

2009年10月29日

水口真寿美

2007年の「FDA再生法」制定の基礎となった報告書をまとめた米国アカデミー研究所（IOM）は、医薬品評価センター（CDER）の組織文化に関する情報収集のために、30名以上のFDA現役職員と非公開の面談を行うとともに、同センター長を通じて職員全員に対し、自己の職務と最近の医薬品の安全問題に関する事柄について討議したい職員はIOMの調査スタッフにコンタクトをとるよう要請する書状を送るなどし、問題点に踏み込んで検討を行い、提言をまとめました。

本委員会には、さまざまな制約があり到底IOMのような調査はできませんが、別紙のような簡単なアンケートならば可能性かと思います。

実施する場合には、以下の点の検討が必要です。

1 目的

最終提言に向け、組織文化等に関する検討の資料とする。

2 実施主体

本委員会

3 調査対象者

- (1) PMDAの全職員
- (2) 本省（審査管理課、安全対策課、監視指導課）全職員はどうするか

4 実施方法

- (1) 依頼文、アンケート用紙の配布 PMDAを通じて行う
- (2) 回収方法
 - 郵送による回収（切手代は各自に負担を御願ひするか）
 - 送付先をどうするか
 - ※ 匿名性確保
- (3) 分析
 - 回答内容を全部エクセル一覧表に入力
 - 分析を行い結果を本委員会に提出（同種回答群を整理・個人情報に配慮等）
 - ※ 回収した調査票の入力作業等を誰が担当するか
 - ワーキンググループが必要か

5 調査の内容

別紙案

アンケートご協力をお願い(案)

2009年11月 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
職 員 各 位

薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための
医薬品行政のあり方検討委員会

座 長 寺 野 彰

記

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、既にご承知のことと思いますが、私共「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」は、昨年度に「薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について（中間とりまとめ）」、及び「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（第一次提言）」<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/s0430-6.html>を公表し、今年度も引き続き最終提言のとりまとめに向けた検討を行っております。

本委員会の検討課題は多岐にわたり、薬事行政組織のあり方も検討課題となっておりますが、どのような組織形態をとろうとも、国民の生命健康の安全を守るという使命感と資質を備えた人材の育成・確保、そのような人材が能力を発揮できる環境の整備や組織文化の醸成は、重要な課題であると考えております。

ついては、最終提言のとりまとめの参考とさせていただきたく、上記の点に関連して、皆様に、アンケートへのご協力をお願いすることと致しました。

ご多忙のところ恐縮ですが、別紙質問・回答用紙に回答をご記入の上、平成21年●月●日までに、●●の方法によって（回収方法）ご回答ください。

回答は匿名でも差し支えありません。回答は本アンケート用紙に直接ご記入いただいても、別紙を添付していただいても結構です。

回答の内容は本委員会のワーキングチームが整理分析したうえで、その結果を委員会に報告し、討議の資料とします（本委員会の討議資料は厚生労働省のホームページに掲載されております）。

最終提言をより実りあるものとするため、是非ご協力をお願い致します。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の職員に対する
アンケート（案）

氏名・所属部署（匿名でも結構ですが、さしつかえなければ記載してください）

勤務年数（該当するものをチェックしてください）

0～4年 5～9年 10年以上

- 1 国民の生命健康の安全を守るという使命感と資質を備えた人材の育成・確保、そのような人材が能力を発揮できる環境の整備や組織文化のあり方に関して、課題や提案があれば自由にご記入ください。

- 2 「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（第一次提言）」について自由にご記入ください。

リスクコミュニケーション (チャンピックスを例に) 検討資料

2009.10.29

水口真寿美

<FDA>

表題	日付
Public Health Advisory(公衆衛生勧告):FDA は、禁煙補助薬 Chantix(チャンティックス)および Zyban(ザイバン)に対して枠組み警告の記載を要請	2009年7月1日
使用説明書 (MEDICATION GUIDE) チャンティックス CHANTIX®(バレニクリン Varenicline)錠	2009年7月1日
チャンティックス(バレニクリン)に関する重要情報	2008年5月16日
安全性 チャンティックス (バレニクリン)	2008年5月16日
消費者 Chantix に関する最新安全性警告	2008年2月1日
医薬品 医療従事者向け情報:バレニクリン (商品名 チャンティックス)	2008年2月1日
ニュースと出来事 FDA プレスリリース 緊急発表	2008年2月1日
現在進行中のバレニクリン(販売名称:チャンティックス) 安全性レビューに関する FDA 早期伝達	

<EU>

表題	日付
Champix(チャンピックス)の安全性に関する EMEA の措置についての質疑応答	2007年12月14日
GHAMPIX EPAR 概要(公開資料)	2006年8月1日
EMEA 医薬品安全性研究に関する優先事項(2010年) 特定の医薬品の使用に伴う自殺行動	2009年10月4日

(1)

Public Health Advisory (公衆衛生勧告) : FDA は、禁煙補助薬 Chantix (チャンティックス) および Zyban (ザイバン) に対して枠組み警告の記載を要請

2009年7月1日

FDA は、禁煙プログラムの一環として使用されている2種類の処方薬、すなわち Chantix [varenicline (バレニクリン)] または Zyban [bupropion hydrochloride (塩酸ブプロピオン)] の使用が、敵意、激越、抑うつ気分、自殺念慮または自殺行動等の行動の変化についての報告と関連していることを発表。FDA は、これらの製品および Zyban (bupropion) のジェネリックの製造業者に対して、製品表示に新しい Boxed Warning (枠組み警告) を付け加え、この重大な新規安全性情報に対する医療従事者の注意を喚起するように指示。

Chantix または Zyban を使用し、気分または行動における重大かつ異常な変化を経験した人々、あるいは自傷行動または他傷行動への衝動を経験した人々は、これらの医薬品の使用を停止し、担当医に直ちに連絡すること。

禁煙を目的として Chantix または Zyban を使用し、上記のような行動の変化を示している友人や家族を発見した場合、当事者にこの問題を知らせ、当該医薬品の使用を停止し、担当医に直ちに連絡するように指示すること。

Chantix と Zyban は禁煙補助薬として有効であるが、重大な副作用と関連しています。禁煙補助を目的として Chantix または Zyban を使用した一部の人は、異常な行動の変化を経験したことを報告しています。また、抑うつ状態に陥ったり、うつ病が悪化した人々も存在する。自殺念慮あるいは希死念慮を抱いた人々も存在する。これらの医薬品のうちの1種類を使用中またはこれらの医薬品の使用を停止した後において、自殺未遂に至った人々も存在します。

Chantix と Zyban にはニコチンが含まれていないため、禁煙補助を目的としてこれらの医薬品の使用を決意した人々には、ニコチン離脱症状を経験する可能性が依然として存在します。習慣的なニコチン摂取を止めようとしている人々の場合、抑うつ気分、いらいら、落ち着きのない状態、不安感、睡眠障害等の不快な症状をしばしば経験します。

喫煙は、重篤で致命的となる可能性をもつ疾患(肺癌、その他の癌、心臓発作、卒中、肺気腫、その他の呼吸器/肺疾患等)を引き起こすことが知られていま

す。禁煙の補助となる薬物および/またはその他の方法を使用するか否かを決定する場合、患者が禁煙するのを補助する薬物には小さいとはいえ重篤な副作用の実際的なリスクが存在し、この種の薬物による副作用のリスクと喫煙との関連性が判明しているリスクを比較検討しなければなりません。

FDA は、Chantix、Zyban、Zyban のジェネリックの製造業者に対して、「枠組み警告」に加え、製品の Medication Guide (使用説明書) にこれらのリスクも明記することを指示しています。禁煙補助剤として Chantix、Zyban、Zyban のジェネリックが処方された全ての患者には、「使用説明書」を必ず提供しなければなりません。

FDA は、医療従事者および患者に対して、Chantix または Zyban の使用と関連していると思われる副作用を、本ページ最後のインフォメーションを参考にして MedWatch プログラムを通じて FDA に報告するように指示しています。

Chantix と Zyban に関しては、FDA の *Information for Healthcare Professionals* (医療従事者向けインフォメーション) で詳細情報を入手することが可能です。

関連情報

(略)

連絡先

(略)

(2)

使用説明書 (MEDICATION GUIDE)

チャンティクス CHANTIX® (バレニクリン Varenicline) 錠

CHANTIX の使用を開始する場合、事前に本薬に付属する「使用説明書」を必ず読んでください。また、本薬のレフィルを入手した場合にも「使用説明書」を必ず読んでからご使用ください。「使用説明書」には新しい情報が含まれています。「使用説明書」の記載内容に関しては、担当医と健康状態や治療について協議することに代わるものではありません。

CHANTIX について知っておかなければならない最も重要なことは何でしょうか？

禁煙補助剤として CHANTIX を使用中に行動の変化、敵意、激越、抑うつ気分、自殺念慮または自殺行動を経験する人々がいます。また、CHANTIX を服用し始めた時にこのような症状を経験する人々もいます。さらに、数週間にわたって CHANTIX を服用した後または CHANTIX の服用を止めた後で上記の症状を経験する人々もいます。

CHANTIX の使用者本人、使用者の家族、使用者の介護者が、激越、敵意、うつ病、使用者の通常の行動や思考とは異なる状態に気付いた場合、CHANTIX の服用を停止し、担当医に直ちに連絡してください。また、下記の症状が発生した場合にも担当医に直ちに連絡してください。

- ・自殺念慮または希死念慮、もしくは自殺企図
- ・うつ病、不安、パニック発作の発症または悪化
- ・極度の激越または落ち着きを失った状態
- ・攻撃、怒り、暴力を伴う行動
- ・危険な衝動による行動
- ・活動および会話の極度の増加（躁病）
- ・異常な思考または感覚
- ・幻視または幻聴（幻覚）
- ・他者から恨まれていると感じること（パラノイア）
- ・混乱していると感じること
- ・その他の行動または気分における異常な変化

禁煙しようとする人は、CHANTIX を使用しても使用しなくても、ニコチン離脱によると思われる以下の症状を経験します。喫煙衝動、抑うつ気分、睡眠障害、易刺激性、欲求不満、怒り、不安感、集中困難、落ち着きのない状態、心拍数の減少、食欲増進、体重増加。薬物を使用しないで禁煙を試みる場合でも、自殺念慮を経験する人々がいます。既にうつ病等の精神疾患が存在している場合、禁煙によって精神症状が悪化することもあります。

うつ病やその他の精神疾患の既往がある場合、CHANTIX の服用を開始する前に担当医に伝えてください。過去に CHANTIX を使用して禁煙を試みた際に経験した症状、あるいは同薬を使用しないで禁煙を試みた場合に経験した症状についても担当医に伝えてください。

「CHANTIX を服用すると、どのような副作用が予想されるのでしょうか？」の項目を参照してください。

一部の人々は、CHANTIX に対してアレルギー反応を示します。これらのアレルギー反応の中には生命にかかわるものがあり、顔面、口、のどの腫脹が原因で呼吸障害が発生します。これらの症状が発生した場合、CHANTIX の服用を停止し、直ちに医師の診察を受けてください。

一部の人々は、CHANTIX を服用中に重篤な皮膚反応を経験します。具体的な皮膚症状としては、皮疹、腫脹、発赤、剥離が挙げられます。これらの皮膚反応の中には生命にかかわるものがあります。皮膚の剥離を伴う皮疹あるいは口内に水疱が発生した場合、CHANTIX の服用を停止し、担当医に直ちに連絡してください。

CHANTIX とは何でしょうか？

CHANTIX は成人が禁煙するのを補助するための処方薬です。

禁煙により、肺疾患、心疾患、喫煙と関連する一部の癌に罹患する確率を低下させることができます。

18 歳未満の青少年が CHANTIX を使用することは推奨されていません。

CHANTIX と他の禁煙補助薬の併用に関する研究は行われていません。

CHANTIX を服用する前に、担当医に何を申告しなければならないのでしょうか？

CHANTIX の服用を希望する人が以下に該当する場合、健康状態に関する全ての事柄を担当医に伝えてください。

うつ病または他の精神疾患の既往がある場合。「CHANTIX について知っておかなければならない最も重要なことは何でしょうか？」の項目を参照してくだ

さい。

- ・腎疾患に罹っている場合、あるいは腎透析を受けている場合。担当医が、低用量の CHANTIX を処方する場合があります。
- ・アレルギーがある場合。「使用説明書」末尾の CHANTIX に含まれる全成分のリストを参照してください。
- ・妊娠している場合、あるいは妊娠を計画している場合。CHANTIX については、妊婦を対象とした試験は実施されていません。CHANTIX が胎児に有害作用を及ぼすかどうかはわかっていません。最善の方法は、妊娠する前に禁煙することです。
- ・授乳中の場合。CHANTIX については、ヒトを対象とした試験は実施されていません。しかし、本薬は母乳に移行する可能性があります。CHANTIX を服用する場合、最善の授乳方法について本人と担当医で相談しなければいけません。

使用している全ての医薬品等（処方薬、市販薬、ビタミン類、ハーブ系サプリメント）について担当医に伝えてください。とくに、以下の医薬品を使用している場合には担当医に必ず伝えてください：

- ・インスリン
- ・喘息治療薬
- ・抗凝血薬

喫煙を止めた場合、上記の医薬品およびその他の医薬品が及ぼす作用に変化が生じる可能性があります。

他の禁煙補助薬を使用している場合には、CHANTIX を絶対に使用しないでください。他の禁煙補助薬を使用する場合には、担当医にその旨を伝えてください。現在使用している医薬品について把握してください。これらの医薬品のリストを持参し、新しい医薬品を使用する場合には、担当医および薬剤師にリストを必ず見せてください。

CHANTIX はどのようにして服薬するのでしょうか？

- ・CHANTIX は、担当医が処方した通りに服用してください。
- 1. 喫煙を停止する禁煙開始予定日を決めてください。
- 2. 禁煙開始予定日の1週間（7日）前に CHANTIX の服用を開始してください。このようにして CHANTIX を体内に定着させてください。この期間中には喫煙することができます。禁煙開始予定日には、禁煙に努め、喫煙を止めることを確認してください。禁煙に失敗して喫煙した場合、もう一度やり直してください。数週間にわたって CHANTIX を服用しなければ、同薬が最善の効果を発揮

できない場合もあります。

3. CHANTIX は食後にコップ1杯の水（8オンス）と共に服用してください。
4. 通常、CHANTIX の最長服用期間は12週間です。12週間で完全に禁煙できた場合、煙草を吸わない状態が維持されるように、担当医はさらに12週間分の CHANTIX を処方します。

・CHANTIX には白色錠剤(0.5 mg)と青色錠剤(1 mg)があります。一般に、白色錠剤から開始して青色錠剤に進みます。服薬方法を以下の表に示しました。

第1～3日

- ・白色錠剤(0.5 mg)
- ・1日1錠服用してください。

第4～7日

- ・白色錠剤(0.5 mg)
- ・午前中1錠、夕方1錠服用してください。

第8日～治療終了日

- ・青色錠剤(1 mg)
- ・午前中1錠、夕方1錠服用してください。

・この服用法は全ての人々に当てはまるわけではありません。悪心、奇妙な夢、睡眠障害等の副作用が発生した場合には担当医に連絡してください。担当医が減量投与を指示する場合があります。

・CHANTIX の服用を忘れた場合、気付いた時点で直ちに服薬してください。次の服薬時間が近い場合には、指定の時間まで待ってください。この場合、指定の時間に1回分の用量の CHANTIX を服用してください。

CHANTIX を服用中に何をしてはいけないのでしょうか？

CHANTIX が及ぼす影響について把握できるまで、自動車の運転や機械の操作に注意してください。CHANTIX を服用している場合に傾眠、めまい、集中力障害を訴える人がいます。これらの症状が発生すると、自動車の運転やその他の活動を安全に行うことが難しくなります。

CHANTIX を服用すると、どのような副作用が予想されるのでしょうか？

- ・新たに精神疾患を発症したり、既存の精神疾患が悪化する場合があります。

「CHANTIX について知っておかなければならない最も重要なことは何でしょうか？」を参照してください。

- ・ CHANTIX に起因する最も一般的な副作用は以下の通りです
- ・ 悪心
- ・ 睡眠障害（眠れない状態、鮮明な夢、異常な夢、奇妙な夢）
- ・ 便秘
- ・ 鼓腸
- ・ 嘔吐

副作用で困っている場合、あるいは副作用が消失しない場合には担当医に伝えてください。

CHANTIX による副作用は上記以外にも存在します。詳細については、担当医または薬剤師に問い合わせてください。

担当医に電話をかけて副作用に関する医学的なアドバイスを受けてください。副作用が発生した場合には、電話で FDA に通報してください(1-800-FDA-1088)。

CHANTIX はどのようにして保存するのでしょうか？

- ・ CHANTIX は室温[59~86 F° (15~30°C)]で保管してください。
- ・ 使用期限が過ぎた CHANTIX または必要がなくなった同薬は安全な方法で処分してください。
- ・ CHANTIX および全ての医薬品は、小児の手の届かないところに保管してください。

CHANTIX に関する一般情報

医薬品は、Medication Guide（使用説明書）に記載されている目的以外の目的で処方される場合があります。処方された目的以外の症状に対して CHANTIX を使用しないでください。たとえ同一の症状を呈する人々であっても、CHANTIX を他者に譲ってはいけません。譲り受けた CHANTIX で健康を害する危険性があります。

「使用説明書」には、CHANTIX に関する最も重要な事柄がまとめられています。詳細情報を希望する場合には、担当医にその旨を伝えてください。医療従事者用の本薬に関する説明書については、担当医または薬剤師に問い合わせてください。CHANTIX に関する詳細情報および禁煙のテクニックについては、www.CHANTIX.com にアクセスするか、電話で問い合わせてください(877-242-6849)。

CHANTIX にはどのような成分が含まれているのでしょうか？

活性成分：パレニクリン酒石酸塩

不活性成分：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、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、Opadry®
White (0.5 mg 用)、Opadry® Blue (1 mg 用)、Opadry® Clear (0.5 mg および 1 mg
用)

(3)

チャンティクス (バレニクリン) に関する重要情報

(2008年5月16日)：本伝達の内容は製品表示に記載されており、FDAはMedication Guide (使用説明書) を承認している。Chantixの使用者本人、使用者の家族、使用者の介護者が、激越、抑うつ気分、使用者のいつとも異なる行動の変化に気付いた場合、もしくは使用者が自殺念慮を抱いたり、自殺行動に向かおうとした場合、Chantixの服用を停止し、担当医に直ちに連絡すること。

