‘OptiMARK’]は、gadoxetate disodium[‘Eovist’], gadopentetate dimeglumine[‘Magnevist’], およびgadobenate dimeglumine[‘MultiHance’]に比べ、投与後に身体組織に沈着するガドリニウムの量が多い。Gadoterate meglumine[‘Dotarem’], gadobutrol[‘Gadavist’], およびgadoteridol[‘ProHance’]は、身体組織でのガドリニウム沈着量が最も少なく、またガドリニウム

<sup>D</sup> この医薬品ガイドは、承認され次第、ウェブサイトに掲載される予定である。

沈着量はこの3剤で同程度である。

表1:FDA承認のGBCA\*

販売名	一般名	化学構造
Dotarem †	gadoterate meglumine	マクロ環型
Eovist	gadoxetate disodium	リニア型
Gadavist †	gadobutrol	マクロ環型
Magnevist	gadopentetate dimeglumine	リニア型
MultiHance	gadobenate dimeglumine	リニア型
Omniscan ‡	gadodiamide	リニア型
OptiMARK ‡	gadoversetamide	リニア型
ProHance †	gadoteridol	マクロ環型

\* リニア型GBCAはマクロ環型GBCAに比べ、身体組織でのガドリニウム沈着量が多い

† GBCAの使用後における身体組織でのガドリニウム沈着量は最も少なく、この3剤で同程度である。

‡ GBCAの使用後における身体組織でのガドリニウム沈着量は最も多い。

#### ◇有害反応について

これまでのところ、ガドリニウム沈着に伴う健康への有害反応として唯一知られているのは、基礎疾患として腎不全を有する少数の患者群で発現する腎原性全身性線維症(NSF)<sup>E</sup>というまれな疾患である。またFDAには、腎機能が正常な患者で、多臓器に関わる有害事象が報告されている。これらの有害事象とガドリニウム沈着との因果関係は確定できなかった。

FDAは引き続き、ガドリニウム身体組織での沈着が健康に及ぼす影響について評価を行い、新たな情報が得られれば国民一般に通知を行う。FDAは、すべてのGBCAの製品表示に、次の項目について改訂を要請している。

- 「警告および使用上の注意」
- 「副作用」、「妊娠」、「臨床薬理学」、および「患者への指示」の各項で、ガドリニウム沈着に関する改訂

#### 関連情報

・ガドリニウム含有造影剤に関するFDAの情報サイト

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm142882.htm>

#### 参考情報

※英MHRAは、2018年2月6日付のDrug Safety Update volume 11 issue 7 で、ガドリニウム含有MRI造影剤に対する新たな制限について通知している。MHRAおよびEMAはFDAと見解が異

<sup>E</sup> nephrogenic systemic fibrosis

なり、2品目のGBCA (gadodiamide, gadopentetate dimeglumine) は市場から撤退, それ以外のGBCAについては造影検査が必須の場合のみに使用を限定した。

“Gadolinium-containing contrast agents: Omniscan and iv Magnevist no longer authorised, MultiHance and Primovist for use only in liver imaging”

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/gadolinium-containing-contrast-agents-omniscan-and-iv-magnevist-no-longer-authorised-multihance-and-primovist-for-use-only-in-liver-imaging>

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.15 No.14 (2017/07/13), Vol.13 No.18 (2015/09/10), 【EU EMA】Vol.15 No.14 (2017/07/13)

#### 薬剤情報

◎Gadodiamide〔ガドジアミド水和物, Gadodiamide Hydrate, ガドリニウム含有MRI用造影剤〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Gadoversetamide〔ガドベルセタミド, ガドリニウム含有MRI用造影剤〕海外: 発売済

◎Gadoxetic acid〔{ガドキセト酸ナトリウム, Gadoxetate Sodium}, Gadoxetate disodium (USAN), ガドリニウム含有MRI用造影剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Gadopentetic acid〔ガドペンテト酸ジメグルミン, Gadopentetate Dimeglumine, ガドリニウム含有MRI用造影剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

