

## 《原 著》

# 自動車運転制限がバレニクリン処方および禁煙成功率に与えた影響

山本佳征<sup>1</sup>、住居晃太郎<sup>1</sup>、辻 英之<sup>2</sup>、向井和歌子<sup>3</sup>

1. マツダ病院循環器内科、2. マツダ病院糖尿病内科、3. マツダ病院健診センター

**【目的】** 「自動車の運転等危険を伴う機械の操作を制限する」とした2011年7月のバレニクリン添付文書改訂が禁煙外来診療に与えた影響を調査すること。

**【方法】** 当院の禁煙外来を受診した126名を対象とした。改訂前(2010年10月～2011年6月)および改訂後(2011年7月～2013年1月)でのバレニクリンとニコチンパッチの処方率および禁煙成功率を調べた。

**【結果】** バレニクリン処方率は改訂前92.6%、改訂後79.2%と有意に減少していた。禁煙成功率は改訂前74.1% (バレニクリン76%、ニコチンパッチ50%)、改訂後65.3% (バレニクリン70.2%、ニコチンパッチ46.7%)と低下傾向であったが有意差は認められなかった。改訂後におけるニコチンパッチを選択した最多の理由は車の運転あるいは機械操作が必要(53.3%)であった。

**【考察】** 上記改訂によりバレニクリン処方率が減少したのは予想通りであった。禁煙成功率には明らかな減少は認められなかったが、海外に比べて厳しい規制を設けていることは禁煙補助薬の選択肢を減らし、患者に不利益をもたらしている可能性がある。

**【結語】** バレニクリン処方時に運転等を一律に禁ずるのではなく、海外と同じく、バレニクリン内服後にふらつきや意識消失などを認めなければ運転は可能といったような条件付きで許可されるべきである。

**キーワード:** 禁煙治療、バレニクリン、運転制限

## はじめに

タバコは癌、虚血性心疾患、脳卒中、COPDなど多くの疾病の発症リスクとなることはもはや世界の共通認識である<sup>1)</sup>。日本における喫煙による年間の超過死亡数は12～13万人と推計されており、予防可能な疾病原因としては最大のものと考えられている<sup>2)</sup>。健康日本21(第二次)で示されたように、日本においても2022年までに喫煙率12%を達成するべく国家的努力をすることが明言された<sup>3)</sup>。喫煙率低減のためには多角的な取り組みが必要であるが、禁煙を手助けする場としての禁煙外来は今後とも重要であると思われる。

バレニクリンは選択的ニコチン性アセチルコリン

受容体の部分作動薬である。バレニクリンはニコチン受容体に弱く作用するように設計されており、それによって喫煙したい欲求とニコチンからの離脱症状を緩和する。日本国内では2008年1月に認可を受け、5月から販売が開始された<sup>4)</sup>。バレニクリンは日本で唯一のニコチンを含まない禁煙補助薬であり、禁煙外来において50%以上の患者がこの薬剤を用いて治療している現状がある<sup>5)</sup>。我が国の禁煙外来において、バレニクリンはニコチン代替療法とあわせて二本柱の一つであり重要な薬剤と言える。

2011年7月にバレニクリン酒石酸塩の添付文書が改訂され、重要な基本的注意に「(4) めまい、傾眠、意識障害等があらわれ、自動車事故に至った例も報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。」という文言が記載された<sup>6)</sup>。運転中の失神による事故の症例報告を受けての改訂であるが、一律に運転および機械操作を禁止する内容であった。その後、製造販売元のファイザー株式会社からも医療従事者は再度の注意喚起を受け、当院においても運転あるいは機械

## 連絡先

〒735-8585

広島県安芸郡府中町青崎南2-15

マツダ病院 循環器内科 山本佳征

TEL: 082-565-5000 FAX: 082-565-5138

e-mail: yamamoto.yoshiyu@mazda.co.jp

受付日 2014年1月27日 採用日 2014年7月22日

操作が治療期間中に中断できない場合ではバレニクリンを処方できずにニコチンパッチを選択する、あるいは禁煙外来への受診そのものを断念する症例が出現した。本論文の目的は、上記改訂が禁煙外来診療に与えた影響を調査することである。