FDAは上記のPublic Health Advisory (公衆衛生勧告) を発表し、Chantix処方情報に加えられた重要な変更に対する患者、介護者、医療従事者の注意を喚起しています。Chantixは禁煙補助剤として使用されている医薬品です。

Chantixの製造業者であるPfizer社は、FDAからの要請を受けて、同薬の処方情報を修正し、使用中の患者の気分および行動に重篤な変化が発生する可能性があることを警告に含めました。FDAは、Chantixに関する重要な安全性情報として以下の事項を強調しています。

- 患者は、Chantixの服用を開始する前に精神疾患の既往について担当医に伝える必要があります。現在、精神疾患に罹っており、症状がコントロールされている状態であっても、Chantixの服用によって悪化することがあります。また、過去の精神疾患を再発させる危険性もあります。

- 医療従事者、患者、患者の家族、患者の介護者は、Chantixを服用中の患者の気分や行動における変化に注意し、これらを見逃さないようにモニタリングしなければなりません。

具体的な症状は、不安、神経質、緊張、抑うつ気分、異常な行動、自殺念慮または自殺企図です。一般に、精神神経症状はChantixによる治療を受けている期間に発生しますが、vareniclineの服用停止後に症状が発生する場合があります。

- Chantixを服用中の患者は、気分や行動における変化を担当医に直ちに報告しなければなりません。

- Chantixを服用中の患者は、鮮明な夢、異常な夢、奇妙な夢を経験する場合があります。

- Chantixを服用中の患者は、自動車を運転する能力や大型機械を操作する能力

の低下を経験する場合があります。

Chantixの有効性を裏付けるエビデンスはありますが、上記の安全上の問題を考慮し、問題が発生する危険性について患者に伝えて注意を喚起することが重要です。

FDAは、2007年11月20日付けのFDA Early Communication About an Ongoing Safety Review (現在進行中の安全性レビューに関するFDA早期伝達) において、Chantixの服用によって気分や行動に重篤な変化が発生する危険性があることを一般市民に対して初めて発表しました。この時点で、Chantixを服用中の患者の気分や行動における重篤な変化についての情報が、Chantixとこれらの症状の関連性は不明であるという説明と共にChantixの表示に追加されました。FDAがデータのレビューを進めるにつれて、気分や行動における重篤な変化がChantixと関係している可能性が高まってきました。その結果、FDAはChantixの製造業者であるPfizer社と協議し、同薬の服用によって気分や行動に重篤な変化が発生する危険性があるため、医療従事者ならびに患者は、警告情報に対する一層の注意が必要である旨の警告文を同薬の表示に追加することにしました。さらに、FDAは、Pfizer社と協力して患者向けの「使用説明書」を完成させるための作業に取り組んでいます。

FDAは、データの継続的なレビューを行って入手した新しい情報、Chantixについて入手した新しい情報、気分や行動における重篤な変化について入手した新しい情報を一般市民に速やかに発表する予定です。FDAは、データのレビューおよび結論に応じて、Chantixの処方情報に対してさらなる変更を加えることを考慮しています。

(4)

安全性

チャンティクス (バレニクリン)

対象：医療従事者、消費者

[2008年5月16日最新情報]

FDA は、医療従事者および患者に対して、同局の Chantix 安全性データのレビューの進行に伴い、同薬の服用と重篤な精神神経症状の間に関連性が存在している可能性が高まっていることを発表しました。Chantix の処方情報は、同薬の表示の「警告」および「使用上の注意」の項目に本安全性情報を含めるように改定され、患者用の Medication Guide (使用説明書) も入手可能です。患者、患者の家族、患者の介護者が、激越、抑うつ気分、患者のいつもとは異なる行動の変化に気付いた場合、あるいは患者が自殺念慮を抱いたり、自殺行動に向かおうとした場合、患者は Chantix の服用を止めて担当医に連絡しなければなりません。

[2007年11月20日揭示]

FDA は、医療従事者に対して、禁煙補助剤の Chantix を服用した患者において自殺念慮、攻撃的行動、一貫性のない行動の発生が報告されていることを通知しました。傾眠を自覚して自動車を運転する能力や機械を操作する能力が低下したことを訴えた患者もいます。現在、FDA は、これらの症例およびその他の最新報告のレビューを行っています。予備評価の結果、Chantix の服用を開始して数日または数週間以内に、抑うつ気分、自殺念慮、感情の変化、行動の変化が初発した症例が多数を占めていることが明らかになっています。禁煙は、補助薬の使用如何に係わらず、ニコチン離脱症状と関連しており、基礎疾患としての精神疾患の増悪とも関連していることから、上記の症例において Chantix が及ぼした作用は不明です。しかしながら、該当症例として記載されている全患者に精神疾患が既に存在していたわけではなく、全患者が喫煙を中止したわけではありませんでした。

医療従事者は、Chantix を服用中の患者における行動の変化および気分の変化を見逃さないようにモニタリングしなければなりません。本薬を服用中の患者は、行動の変化や気分の変化を担当医に報告しなければなりません。患者は Chantix による禁煙が生体に及ぼす影響について判明するまで、自動車の運転や機械の操作には細心の注意を払わなければなりません。

[2008年5月、表示；Pfizer社]

[2008年5月16日、医薬品情報ページ、FDA]

[2008年5月16日；使用説明書、Pfizer社]

[2008年5月16日；医療従事者用通知文書、FDA]

[2007年11月20日；現在進行中の安全性レビュー：Varenicline (販売名称：Chantix)、FDA]

さらに詳しい情報

チャンピックスに関する公衆衛生勧告

(5)
消費者

Chantixに関する最新安全性警告
消費者向け最新情報検索

2008年2月1日、FDAはPublic Health Advisory（公衆衛生勧告）を発表し、医療従事者、患者、介護者に対して、Chantix [varenicline（バレニクリン）]に関する新規安全性警告への注意を喚起しています。Chantixは喫煙を止める際の補助薬として使用される処方薬です。

Chantixは、2006年5月にFDAの承認を受けています。2007年11月、FDAは早期伝達を発表し、一般市民および医療従事者に対して、同局がChantixに関する有害事象（行動の変化、激越、抑うつ気分、自殺念慮、自殺企図、自殺既遂）の報告を評価中であることを発表しました。

FDAは有害事象報告のレビューを継続していますが、Chantixの服用と重篤な気分症状および行動症状の間に関連性が存在している可能性が高まっています。

FDAは、Chantixの製造業者であるPfizer社に対して、医薬品の処方情報や表示において、安全性情報を一層重視するように要請しています。さらに、FDAは、Pfizer社と協力して患者向けの「使用説明書」を完成させるための作業に取り組んでいます。

FDAのDivision of Anesthesia, Analgesia and Rheumatology Products（麻酔薬、鎮痛薬、リウマチ治療薬部門）の部長であるBob Rappaport医学博士は次のように述べています。「Chantixが喫煙者に禁煙の動機付けを行うのに有効であることは証明されていますが、患者や医療従事者が、同薬を使用するか否かについての説明と決定を行う際には最新の安全性情報が必要です。患者は、Chantixに関する最新安全性情報について、担当医と話し合う必要があります。また、Chantixが患者にとって適切な医薬品であるのかどうかについても相談しなければなりません。」

消費者が注意しなければならないこと

- ・Chantixの服用を開始する前に、精神疾患の既往歴を担当医に伝えてください。
- ・患者本人がChantixを服用中に気分の変化および行動の変化を自覚した場合、

あるいは介護を担当している患者がChantixを服用中に気分の変化および行動の変化を示した場合、医師に直ちに連絡してください。通常、気分の変化や行動の変化はChantixを服用中に発生しますが、同薬の服用を止めてから症状を経験する人々も存在します。

- ・Chantixの服用中には、鮮明な夢、異常な夢、奇妙な夢が発生する可能性があることに注意してください。
- ・Chantixは、自動車を運転する能力や機械を操作する能力を低下させる可能性があります。

上記の記事は、FDAが管轄する全製品に関する最新情報を提供している同局のConsumer Updates（消費者向け最新情報）ページに掲載されています。

掲示日：2008年2月5日

(6)

医薬品

医療従事者向け情報：バレニクリン（商品名 チャンティックス）

FDA Alert

[2008年2月1日]

FDA は、経口禁煙補助薬 varenicline ['Chantix'] の重篤な精神神経症状に関し、添付文書の「警告」および「使用上の注意」の項の記載を改訂することを通知する。

['Chantix'] 服用患者において、重篤な精神神経症状が認められている。これらの症状には、行動の変化、激越、抑うつ気分、自殺念慮、自殺企図、自殺既遂が含まれる。禁煙（ニコチン離脱）の結果として重篤な精神神経症状/事象が生じたと考えられる患者がいる一方、まだ喫煙をやめていない ['Chantix'] 服用患者でもこの種の症状/事象が認められた。ほとんどの症例では ['Chantix'] 服用中に精神神経症状が発症したが、服用中止後に発症した症例もあった。

FDA は、2007年11月20日の安全性レビューの早期伝達 (Early communication about an ongoing safety review) *1 において、 ['Chantix'] 服用により重篤な精神神経症状が起こる可能性があることについて、初めて公表した。その際、同薬の服用患者にみられる重篤な精神神経症状に関する情報が、添付文書の「市販後副作用報告」の項に追加された。FDA のレビューが進むにつれ、

['Chantix'] が重篤な精神神経症状と関連する可能性が高まった。その結果 FDA は、 ['Chantix'] の製造業者である Pfizer 社に対し、本情報を添付文書の「警告」および「使用上の注意」の項に、これまでより強調して記載するよう求めた。また FDA は、同薬の患者向け医薬品ガイド (Medication Guide) の完成に向け、Pfizer 社と作業中である。

[2008年5月16日]

本伝達の内容は製品表示に記載されており、FDA は Medication Guide (使用説明書) を承認している。Chantix の使用者本人、使用者の家族、使用者の介護者が、激越、抑うつ気分、使用者のいつとも異なる行動の変化に気付いた場合、もしくは使用者が自殺念慮を抱いたり、自殺行動に向かおうとした場合、Chantix の服用を停止し、担当医に直ちに連絡すること。

FDA は、本薬に関するデータを入手して速やかに分析を行った。本情報は、この FDA の分析を反映したものである。FDA は、開業医に対して、同薬の処方

停止を指示しているわけではない。FDA は、入手した最新情報を提供する予定である。

Chantix の使用と関連する予期せぬ有害事象または重篤な事象を報告する場合には、FDA MedWatch プログラム (FDA 安全性情報・有害事象報告プログラム) (URL は本文書の最下行に記載) に連絡して頂きたい。

FDA の要請により、完全な Chantix 処方情報の「警告」および「使用上の注意」の項目には、同薬を服用中の患者において、重篤な精神神経症状 (行動の変化、激越、抑うつ気分、自殺念慮、自殺行動) が発生する可能性があることについての新情報が加えられている。FDA は、Pfizer 社と協力して患者向けの Medication Guide (使用説明書) を完成させるための作業に取り組んでいる。

◇医療従事者への勧告および留意事項

- ・ 医療従事者は、すべての ['Chantix'] 服用患者について、重篤な精神神経症状の徴候がないかよく監視すること。これらの症状には、行動の変化、激越、抑うつ気分、自殺念慮、自殺行動が含まれる。これらの症状は、精神疾患に罹患していない服用患者でも認められることがあり、精神疾患に罹患している服用患者では症状が悪化した例もある。ほとんどの症例では ['Chantix'] 服用中に精神神経症状が発症したが、服用中止後に発症した症例もあった。
- ・ 統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害等の重篤な精神疾患患者は、 ['Chantix'] 服用中にこれらの疾患が悪化するおそれがある。重篤な精神疾患患者は市販前の臨床試験に参加していないため、これらの患者における ['Chantix'] の安全性と有効性は確立されていない。
- ・ ['Chantix'] が有効性を示す明確なエビデンスは得られているが、上記の安全性に関する懸念に留意し、同薬のリスクについて患者に注意喚起することが重要である。

◇患者向け情報: ['Chantix'] を処方する医師は、患者やその家族・介護者と以下の事項について話し合うこと。

- ・ ['Chantix'] による治療を開始する前に、精神疾患の既往があれば医師に報告すること。

['Chantix'] 服用患者では、罹患している精神疾患 (現在は症状管理がなされている場合を含む) の悪化や、過去に罹患した精神疾患の再発

が認められている。

- ・気分と行動の変化に注意すること。注意すべき症状には、異常な思考や行動、抑うつ気分、自殺念慮や自殺企図が含まれる。
- ・気分と行動の変化が認められる場合は、直ちに医師に報告すること。
- ・ ['Chantix'] 服用中に、鮮明な夢、通常と異なる夢、奇妙な夢を見ることがある。

背景情報とデータ

FDA は、2007年11月20日付けの *FDA Early Communication About an Ongoing Safety Review* (現在進行中の安全性レビューに関するFDA早期伝達) において、重篤な精神神経症状が発生する可能性を一般市民に対して初めて発表した。この時点において、Chantix を服用中の患者における重篤な精神神経症状に関する情報が、処方情報の POST-MARKETING EXPERIENCE (市販後の使用経験) の項目に追加された。FDA がデータのレビューを進めるにつれて追加情報が収集され、重篤な精神神経症状が Chantix と関係している可能性が高まってきた。その結果、FDA は Chantix の製造業者である Pfizer 社に対して、医療従事者ならびに患者がこれらの問題に対して一層の注意を払うように、Chantix 処方情報の「警告」および「使用上の注意」の項目に上記の情報を追加するように要請した。さらに、FDA は、Pfizer 社と協力して患者向けの「使用説明書」を完成させるための作業に取り組んでいる。

FDA は、データの継続的なレビューを行って入手した新しい情報、Chantix や重篤な精神神経症状について入手した新しい情報を医療従事者に速やかに提供する。FDA は、データのレビューおよび結論に応じて、規制措置の追加を考慮する可能性がある。

連絡先

(略)

(7)

ニュースと出来事

FDA プレスリリース

緊急発表

2008年2月1日

FDA は Chantix についての Public Health Advisory (公衆衛生勧告) を発表
FDA は、製造業者が禁煙補助薬に新しい安全性警告情報を追加するように要請

本日、米国食品医薬品局(FDA)は公衆衛生勧告を発表し、医療従事者、患者、介護者に対して、禁煙補助薬として使用される処方薬の Chantix [varenicline (バレニクリン)] に関する新しい安全性警告への注意を喚起した。

2007年11月20日、FDA は一般市民および医療従事者に対して Early Communication (早期伝達) を発表し、同局が、Chantix と関連する行動の変化、激越、抑うつ気分、自殺念慮、実際の自殺行動についての市販後有害事象報告を評価中であることを通知した。

FDA がデータのレビューを進めるにつれて追加情報が収集され、重篤な精神神経症状が Chantix と関係している可能性が高まっている。その結果、FDA は Chantix の製造業者である Pfizer 社に対して、この安全性情報を、同薬の処方情報または表示の「警告」および「使用上の注意」の項目に加え、その重大性に対する認識を喚起するように要請した。さらに、FDA は、Pfizer 社と協力して患者向けの Medication Guide (使用説明書) を完成させるための作業に取り組んでいる。この取り組みは、新しい安全性データや各方面で指摘されている安全性データを医療従事者や患者が知ることができるように、製品のライフサイクルを通して FDA と製薬会社が協力する活動事例である。

FDA の Division of Anesthesia, Analgesia and Rheumatology Products (麻酔薬、鎮痛薬、リウマチ治療薬部門) の部長である Bob Rappaport 医学博士は次のように述べている。「Chantix は、喫煙者に対して禁煙の動機付けを行うのに有効であることは証明されているが、患者や医療従事者が、同薬を使用するか否かについての説明と決定を行う際には最新の安全性情報が必要である。Chantix の有効性は明確なエビデンスで証明されているが、これらの安全性の問題を考慮し、そのリスクについて一般市民に警告を発することが重要である。患者は、Chantix の最新情報について担当医と話し合う必要がある。また、同薬が患者にとって適切な医薬品であるのかどうかについても相談しなければいけない。医療従事者

は、Chantix を服用している患者の綿密なモニタリングを行い、行動の変化や気分の変化を速やかに発見しなければならない。」

2006年5月、FDA は禁煙補助薬として Chantix を承認している。Chantix は、ニコチンが影響を及ぼす脳の部位に作用し、何らかのニコチン作用を発揮して離脱作用を緩和することにより、喫煙をやめたいと思っている人々に有効作用を示す可能性がある。また、Chantix の使用者が喫煙を再開した場合、煙草に起因するニコチン作用を阻止することによって有効作用を発揮する可能性がある。

FDA は、公衆衛生勧告および本日発表した Health Care Professional Sheet (医療従事者用注意文書) において、患者、介護者、医療従事者に対して以下の安全性情報への一層の注意を喚起する

- ・患者は、Chantix の服用を開始する前に精神疾患の既往について担当の医療従事者に伝えなければならない。現在、精神疾患に罹っており、症状がコントロールされている状態であっても、Chantix の服用によって悪化することがある。また、過去の精神疾患を再発させる危険性もある。FDA は、この種の疾患に罹患した患者が、Chantix の承認前に実施された臨床試験の被験者に含まれていなかったことに注目している。

- ・医療従事者、患者、患者の家族、患者の介護者は、Chantix を服用中の患者の気分や行動における変化に注意し、これらを見逃さないようにモニタリングしなければならない。

具体的な症状は、不安、神経質、緊張、抑うつ気分、異常な行動、自殺念慮または自殺企図である。一般に、精神神経症状は Chantix による治療を受けている期間に発生するが、varenicline の服用停止後に症状が発生する場合もある。

- ・Chantix を服用中の患者は、気分や行動における変化を担当医に直ちに報告しなければならない。

- ・Chantix を服用中の患者は、鮮明な夢、異常な夢、奇妙な夢を経験する場合がある。

- ・Chantix を服用中の患者は、自動車を運転する能力や大型機械を操作する能力の低下を経験する場合がある。

FDA は、継続的なレビューを行って入手した最新情報を医療従事者に引き続き提供する予定である。また、Chantix や重篤な精神神経症状に関する新しい情報を入手した場合にも医療従事者にこれらの情報を継続的に提供する予定である。FDA は、継続的なレビューおよび結論で裏付けられた場合には、Chantix の表示にさらなる修正を加えるか、他の法的措置を講ずることを考慮している。

(8)