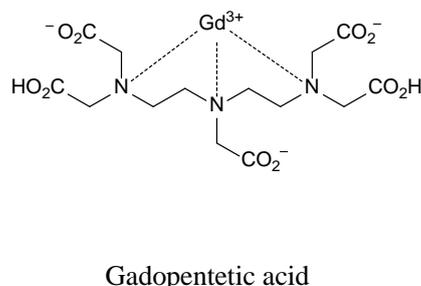
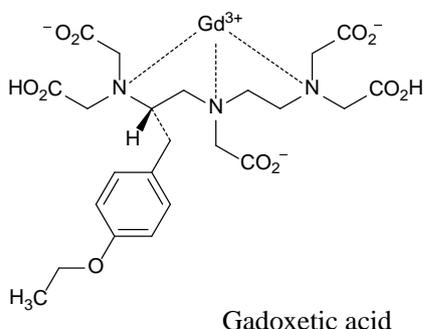
◎Gadobenic acid〔{ガドベン酸メグルミン, Meglumine Gadobenate}, Gadobenate dimeglumine (USAN), ガドリニウム含有MRI用造影剤〕海外: 発売済

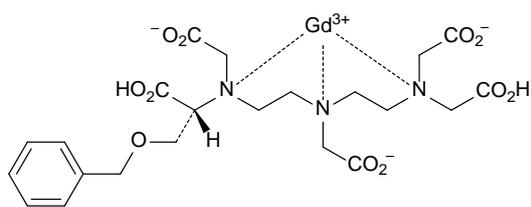
◎Gadoteric acid〔ガドテル酸メグルミン, Meglumine Gadoterate, ガドリニウム含有MRI用造影剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Gadobutrol〔ガドブトロール, ガドリニウム含有MRI用造影剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

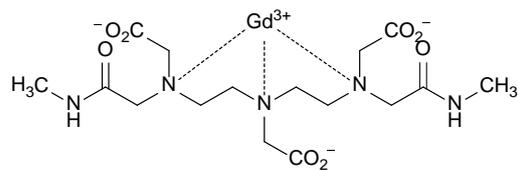
◎Gadoteridol〔ガドテリドール, ガドリニウム含有MRI用造影剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

#### ◇リニア型GBCA

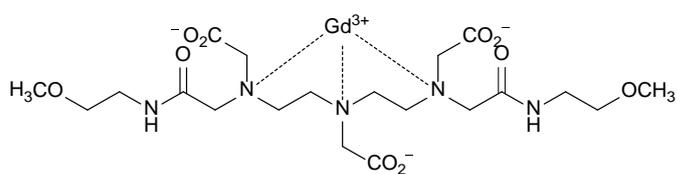




Gadobenic acid

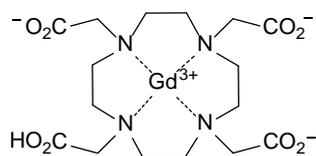


Gadodiamide

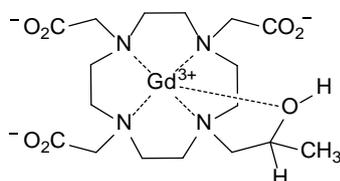


Gadoversetamide

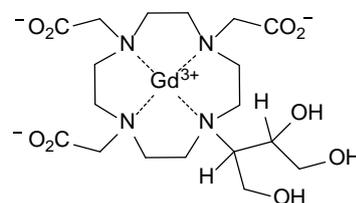
◇マクロ環型GBCA



Gadoteric acid



Gadoteridol



Gadobutrol

**Vol.16 (2018) No.05 (03/08) R03**

**【NZ MEDSAFE】**

**●Varenicline: 精神神経系有害反応との関連についての更新情報**

**Update: Varenicline and Neuropsychiatric Adverse Reactions**

**Prescriber Update Vol.38 No.4**

通知日: 2017/12/13

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2017/Varenicline.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_December2017.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_December2017.pdf)

◇ **重要なメッセージ**

- 医療従事者は、禁煙補助薬としてvareniclineを使用した場合のベネフィットと有害反応のリスクについて、患者と話し合うべきである。
- 患者に気分、行動、あるいは思考の変化が現れた場合には直ちにvareniclineの使用を中止して担当医または救急センターに連絡するよう、患者とその家族に伝えておくべきである。
- 医療従事者は、vareniclineを処方する前に、精神疾患の既往について患者と話し合うようにすべきである。



米国FDAは先頃、varenicline[‘Champix’]の製品表示から重篤な精神神経系有害反応に関する枠組み警告を削除すると発表したり、精神障害の既往のある/ない患者で、禁煙補助薬としてvareniclineを使用した場合の精神神経系の安全性を評価した大規模臨床試験<sup>2)</sup>の結果を根拠として、この決定が行われた。

精神障害の既往のない患者では、中等度～重度の精神神経系有害事象が報告された割合が、プラセボ群で2.4%、ニコチンパッチ使用群で2.5%であったのに対し、varenicline使用群では1.3%であった<sup>2)</sup>。