## 方法

2010年10月から2013年1月まで当院の禁煙外来を初診した126名を対象とした。禁煙外来は「禁煙治療のための標準手順書」<sup>7,8)</sup>に従い、初診時に基礎疾患や喫煙状況に関する問診を行い、ニコチン依存症のスクリーニングテスト「Tobacco Dependence Screener」(TDS) およびブリンクマン指数によりニコチン依存症の診断を行った。初診時に禁煙補助薬をニコチンパッチかバレニクリンにするかを主治医および患者の相談により決定した。2011年7月のバレニクリン添付文書改訂以後は、患者が運転等危険を伴う機械操作をするかどうか必ず問診し、バレニクリン投与期間は上記機械操作をしないこと、運転等が必須であればバレニクリンは処方できないことを患者に説明した。禁煙補助薬は途中で他剤に変更することも可能とした。バレニクリンの投与量は添付文書のとおり、0.5 mg×1回/日(1~3日)、0.5 mg×2回/日(4~7日)、1 mg×2回/日(8日~12週)とした。ニコチンパッチの投与量は添付文書のとおり、52.5 mg/日(1~4週)、35 mg/日(5~6週)、17.5 mg/日(7~8週)とした。両薬剤とも副作用などあれば用量を減量してもよいものとした。外来受診は初診、2週後、4週後、8週後、12週後の5回の受診を基本とし、毎回喫煙状況や副作用に関する問診および呼気中CO測定を行った。1週後に看護師による患者本人への電話連絡を行い、服薬状況および禁煙の準備や開始の状況についての確認や助言を行った。

改訂前(初診が2010年10月~2011年6月)および改訂後(初診が2011年7月~2013年1月)でのバレニクリンおよびニコチンパッチの処方率および改訂前後での禁煙成功率を調査した。バレニクリンでの治療患者(バレニクリン群)とニコチンパッチでの治療患者(ニコチンパッチ群)における全期間での禁煙成功率および改訂前後でのそれぞれの禁煙成功率を調べた。禁煙外来に3回以上来院し、最終診察時に4週間以上禁煙が継続できているものを禁煙成功と定義した。改訂前後での患者背景(年齢、性別、ブリンクマン指数、TDS、基礎疾患)の差異を検討し

た。改訂前後でのニコチンパッチ処方の理由を調査し、改訂後に出現した「車の運転および機械操作が必要」を理由にニコチンパッチを選択した症例の特徴および禁煙成功率を調べた。また、全期間を通じてのバレニクリン群およびニコチンパッチ群での副作用の種類および発生率を調査した。バレニクリン群での自動車事故の有無および改訂後のバレニクリン群での運転に係る不都合の有無を調べた。

禁煙外来の患者登録は初診時に行いリスト化された。外来受診ごとに禁煙状況を確認し記録していたが、最終的には全例でカルテを見直し、個々の患者情報を確認した。患者のプライバシーを厳守するように配慮した。

統計解析にはStatView J5.0 (SAS社)を用いた。2群間の連続変数の比較にはMann-WhitneyのU検定を、名義変数の比較にはFisherの正確確率検定を用いた。有意水準は5%未満とした。

## 結果

改訂前後での年齢、性別、ブリンクマン指数、TDSには有意差を認めなかった。基礎疾患についても改訂前で皮膚疾患が多い傾向や改訂後で消化器疾患が多い傾向があったが、有意差は認められなかった(表1)。

バレニクリン処方率は改訂前92.6% (50/54)、改訂後79.2% (57/72)と有意に減少していた(図1)。バレニクリンを処方しない場合は全例でニコチンパッチを処方していたため、ニコチンパッチ処方率は改訂前7.4%、改訂後20.8%であった。改訂前のニコチンパッチを選択した最多の理由は「バレニクリンの副作用によりニコチンパッチへの切り替え」(50%: 4例中2例)であったのに対し、改訂後では「車の運転あるいは機械操作が必要」が最多の理由(53.3%: 15例中8例)であった(表2)。この8例は平均年齢51.8歳、男性6例女性2例、禁煙成功率50%であった。

禁煙成功率は改訂前74.1% (バレニクリン76%、ニコチンパッチ50%)、改訂後65.3% (バレニクリン70.2%、ニコチンパッチ46.7%)と低下傾向であったが有意差は認められなかった(図2)。全期間を通じてのバレニクリン群とニコチンパッチ群の禁煙成功率はそれぞれ72.9% (78/107)、47.4% (9/19)と有意にバレニクリン群で高値であった(図3a)。改訂前後での両群の禁煙成功率はバレニクリン群(改訂前)76.0%、(改訂後)70.2%、ニコチンパッチ群(改訂