現在進行中のバレニクリン（販売名称：チャンティクス）安全性レビューに関する FDA 早期伝達

本情報は最新のものではない。FDA は、varenicline（バレニクリン）の安全性問題に関する新しい情報を既に発表しているため、Varenicline Information [varenicline（販売名称：Chantix）情報]を参照して頂きたい。

FDA は、これらの医薬品に関するデータを入力して速やかに分析を行った。本情報は、この FDA の分析を反映したものである。FDA が本情報を揭示しても、同局が、当該医薬品と各方面で指摘されている安全性問題の間に因果関係が存在していると結論付けたことを意味しているわけではない。また、FDA が、医療従事者に対して、当該医薬品を処方するのを中止するように指示していることを意味しているわけでもない。FDA は、この情報に基づいて何らかの規制措置を講ずる必要があるか否かについて検討中であって、結論には到達していない。同局は、追加情報または分析データを入力した場合、本文書の内容を修正する予定である。

FDA は、禁煙補助剤 Chantix を服用した患者に発生した自殺念慮、攻撃的行動、一貫性のない行動についての報告を既に受けている。

自殺念慮

Chantix の製造業者である Pfizer 社は、最近になって、自殺念慮および自殺行動が時折発生していることを記載した市販後症例報告を FDA に提出した。現在、FDA は、これらの症例および一般紙やインターネットサイトに掲示されている多数の最新報告についてのレビューを実施中である。予備評価の結果、Chantix の服用を開始して数日または数週間以内に、抑うつ気分、自殺念慮、感情の変化、行動の変化が初発した症例が多数を占めていることが明らかになっている。禁煙は、補助薬の使用如何に係わらず、ニコチン離脱症状と関連しており、基礎疾患としての精神疾患の増悪とも関連していることから、上記の症例において Chantix が及ぼした作用は不明である。しかしながら、該当症例として記載されている全患者に精神疾患が既に存在していたわけではなく、全患者が喫煙を中止したわけではなかった。

攻撃的行動および一貫性のない行動

禁煙目的で Chantix を使用していた患者 1 名が一貫性のない行動をとった結果、

死亡している。この症例については広く報道され、FDA は、その事実を把握している。この特異的な症例については、アルコールの摂取等の他の要因も関与している可能性があるが、FDA は、Pfizer 社に対して、本症例以外にも類似症例が存在しているかどうかを確認するように要請した。現在、FDA は、要請に応じて Pfizer 社が提出した回答資料を評価中である。

傾眠

FDA は、Chantix を服用中の患者に発生する傾眠に関して Pfizer 社から入手した報告を評価中である。報告には、Chantix を服用中に傾眠を感じ、自動車を運転する能力あるいは機械を操作する能力が低下した経験を有する患者について記載されていた。

FDA は以下の事項の徹底を要請する：

- ・医療従事者は、Chantix を服用中の患者における行動の変化および気分の変化を見逃さないようにモニタリングしなければならない。
- ・本薬を服用中の患者は、行動の変化や気分の変化を担当医に報告しなければならない。
- ・患者は Chantix による禁煙が生体に及ぼす影響について判明するまで、自動車の運転や機械の操作には細心の注意を払わなければならない。

今回、早期伝達を発表したのは、FDA が現在実施中の医薬品の安全性レビューについて一般市民に情報を公開する同局の責務の一環である。FDA は、Pfizer 社と協力し、自殺念慮、攻撃的行動、一貫性のない行動、自動車を運転する能力や機械を操作する能力を低下させる障害と Chantix の間に予想される関係について詳細な評価を行っている。FDA は、Pfizer 社が提出した資料の分析の完了を目指して作業を進めている。FDA は、この分析が完了したならば、その結論と勧告を一般市民に速やかに発表する予定である。

FDA は、医療従事者および患者に対して、Chantix の使用に起因する副作用を同局の MedWatch Adverse Event Reporting プログラム（安全性情報・有害事象報告プログラム）（URL は本文書の最下行に記載）に報告するように要請する。

(9)

European Medicines Agency (EMA; 欧州医薬品審査庁)

Champix (チャンピックス) の安全性に関する EMA の措置についての質疑応答

Champix とは何ですか？

Champix には活性成分として varenicline (バレニクリン) が含まれています。Champix は錠剤であり、成人が禁煙するのを補助するために使用されています。

Champix は、2006年9月に European Commission (欧州委員会) によって承認され、European Union (欧州連合) 加盟各国 (オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、ルクセンブルク、オランダ、ポルトガル、スロベニア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、英国) で販売されています。また、アイスランドとノルウェーでも承認されて販売が認められています。

Champix の安全性に関する問題は何ですか？

Champix の服用者において「自殺念慮 (自殺について思考すること)」および自殺企図の発生が報告されています。禁煙自体が抑うつ気分を引き起こすことであるため、とくに精神疾患が既に存在している場合には、これらの事象が Champix に起因するか否かを判定することは非常に困難です。一般に、うつ病と自殺念慮は関連性が高いです。

EMA はどのような処置をとっているのですか？

European Medicines Agency (EMA; 欧州医薬品審査庁) は、Champix を服用中に自殺念慮または自殺企図を経験した患者についての報告を入手し、これらのレビューを行っています。Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP; ヒト用医薬品委員会) と CHMP の Pharmacovigilance Working Party (医薬品安全性監視作業部会) は、2007年12月に開催した会議において、Champix の使用に関する情報および同薬の使用が及ぼす影響について協議しました。現在、Champix の製品情報に自殺念慮についての警告が含まれていないことが会議で指摘されました。

EMA が患者及び医師に対する行った指示によりどうなるのですか？

・医師は、基礎疾患として精神疾患をもつ患者に Champix を使用することのリスクについて既に認識しています。また、医師は、喫煙を止めようとしている患者がうつ病症状を発症する可能性があることを認識しておく必要があります。

医師は、うつ病の危険性について患者に説明しなければなりません。

・Champix を服用中に自殺念慮を経験した患者は本薬による治療を停止し、担当医に直ちに連絡しなければなりません。

さらなる対策はあるのですか？

CHMP は、製品情報を変更することで合意しており¹、製造業者に対して、販売承認を変更 (訂正) することによって製品情報の変更手続きを実施するように要請しました。この手続きは次週から開始されます。医療従事者および患者には、必要に応じてさらなる指示が与えられます。

¹CHMP は、SPC (製品概要) の警告の項目に、以下の文書を挿入するように勧告しました。

「抑うつ気分はニコチン離脱症状であると思われる。自殺念慮および自殺企図等を含めたうつ病については、喫煙を止めようとしている患者において既に報告されている。これらの症状は、Champix を用いて禁煙を試みる場合にも既に報告されている。臨床医は、喫煙を止めようとしている患者において、重篤なうつ病症状の発生が予想されることを認識しなければなりません。また、患者にこの危険性について説明しなければなりません。

(10)

European Public Assessment Report (EPAR ; 欧州公開医薬品審査報告書)

CHAMPIX

EPAR 概要 (公開資料)

本文書は European Public Assessment Report (EPAR ; 欧州公開医薬品審査報告書) の概要です。本概要文書は、Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP ; ヒト用医薬品委員会) が過去に実施された試験を評価し、医薬品の使用法に関する勧告を制定するに至った経緯を説明したものです。

健康状態あるいは治療について詳細な情報が必要な場合には、Package Leaflet (添付文書) を読む (EPAR の一部も参照のこと) か、または担当医や薬剤師に問い合わせてください。CHMP 勧告に基づく詳細情報を希望する場合には、Scientific Discussion (科学的考察) を読んでください (EPAR の一部も参照のこと)。

CHAMPIX とは何ですか？

CHAMPIX には活性成分として varenicline (バレニクリン) が含まれている。Varenicline 0.5 mg を含む錠剤は白色、varenicline 1.0 mg を含む錠剤は淡青色です。

CHAMPIX の使用目的は何ですか？

CHAMPIX は成人が喫煙を止めるのを補助するために使用されます。本薬は、医師の処方箋がなければ入手できません。

CHAMPIX はどのようにして使用されるのですか？

CHAMPIX を使用するのには、喫煙を止めることを希望し、補足的な指導や支援を受けている喫煙者に限定されます。まず、最初に、喫煙を停止する予定日を決める。禁煙予定日の 1~2 週間前に CHAMPIX の服用を開始する。CHAMPIX による治療を開始する場合、0.5 mg 錠剤を毎日 1 錠ずつ 3 日間服用します。その後の 4 日間は、1 日に 0.5 mg 錠剤を 1 錠ずつ 2 回服用する。8 日目以降、治療が終了するまで、1 日に 1 mg 錠剤を 1 錠ずつ 2 回服用する (合計 12 週間)。治療開始時には、2 種類の含量の錠剤が指定された個数だけ入った特別バックが配布されます。CHAMPIX の 1 mg 錠剤を 1 日に 1 錠ずつ 2 回服用することが困難な患者の場合、0.5 mg 錠剤を 1 日に 1 錠ずつ 2 回服用するように減量されます。重篤な腎障害患者の場合、1 日に 1 mg 錠剤を 1 錠服用する。12 週間後に禁煙できた患者については、医師の決定により、さらに 12 週間の追加治療が実施される場合がある。CHAMPIX の服用を段階的に停止する方法 (「漸減法」) が選択される場合もあります。

本錠剤は、噛み砕かずに水で飲み込むこと。錠剤だけを服用してもよいし、食物と一緒に服用することも可能です。

CHAMPIX はどのように作用するのですか？

喫煙者は、煙草に含まれる化学物質であるニコチンによる中毒症状を呈している。ニコチンは神経系に作用し、そこで受容体と結合して化学伝達物質のドーパミンの放出を誘導する。ドーパミンは、喫煙によって得られる快感に関与している物質です。

CHAMPIX に含まれる活性成分である varenicline は、これらの受容体の一部 ($\alpha 4\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体) と結合することが可能です。Varenicline がこれらの受容体と結合すると、以下の 2 通りの方法で作用する : varenicline はニコチン (部分アゴニスト) と同様に作用し、これによって渴望症状が緩和される ; 他方、varenicline はニコチンとは反対の作用 (拮抗作用) を発揮し、これによって喫煙による快感作用の減少が促進されます。

CHAMPIX はどのようにして研究されているのですか？

CHAMPIX が及ぼす作用については、実験モデルで研究された後にヒトを対象とする試験が実施されました。CHAMPIX の禁煙に対する有効作用に関しては、2 件の主要な試験が行われています。これらの試験には患者 2,052 名 (平均年齢 : 43 歳) が参加し、12 週間にわたって 3 種類のうちのいずれかの薬物を服用した : CHAMPIX、bupropion (ブプロピオン ; 他の非ニコチン性禁煙補助薬)、プラセボ (ダミー薬)。その後 40 週間にわたって患者の追跡調査を行い、喫煙再開の有無について調査した。4 週間 (試験期間の第 9~12 週) にわたって完全に禁煙できた患者数を有効性の主要評価項目とした。同期間中には、患者の呼吸を検査し、喫煙の徴候について確認しました。

試験期間中に、CHAMPIX はどのような有効作用を示したのですか？

両試験において、CHAMPIX は、bupropion またはプラセボと比べて患者が喫煙を止めるのを補助する際に有効作用を発揮しました。第 9~12 週の間に完全な禁煙が実現できた患者の割合は、CHAMPIX で 44%、bupropion で 30%、プラセボで 18% であった。治療後に禁煙が継続できた患者数は、プラセボを服用した患者よりも CHAMPIX を服用した患者の方が上回っていた ; 治療期間終了後の 40 週間において禁煙状態を継続していた患者の割合は、CHAMPIX を服用していた患者で 23%、プラセボを服用していた患者で 9% でした。Bupropion を服用していた患者の割合は 16% でした。

CHAMPIX を服用した場合のリスクは何ですか？

最も一般的な副作用（患者 10 人中 1 人以上に発生する副作用）は悪心（気持ちが悪く状態）、不眠（睡眠障害）、異常な夢、頭痛です。CHAMPIX を服用した患者から報告された全副作用を収載した完全リストについては、「添付文書」を参照のこと。

Varenicline に過敏症（アレルギー）の人々、あるいはその他の含有成分に対して過敏症（アレルギー）の人々に CHAMPIX を使用してはなりません。

CHAMPIX は何故承認されたのですか？

Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP：ヒト用医薬品委員会）は、患者が喫煙を止めるのを補助する際に CHAMPIX が有効性を発揮すると結論付けている。また、CHAMPIX を服用することに伴うリスクと比べて、喫煙のリスクの方が重大であると結論付けています。したがって、CHMP は、CHAMPIX の販売承認を製造業者に許可するように勧告しました。

CHAMPIX の安全使用を確保する目的で、どのような対策がとられているのですか？

CHAMPIX を用いて実施された試験では、一部の患者（高齢者、心疾患患者、肺疾患患者、その他の病態をもつ患者）が被験者に含まれていなかったため、製造業者は、これらの患者における副作用を明確に特定するため、同患者における使用状況のモニタリングに加え、追加試験を実施する予定です。

CHAMPIX に関するその他の情報

2006 年 9 月 26 日、European Commission（欧州委員会）は、Pfizer 社に対して、CHAMPIX を European Union（欧州連合）全域で販売することを許可しました。

CHAMPIX に関する EPAR の全文については、[ここをクリックしてください](#)。

本概要は、2006 年 8 月現在の内容である。

(11)

EMA 医薬品安全性研究に関する優先事項 (2010年)

特定の医薬品の使用に伴う自殺行動

適応および作用機序が異なる複数の医薬品が、自殺念慮、自殺企図、自殺既遂等の自殺行動と関連している。これらの医薬品の一部に関しては、適応による交絡が、薬物使用の相対的リスクおよび自殺行動のリスク因子を解明する取り組みを複雑化し、入手した結果が事実であるのか、あるいはバイアスや交絡によるものであるのかについて議論が行われている。

しかしながら、自殺行動は重大な公衆衛生上の問題であり、その理由として、患者の死亡率や罹病率の増大だけでなく、友人、家族、社会一般に及ぼす影響や関連する社会経済的コストが指摘されている。したがって、リスクの増大、とくに広く使用されている医薬品クラスと関連するリスクの増大が、重要な公衆衛生上の課題であり、リスクの評価と関連性の早期検出の両方を向上させるための方法が必要である。

非定型抗精神病薬および定型抗精神病薬は、自殺率と自殺行動の増大に関係している。しかしながら、これらの抗精神病薬が頻繁に処方されている統合失調症や双極性障害の患者の場合、患者における自殺企図率と自殺既遂率は一般の割合をはるかに上回っている。リスクは診断直後が最も高く、治療開始、診断に伴う不快感、人格崩壊の進行、あるいはこれらの組み合わせと関係している可能性がある。自己の疾患に対して深く考える患者の方が、自殺行動のリスクが高いことが報告されており、治療との関連性を複雑化しているものと思われる。

うつ病治療に使用される選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は、自殺行動の増大と関連している。SSRIによる治療を開始した場合、自殺のリスクが非常に高くなるのは最初の数週間である。しかしながら、このようなリスクの増大とSSRIの使用の間に因果関係が存在しているのか否か、また、リスクの増大が交絡やバイアスによるものであるのか否かについては、依然として議論的となっている。

モンテルカストは、吸入ステロイドや β -アドレナリン受容体刺激薬で適切にコントロールされていない軽度から中等度の喘息に罹患した患者の治療薬としてEUで承認されている。モンテルカストは、CysLT受容体と結合することにより、

ロイコトリエンが気管支収縮、血管透過性、粘膜分泌、好酸球動員を緩和しようとする作用を防止する。モンテルカストの使用と自殺行動を関連付けた複数の報告がEMAに提出されている。しかしながら、アレルギー自体が、おそらくサイトカインの神経生物学的作用を介して、うつ病や自殺行動のリスクを増大させるものと思われる。

バレニクリン酒石酸塩は、 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチンアセチル受容体サブタイプの選択的部分アゴニストであり、ニューロン・ニコチン性アセチルコリン受容体と結合し、ニコチン結合を防止してアゴニストを活性化する。2006年9月、EUにおいて、バレニクリン酒石酸塩は禁煙補助薬として承認された。喫煙、喫煙治療、ニコチン使用は神経伝達の変化と関連しており、禁煙は既存の精神疾患の悪化と関連している。Vareniclineと関連する自殺行動の報告と同薬の使用、禁煙、あるいは既存の精神疾患の悪化との間に因果関係が存在するか否かについては不明である。

医薬品が自殺行動のリスクに及ぼす作用を検討することは困難である。自殺行動が複数のリスク因子と関連しているという事実に加え、交絡も重大な問題であり、これらの問題を正確に把握することができないため、調査を進めることは非常に難しいものと思われる。

したがって、予想される交絡について調整し、あらゆるバイアスを検討しながら、自殺行動のリスクの増大を評価するための疫学研究を行わなければならない。このような疫学研究の実施を可能にするための方法を開発することが重要である。必要とされるリサーチの目的は、医薬品の使用と自殺行動の関係を研究するための総合的方法論的枠組みの開発である。このリサーチには、自殺行動と上記の医薬品の一部または全部の関連性を調査する実際の疫学研究の方法を検証することも含まれる。

(1)
Drugs

Public Health Advisory: FDA Requires New Boxed Warnings for the Smoking Cessation Drugs Chantix and Zyban

Podcast

7/1/2009

The FDA is notifying the public that the use of Chantix (varenicline) or Zyban (bupropion hydrochloride), two prescription medicines that are used as part of smoking cessation programs, has been associated with reports of changes in behavior such as hostility, agitation, depressed mood, and suicidal thoughts or actions. The FDA is requiring the manufacturers of these products, including generic versions of Zyban (bupropion), to add a new *Boxed Warning* to the product labeling to alert healthcare professionals to this important new safety information.

People who are taking Chantix or Zyban and experience any serious and unusual changes in mood or behavior or who feel like hurting themselves or someone else should stop taking the medicine and call their healthcare professional right away.

Friends or family members who notice these changes in behavior in someone who is taking Chantix or Zyban for smoking cessation should tell the person their concerns and recommend that he or she stop taking the drug and call a healthcare professional right away.

Although Chantix and Zyban are effective aids in helping people stop smoking, they have been associated with serious adverse effects. Some people who have taken Chantix or Zyban to help them quit smoking have reported experiencing unusual behavior changes, have become depressed or have had their depression worsen, or have had thoughts about suicide or dying; some have attempted suicide either while using one of these drugs or after they stopped taking them.