臨床的に安定した状態にある精神障害患者の群では、中等度～重度の精神神経系有害事象が報告された割合が、プラセボ群で4.9%、ニコチンパッチ使用群で5.2%であったのに対し、varenicline使用群では6.5%であった<sup>2)</sup>。

精神疾患の既往の有無にかかわらず、varenicline, bupropion, およびニコチン置換療法用パッチのいずれも、プラセボに比べて禁煙補助効果が高いことが示された<sup>2)</sup>。

['Champix']のニュージーランドの製品表示には、精神神経症状の症例報告があったこと、また['Champix']を使用して禁煙を試みていた精神疾患患者で精神疾患が増悪したことが記載されている<sup>3)</sup>。

上記のような最近の臨床試験の結果如何にかかわらず、医療従事者は、vareniclineを禁煙補助薬として使用した場合のベネフィット/リスクについて患者と話し合うべきである。また、患者に気分、行動、あるいは思考の変化が現れた場合には直ちにvareniclineの使用を中止して担当医または救

急センターに連絡するよう、患者とその家族に伝えておくべきである。

この5年間(2012年9月1日～2017年8月31日)に、ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター(CARM)<sup>A</sup>は、vareniclineの使用との関連が疑われる有害反応報告を413例受けている(報告に含まれていた有害反応の総数は762件)<sup>B</sup>。最も報告の多い有害反応は悪心であった(124件)。413例のうち221例では、1つ以上の精神神経系有害反応が報告されていた(精神神経系有害反応の総数は361件)。

報告数の多かった精神神経系有害反応を表1に示す。女性での報告は136件(61.5%)、男性では85件(38.5%)であった。報告の大半は非重篤として分類されていた(90.5%)。最も報告数の多い年齢層は40～49歳(31.2%)であった(図1)。

表1: Vareniclineの使用との関連が疑われる精神神経系有害反応で報告数の多かったもの(2012年9月1日～2017年8月31日)

精神神経系有害反応	報告件数 (報告全体に占める%)
異常な夢	46 (6.04%)
うつ病	41 (5.38%)
不眠症	30 (3.94%)
悪夢	25 (3.28%)
睡眠障害	17 (2.23%)
不安症	16 (2.1%)
自殺念慮	15 (1.97%)
攻撃的反応	14 (1.84%)
怒り	12 (1.57%)
情動不安定	12 (1.57%)
易刺激性	12 (1.57%)

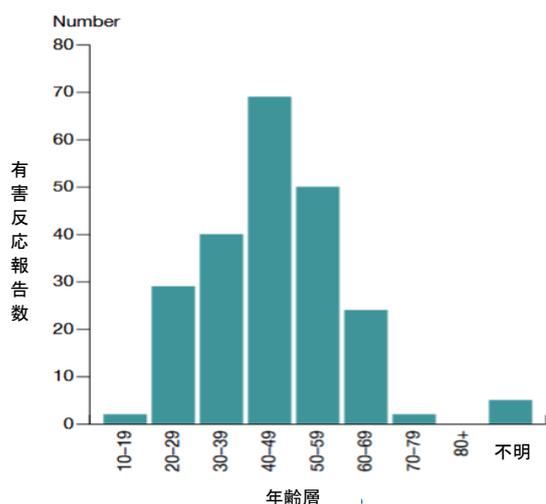


図1: Vareniclineの使用との関連が疑われる有害反応報告のうち精神神経系有害反応が含まれていた報告の件数(年齢別, 2012年9月1日～2017年8月31日のCARMへの報告)

<sup>A</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

<sup>B</sup> 報告1例には2件以上の有害反応が含まれている場合があった。(訳注)

#### 文献および関連資料

- 1) Food and Drug Administration. 2016. FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings. *Drug Safety Communications* 16 December 2016.  
・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.15 No.02 (2017/01/26) 参照。
- 2) Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. 2016. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 387: 2507–20.
- 3) Pfizer New Zealand Limited. 2017. *Champix Data Sheet* 15 March 2017. URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Champixtab.pdf](https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Champixtab.pdf) (accessed 15 November 2017).

---

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.15 No.02 (2017/01/26), Vol.13 No.08 (2015/04/23), 【カナダHealth Canada】Vol.11 No.14 (2013/07/04), ほか。

#### 薬剤情報

- ◎Varenicline〔バレニクリン酒石酸塩, Varenicline Tartrate,  $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬, 禁煙補助薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Bupropion〔ブプロピオン塩酸塩, Bupropion Hydrochloride, NDRI(ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬), 抗うつ薬, 禁煙補助薬〕海外: 発売済

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子