前) 50.0%、(改訂後) 46.7%とほぼ同様であり、有意な変化を認めなかった(図3b)。(吐き気のためバレニクリンからニコチンパッチに切り替えた3例はニコチンパッチ群に含めた。)

全期間を通じてのバレニクリン群およびニコチンパッチ群で認められた副作用を表3に示す。バレニクリン群の副作用では吐き気が最多(24.5%)であり、腹満感、便秘、悪夢/不眠がそれに続いた。ふらつ

表1 改訂前および改訂後の患者背景

TDS: Tobacco Dependence Screener  
NS: not significant

	改訂前 (n = 54)	改訂後 (n = 72)	P 値
年齢	55.6 ± 13.6	57.7 ± 12.2	NS
性別 (男性)	79.6%	83.3%	NS
プリンクマン指数	823.8 ± 745.2	715.8 ± 379.8	NS
TDS	8.4 ± 1.2	7.5 ± 1.5	NS
基礎疾患なし	33.3%	23.6%	NS
高血圧	24.0%	31.9%	NS
脂質異常症	16.7%	26.4%	NS
糖尿病	18.5%	13.9%	NS
悪性腫瘍	1.9%	6.9%	NS
心疾患	16.7%	16.7%	NS
呼吸器疾患	9.3%	11.1%	NS
消化器疾患	5.6%	16.7%	NS
精神疾患	7.4%	5.6%	NS
甲状腺疾患	1.9%	2.8%	NS
皮膚疾患	5.6%	0%	NS
脳疾患	1.9%	6.9%	NS

表2 改訂前および改訂後のニコチンパッチを選択した理由

改訂前	n = 4
バレニクリンの副作用によるニコチンパッチへの切り替え	2 (50%)
過去にニコチンパッチで成功	1 (25%)
精神疾患	1 (25%)

改訂後	n = 15
車の運転あるいは機械操作が必要	8 (53.3%)
精神疾患	3 (20%)
バレニクリンの副作用によるニコチンパッチへの切り替え	1 (6.7%)
過去にニコチンパッチで成功	1 (6.7%)
内服薬は忘れるから	1 (6.7%)