Since Chantix and Zyban do not contain nicotine, people who decide to use these drugs to help them stop smoking may still experience symptoms of nicotine withdrawal. It is common for people who are attempting to break their nicotine habit to experience unpleasant symptoms like depressed mood, irritability, restlessness, feeling anxious and trouble sleeping.

Smoking is known to cause serious and potentially fatal health consequences, including lung cancer and other cancers, heart attacks, stroke, emphysema, and other breathing/lung diseases. The risks that are known to be associated with smoking must be balanced against the small, but real risk of serious adverse effects associated with medicines that can help patients quit smoking when making the decision on whether to use a medicine and/or other method to help stop smoking.

In addition to the new *Boxed Warning*, FDA is also requiring the manufacturers of Chantix, Zyban, and generic versions of Zyban to describe these risks in the Medication Guides for these products. The Medication Guides are required to be provided to all

patients prescribed Chantix, Zyban or generic versions of Zyban for smoking cessation.

The FDA urges health care professionals and patients to report adverse reactions that may be related to the use of Chantix or Zyban to the FDA through the MedWatch program using the information at the bottom of the page.

You can find more details about Chantix and Zyban in FDA's *Information for Healthcare Professionals*

Related Information

- Information for Healthcare Professionals: Varenicline (marketed as Chantix) and Bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics)
- FDA Requires New Boxed Warnings for the Smoking Cessation Drugs Chantix and Zyban

Contact Us

- 1-800-332-1088
- 1-800-FDA-0178 Fax
- Report a Serious Problem

MedWatch Online

Regular Mail: Use postage-paid FDA Form 3500

Mail to: MedWatch 5600 Fishers Lane

Rockville, MD 20852-9787

(2)

MEDICATION GUIDE

CHANTIX®

(varenicline) Tablets

Read the Medication Guide that comes with CHANTIX before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your condition or treatment.

What is the most important information I should know about CHANTIX?

Some people have had changes in behavior, hostility, agitation, depressed mood, and suicidal thoughts or actions while using CHANTIX to help them quit smoking. Some people had these symptoms when they began taking CHANTIX, and others developed them after several weeks of treatment or after stopping CHANTIX.

If you, your family, or caregiver notice agitation, hostility, depression or changes in behavior or thinking that are not typical for you, or you develop any of the following symptoms, stop taking CHANTIX and call your healthcare provider right away:

- thoughts about suicide or dying, or attempts to commit suicide
- new or worse depression, anxiety or panic attacks
- feeling very agitated or restless
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses
- an extreme increase in activity and talking (mania)
- abnormal thoughts or sensations
- seeing or hearing things that are not there (hallucinations)
- feeling people are against you (paranoia)
- feeling confused
- other unusual changes in behavior or mood

When you try to quit smoking, with or without CHANTIX, you may have symptoms that may be due to nicotine withdrawal, including urge to smoke, depressed mood, trouble sleeping, irritability, frustration, anger, feeling anxious, difficulty concentrating, restlessness, decreased heart rate, and increased appetite or weight gain. Some people have even experienced suicidal thoughts when trying to quit smoking without medication. Sometimes quitting smoking can lead to worsening of mental health problems that you already have, such as depression.

Before taking CHANTIX, tell your doctor if you have ever had depression or other mental health problems. You should also tell your doctor about any symptoms you had during other times you tried to quit smoking, with or without CHANTIX.

See "What are the possible side effects of CHANTIX?"

Some people can have allergic reactions to CHANTIX. Some of these allergic reactions can be life-threatening and include: swelling of the face, mouth, and throat that can cause trouble breathing. If you have these symptoms, stop taking CHANTIX and get medical attention right away.

Some people can have serious skin reactions while taking CHANTIX. These can include rash, swelling, redness, and peeling of the skin. Some of these reactions can become life-threatening. If you have a rash with peeling skin or blisters in your mouth stop taking CHANTIX and see your doctor right away.

What is CHANTIX?

CHANTIX is a prescription medicine to help adults stop smoking.

Quitting smoking can lower your chances of having lung disease, heart disease or getting certain types of cancer that are related to smoking.

CHANTIX is not recommended for people under 18 years of age.

CHANTIX has not been studied with other treatments for stopping smoking.

What should I tell my doctor before taking CHANTIX?

Tell your doctor about all of your medical conditions including if you:

- have ever had depression or other mental health problems. See "What is the most important information I should know about CHANTIX?"

- have kidney problems or get kidney dialysis. Your doctor may prescribe a lower dose of CHANTIX for you.
- have any allergies. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in CHANTIX.
- are pregnant or plan to become pregnant. CHANTIX has not been studied in pregnant women. It is not known if CHANTIX will harm your unborn baby. It is best to stop smoking before you get pregnant.
- are breastfeeding. Although it was not studied in humans, CHANTIX may pass into breast milk. You and your doctor should talk about the best way to feed your baby if you take CHANTIX.

Tell your doctor about all your other medicines including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements. Especially, tell your doctor if you take:

- insulin
- asthma medicines
- blood thinners.

When you stop smoking, there may be a change in how these and other medicines work for you.

You should not use CHANTIX while using other medicines to quit smoking. Tell your doctor if you use other treatments to quit smoking.

Know the medicines you take. Keep a list of them with you to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take CHANTIX?

- Take CHANTIX exactly as prescribed by your doctor.
 1. Choose a quit date when you will stop smoking.
 2. Start taking CHANTIX 1 week (7 days) before your quit date. This lets CHANTIX build up in your body. You can keep smoking during this time. Make

sure that you try and stop smoking on your quit date. If you slip-up and smoke, try again. Some people need to take CHANTIX for a few weeks for CHANTIX to work best.

3. Take CHANTIX after eating and with a full glass (8 ounces) of water.
4. Most people will take CHANTIX for up to 12 weeks. If you have completely quit smoking by 12 weeks, your doctor may prescribe CHANTIX for another 12 weeks to help you stay cigarette-free.

- CHANTIX comes as a white tablet (0.5 mg) and a blue tablet (1 mg). You start with the white tablet and then usually go to the blue tablet. See the chart below for dosing instructions.

<u>Day 1 to Day 3</u>	<ul style="list-style-type: none"> • White tablet (0.5 mg) • Take 1 tablet each day
<u>Day 4 to Day 7</u>	<ul style="list-style-type: none"> • White tablet (0.5 mg) • Take 1 in the morning and 1 in the evening
<u>Day 8 to end of treatment</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Blue tablet (1 mg) • Take 1 in the morning and 1 in the evening

- This dosing schedule may not be right for everyone. Talk to your doctor if you are having side effects such as nausea, strange dreams, or sleep problems. Your doctor may want to reduce your dose.
- If you miss a dose of CHANTIX, take it as soon as you remember. If it is close to the time for your next dose, wait. Just take your next dose at your regular dose.

What should I avoid while taking CHANTIX?

Use caution driving or operating machinery until you know how CHANTIX may affect you. Some people who use CHANTIX may feel sleepy, dizzy, or have trouble concentrating, that can make it hard to drive or perform other activities safely.

What are the possible side effects of CHANTIX?

- Some patients have had new or worse mental health problems. See "What is

the most important information I should know about CHANTIX?"

- The most common side effects of CHANTIX include:
 - nausea
 - sleep problems (trouble sleeping or vivid, unusual, or strange dreams)
 - constipation
 - gas
 - vomiting

Tell your doctor about side effects that bother you or that do not go away.

These are not all the side effects of CHANTIX. Ask your doctor or pharmacist for more information.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store CHANTIX?

- Store CHANTIX at room temperature, 59 to 86°F (15 to 30°C).
- Safely dispose of CHANTIX that is out of date or no longer needed.
- Keep CHANTIX and all medicines out of the reach of children.

General Information about CHANTIX

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use CHANTIX for a condition for which it was not prescribed.

Do not give your CHANTIX to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about CHANTIX. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about CHANTIX that is written for healthcare professionals.

For more about CHANTIX and tips on how to quit smoking, go to www.CHANTIX.com

Or call 1-877-CHANTIX (877-242-6849).

What are the ingredients in CHANTIX?

Active ingredient: varenicline tartrate

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, Opadry® White (for 0.5 mg), Opadry® Blue (for 1 mg), and Opadry® Clear (for both 0.5 mg and 1 mg)

Rx only

Distributed by
 **Pfizer Labs**
Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0328-8.0

Revised July 2009

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

(3)
Drugs

Important Information on Chantix (varenicline)

[5/16/2008]: The issues described in this communication have been addressed in the product labeling and FDA has approved the Medication Guide. If either you, your family or caregiver notice agitation, depressed mood, or changes in behavior that are not typical for you, or if you have suicidal thoughts or actions, stop taking Chantix and call your doctor right away.

FDA is issuing this public health advisory to alert patients, caregivers, and healthcare professionals to important changes to Chantix prescribing information. Chantix is a medicine used to help patients stop smoking.

At the request of FDA, Pfizer, the manufacturer of Chantix, has updated the Chantix prescribing information to include warnings about the possibility of severe changes in mood and behavior in patients taking Chantix. FDA is highlighting the following related important safety information on Chantix:

- **Patients should tell their doctor about any history of psychiatric illness prior to starting Chantix.** Chantix may cause worsening of a current psychiatric illness even if it is currently under control and may cause an old psychiatric illness to reoccur.
- **Healthcare professionals, patients, patients' families, and caregivers should be alert to and monitor for changes in mood and behavior in patients treated with Chantix.** Symptoms may include anxiety, nervousness, tension, depressed mood, unusual behaviors and thinking about or attempting suicide. **In most cases, neuropsychiatric symptoms developed during Chantix treatment, but in others, symptoms developed following withdrawal of varenicline therapy.**
- **Patients taking Chantix should immediately report changes in mood and behavior to their doctor.**
- **Patients taking Chantix may experience vivid, unusual, or strange dreams.**
- **Patients taking Chantix may experience impairment of the ability to drive or operate heavy machinery.**

While Chantix has demonstrated clear evidence of efficacy, it is important to consider these safety concerns and alert patients that they are possible.

FDA first informed the public about the possibility of severe changes in mood and behavior in the November 20, 2007 *FDA Early Communication About an Ongoing Safety*

Review. At that time, information about severe changes in mood and behavior in patients taking Chantix was added to the Chantix label with an explanation that the link between Chantix and these symptoms was unclear. As FDA's review of the data has progressed it has become increasingly likely that the severe changes in mood and behavior may be related to Chantix. As a result, FDA worked with Pfizer, the manufacturer of Chantix, to add warnings to the Chantix label about the possibility of severe changes in mood and behavior so healthcare professionals and patients can be more alert to this information. In addition, FDA is working with Pfizer to finalize a Medication Guide for patients.

FDA will update the public about any new information from FDA's continuing review of the data or new information that it receives on Chantix and severe changes in mood and behavior. FDA may consider additional changes to the Chantix prescribing information as the data review and conclusions warrant.

(4)

Safety

Chantix (varenicline)

Audience: Healthcare professionals, consumers

[UPDATE 05/16/2008] FDA informed healthcare professionals and patients that as the Agency's review of Chantix safety data has progressed, it appears increasingly likely that there is an association between Chantix and serious neuropsychiatric symptoms. Prescribing Information for Chantix was revised to include this safety information in the WARNINGS and PRECAUTIONS sections of the label, and a Medication Guide for patients is also available. If patients, their families, or caregivers notice agitation, depressed mood, or changes in behavior that are not typical for the patient or if the patient has suicidal thoughts or actions, the patient should stop taking Chantix and contact their healthcare professional.

[Posted 11/20/2007] FDA informed healthcare professionals of reports of suicidal thoughts and aggressive and erratic behavior in patient who have taken Chantix, a smoking cessation product. There are also reports of patients experiencing drowsiness that affected their ability to drive or operate machinery. FDA is currently reviewing these cases, along with other recent reports. A preliminary assessment reveals that many of the cases reflect new-onset of depressed mood, suicidal ideation, and changes in emotion and behavior within days to weeks of initiating Chantix treatment. The role of Chantix in these cases is not clear because smoking cessation, with or without treatment, is associated with nicotine withdrawal symptoms and has also been associated with the exacerbation of underlying psychiatric illness. However, not all patients described in the cases had preexisting psychiatric illness and not all had discontinued smoking.

Healthcare professionals should monitor patients taking Chantix for behavior and mood changes. Patients taking this product should report behavior or mood changes to their doctor and use caution when driving or operating machinery until they know how quitting smoking with Chantix may affect them.

[May 2008 - Label - Pfizer]

[May 16, 2008 - Drug Information Page - FDA]

[May 16, 2008 - Medication Guide - Pfizer]

[May 16, 2008 - Information for Healthcare Professionals sheet - FDA]

[November 20, 2007 - Ongoing Safety Review: Varenicline (marketed as Chantix) - FDA]

New Safety Findings for Chantix

This article appears on FDA's Consumer Updates page, which features the latest on all FDA-regulated products.

Date Posted: February 5, 2008

For More Information

- FDA Issues Public Health Advisory on Chantix

(5)

For Consumers

New Safety Warnings for Chantix

Search Consumer Updates



FDA issued a Public Health Advisory on Feb. 1, 2008, to alert health care providers, patients, and caregivers to new safety warnings concerning Chantix (varenicline). Chantix is a prescription medication used to help people stop smoking.

Chantix was approved by FDA in May 2006. In November 2007, FDA issued an Early Communication to tell the public and health care providers that the agency was evaluating adverse event reports on Chantix related to changes in behavior, agitation, depressed mood, suicidal thoughts, and attempted and completed suicide.

As FDA continues its review of the adverse event reports, it appears increasingly likely that there may be an association between Chantix and serious mood and behavior symptoms.

FDA has requested that Pfizer, the manufacturer of Chantix, give the safety information a more prominent position on the drug's prescribing information, or labeling. In addition, FDA is working with Pfizer to finalize a Medication Guide for patients.

"Chantix has proven to be effective in smokers motivated to quit, but patients and health care professionals need the latest safety information to make an informed decision regarding whether or not to use this product," says Bob Rappaport, M.D., Director of FDA's Division of Anesthesia, Analgesia and Rheumatology Products.

"Patients should talk with their doctors about this new information and whether Chantix is the right drug for them."

Tips for Consumers

- Tell your health care provider about any history of psychiatric illness before you start taking Chantix.
- Immediately tell a doctor if you or someone you care for has any changes in mood and behavior while being treated with Chantix. In most cases, mood and behavior changes developed during treatment, but some people developed symptoms after they stopped taking Chantix.
- Be aware that vivid, unusual, or strange dreams may occur while taking Chantix.
- Chantix may affect your ability to drive or operate machinery.

[back to top](#)

(6)

Drugs

Information for Healthcare Professionals: Varenicline (marketed as Chantix)

FDA ALERT [2/1/2008]: FDA is issuing this Alert to highlight important revisions to the WARNINGS and PRECAUTIONS sections of the full prescribing information for Chantix regarding serious neuropsychiatric symptoms.

Serious neuropsychiatric symptoms have occurred in patients taking Chantix. These symptoms include changes in behavior, agitation, depressed mood, suicidal ideation, and attempted and completed suicide. While some patients may have experienced these types of symptoms and events as a result of nicotine withdrawal, some patients taking Chantix who experienced serious neuropsychiatric symptoms and events had not yet discontinued smoking. In most cases, neuropsychiatric symptoms developed during Chantix treatment, but in others, symptoms developed following withdrawal of Chantix therapy.

FDA first informed the public about the possibility of serious neuropsychiatric symptoms in the November 20, 2007 *FDA Early Communication About an Ongoing Safety Review*. At that time, information about serious neuropsychiatric symptoms in patients taking Chantix was added to the POST-MARKETING EXPERIENCE section of the prescribing information. As FDA's review of the issue has progressed, it appears increasingly likely that there is an association between Chantix and serious neuropsychiatric symptoms. As a result, FDA requested that Pfizer, the manufacturer of Chantix, elevate the prominence of this safety information to the WARNINGS and PRECAUTIONS sections of the Chantix prescribing information. In addition, FDA is working with Pfizer to finalize a Medication Guide for patients.

[5/16/2008]: The issues described in this communication have been addressed in the product labeling and FDA has approved the Medication Guide. If either you, your family or caregiver notice agitation, depressed mood, or changes in behavior that are not typical for you, or if you have suicidal thoughts or actions, stop taking Chantix and call your doctor right away.

This information reflects FDA's current analysis of data available concerning this drug. FDA is not advising practitioners to discontinue prescribing the product and intends to provide updated information when it becomes available.

To report any unexpected adverse or serious events associated with the use of this drug, please contact the FDA MedWatch program using the contact information at the bottom of this sheet.

At the request of FDA, the Chantix full prescribing information includes new information in the WARNINGS and PRECAUTIONS sections about the possibility of serious neuropsychiatric symptoms (changes in behavior, agitation, depressed mood, and

suicidal ideation and behavior) in patients taking Chantix. FDA is working with Pfizer, the manufacturer of Chantix, to finalize a Medication Guide for patients.

Recommendations and Considerations for Healthcare Professionals

- Healthcare providers should monitor all patients taking Chantix for symptoms of serious neuropsychiatric symptoms. Symptoms include changes in behavior, agitation, depressed mood, suicidal ideation, and suicidal behavior. These symptoms have sometimes occurred in patients without pre-existing psychiatric illness and have worsened in some patients with pre-existing psychiatric illness treated with Chantix. In most cases, neuropsychiatric symptoms developed during Chantix treatment, but in others, symptoms developed following withdrawal of Chantix therapy.
- Patients with serious psychiatric illness such as schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder, may experience worsening of their pre-existing psychiatric illness while taking Chantix. Patients with serious psychiatric illness did not participate in the pre-marketing studies of Chantix. The safety and efficacy of Chantix in these patients has not been established.
- While Chantix has demonstrated clear evidence of efficacy, it is important to consider these safety concerns and alert patients about these risks.

Information for the patient: Physicians who prescribe Chantix should discuss with their patients, patients' families, and caregiver the following:

- Tell the doctor about any history of psychiatric illness prior to starting Chantix. Patients taking Chantix have experienced worsening of current psychiatric illness, even if it is currently under control, and the reoccurrence of previous psychiatric illness.
- Be alert to changes in mood and behavior. Symptoms include strange thoughts or behaviors, depressed mood, and thinking about or attempting suicide.
- Immediately report changes in mood and behavior to the doctor.
- Vivid, unusual, or strange dreams may occur while taking Chantix.