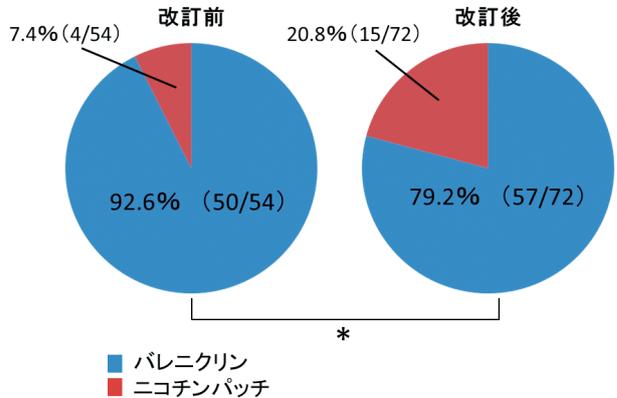


図1 改訂前および改訂後のバレニクリン/ニコチンパッチ処方率  
\*P < 0.05

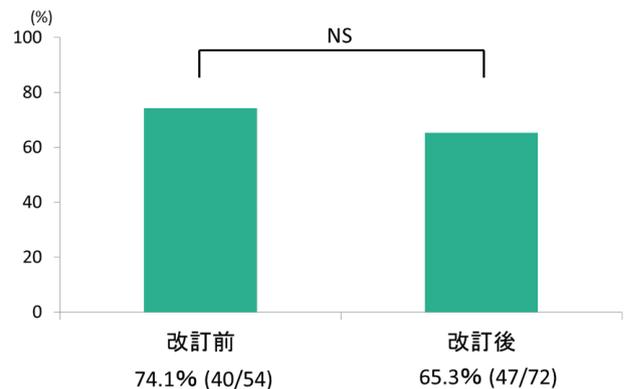


図2 改訂前および改訂後の禁煙成功率  
NS: not significant

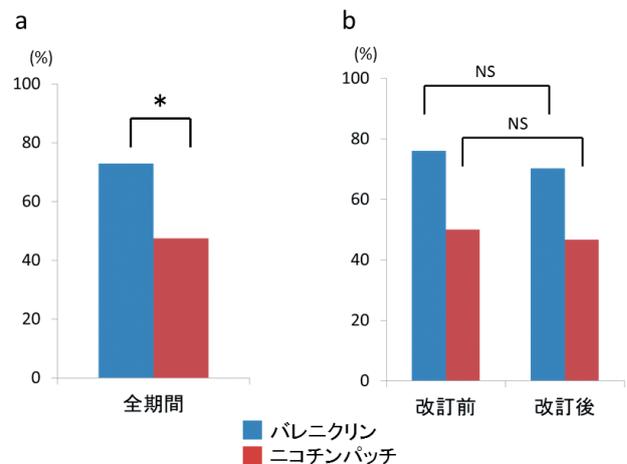


図3 全期間および改訂前後におけるバレニクリンおよびニコチンパッチの禁煙成功率  
\*P < 0.05 NS: not significant

きが1例(0.9%)で認められたが、意識消失は認めなかった。副作用のため薬剤を中止あるいは減量したのは10.9%であった。ニコチンパッチ群では貼付部位の発赤が15.8%と最多であった。副作用のため薬剤を中止あるいは減量したのは5.3%であった。

全期間を通じてバレニクリン内服中に事故を起こした症例は認められなかった。改訂後のバレニクリン群において、運転をしていた患者は他の家族に運転してもらうあるいは公共交通機関を利用するなどして対応しており、大きな問題は認められなかった。

**考 察**

バレニクリンは多くの大規模臨床試験で有用性が確認されており、複数のメタアナリシスにおいて、6か月あるいは1年後の禁煙成功率はプラセボとの比較で約2~3倍と報告されている<sup>9-12)</sup>。日本におけるランダム化比較試験においても、バレニクリンの有用性および安全性は確認されている<sup>13)</sup>。海外で禁煙補助薬として使用されているbupropionは日本では認可されていないため、我が国の禁煙外来で使用可能な経口薬はバレニクリンのみである。禁煙外来ではバレニクリンかニコチン代替療法のどちらかを選択して治療を開始するため、2つしかない選択肢の1つであるという点でもバレニクリンは非常に重要な薬剤といえる。

バレニクリンの主な副作用は嘔気、不眠症、異常

な夢、頭痛、鼓腸である<sup>4)</sup>。また、基礎疾患として有している精神疾患が悪化することがあり、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動または思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮および自殺が報告されているため、バレニクリンを投与する際には患者の状態を十分に観察することの警告がなされている。バレニクリン内服中に意識消失等による自動車事故が発生した報告を受けて、日本において2011年7月に前述のような自動車の運転等を禁ずる内容の文言が重要な基本的注意に追加された<sup>6)</sup>。

ところが欧米の添付文書と異なり、日本においては一律に運転等を禁ずる表現となっている(表4)<sup>6, 14, 15)</sup>。これは睡眠障害改善剤と同等の扱いである<sup>16)</sup>。この改訂以後、バレニクリン処方方を考慮する際には車の運転の有無を問診し、バレニクリン投与中は運転等をしないように説明することが必須となり、車の運転等を理由にバレニクリンが処方できずニコチンパッチを選択する症例が続出した。当院ではバレニクリン処方率は92.6% (改訂前) から79.2% (改訂後) と低下した。改訂後のニコチンパッチを選択した最多理由が「車の運転あるいは機械操作が必要」(53.3%: 8例)であったことから、改訂後にバレニクリン処方率が減少したのは添付文書の改訂が最大の原因であり、またこれは予想通りであった。欧米の添付文書では、バレニクリンの影響を確認するま

**表3** 全期間を通じてのバレニクリンおよびニコチンパッチの副作用

バレニクリン (全期間)	n = 110
吐き気	27 (24.5%)
腹満感	7 (6.4%)
便秘	3 (2.7%)
悪夢/不眠	3 (2.7%)
ふらつき	1 (0.9%)
下痢	1 (0.9%)
副作用のため薬剤を中止/減量	12 (10.9%)

ニコチンパッチ (全期間)	n = 19
発赤	3 (15.8%)
気分不良	1 (5.3%)
副作用のため薬剤を中止/減量	1 (5.3%)