Background Information and Data

FDA first informed the public about the possibility of serious neuropsychiatric symptoms in the November 20, 2007 *FDA Early Communication About an Ongoing Safety Review*. At that time, information about serious neuropsychiatric symptoms in patients taking Chantix was added to the POST-MARKETING EXPERIENCE section of the prescribing information. As FDA's review of the data has progressed and FDA has received additional information, it has become increasingly likely that there is an association between Chantix and serious neuropsychiatric symptoms. As a result, FDA requested that Pfizer, the manufacturer of Chantix, add the information to the WARNINGS and PRECAUTIONS sections of the Chantix prescribing information so that healthcare professionals and patients can be more alert to these issues. In addition, FDA is

working with Pfizer to finalize a Medication Guide for patients.

FDA will update healthcare professionals about new information from FDA's continuing review of the data or new information that it receives on Chantix and serious neuropsychiatric symptoms. FDA may consider additional regulatory action as the data review and conclusions warrant.

Contact Us

- 1-800-332-1088
- 1-800-FDA-0178 Fax
- Report a Serious Problem

MedWatch Online

Regular Mail: Use postage-paid FDA Form 3500

Mail to: MedWatch 5600 Fishers Lane

Rockville, MD 20852-9787

(7)

News & Events**FDA NEWS RELEASE****FOR IMMEDIATE RELEASE**

February 1, 2008

FDA Issues Public Health Advisory on Chantix***Agency requests that manufacturer add new safety warnings for smoking cessation drug***

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) today issued a Public Health Advisory to alert health care providers, patients, and caregivers to new safety warnings concerning Chantix (varenicline), a prescription medication used to help patients stop smoking.

On Nov. 20, 2007, FDA issued an Early Communication to the public and health care providers that the agency was evaluating postmarketing adverse event reports on Chantix related to changes in behavior, agitation, depressed mood, suicidal ideation, and actual suicidal behavior.

As the agency's review of the adverse event reports proceeds, it appears increasingly likely that there may be an association between Chantix and serious neuropsychiatric symptoms. As a result, FDA has requested that Pfizer, the manufacturer of Chantix, elevate the prominence of this safety information to the warnings and precautions section of the Chantix prescribing information, or labeling. In addition, FDA is working with Pfizer to finalize a Medication Guide for patients. This is an example of FDA working with drug manufacturers throughout products' lifecycles to keep health care professionals and patients informed of new and emerging safety data.

"Chantix has proven to be effective in smokers motivated to quit, but patients and health care professionals need the latest safety information to make an informed decision regarding whether or not to use this product," said Bob Rappaport, M.D., director of the FDA's Division of Anesthesia, Analgesia and Rheumatology Products. "While Chantix has demonstrated clear evidence of efficacy, it is important to consider these safety concerns and alert the public about these risks. Patients should talk with their doctors about this new information and whether Chantix is the right drug for them, and health care professionals should closely monitor patients for behavior and mood changes if they are taking this drug."

Chantix was approved by FDA in May 2006 as a smoking cessation drug. Chantix acts at sites in the brain affected by nicotine and may help those who wish to stop smoking by providing some nicotine effects to ease the withdrawal symptoms and by blocking the

effects of nicotine from cigarettes if users resume smoking.

In the Public Health Advisory and a Health Care Professional Sheet that was also issued today, FDA emphasized the following safety information for patients, caregivers, and health care professionals:

- **Patients should tell their health care provider about any history of psychiatric illness prior to starting Chantix.** Chantix may cause worsening of current psychiatric illness even if it is currently under control. It may also cause an old psychiatric illness to reoccur. FDA notes that patients with these illnesses were not included in the studies conducted for the drug's approval.
- **Health care professionals, patients, patients' families, and caregivers should be alert to and monitor for changes in mood and behavior in patients treated with Chantix.** Symptoms may include anxiety, nervousness, tension, depressed mood, unusual behaviors and thinking about or attempting suicide. In most cases, neuropsychiatric symptoms developed during Chantix treatment, but in others, symptoms developed following withdrawal of varenicline therapy.
- **Patients should immediately report changes in mood and behavior to their doctor.**
- **Vivid, unusual, or strange dreams may occur while taking Chantix.**
- **Patients taking Chantix may experience impairment of the ability to drive or operate heavy machinery.**

FDA will continue to update health care professionals with new information from FDA's continuing review or if new information is received on Chantix and serious neuropsychiatric symptoms. FDA may consider requesting further revisions to the labeling or taking other regulatory action as the agency's continuing reviews and conclusions warrant.

For more information:

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/varenicline/default.htm>

#

RSS Feed for FDA News Releases [what is RSS?]

(8)

Drugs

Early Communication About an Ongoing Safety Review of Varenicline (marketed as Chantix)

This information is not current. The FDA has issued new information about this safety issue, please see Varenicline (marketed as Chantix) Information

This information reflects FDA's current analysis of available data concerning these drugs. Posting this information does not mean that FDA has concluded there is a causal relationship between the drug products and the emerging safety issue. Nor does it mean that FDA is advising health care professionals to discontinue prescribing these products. FDA is considering, but has not reached a conclusion about whether this information warrants any regulatory action. FDA intends to update this document when additional information or analyses become available.

FDA has received reports of suicidal thoughts and aggressive and erratic behavior in patients who have taken Chantix, a smoking cessation product.

Suicidal Thoughts

The manufacturer of Chantix, Pfizer, Inc., recently submitted to FDA postmarketing cases describing suicidal ideation and occasional suicidal behavior. FDA currently is reviewing these cases, along with a number of recent reports in the popular press and internet sites. A preliminary assessment reveals that many of the cases reflect new-onset of depressed mood, suicidal ideation, and changes in emotion and behavior within days to weeks of initiating Chantix treatment. The role of Chantix in these cases is not clear because smoking cessation, with or without treatment, is associated with nicotine withdrawal symptoms and has also been associated with the exacerbation of underlying psychiatric illness. However, not all patients described in these cases had pre-existing psychiatric illness and not all had discontinued smoking.

Aggressive and Erratic Behavior

FDA is aware of a highly-publicized case of erratic behavior leading to the death of a patient using Chantix to attempt to quit smoking. Although other factors, including alcohol consumption, appear to have played a part in this specific case, FDA asked Pfizer for additional cases that might be similar. We are currently evaluating the material Pfizer submitted in response to our request.

Drowsiness

FDA is evaluating reports from Pfizer of drowsiness in patients taking Chantix. Reports described patients who experienced drowsiness that affected their ability to drive or operate machinery.

FDA recommends the following:

- Healthcare professionals should monitor patients taking Chantix for behavior and mood changes.
- Patients taking Chantix should contact their doctors if they experience behavior or mood changes.
- Patients should use caution when driving or operating machinery until they know how quitting smoking with Chantix may affect them.

This early communication is in keeping with FDA's commitment to inform the public about its ongoing safety reviews of drugs. FDA is working with Pfizer, Inc., to further evaluate the potential association between Chantix and suicidal thoughts, aggressive and erratic behavior, and impairment that affects one's ability to drive or operate machinery. FDA is working to complete the analysis of the materials submitted by Pfizer. As soon as this analysis is completed, FDA will communicate its conclusions and recommendations to the public.

The FDA urges both healthcare professionals and patients to report side effects from the use of Chantix to the FDA's MedWatch Adverse Event Reporting program, using the contact information at the bottom of this page.

Contact Us

- 1-800-332-1088
- 1-800-FDA-0178 Fax
- Report a Serious Problem

MedWatch Online

Regular Mail: Use postage-paid FDA Form 3500

Mail to: MedWatch 5600 Fishers Lane

Rockville, MD 20852-9787

(9)



London, 14 December 2007
Doc. Ref. EMEA/595658/2007

QUESTIONS AND ANSWERS ON THE EMEA'S ACTION REGARDING THE SAFETY OF CHAMPIX

What is Champix?

Champix contains the active substance varenicline. It is available as tablets, which are used in adults to help them stop smoking.

Champix has been authorised by the European Commission in September 2006 and is marketed within the European Union in Austria, Belgium, the Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Ireland, Luxembourg, the Netherlands, Portugal, Slovenia, Slovakia, Spain, Sweden and the United Kingdom. It is also authorised and marketed in Iceland and Norway.

What is the issue with Champix safety?

There have been reports of 'suicidal ideation' (thinking about committing suicide) and suicide attempts in people taking Champix. It is very difficult to know if this is due to Champix, as the act of stopping smoking itself can make people depressed, especially if they already have a mental health problem. Depression is often associated with suicidal thoughts.

What action is the EMEA taking?

The European Medicines Agency (EMA) is reviewing the reports it has received on patients who have developed suicidal ideation or attempted suicide while taking Champix. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and its Pharmacovigilance Working Party discussed the available information and its impact on the use of Champix during their December 2007 meetings. They noted that the product information for Champix currently does not contain any warning about suicidal thoughts.

What are the consequences of the EMEA's action for patients and doctors?

- Doctors are already aware of the risk of using Champix in patients who have an underlying mental illness. They also need to be aware of the possibility that patients who are trying to stop smoking can develop symptoms of depression, and they should advise their patients accordingly.
- Patients who are taking Champix and develop suicidal thoughts should stop their treatment and contact their doctor immediately.

Are there any further steps?

The CHMP has agreed on the changes to the product information¹, and they have asked the company to implement them via a change (variation) to the marketing authorisation. This will start next week. Further advice will be given to healthcare professionals and patients as appropriate.

¹ The CHMP has recommended that the following wording be inserted in the warning section of the SPC:

'Depressed mood may be a symptom of nicotine withdrawal. Depression, including suicidal ideation and suicide attempt, has been reported in patients undergoing a smoking cessation attempt. These symptoms have also been reported while attempting to quit smoking with Champix. Clinicians should be aware of the possible emergence of significant depressive symptomatology in patients undergoing a smoking cessation attempt, and should advise patients accordingly.'

EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT (EPAR)

CHAMPIX

EPAR summary for the public

This document is a summary of the European Public Assessment Report (EPAR). It explains how the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessed the studies performed, to reach their recommendations on how to use the medicine. If you need more information about your medical condition or your treatment, read the Package Leaflet (also part of the EPAR) or contact your doctor or pharmacist. If you want more information on the basis of the CHMP recommendations, read the Scientific Discussion (also part of the EPAR).

What is CHAMPIX?

CHAMPIX is a tablet containing the active substance varenicline. Tablets containing 0.5 mg varenicline are white, those that contain 1.0 mg are pale blue.

What is CHAMPIX used for?

CHAMPIX is used in adults to help them stop smoking. The medicine can only be obtained with a prescription.

How is CHAMPIX used?

CHAMPIX should be used by smokers who are motivated to stop smoking, and who are also receiving additional advice and support. Patients should first set a date when they will stop. Then they begin treatment with CHAMPIX 1 to 2 weeks before that date. Treatment starts with one 0.5 mg tablet daily for 3 days, this is followed by a further 4 days where the patient takes one 0.5 mg tablet twice daily. From then on, the patient takes one 1 mg tablet twice daily until the end of treatment (12 weeks). A special pack with the correct quantities of both strengths of tablets is available when initiating treatment. The dose may be reduced to 0.5 mg twice a day in patients who do not tolerate the 1 mg twice daily dose. Patients who have severe problems with their kidneys should take CHAMPIX as 1 mg once daily. At the end of the 12 weeks, in patients who stopped smoking, doctors may choose to carry on treatment for another 12 weeks. They may also decide to stop the medicine progressively ("tapering").

The tablets are swallowed whole with water. They can be taken with or without food.

How does CHAMPIX work?

People who smoke become addicted to nicotine, a chemical in tobacco. Nicotine acts in the nervous system, where it binds to receptors and triggers the release of a chemical messenger, dopamine, which plays a part in the pleasure derived from smoking.

The active substance in CHAMPIX, varenicline, can bind to some of these receptors, the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors. When binding to these receptors, varenicline acts in two ways: it acts like nicotine (partial agonist) and this helps to relieve craving symptoms, but it also acts against nicotine (antagonist), by taking its place, and this helps to reduce the pleasurable effects of smoking.

How has CHAMPIX been studied?

The effects of CHAMPIX were first tested in experimental models before being studied in humans. The two main studies of the effectiveness of CHAMPIX in smoking cessation involved 2,052 patients (average age: 43) who received one of three treatments for 12 weeks: CHAMPIX, bupropion (another non-nicotine medicine used in smoking cessation) or placebo (a dummy treatment). Patients were then followed for a further 40 weeks to see if they started smoking again. The main measure of effectiveness was the number of patients who had completely stopped smoking for 4 weeks (between week 9 and week 12 of the study), confirmed by laboratory testing of the patients' breath for signs of smoking.

What benefit has CHAMPIX shown during the studies?

In both studies, CHAMPIX was more effective than bupropion or placebo in helping patients to stop smoking. The percentage of patients who had not smoked at all during weeks 9-12 was 44% with CHAMPIX, 30% with bupropion, and 18% with placebo. More patients remained non-smokers after treatment with CHAMPIX than after placebo: 40 weeks after the end of the treatment period, the percentage of patients who were still non-smokers was 23% among those who had taken CHAMPIX, and 9% among those who had taken a placebo. The percentage in the patients who had taken bupropion was 16%.

What is the risk associated with CHAMPIX?

The most common side-effects (seen in more than 1 patient in 10) are nausea (feeling sick), insomnia (difficulty sleeping), abnormal dreams and headache. For the full list of all side effects reported with CHAMPIX, see the Package Leaflet.

CHAMPIX should not be used in people who may be hypersensitive (allergic) to varenicline or any of the other ingredients.

Why has CHAMPIX been approved?

The Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) concluded that CHAMPIX has shown its effectiveness in helping patients stop smoking, and that the risks of smoking outweigh the risks of the medicine. Hence they recommended that CHAMPIX be given marketing authorisation.

Which measures are being taken to ensure the safe use of CHAMPIX?

Because the studies carried out with CHAMPIX did not include some groups of patients (such as older people, patients with heart or lung disease and other conditions), the company will carry out extra studies as well as monitor the use in these patients, to ensure that the side effects in such patients are well identified.

Other information about CHAMPIX:

The European Commission granted a marketing authorisation valid throughout the European Union for CHAMPIX to Pfizer Limited on 26th September 2006.

The full EPAR for CHAMPIX can be found [here](#).

This summary was last updated in 08-2006.

(11)



European Medicines Agency

London, 4 August 2009
Doc.Ref: EMEA/493798/2009

EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research

Suicidal behaviour in relation to certain drug use

Several medicines with different indications and modes of action have been associated with suicidal behaviour including suicidal ideation, attempted and completed suicide. With some of these, confounding by indication complicates attempts to ascertain the relative risk of drug use and risk factors for suicidal behaviour and leads to debate over whether the results are real or due to bias and confounding.

However, suicidal behaviour is a major public health concern not only because of the increased mortality and morbidity in patients, but because of the effects on friends, family and society in general and the associated socioeconomic costs. Therefore any increase in risk – particularly in widely used classes of medicines – is of great public health interest and methodologies are needed to improve both estimation of the risk and early detection of the association.

Atypical and typical antipsychotics have been associated with an increase in the rate of suicide and suicidal behaviour. However, patients with schizophrenia and bipolar disorders – for which these drugs are frequently prescribed – themselves have suicide attempt and completed suicide rates much higher than the general population. The risk is highest soon after diagnosis and so could be associated with the onset of therapy, unhappiness at the diagnosis, fear of further personality disintegration or a combination of the above. Patients with a greater insight into their illness have been found to be at higher risk of suicidal behaviour which could confound the association with treatment.

Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for the treatment of depression has been linked to an increase in suicidal behaviour. The risk is particularly high in the first weeks of treatment but whether this increase is causally related or whether the effect is due to confounding and bias is still the subject of debate.

Montelukast is licensed in the EU for the treatment of mild to moderate asthma in patients inadequately controlled on inhaled steroids and beta-agonists. Montelukast binds to the CysLT receptor preventing leukotriene mediated effects on bronchoconstriction, vascular permeability, mucous secretion and eosinophil recruitment. Reports associating Montelukast treatment and suicidal behaviour have been received by the EMEA. However, allergy itself is thought to increase the risk of depression and suicidal behaviour, possibly through a neurobiological effect of cytokines.

Varenicline tartrate is a selective partial agonist for $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor subtypes and binds to neuronal nicotinic acetylcholine receptors preventing nicotine binding and producing agonist activity. It was approved in the EU in September 2006 as an aid to smoking cessation. Smoking, smoking therapy and nicotine use are associated with alterations in neurotransmission and smoking cessation has been associated with a deterioration in existing psychiatric conditions. It is unclear whether reports of suicidal behaviour associated with varenicline are causally related to the drug, to smoking cessation or worsening of pre-existing psychiatric illness.

Ascertaining the effect of drugs on the risk of suicidal behaviour poses difficulties. Confounding is a major problem along with the fact that suicidal behaviour is associated with multiple risk factors so failure to measure these accurately may flaw a study.