**表4** 米国、欧州および日本のバレニクリン添付文書における自動車の運転等危険を伴う機械操作に関する文言の比較

Advice patients to use caution driving or operating machinery or engaging in other potentially hazardous activities <u>until they know how CHANTIX may affect them.</u> (バレニクリン酒石酸塩 米国添付文書)
Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities <u>until it is known whether this medicinal products affects their ability to perform these activities.</u> (バレニクリン酒石酸塩 欧州添付文書)
「重要な基本的注意」(4)めまい、傾眠、意識障害等があらわれ、自動車事故に至った例も報告されているので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (バレニクリン酒石酸塩 日本添付文書の2011年7月に改訂され追加された文言)

で車の運転等を控えるよう警告するといった表現であり、内服後にふらつきや意識消失などを認めなければ運転は可能である。この8例は全体からみれば少数であるが欧米基準であればバレニクリンが選択できた症例であり、当院ではニコチンパッチよりもバレニクリンの方が禁煙成功率は高いという点でも不利益を受けている可能性がある。改訂後のバレニクリン群において日ごろ運転している患者も多数いて、バレニクリン内服中は他の家族に運転してもらうあるいは公共交通機関を利用するなどしてうまく対応していた。しかし仕事や通勤、買い物などで車が絶対必要な人は少なからずいる。バスやタクシー運転手など運転が必須の患者ではニコチン代替療法で不成功であった場合にバレニクリンを処方するという選択肢がなくなる。運転を理由に禁煙外来受診を断念することもありうる。禁煙成功率には明らかな減少は認められなかったが、海外に比べて厳しい規制を設けていることが禁煙補助薬の選択肢を減らし、患者に不利益をもたらしている可能性がある。日本禁煙学会の声明<sup>17)</sup>と同意見であるが、バレニクリン処方時に運転等を一律に禁ずるのではなく、海外と同じく条件付きで許可すべきであると考えられる。

バレニクリン投与中の意識消失による事故は自殺企図/自殺と同じく非常に稀な事象である。今回の検討ではバレニクリン内服中の事故は認められなかったが、症例報告のレベルでは因果関係を論じることはできず、多数例の臨床研究をもとに医学的検証をすすめるべきである。また、眠気やイライラ感などの精神症状はニコチン離脱症状でもあり<sup>18)</sup>、このことが問題を複雑にさせている。これまで報告されている複数の大規模研究において、睡眠障害は有意に増加するものの、自殺を含む重大な精神症状の悪化とバレニクリンとの関連性は認められていない<sup>19-21)</sup>。自動車事故につながりうる失神や倦怠感といった精神症状についてもバレニクリンで有意に上昇するといった報告は現時点ではないが、実際に自動車事故が増加するかどうかについては今後の研究が待たれる。