It is therefore important that methodologies are developed to improve the ability of epidemiological studies to determine any increased risk in suicidal behaviour whilst controlling for potential confounding and measuring any bias. The purpose of required research is the development of a general methodological framework to study the relationship between the use of medicines and suicidal behaviour. The research should also include testing methods in actual epidemiological studies investigating the association of some or all of the drugs described above with such behaviour.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel: (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 85 65
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu/>

© European Medicines Agency, 2009. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

医薬品の安全性に関するリスクコミュニケーション —FDA ガイダンス 2007 から—

山本美智子^{*1}, 中岡祥子^{*2}, 中山健夫^{*2}

Risk Communication Regarding Drug Safety —FDA Guidance 2007—

Michiko YAMAMOTO^{*1}, Sachiko NAKAOKA^{*2}, Takeo NAKAYAMA^{*2}

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science

^{*2} Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health
Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

リスクコミュニケーションは、これまで、化学物質や環境問題の分野等におけるリスク分析の中で、リスクアセスメント、リスクマネジメントと並ぶ3要件の1つとして検討されてきた(図)。リスクコミュニケーションは、一般的にはリスクに関する情報を専門家内にとどめず一般公衆を含む利害関係者間において共有し、消費者が健康や安全性等のリスクに関し独立した判断ができる必要な情報を提供するために意図されたコミュニケーションとされている¹⁾。

リスクコミュニケーションの発達のステップとして次の3つのステップが考えられる²⁾。まず、第一のステップとしての「データの開示」、この段階では、データや情報は開示されるが、専門的な情報がそのまま開示されても、よく理解されず、受け入れられることは少ないとされる。第二のステップとして、「情報の提供」があり、教育、宣伝、解説、説得手法に関心が置かれる。情報発信者の意図が受け入れられるようにメッセージを工夫するが、都合の良い点を強調する場合も見られる。第三のステップとして「共通ベースと意見交換」

に至り、医療の提供者と利用者(患者やその家族など)が情報を共有し、相互に意思疎通を図り、説明するだけでなく、相手の意見を聞き、討議するとされる。この段階に至り、インフォメーションの内容にとどまらず、コミュニケーションの在り方を重視するといったことが挙げられる。

近年、医薬品に関してもリスクコミュニケーションの必要性が注目されている。化学物質等の領域ではリスクは「事象の発生確率と事象の結果の組合せ」の2つの要素によって定義付けられている³⁾。医薬品を使用するうえで好ましい作用をベネフィットと考えるのに対し、医薬品におけるリスクは好ましくない作用とされ、概ね有害事象や副作用等安全性に関わる事柄を指していると考えられるが、明確な定義はなく、その内容や構成要素について今後の議論が待たれる。

米国FDA(食品医薬品局)から2007年に、公衆へ向けた医薬品のリスクコミュニケーションに関するガイダンスが発表された。FDAのリスクコミュニケーションに対する取組みは、2004年11月に発足した医薬品安全性イニシアチブプロ

^{*1} 鈴鹿医療科学大学薬学部 ^{*2} 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
別刷請求先: 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報
学分野 中山健夫

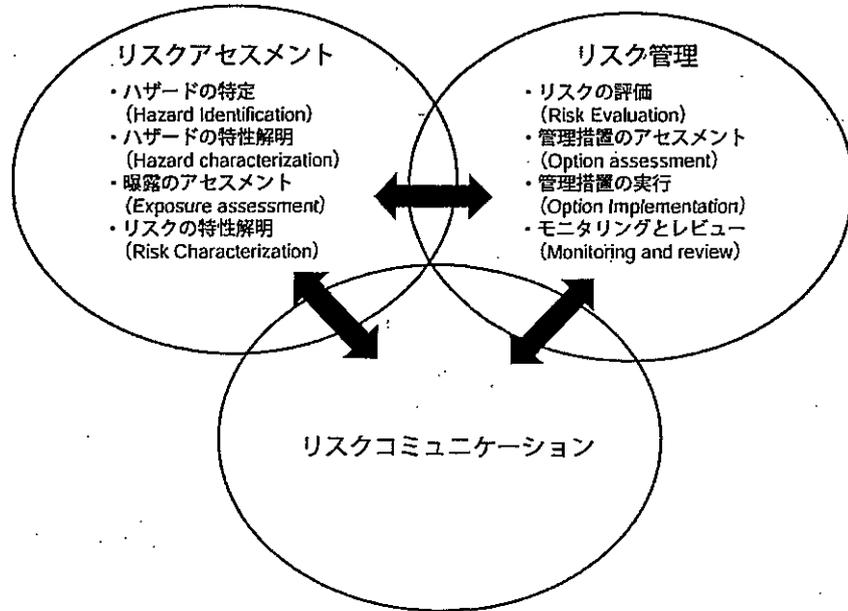


図 リスク分析の構成
Codex schematic framework for risk analysis. A primer on risk assessment modeling : focus on seafood products, FAO 2005 (一部改変)

グラムの一環である。2005年2月には、医薬品の安全性監視のためFDAの医薬品・評価センター(CDER, Center of Drug Evaluation and Research)内に医薬品安全性監視委員会(DSOB, Drug Safety Oversight Board)が設置され、同年12月に公聴会が開かれた。公聴会では、患者自身が受ける医療についてより積極的な役割を担うようになってきた点が強調され、医薬品情報についても積極的に入手し、それに基づき処方や治療において重要な意思決定を行いたいと望んでいるとする意見が多く聞かれた。今回発表されたガイダンス⁴⁾にはこの公聴会の内容の検討結果が反映され、FDAは、薬物治療のベネフィット・リスクに関する重要な情報を有しているため、公衆に対し情報提供の推進を再確認するものとなっている。

また、2006年9月に、米国科学アカデミー-医学研究所(IOM, Institute of Medicine of the National Academies)はFDAの要請により、医薬品の安全性強化についてFDAの改革を提言した。これを受けて、2007年にFDA再生法(FDAAA,

FDA Amendment Act)が立法化され、医薬品のリスクコミュニケーションに関しては、患者・消費者とのコミュニケーションを図るために新たなFDA諮問委員会の設置が求められた。同委員会には患者と消費者を代表するメンバーの参加が求められ、2008年から開催されている。この諮問委員会においても、このガイダンスはCDERの医薬品の安全性に関するコミュニケーションの柱となるものである。

本ガイダンスにおいて、FDAが特に強調していることは次のことである。

・FDAが情報を提供することで、医療の提供者と利用者および利害関係者は市販後の医薬品の潜在的なリスクおよびベネフィットに関する最新情報にアクセスが可能となる。それにより、医療の利用者(患者やその家族など)が十分な情報を与えられたうえで、自らの選択肢について検討することが可能になる。

・重要となる可能性のある情報を、できるだけ早い段階で提供することと、できる限り実証され

た情報を提供することの両立は難しいことであるが、FDA は意思決定プロセスの早い段階での情報提供に取り組む。

今回、本ガイダンスを通して、FDA の具体的な取組みの概要を紹介する。今後、医薬品の安全性情報分野においても、リスクコミュニケーションの考え方や取組みの進展が期待される。

文 献

- 1) Morgan MG, Fischhoff B, Bostrom A, Atman CJ. *Risk Communication: A Mental Models Approach*. Cambridge, England : Cambridge University Press. 2001 : 1-14.
- 2) 関沢純. リスクコミュニケーション共存へのカギをにぎる情報と意見の交換. 化学2001;54(1):27-30.
- 3) 国際標準化機構 (International Organization for Standardization : ISO) 標準情報「リスクマネジメント—用語—規格において使用するための指針 (TR Q 0008 : 2003)」
- 4) Guidance. Drug Safety Information—FDA's Communication to the Public. URL : <http://www.fda.gov/cder/guidance/7477fnl.pdf> (accessed November 09, 2008)

1) Morgan MG, Fischhoff B, Bostrom A, Atman CJ.

ガイダンス

医薬品の安全性情報 公衆へ向けた FDA のコミュニケーション

医薬品評価・研究センター
(CDER, Center for Drug Evaluation and Research)
食品医薬品局
(FDA, Food and Drug Administration)
米国保健社会福祉省
(DHHS, U. S. Department of Health and Human Services)

2007年3月
医薬品の安全性

目次

I. このガイダンスについて	83
II. FDAがこのガイダンスを発行する理由について	83
III. FDAが提供する医薬品安全性情報について	85
IV. FDAによる医薬品安全性情報の評価について	85
V. FDAによる新たな医薬品安全性情報発信のタイミングについて	86
VI. FDAによる医薬品の安全性に関する重要な情報の提供について	87
A. ラベリング (患者用添付文書および医薬品ガイドを含む)	
B. 公衆衛生勧告	
C. 患者情報シート	
D. 医療専門家シート	
E. 患者情報シートおよび医療専門家情報シートにおけるアラート	
F. その他の提供形式	
VII. FDAが提供する医薬品の安全性情報の掲載場所について	91
VIII. FDAによる機密情報の取り扱いについて	91
IX. 医薬品安全性情報の更新について	92
X. 新たな医薬品安全性情報の一般公開にいたるまでのFDAおよび スポンサー間とのやり取りについて	93
XI. 医薬品の安全性情報提供が処方薬のプロモーションに与える影響 について	93

ガイドンス¹⁾

医薬品の安全性情報

～公衆^{a)}へ向けた FDA のコミュニケーション^{b)}～

このガイドンスは、表題のトピックについて食品医薬品局 (FDA) の現在の見解について示したものである。本書はいかなる個人のための権利を発生させるものでも、いかなる個人に権利を授与するものでもなく、FDA または一般の人々を束縛する効力を持たない。

I. このガイドンスについて

本書は、医薬品の安全性に関わる重要な問題(新たな医薬品安全性情報を含む)についての情報を FDA がどのように作成し、配布しているかを示すガイドンスである²⁾。詳細については以下に示すが、「医薬品の重要な安全性問題 (*important drug safety issue*)」とは、ある医薬品の処方または使用に関わる意思決定を左右するような当該医薬品のリスク・ベネフィット分析に影響を与える可能性のある問題のことをいう。「新たな医薬品安全性情報 (*emerging drug safety information*)」とは、まだ十分な分析または確認がなされていない医薬品の安全に関する重要な問題に関わる情報のことを指す。

FDA は長年にわたって医療専門家および患者に対し、医薬品のリスクおよびベネフィットに関する情報を提供してきた。これらの情報によって、具体的な懸念が浮上したり、規制措置(医薬品のラベリングの改訂など)が指示された。FDA は、最近では医薬品のリスクに関する情報

を早い段階から公衆に提供しよう努めている。事実、当局がまだ規制措置の適用が正当かどうかを検討している段階で情報提供を行っているケースもある。医薬品の安全性に関する重要な情報を迅速に伝達することによって、医療専門家、患者、消費者、および利害関係者らは市販後薬の潜在的なリスクおよびベネフィットに関する最新情報へのアクセスが可能となり、各人が十分な情報を与えられたうえで自ら治療選択肢について検討することが可能となる。

このガイドンス³⁾は、医薬品の重要な安全性情報(新たな医薬品安全性情報を含む)を公衆に伝えるために FDA が現在とっているアプローチ、ならびにこのような情報を伝達するタイミングに影響を与える要因について説明する。このガイドンスの説明内容とは異なる手法やタイミングで医薬品の重要な安全性情報が提供される場合もある。

II. FDA がこのガイドンスを発行する理由について

FDA は、新たな医薬品安全性情報を公衆に発信するための方法とタイミングなどを含む、FDA 独自のリスクコミュニケーションプログラムの見直しを行ってきた。このガイドンスは、医薬品の安全性に関する重要な情報を迅速に(場合によっては FDA 当局が規制措置の適用の正当性を評価している段階で)発信するという FDA の取組みを再確認するものである。

FDA のリスクコミュニケーションに向けた取組みは、2004年11月に発足した大規模な医薬品の安全性イニシアチブの一環をなすものである。

¹⁾ このガイドンスは食品医薬品局 (FDA) 医薬品評価・研究センター (CDER) の規制政策部 (ORP) によって作成された。

²⁾ このガイドンスで使用される「Drug」という用語は、CDER の規制対象となる全医薬品および生物学的製剤を含む、医薬品別情報インデックス (Index to Drug-Specific Information) のウェブページに掲載されている市販後薬に関する情報には、適応または適応外使用の承認薬、あるいは未承認薬の情報が含まれる。

³⁾ このガイドンスのドラフト版は「新たな医薬品安全性情報を監視する FDA の Drug Watch (FDA's 'Drug Watch' for Emerging Drug Safety Information)」と称される。

^{a)} 訳者注: Public または general public の訳として公衆を用いた。米国 FDA は、米国民を主眼にしているが、世界に情報を発信している性格があるため公衆とした。なお、米国民の場合 US citizens という呼称がある。

^{b)} 訳者注: Communication の訳として日本語に適切なものがなく、場合によって、コミュニケーション、提供、伝達、発信などとした。

このときFDAは、市販後薬の安全性促進プログラムを率先して強化する取組みについて発表した。このイニシアチブの一環として、(1)米国科学アカデミー医学研究所 (IOM, Institute of Medicine of the National Academies) が単独で実施した医薬品の安全システム効果の調査研究 (市販後のリスク評価および調査に重きを置いた) への出資、(2) 医薬品の安全性およびリスクマネジメントに関わる複雑な問題 (新たに浮上した懸念事項等を含む) について検討するためのワークショップおよび諮問委員会の開催、(3) リスクマネジメントに関する3冊のガイダンスの出版などが行われた⁴。

2005年2月、FDAはCDER内での医薬品の安全性に関する意思決定の監視を徹底する目的で独立した医薬品安全性監視委員会 (DSOB, Drug Safety Oversight Board) を設立し、医薬品の安全性イニシアチブをさらに強化した。これに加え、FDAは次の取組みについても発表した。「医薬品の安全性に関する適切な情報を公衆に提供するための新しいコミュニケーションチャネルの設置、または既存のコミュニケーションチャネルの拡大を通じて、当局の意思決定プロセスの透明性を向上させ、このようなチャネルを活用することにより医薬品の安全性に関する確立された情報および新規情報を、迅速かつ容易にアクセス可能な形で提供する。より多くの情報が開示されることで、患者および医療提供者は個人々の治療の選択肢について十分な情報に基づいた判断を下せるようになる⁵。この取組みを実行するために、FDAは、『新たな医薬品安全性情報を監視するFDAのDrug Watch (FDA's 'Drug Watch' for Emerging Drug Safety Information)』と称されるガイダンスのドラフト版を2005年5月に発表し、コメントを募った。2005年12月、FDAは、

「FDAによる医薬品の安全性情報に関するコミュニケーション (FDA's Communication of Drug Safety Information)」についての公聴会を開き、FDAが用いるさまざまなリスクコミュニケーションツールの検討を実施した。参加者から得られたコメントでは、患者自らが受ける医療についてより積極的な役割を担うようになってきた点を強調する意見が多く聞かれた。患者は、自分自身が服用する医薬品に関する情報を得たいと望んでおり、インターネットを含むさまざまな情報源からこういった情報を積極的に入手しようとしている。患者および医療提供者は、これらの情報源から得られた情報に基づき、処方や治療 (消費者自身によるセルフケア (consumer self-care) を含む) に関する重要な意思決定を行っている。FDAは専門的な知識を備え、薬物治療のベネフィットと安全性に関する重要な情報へのアクセスを有していることから、医薬品に関する重要な情報源として位置づけられている。

FDAは、ガイダンスのドラフト版に対して寄せられたコメント (パブリックドケット (public docket) には30件のコメントが寄せられた)⁶、ならびに公聴会で得られたコメントの内容を慎重に検討した。最終版のガイダンスには、これらのコメントの検討結果、ならびにFDAの新たな医薬品安全性情報提供の経験が反映されている。

新たに提案されたDrug WatchとFDAの既存のMedWatchプログラムとが混同される可能性があることから、FDAでは今後、医薬品の安全性情報を掲載したウェブページをDrug Watchとは呼ばないこととする。詳細についてはこのガイダンスの第七章で説明するが、FDAは、公衆衛生勧告 (PHA, Public Health Advisory) やアラート (Alert) の対象となった医薬品を、FDAウェブサイトからリンクされているウェブページでま

⁴: 2005年3月に出版された次のガイダンスを参照すること。『市販前のリスクアセスメント (Premarketing Risk Assessment)』、『リスク最小化行動計画の作成および活用 (Development and Use of Risk Minimization Action Plans)』、『薬剤監視実施基準および薬剤疫学的評価 (Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment)』いずれも次のサイトからアクセス可能である。http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

⁵: FDAファクトシート (FDA Fact Sheet) (2005年2月15日)

⁶: Docket No. 2005D-0062を参照すること。(URL: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05d0062/05d0062.htm)

とめて掲載している。これは、FDAの既存のコミュニケーション方式を活用、強化し、医薬品の安全性に関する重要な情報をより効率的に公衆に伝えようとするFDAの継続的取組みの一環をなすものである。これに加え、FDAはこのガイダンスを改訂し、医薬品の安全性に関する確立された情報や新たな情報を公衆に伝達するためにFDAが取っているさまざまな方法に関する説明を含めた。FDAは今後も、医薬品の安全性に関する重要な情報を伝達するために活用しているさまざまな方法や（このガイダンスで説明する方法を含む）、当局ウェブサイト（<http://www.fda.gov> and <http://www.fda.gov/cder>）に掲載している医薬品の安全性情報の提示法の有効性を評価し、改善していく。公衆への医薬品の安全性情報の提供手法に大きな変更があった場合には、それを反映すべく適宜このガイダンスを更新する。

III. FDAが提供する医薬品安全性情報について

FDAは、医薬品の重要な安全性問題についての情報を提供している。さらにFDAは、医薬品の安全性イニシアチブに則り、FDAによる意思決定プロセスの早期段階で情報提供を行う取組みを進めている（詳細についてはこのガイダンスの第V章を参照すること）。「医薬品の重要な安全性問題」とは、ある医薬品の処方または服用に関わる意思決定を左右するような当該医薬品のリスク・ベネフィット分析に影響を与える可能性のある問題のことをいう。医薬品の重要な安全性問題に該当する例を次に示すが、この限りではない。

- ・承認後、または新たな適応追加により明らかになった医薬品の重篤な有害事象⁷
- ・患者の特定集団において新たに発生した医薬品の重篤な有害事象、または医薬品の重篤な

有害事象の発現頻度の増加

・医療過誤

IV. FDAによる医薬品安全性情報の評価について

いかなる医薬品にもリスクは伴う。そのため、医療専門家および患者は、薬物療法に関する意思決定に際しては、医薬品のリスクとベネフィットを天秤にかけて検討する必要がある。FDAは、各医薬品のライフサイクル全般を通して、市販後薬の安全性について入手可能な情報を監視し、検討する。医薬品の承認後、その医薬品のラベリングには、当該医薬品のベネフィットとリスクについて入手可能な情報、ならびにその他の情報が表記される。医薬品の承認後、実施された臨床研究や臨床での使用から、新たな重篤な有害事象が発見されたり、有害事象の頻度が当初の予測よりも高いことが明らかになる場合がある。たとえば、医薬品が様々な条件下（例：他の医薬品との併用など）で広く使用されるようになったり、適応外の使用により、新たな有害事象（その一部は重篤な場合もある）が発現することがある。

市販された医薬品に関する新たな情報が入手可能になると、当局は当該データを検討し、医薬品の潜在的な安全性に関わる懸念事項がないかを評価する。医薬品の安全性に関わる懸念事項が浮上した場合は、当局内の担当科学専門家がただちに検討を開始し、入手可能なデータの解析を実施する。ある特定の医薬品または医薬品分類において、安全性に関わる重大な問題がないかどうか、そして規制措置の実施が適切かどうかについて判断するためにFDAが新たな安全性情報の評価を実施する場合、それに要する期間は定まっていない場合も少なくない。その間も、FDAは医薬品

⁷: 医薬品の重篤な有害事象は、次のように定義される。

投与量にかかわらず、死亡、命を脅かす有害事象、入院、入院期間の延長、継続的または重大な障害/不能、または先天異常/先天的欠損症などのアウトカムに至るあらゆる有害事象を指す。

死亡、命を脅かす、または入院には至らない重大な医学的事象でも、適切な医療上の判断に基づき、患者または被験者を危険にさらし、なおかつ本定義において列挙されるアウトカムを回避するために内科的または外科的介入を必要とする場合には、重篤な有害事象とみなされる場合がある。このような医学的事象の例としては、救急処置室または自宅にて集中的な治療を要するアレルギー性気管支炎、入院には至らない血液疾患や痙攣、または薬物依存症もしくは薬物乱用等があげられる。(21 CFR (Code of Federal Regulations) 314.80 (a))

の安全性情報を収集すべく、科学的取組みに積極的に従事する。このとき、医薬品安全性監視委員会 (DSOB) の助言を求めた場合は、医薬品の新たな安全性問題について、医薬品評価・研究センター (CDER) 局長に対し、勧告が行われることがある。また、新たな医薬品の安全性問題について FDA が諮問委員会 (Advisory Committee) の助言を求める場合もある。この期間中は、スポンサーもまた新たな医薬品安全性情報の評価を実施し、その解析結果が FDA に提出される。医薬品の新たな安全性問題について新しい情報 (継続中の研究からのデータ、または既存の臨床データベースから得られたデータなど) が入手可能となった場合は、分析および意思決定プロセスにおいて当該データが検討対象となる。新たなデータの評価が実施された上で、医薬品のラベリングの改訂またはリスク最小化行動計画 (RiskMAP, Risk Minimization Action Plan)⁶ などといった一歩踏み込んだ規制措置の導入が適切かどうかの判断が可能となる。

市販された医薬品の安全性に関するデータを解釈する場合は、承認後の臨床データを分析し、関連する臨床研究が実施された状況と照らし合わせて重篤な有害事象に関する報告を徹底的に検討し、医薬品の使用頻度および有害事象の報告率を推定し、有害事象の背景発現率を推定し、その他の関連情報についても検討するなど、非常に複雑な作業を伴う。医薬品の安全性に関する懸念にどう対処するかを決めるには判断に頼るしかなく、その判断は、関連分野の専門性の高い合理的な人物からすると、必ずしも賛同できるものではない場合もある。FDA は、医薬品の安全性における潜在的な問題について当局内で活発な包括的議論を交わすことにより、方針を決定する前にあらゆる見解を考慮するよう努めている。

規制措置の実施が妥当かどうかを決定するため

に当局内にて医薬品の安全性問題を評価する場合、FDA は意思決定プロセスにおける適切な時点において公衆に向けて追加情報の提供を行う。FDA は、公衆衛生上の使命の一環として公衆に対し、医薬品の安全性に関わる新たな懸念事項について、そして医薬品の重要な安全性問題に対して当局が取ろうとしている次のステップについて、通知を行う場合がある。

V. FDA による新たな医薬品安全性情報発信のタイミングについて

「新たな医薬品安全性情報」とは、FDA が監視または分析している情報で、ある医薬品に医薬品の処方または服用に関わる意思決定を左右するような、当該医薬品のリスク・ベネフィット分析に影響を与える可能性があるもの (例として、医薬品の重要な安全性問題) で、いまだ十分な解析または確認がとれていないような情報のことをいう。新たな医薬品安全性情報は、医薬品の市販後調査 (例として、医薬品の重篤な有害事象に関する報告)、臨床研究、臨床薬理研究、疫学研究、または科学文献などから得られるデータに基づく情報である。こういった情報を通して新たなリスクが明らかになる場合や、既知のリスクに関する新情報が得られる場合がある。

FDA およびスポンサーらは、長年にわたって新たな医薬品安全性情報を公表してきた。当局では、既存のデータの分析が終了した時点で新たな医薬品安全性情報を発信しているが、場合によっては規制措置の必要性について結論に達していない時点で情報を発信することもある。当局による新たな医薬品安全性情報の発信は、公衆衛生における積年の目標達成に寄与するであろう。それは、このような情報により医療専門家が医薬品の安全性の観察に相当の注意を払い、FDA への報告件数が増えることで薬剤監視能力が向上すると

⁶: 訳者注: リスクマネジメント計画として、RiskMAPs に代わり、FDA 再生法 FDAAA (FDA Amendment Act) のもと、2008 年 3 月にリスク評価・緩和計画 REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) が発効された。FDA が必要と認めた新薬等に対し、医薬品および生物製剤のスポンサーは REMS の提出が義務づけられた。REMS には、医薬品ガイド、患者用添付文書、コミュニケーションプラン等が含まれる。(参考 URL http://www.fda.gov/cder/regulatory/FDAAA/FR_QA.htm)

いったことなどである。一方、FDAは新たな医薬品安全性情報を発信することが公衆衛生に与える影響についても十分に認識しており、とくに、そのような情報が原因で、有用な治療に不適切な変更が加えられたり、そのような治療が中断されるといった結果を招く可能性については懸念される。そのため、FDAはリスクコミュニケーションを通じてこのような影響の可能性を予測し、対策を講じるようにしており、安全性に関わる懸念の詳細内容、さらにはある特定の医薬品との関連性について把握できていることについて説明し、医療専門家および患者に対し、当該懸念事項をどう監視し、管理していくのかについて勧告を行うようにしている。できるだけ早い段階で重要となる可能性のある情報を発信すること、そしてできるかぎり実証された情報を発信することを両立させるのは難しい。FDAは、新たな医薬品安全性情報を、バランスのとれた公平な形で人々に向けて発信することによって、医療専門家や患者がそういった情報を考慮し、データに不確実性がある状況下でも医療に関する意思決定が下せるよう導くことを目標として据える。当局は、医薬品の安全性に関する正確で明瞭な、信頼のおける有用な情報を発信することに全力をあげて取り組んでいる。

FDAは、医薬品の安全性に関して新たに浮上した懸念について評価し、その情報を人々に提供すべきかどうかを判断する過程で、次にあげるような数多くの要因を考慮する（ただしこの限りではない）。

- ・データの信頼性
- ・リスクのレベル
- ・治療しようとしている疾患に関連した当該事象の重篤度（例：重症度および可逆性）
- ・医薬品の使用と有害事象との因果関係の妥当性⁸
- ・患者の曝露の程度（例：当該医薬品の使用範囲）

- ・患者集団において当該リスクを予防または緩和できる可能性（例：モニタリング）
- ・診療への影響
- ・ある特定の集団（例：子供や高齢者）への過度な影響

医薬品の安全性に関する新たな問題についての情報を発信したからといって、問題となっている医薬品とその有害事象との間に因果関係があると結論付けられたわけではない。また、医薬品の安全性に関する問題を発信したからといって、FDAは決して医療専門家に対してそういった医薬品の処方制限するよう勧告しているわけではなく、むしろ、そういった医薬品の処方についてより多くの情報提供を目的としている。

VI. FDAによる医薬品の安全性に関する重要な情報の提供について

FDAは、さまざまな方法を通して医薬品の安全性情報を公衆向けに提供している。その中にはある特定の対象者（例：医療専門家または患者）に特化した提供形式もあれば、医薬品の重要な安全性問題（新たな医薬品安全性情報を含む）についての情報をより広く配信することを目的とした複数の対象者向けの提供形式もある。FDAは、自らの情報提供への取組みを継続的に評価し、アクセシビリティおよび有効性を向上させるための変革を行おうとしている。そのためFDAは、医薬品の安全性に関するコミュニケーションを改善するための提案について一般からのコメントを常に募集している。次の表（p.88）は、このセクションで説明している、医薬品の安全性情報の提供のためにFDAが活用している手法についてまとめたものである。

A. ラベリング（患者用添付文書および医薬品ガイドを含む）

FDAが承認した医薬品ラベリングは、医薬品の安全性および有効性に関する主要情報であり、医薬品の安全かつ有効な利用に必要な不可欠な科学

⁸：例として、『薬剤監視実施基準および薬剤疫学評価（Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment）』の企業のためのガイダンス等を参照すること。

訳者注 参照 URL：<http://www.fda.gov/cder/guidance/6359OCC.pdf>

表 FDA の医薬品安全性情報に関する情報提供方法の概要

提供形式	内容	対象者
処方薬の専門家向ラベリング	医薬品の安全かつ有効な使用のために必要な重要な情報の概要	医療提供者
処方薬の患者向ラベリング (患者用添付文書および医薬品ガイド (Medication Guides))	医薬品の安全かつ有効な使用のために必要な重要な情報の概要	患者
OTC薬 "Drug Facts" ラベリング	医薬品の安全かつ有効な使用のために必要な重要な情報の概要	消費者
公衆衛生勧告 (Public Health Advisory)	医薬品の安全性に関する新たな問題、または重要な公衆衛生情報に関する情報およびアドバイス	公衆
患者情報シート (Patient Information Sheet)	ある特定の医薬品に関する最も重要な情報を、わかりやすい言葉で簡潔にまとめたもの。医薬品の安全性に関わる重要な問題 (新たに浮上した問題であることが多い) を発信した方がよい場合には、「アラート (Alert)」が含まれる。	患者および消費者 (またはその両方)、介護者 (プロではない)、および公衆における関係者
医療専門家シート (Health Professional Sheet)	医薬品の安全性に関する重要な情報 (新たに浮上した問題であることが多い) を簡潔にまとめたもので、問題発見に関わる背景情報や、臨床上の意思決定において検討すべきポイントについても記載したもの	医療専門家
患者情報シートおよび医療専門家シート上のアラート	医薬品の安全性に関する重要な情報 (新たに浮上した問題であることが多い) をまとめたもの。アラートは、情報シートの種類に応じて、主要な対象者のニーズに合わせた内容となっている。	医療専門家、患者および消費者 (またはその両方)、介護者 (プロではない)、および公衆における関係者

的情報の概要である。近年施行された、処方薬の医師ラベリング規定 (physician labeling rule)⁹への準拠は、製品ラベリングの有用性をさらに高め、処方薬の安全かつ最適な使用が促されるものと期待される。

処方薬のラベリングは医療専門家向けのものであるが、患者向けの項目を含む場合もあり、そのような項目もまたFDAの承認を得る必要がある。経口避妊薬やエストロゲンなどといった一部の処方薬について、FDAはかなり前から、これらの医薬品の安全かつ有効な使用のためには専門的ではない平易な用語で記載された追加のラベリングを医療提供者または薬剤師から直接患者に手渡す必要があると判断していた (21 CFR 310.501 および 310.515)。このような患者用ラベリングは、その他の医薬品用に製薬会社から任意で提供

される場合もあり、医薬品ラベリングとしてFDAの規制対象となる。

近年、医薬品の適切な使用のための患者向ラベリングの必要性が認識されたことを受け、FDAは医薬品ガイド (MedGuides) 形式にて、専門的でない用語で記載された患者用ラベリングを提供するよう要求してきた。こういった要求の対象となったのは、公衆衛生上深刻かつ多大な懸念があり、患者による医薬品の安全かつ有効な利用のためにはFDAが承認した患者向情報が必要であると判断される一部の処方薬である。FDAにより、以下の状況がどれか1つでもあてはまると判断された場合はMedGuidesが必要となる。

- ・患者向ラベリングが重篤な有害事象の防止につながる場合
- ・医薬品に患者が知っておくべき重篤なリスク

(ベネフィットと比較した場合)があり、そのリスクに関する情報が当該医薬品の使用、または使用継続に関わる患者の判断を左右すると考えられる場合

- ・健康にとって重要な医薬品で、患者が用途を守るかどうか医薬品の有効性を決定的に左右する場合¹⁰

また、OTC薬には「Drug Facts」のラベルが貼られ、患者が適切な医薬品を自分で選び、消費者が医薬品を安全かつ有効に使用できるように、明確で標準化された形式で情報が提供されている¹¹。

B. 公衆衛生勧告

FDAは、患者および医療専門家を含む公衆に対して公衆衛生に関わる重要な問題についての情報提供を行う目的で公衆衛生勧告を発行している。公衆衛生勧告の内容は次のとおりである。

- ・医薬品の重要な安全性問題に焦点をあてる
- ・医薬品安全性に関する新たな問題についてFDAが実施している評価の進捗状況を公衆に向けて発信する
- ・医薬品のRiskMAP実行について公表する
- ・安全面での懸念が原因で製薬会社が販売を停止した医薬品について公衆に知らせる
- ・公衆衛生に関わるその他の重要な情報を提供する

新たな医薬品安全性情報は、何年にもわたって公衆衛生勧告に掲載され、発信されてきた。公衆衛生勧告には、潜在的リスクを緩和するための勧告が含まれる場合がある。公衆衛生勧告は、患者情報シートや医療専門家シートに記載されるアラート等の、医薬品の安全性のための別の発信形式と組み合わせて発行されることがある。公衆衛

生勧告はCDERのウェブサイトからで入手可能で、MedWatchパートナーズプログラム(MedWatch Partners Program)経由で配信される。

C. 患者情報シート

1998年、FDAは新規化合物(これまでに、米国で上市されたことのない有効成分を含む)が医薬品として承認されたことを受け、消費者向けに情報シートの提供を開始した。このコミュニケーションは、消費者にとって、安全かつ有効な使用についての医薬品の承認されたラベリングにおける、わかりやすい言葉で書かれた重要な情報である。2005年、FDAは患者情報シート(Patient Information Sheets)の掲載を開始した。患者情報シートは、FDAが市販された医薬品の新たな安全性情報を確認したタイミングで掲載される¹²。患者情報シートには、新たな医薬品安全性情報を発信する上で適切であると考えられた場合にはアラートが含まれる(以下のアラートに関するセクションを参照すること)。情報シートは、現在FDAの医薬品別情報インデックス(<http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm>)に掲載されている。

患者情報シートは、詳細な情報を得るために医療提供者と話をしよう患者に促している。さらに患者情報シートには、具体的な質問に対応するための窓口として、FDAの医薬品情報ラインの電話番号およびメールアドレスが提示されている。FDAは、集団インタビュー、調査、市民集会などといったフィードバック機能を用いて、こういった消費者向け情報発信の有用性に関するデータ収集を継続し、今後も消費者向けの情報発信がさらなる発展を遂げるものと期待している。

⁹: 「ヒトに処方される医薬品および生物学的製剤のラベリングの内容および形式に関する要求事項 (Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products)」71 FR 3922. (2006年1月24日)。詳細については次のサイトを参照すること。 <http://www.fda.gov/cder/regulatory/physLabel/default.htm>

¹⁰: 21 CFR 208.1を参照すること。

¹¹: 21 CFR 201.66 (OTC薬の製品ラベリングの形式および内容に関する要求事項)を参照すること。

¹²: 医薬品としての新規化合物に関する情報を発信するために作成された消費者向けの情報シートは、従来は「消費者情報シート (Consumer Information Sheet)」と呼ばれており、現在徐々に患者情報シート形式へと移行しつつある。そのため、この医薬品で患者情報シートについて言及している場合は、消費者情報シートにも同様のことが当てはまるものとして適宜解釈するものとする。

D. 医療専門家シート

医療専門家シート (Health Professional Sheet) は、ある特定の医薬品あるいは医薬品分類の安全性に関する重要な情報(新情報であることが多い)の概要を提供する。医療専門家シートは、FDAの医薬品別情報インデックスにも掲載されている。医療専門家シートには、まずアラートの概要を示したパラグラフが記載され(以下のアラートに関するセクションを参照すること)、次に、アラートの具体的内容を説明したセクションが続き、医療専門家向けの臨床的考察または推奨、データの概要、また適切であれば、アラートの持つ意味などが示される。

医療専門家シートは、患者からの質問への対応を可能とし、医療専門家による医薬品の安全性の検討を促すために、事実に基づいた適切な情報を提供することを目的とする。患者情報シートと同様、FDAは、様々なフィードバックを通じて、こういったコミュニケーションの有用性に関する情報の収集を継続し、今後も医療専門家向けの情報発信がさらなる発展を遂げるものと期待している。

E. 患者情報シートおよび医療専門家シートにおけるアラート

FDAは、医薬品の安全性に重要な影響をもたらしうる新たな情報について認識した場合は、たとえまだ評価段階であってもその情報を患者および医療専門家に知らせるべきであると判断したときは、それを「アラート (Alert)」として、患者情報シートおよび医療専門家シートに掲載するようにしている。アラートは、医薬品ラベリング上に記載される重要な新情報や、リスクマネジメントプログラムにおける重要な変更事項への注意を促す目的のために使用される場合もある。たとえば、アラートには次のような説明が記載される。

- ・新たに発見された重篤な有害事象で、医薬品の使用と関連性があると考えられるもの
- ・適切な患者選択、患者のモニタリング、または当該療法の使用もしくは回避による重篤な有害事象の発生防止に関する情報
- ・過去に当該医薬品の研究を実施した際に対象

となった集団とは異なる集団における医薬品の使用と関連性があると考えられる重篤な有害事象についての情報

場合によっては、アラートおよび/またはその他の安全性情報に、海外の規制機関が米国でも販売されている医薬品に対し取った措置、または市販された医薬品の新たな安全性情報について報告した公表文献に関するコメントが含まれることがある。

アラートに記載される重要な情報は、患者情報シートと医療専門家シートとの間で相違があってはならない。ただし、患者情報シートにおいては専門的な用語の意味を明らかにすることによって消費者の理解を促し、また医療専門家シートにおいては医療専門家向けのより詳細な情報を提供するようにしている。

アラートは、それとわかるように明確に記載され、規制機関による意思決定プロセスの一環として実施される分析が現在どういった段階にあるのか、もしくは、医薬品の安全性情報を解釈する上でのその他の可能性として考えられる限界などに関するステートメントが併記される。たとえば、新たな医薬品安全性情報についてのステートメントの中には、次のような説明が含まれる。

この情報は、当該医薬品に関し現在入手可能なデータに基づき、FDAが実施した分析の現状を反映したものである。この情報の掲載は、FDAが当該医薬品と医薬品の安全性に関する新情報との間に因果関係があることを結論づけたことを意味するわけではない。また、FDAが一般開業医に対し、当該医薬品の処方を行わないよう勧告するものでもない。FDAは、本情報が規制措置の適用の妥当性について検討中であり、まだ結論には達していない。この情報は、新情報が入り次第更新される予定である。