本研究は一施設少数例による報告であり、日本国内でバレニクリン処方率が実際に減少しているかどうかについては、より大規模な調査を行う必要がある。

## 結 語

自動車の運転等を制限する、とした2011年7月のバレニクリン添付文書改訂により当院の禁煙外来で

はバレニクリン処方率が低下した。バレニクリン処方時に運転等を一律に禁ずるのではなく、海外と同じく条件付き制限に留めるべきであると考えられる。

本研究の要旨は、第61回日本心臓病学会学術集会(2013年9月、熊本)にて発表した。

## 引用文献

- 1) WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco ([http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2011/ebook/en/index.html](http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/ebook/en/index.html)) (閲覧: 2014年1月9日)
- 2) Ikeda N, Inoue M, Ikeda S, et al: Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: A comparative risk assessment. *Plos Med* 2012; 9 (1) : e1001160.
- 3) 健康日本21 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkounippon21.html>) (閲覧: 2014年1月9日)
- 4) 作田 学: 経口治療薬の種類と副作用. 禁煙学. 改訂2版. 南山堂, 東京, 2010; p135-140
- 5) 診療報酬改定結果検証に係る特別調査(平成21年度調査)中医協 検-2-5、検-2-6ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/06/dl/s0602-3i.pdf>) (閲覧: 2014年1月9日)
- 6) PDMA: チャンピックス錠0.5mg/チャンピックス錠1mg薬剤添付文書 ([http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/7990003F1028\\_2\\_08/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/7990003F1028_2_08/)) (閲覧: 2014年1月9日)
- 7) 日本循環器学会・日本肺癌学会・日本癌学会・日本呼吸器学会編: 禁煙治療のための標準手順書. 第4版2010年4月1日.
- 8) 日本循環器学会・日本肺癌学会・日本癌学会・日本呼吸器学会編: 禁煙治療のための標準手順書. 第5版2012年4月1日.
- 9) Eisenberg M, Filion KB, Yavin D, et al: Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179 (2) : 135-44
- 10) Wu P, Wilson K, Dimoulas P, et al: Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; 6: 300.
- 11) Cahill K, Stead LF, Lancaster T: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16 (2)
- 12) Williams JM, Steinberg MB, Steinberg ML, et al: Review of varenicline for tobacco dependence: panacea or plight? *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (11) :1799-1812.
- 13) Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, et al: Efficacy and tolerability of varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$

- nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007; 29: 1140-1156.
- 14) バレニクリン酒石酸塩 米国添付文書 ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021928s030lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021928s030lbl.pdf)) (閲覧: 2014年1月9日)
- 15) バレニクリン酒石酸塩 欧州添付文書 Summaries of Product Characteristics (SPC) (<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/19045/SPC/CHAMPIX++0.5mg+firm-coated+tablets%3bCHAMPIX++1mg+firm-coated+tablets/#CONTRAINDICATIONS>) (閲覧: 2014年1月9日)
- 16) PDMA:「医療用医薬品の添付文書情報」検索ページ ([http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)) 以下の条件にて検索 検索欄:「重要な基本的注意」 検索:「自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること」すべてを含む (閲覧: 2014年1月9日)
- 17) バレニクリン酒石酸塩添付文書改訂の要望 (<http://www.nosmoke55.jp/action/1209varenicline.html>) (閲覧: 2014年1月9日)
- 18) 作田 学: ニコチン離脱症状. 禁煙学. 改訂2版. 南山堂, 東京, 2010; p113
- 19) Gunnell D, Irvine D, Wise L, et al: Varenicline and suicidal behavior: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ*. 2009; 339: b3805.
- 20) Tonstad S, Davies S, Flammer M, et al: Psychiatric adverse events in randomized double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline. A Pooled. Analysis. *Drug Saf* 2010; 33 (4) : 289-301.
- 21) Thomas KH, Martin RM, Davies NM, et al: Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5704 doi: 10.1136/bmj.f5704.

## Effects of driving restriction on the prescription of varenicline and success rate of smoking cessation treatment

Yoshiyuki Yamamoto<sup>1</sup>, Kotaro Sumii<sup>1</sup>, Hideyuki Tsuji<sup>2</sup>, Wakako Mukai<sup>3</sup>

### Abstract

**Objective:** To examine the effects of revision of the package insert of varenicline implemented in July 2011 to restrict hazardous machine operations, including driving, on the success of smoking cessation treatment.

**Methods:** The subjects were 126 patients who visited the smoking cessation clinic at our hospital. We examined the prescription rate of varenicline and nicotine patch and the success rate of smoking cessation before (October 2010 to June 2011) and after (July 2011 to January 2013) the revision.

**Results:** The prescription rate of varenicline showed a significant decrease from 92.6% before the revision to 79.2% after the revision. The success rate of smoking cessation was 74.1% (varenicline: 76%, nicotine patch: 50%) before the revision and 65.3% (varenicline: 70.2%, nicotine patch: 46.7%) after the revision, showing a tendency towards decrease, but no statistically significant difference. The most frequent reason for the choice of nicotine patch after the revision was the need for driving or machine operation (53.3%).

**Discussion:** It is natural that the prescription rate of varenicline showed a decrease with the above revision. The success rate of smoking cessation was not decreased significantly, but there is a possibility that the restriction which was stricter than that in other countries caused a decrease in the availability of smoking cessation aids, leading to disadvantages for patients.

**Conclusion:** While prescribing varenicline, driving and other operations should not be prohibited across the board, but permitted with reservations, as in other countries.

### Key words

smoking cessation treatment, varenicline, restriction of driving

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Internal Medicine, Mazda Hospital

<sup>2</sup>Department of Diabetic Medicine, Mazda Hospital

<sup>3</sup>Department of Health Checkup Center, Mazda Hospital