第V章でも述べたように、FDAは、新たな医薬品安全性情報を、バランスのとれた公平な形で人々に向けて提供することによって、医療専門家や患者がそのような情報を吟味し、データに不確実性がある状況下でも医療に関する意思決定が下

せるよう導くことを目標として据える。当局は、医薬品の安全性に関する正確で明瞭な、信頼のおける有用な情報を提供することに全力をあげて取り組んでいる。

F. その他の提供形式

既存のコミュニケーションチャンネルを拡大し、目標とする医薬品の安全性情報を公衆に発信するという当局の使命の一環として、FDA は簡潔な勧告やインターネットサイトへの掲載、詳細を記した短い記事、および背景資料などといった、さまざまな情報発信形式を模索している。文字での情報発信に加え、FDA は、放送や電話会議などといった情報発信ツールを使って医薬品の安全性情報を配信することについても検討している。新たな情報発信ツールが採択された場合、FDA は適宜このガイダンスを更新する予定である。

スポンサーもまた、さまざまな手法を用い医薬品の安全性情報を提供している。たとえば、「医療専門家の皆様へ (Dear Health Professional)」レター (「医師の皆様へ (Dear Doctor)」レターとも称される) の配布を通じて、市販された医薬品に関する重要な情報を配信するスポンサーもいる。この場合、スポンサーが自発的に「医療専門家の皆様へ」レターを発行する場合もあれば、FDA からの要請に応じて発行する場合もある。このレターは、健康への重大な害に関する情報を発信したり、製品ラベリングの重要な改訂について発表したり、処方薬の広告やラベリングへの訂正事項への注意を促したりするために使用される。

Ⅶ. FDA が提供する医薬品の安全性情報の掲載場所について

これまでのセクションで説明してきた、医薬品の安全性情報の発信形式はすべて FDA ウェブサイトに貼られたリンク (医薬品別情報インデックス、Drugs@FDA、および MedWatch のウェブページへのリンク) からアクセス可能となっている。FDA のウェブサイトからは医薬品別情報インデックスに簡単にアクセスできるようになっており (<http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm>)、公衆は医薬品の安全性に関する

確立した情報に加え、公衆衛生勧告および/またはアラートの対象となっている医薬品の重要な安全性問題 (新たに浮上した問題であることが多い) に関する情報にアクセスすることができる。医薬品別情報インデックスには、医薬品別の情報 (商品名または一般名で記載) が掲載された医薬品情報ページ (Drug Information Page) へのリンクが貼られており、そのページには、承認された医薬品ラベリング、消費者にわかりやすい情報シート、ならびにその他の情報が掲載されている。医薬品情報ページには、通常の場合、(1) 新規化合物、(2) 既存の消費者/患者情報シート、医療専門家シート、またはその他の消費者情報資料が揃っている、または (3) 最近の安全性に関わる情報提供の対象となった医薬品が掲載されている。FDA の安全性のアラートが現在有効となっている医薬品については、アスタリスクで印が付いており区別可能である。医薬品情報ページに掲載されていない医薬品の場合、消費者はウェブページ上のリンクから Drug@FDA にアクセスし、承認薬の医薬品ラベリングやその他の規制情報を閲覧できるようになっている (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda> を参照すること)。

「医療専門家の皆様へ」レター、公衆衛生勧告、プレスリリース、市場撤退などといった、医療品 (医薬品、生物学的製剤、医療機器、栄養補助食品など) の安全性に関する情報は、MedWatch 安全性アラート (MedWatch Safety Alerts) から入手可能となっている。MedWatch プログラムは、個々の登録者への MedWatch 安全性アラートの発信、および独自の MedWatch パートナーズプログラムを通じて、FDA および製薬会社による医薬品の安全性に関する情報発信を支えている。一般の人々も、MedWatch ウェブサイト (<http://www.fda.gov/medwatch/safety>) からこの情報にアクセスすることができる。このサイトには、1996 年以来集積されたデータが掲載されている。

Ⅷ. FDA による機密情報の取り扱いについて

現在、医薬品別情報インデックス (Index to Drug-Specific Information) のウェブページに掲

載されている情報のほとんどは情報公開法 (FOIA, Freedom of Information Act) の要求に従って一般に公開されるようになった情報である。医薬品の安全性に関する新情報は、医療専門家にとっても患者にとっても重要であることから、FDA は、商業上の機密情報や個人のプライバシーに関する情報については適宜修正したうえで、FOIA の要求を待たずして医薬品安全性に関する新情報を一般公開するための措置を講じることを選定した。情報は、適用可能な情報開示の方法や FDA 規定に沿って掲載される。

IX. 医薬品安全性情報の更新について

既述のとおり、FDA は、医薬品安全性監督委員会 (DSB, Drug Safety Oversight Board) を設立した。DSB には、医薬品評価・研究センター (CDER) 局長に対して医薬品の安全性に関する新たな問題の管理に関わる勧告を行う責任がある。DSB は、医薬品の安全性に関する新情報の発信に向けた CDER の取組みを調整するスタッフによって支えられている。

公衆は、医薬品別情報インデックスから医薬品の安全性に関する最新の情報にアクセスすることができる。FDA は、このウェブページの掲載情報を定期的に更新することによって、最新情報を反映してゆく予定である。

新たな医薬品安全性情報がアラートとして出された場合、その情報には、医薬品別情報インデックスにおける掲載年月が提示される。FDA は、患者情報シートおよび医療専門家シートに掲載されるアラートを更新することによって、医薬品の安全性に関わる新たな問題に関する重要な最新情報を反映していく。また、医薬品ラベリングの改訂、流通の制限、市場からの自発的撤退要求、またはその他の規制措置によって医薬品の安全性に関する新たな問題への対策が実施された場合には、アラートを削除する。規制措置の実行、または新たな医薬品安全性情報がそれほど重要な問題ではないことが明らかになったことによって、医薬品の安全性に関する新たな問題への対策が終了した場合、FDA は、患者情報シート、医療専門家

シート、および FDA ウェブサイトにおけるその他の発信情報に修正を加えるか、またはアーカイブに保存する (またはその両方)。これらの情報については、次に示すように、過去の履歴情報へのリンクからアクセスできるようにする。

患者情報シート：医薬品ラベリングの改訂によって、医薬品の安全性に関する新たな問題への対策が完了した場合は、患者情報シートからアラートを削除し、新たなラベリング情報を掲載する。

医療専門家シート：アラートの解消を受けて医薬品ラベリングが改訂されることになった場合は、その継続性を確保するために、改訂された医薬品ラベリングが広く普及するまでの間は医薬品安全ウェブサイトから医療専門家シートを参照できるようにする。普及後は FDA のウェブサイトのアーカイブに医療専門家シートを保存する。

公衆衛生勧告：医薬品の安全性に関する新たな問題への対策として規制措置が適切かどうかの決定が下された場合は、当該安全問題に関わる公衆衛生勧告が FDA ウェブサイト上のアーカイブに保存される。

医薬品の安全性に関する重要な情報が、規制措置が取られなくとも有用な場合がある。たとえば、スポンサーが医薬品の安全性に関する新たな問題について、長期にわたる研究を実施することに合意した場合などがこれにあてはまる。このような場合、新たな医薬品安全性情報は、当該問題が解決するまで掲載され続ける。

FDA は、医薬品の安全性に関する新たな問題の中には、短期間では解決できないものがあることを認識している。これは、問題が複雑であることや、長期間にわたる臨床研究を実施して発現までの期間の長い潜在的リスクを評価する必要があることなどに起因していると考えられる。このような場合、安全性問題に決着が付くまでは患者情報シートや医療専門家シートなどといった新たな医薬品安全性情報の発信を継続し、なおかつ、これらの情報については、当該問題の継続的評価を反映すべく適宜更新していく。このようにして、

医療専門家が薬を処方するかどうか、そして患者もしくは消費者が医薬品を使用するかどうかの決断に影響を与えると考えられる。重要な未解決の安全問題に関する情報発信の継続を確実にすることができる。更新情報は、ウェブサイト追加された年月、またはその他の形式で発信された年月によって認識される。

医薬品と、当局が当初発表していた安全問題との間に関連性がないことを立証する十分なエビデンスを示すデータが入手できた場合、FDAは適宜アラートを更新する。この場合、FDAは患者情報シートや医療専門家シートなどといった、医薬品の安全性に関する情報を改正し、当該新情報を反映すべく、それまでの情報と同程度の重要性を持つ更新情報を提供する。安全問題の解決につながった更新情報は、掲載の開始から適切な期間、ウェブサイト上で掲示される。

X. 新たな医薬品安全性情報の一般公開にいたるまでのFDAおよびスポンサー間とのやり取りについて

FDAは関係スポンサーに対し、当該スポンサーの新たな医薬品安全性情報がFDAウェブサイト上に掲載される旨を、当該情報が最初に掲載される少なくとも24時間前までには通知する。FDA発信の新たな医薬品安全性情報は、FDAが独立した立場から当該情報を分析した結果、ならびに当該情報の一般向け配信のための適切な情報発信形式についてのFDAの科学的判断を反映したものである。FDAは、適宜、スポンサーからの情報提供を求める場合もある（たとえば、事実情報が正しいかどうかを確認するためなど）。

本ガイダンスでいう関連スポンサーとは、アラートが掲載された患者情報シートまたは医療専門家シートに掲載されている医薬品、もしくは医

薬品の安全性に関わる重要な問題に関する公衆衛生勧告の対象となった医薬品の新薬承認申請（NDA, New-Drug Application）または医薬品簡略承認申請（ANDA, Abbreviated New Drug Application）保有者のことを指す。NDAまたはANDAに従って承認されるのではなく、1つまたは複数の最終OTCモノグラフの対象となっているOTC薬は、複数の会社によって製造されることがあり、その場合はスポンサーが複数存在することになる。FDAはOTC薬を販売する関連会社にタイムリーな通知を行うための仕組みについて検討を続けており、コメントを募集している。

スポンサーは、FDA規定¹³に従い、医薬品の有害事象についてFDAに報告することが求められる。さらに当局に対し、随時医薬品の安全性に関わる追加情報についても提出する。スポンサーは、根拠となる追加情報を当局に提供することにより、当局が発信した新たな医薬品安全性情報を修正するよう要請することができる¹⁴。

XI. 医薬品の安全性情報発信が処方薬のプロモーションに与える影響について

FDAは、プロモーション活動の一環として一部のスポンサーが自社の製品と、当局提供の新たな医薬品安全性情報で取り上げられた医薬品との比較を行おうとする可能性について認識している。スポンサーは、処方薬のプロモーションの一環としてその安全性と有効性について主張する場合は¹⁵、医薬品別情報インデックスから得られる政府資料に基づく主張を含め、必ず実質的証拠または実質的な臨床経験に立脚している必要があり、誤った情報や誤解を生むような情報を提示するようなことがあってはならない（21 U.S.C. 355 および 352 ; 21 CFR 202.1 (e)）。

¹³: 承認されたNDAまたはANDAのスポンサー、承認されたNDAまたはANDAを持たないヒト用の上市された処方薬の製造会社、および生物学的製剤許可申請の承認がおりた認可製薬会社は、21 CFR 310.305, 314.80, 314.98 および 600.80に基づき、FDAに有害事象の報告が要求される。

¹⁴: こういった要請については、所定の医薬品に関する情報を当局に提出するための標準的な手順に従って行うものとする（例：新薬審査部（Office of New Drugs）、ジェネリック薬審査部（Office of Generic Drugs）、またはOTC薬審査部（Office of Nonprescription Products）内の適切な部門宛てに提出する）。

¹⁵: 連邦取引委員会（FTC, Federal Trade Commission）は、OTC薬の広告を規制する主要責任を負う。

通常の場合、当局によって新たな医薬品安全性情報が発信されること、あるいは特定の医薬品についての詳細な情報が掲載されることは、それ単独もしくは併用のいずれでも、比較に基づく安全性や有効性の主張を支持する相当の根拠または相当の臨床的経験としてみなされることはない。そのため、当局が発信した新たな医薬品安全性情報に基づき、処方薬のプロモーションの一環として比較に基づく主張がなされた場合（例：「競合他社の医薬品に対してはFDAによって安全性に関する新たな情報が掲示されているため、自社の医薬

品の方が優れている」）、それは誤った情報、または誤解を招く情報とみなされる場合がある。

当局発信の新たな医薬品安全性情報を示唆する内容をできる限り軽視しようとするような説明も、誤った情報、または誤解を招く情報とみなされる場合がある。医療専門家に対し、医薬品の安全性に関する新情報が示唆する内容について説明したい場合は、新たな医薬品安全性情報を配布する目的、および医薬品別情報インデックスに掲載される情報の内容について説明したセクションを参照するとよい。

2009年7月28日

厚生労働大臣 舩添要一 殿

「薬剤師法施行規則の一部を改正する省令案」に関する意見書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4

AMビル4階

TEL 03-3350-0607、FAX 03-5363-7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp<http://www.yakugai.gr.jp>

第1 意見の趣旨

以下の方法により、試験科目に「薬害」を加えることを求める。

- 1 必須科目及び一般科目（薬学理論問題並びに薬学実践問題を含む）に共通する試験科目に、独立の試験科目として、「薬害の歴史・被害実態・防止策」を追加する。
- 2 上記1が困難な場合は、「法規・制度・倫理」という科目に「薬害」を追加し、「法規・制度・倫理・薬害」と改める。

第2 意見の理由

1 繰り返される薬害

わが国においては、この約50年の間に、サリドマイド、スモン、クロロキン、薬害エイズ、薬害ヤコブ、薬害C型肝炎等、大規模かつ悲惨な薬害事件が繰り返されてきた。

しかも、当会議には、新たな薬害と疑われる情報が、次々に寄せられている。

薬害は、歴史上の出来事ではなく、現在進行形で発生し、国民の生命や健康を奪い続けているのである。

2 薬剤師が薬害の防止に果たすべき役割

薬剤師法1条は、「薬剤師は、調剤、医薬品の供給その他薬事衛生をつかさどることによって、公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もって国民の健康な生活を確保するものとする。」と規定している。

また、日本薬剤師会の薬剤師倫理規定（1973年採択、1997年改訂）は、「薬剤師は、国民の信託により、憲法及び法令に基づき、医療の担い手の一員として、人権の中でも最も基本的な生命・健康の保持増進に寄与する責務を担っている。」と規定している。

これらの法律や倫理規定の趣旨からも、薬剤師は、医薬品に直接携わる専門家として、医薬品の適正な使用を促進し、医薬品を正しく医療に生かすことによって、薬害の防止に重要な役割を果たすことが求められている。

特に、本年6月から施行された改正薬事法のもとにおいては、リスクの高い第一類の一般用医薬品販売に際しては、薬剤師による対応が義務づけられるなど、近時、薬害を防止するために薬剤師に求められる役割はますます増大していると言える。

3 薬剤師教育における薬害防止教育の現状

平成14年3月25日に和解が成立したした薬害ヤコブ訴訟の和解確認書の中に、「厚生労働大臣は、我が国で医薬品等による悲惨な被害が多発していることを重視し、その発生を防止するため、医学、歯学、薬学、看護学等の教育の中で過去の事件等を取り上げるなどして医薬品等の安全性に対する関心が高められるよう努めるものとする。」という規定が盛り込まれた。

国は、薬学教育において過去の事件等を取り上げていくことを明確に約束したのである。

ところが、これまでの薬学教育においては、自然科学的な「副作用教育」は行われてきたものの、社会科学的視点を含めた「薬害防止教育」はほとんど行われてこなかったか、行われたとしても選択科目等でごく簡単に触れられた程度に過ぎない。

その結果、薬害の歴史、被害実態、その防止策等に関する知識は、これまでの薬剤師国家試験において、ほとんど出題されていない。

一方、平成20年8月から実施されている登録販売者試験においては、「登録販売者試験実施ガイドライン作成検討会報告書」の中で「薬害の歴史」が登録販売者に必要な基礎的知識として明確に位置付けられたことに

よって、薬害の歴史に関する問題が多く都道府県で出題されるに至っている。

このように、薬害に関する知識は、登録販売者に必要な知識として要求されながら、より専門性を備えるべき薬剤師には必要な知識として要求されていないのである。

これが、薬剤師教育における薬害防止教育の現状である。

4 薬剤師国家試験に薬害に関する問題が出題される必要性

薬剤師国家試験の内容は、いわば国が薬剤師に求める必要不可欠な知識と技能であり（薬剤師法 11 条参照）、同時に、国が教育現場に求める「あるべき薬学教育」に関するメッセージでもある。

薬剤師国家試験において、薬害の歴史、被害実態、その防止策等、『薬害』に関する問題が毎年出題されることにより、薬害防止教育が薬学教育の現場に浸透し、その結果、薬害の防止に関する必要不可欠な知識と技能を備えた薬剤師をより多く輩出することが期待できるのである。

「誓いの碑」において医薬品被害の再発防止のための最善の努力を誓い、『薬害ヤコブ訴訟和解確認書』において薬害教育の充実を約束した御庁には、薬害の歴史、被害実態、その防止策等、『薬害』に関する問題が、薬剤師国家試験において、毎年必ず出題されるための制度を構築する責務がある。

「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の第一次提言、「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究班」中間報告書においても、薬学部教育や薬剤師養成における「薬害」教育の重要性が重ねて指摘されたところであるから、薬剤師法施行規則の改正に当たっては、その趣旨が十分に反映されなければならない。

ところが、今般改正案には、『薬害』という言葉が全く存在しないことから、『薬害』に関する問題が、いかなる科目の中で出題されるのか明らかでないばかりか、従来通り出題されないことも大いに懸念される場所である。

5 まとめ

よって、当会議は、『薬害』に関する問題が、薬剤師国家試験に確実に出題されるよう、意見の趣旨 1 記載のとおり、独立の試験科目として『薬

害の歴史・被害実態・防止策』を追加すること、仮にそれが困難な場合は、同2記載のとおり、「法規・制度・倫理」という科目に、『薬害』という言葉を追加し、「法規・制度・倫理・薬害」とすることを求める次第である。

なお、「法規・制度・倫理・薬害」とする場合には、科目ごとの出題範囲の細目（「薬剤師国家試験出題制度検討会報告書(平成20年7月)における新たな薬剤師国家試験制度の概要」の表参照）には、「ヒューマニズム」「薬学と社会」「医薬品の開発と生産」「イントロダクション」と並んで、「薬害」という細目を設けること、さらには、教育現場においても『薬害』に関する授業が確実に行われるよう文部科学省とも協力のうえ適切な指導を行うことを併せて要望する。

以上