

バレニクリンの服用は重篤な交通事故を増加させるか

大島 明

2006年度に「ニコチン依存症管理料」が新設され禁煙治療の保険適用が可能となり、ニコチンガム、ニコチンパッチ、そしてバレニクリンが禁煙補助薬として使えるようになって、日本における禁煙治療は充実してきた。2015年5月29日現在、「ニコチン依存症管理料」算定医療機関は15,617(2015.5.29現在)存在する。


しかし、2011年年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」に下記の文言が記載された。

(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。

2011年10月には厚生労働省医薬食品局から「医薬品・医療機器等 安全性情報 No.284」に再度注意喚起があり、製造販売元のファイザー社からも医療従事者は再度注意喚起を受け、さらにPMDAホームページでは、「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」(患者向け・医療担当者向け)が作成され、図入りで「禁煙補助薬チャンピックス錠(バレニクリン酒石酸塩)服用中の自動車事故について」という注意が掲載された。


■ 医薬品医療機器総合機構 PMDA からの医薬品適正使用のお願い
http://www.info.pmda.go.jp No.2 2011年10月

PMDAからの医薬品適正使用のお願い
(独)医薬品医療機器総合機構

 No.2 2011年 10月

**禁煙補助薬チャンピックス錠(バレニクリン酒石酸塩)
服用中の自動車事故について**

チャンピックス錠を服用中の方が
自動車の運転等の危険を伴う機械の操作
をしないよう指導を徹底してください!



禁煙補助薬のチャンピックス錠を服用後に、意識障害があらわれ、自動車事故に至った報告があることから、本剤服用中の方は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう注意喚起されていますが、依然として交通事故に至った症例が報告されています。

■ 医薬品医療機器総合機構 PMDA からの医薬品適正使用のお願い
http://www.info.pmda.go.jp No.2 2011年10月

「具体的な症例」

症例1 60歳代、男性、基礎疾患として慢性閉塞性肺疾患。
禁煙療法のため本剤0.5mg/日の服用を開始した。投与開始4日目に本剤を1mg/日に増量した。投与開始8日目に本剤を2mg/日に増量し、本剤1mgを朝食後に服用した。約20分後、車の運転中に流涙、全身の震え、意識消失を起した。気がついた時には道路の側溝に車が突っ込んだ状態であった。同日夕食後に再度、本剤1mgを服用した。約20分後、運転中に再び流涙、全身の震え、意識消失を起し、電柱に衝突しようになった。いずれの症状も自然回復した。以降、本剤の服用を中止しており、同症状は発現していない。

症例2 60歳代、男性、基礎疾患として喘息、中耳炎、慢性副鼻腔炎、本態性振戦。
禁煙療法のため本剤0.5mg/日の服用を開始した。投与開始4日目に本剤を1mg/日に、投与開始10日目に本剤を2mg/日に増量した。投与開始29日目、車の運転中に、突然前方の景色がおかしくなり、前方の横断歩道が回転し始めた。その後、周囲の景色が認識できなくなり、道路左の縁石に乗り上げた。一瞬意識、記憶が消失していた。頭がぼーっとしていたが、しばらく休んだ後帰宅した。投与開始30日目に頭部CT検査を受けたが、異常所見はなかった。投与31日目に夏バテからくる風邪症状があり、微熱37.4℃。悪心、嘔気があった。点滴治療を行った。投与34日目に本剤の投与を中止した。

バレニクリン酒石酸塩の添付文書(抜粋)

「重要な基本的注意」
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。

「重大な副作用」
意識障害：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。


「その他の副作用」
傾眠、めまい

バレニクリン酒石酸塩に関するその他の注意事項は、
(http://www.info.pmda.go.jp) > 医薬品関連情報 > 添付文書情報(医薬品)を参照して下さい。

バレニクリン酒石酸塩の薬品名(会社名)
チャンピックス錠0.5mg/1mg(ファイザー株式会社)

本情報の留意点

- *「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」は、薬事法に基づき報告された副作用感症例等の中から、既に添付文書等で注意喚起しているもの、同様の報告の減少が見られない事例などについて、医薬品の適正使用推進の観点から医療関係者により分かりやすい形で情報提供を行うものです。
- *この情報の作成に当たり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。
- *この情報は、医療従事者の設置を制限したり、医療従事者に職務や責任を課すものではなく、医薬品の適正使用を推進するための情報として作成したものです。

発行者:  独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 問い合わせ先: 安全第二部 TEL: 03-3506-9435 (ダイヤルイン) FAX: 03-3506-9441 http://info.pmda.go.jp

他の多くの薬剤にも同様の添付文書上の記載があるにもかかわらず、バレニクリン酒石酸塩のみ、薬剤そのものが危険であるかのような図入りの注意文書が当局によって作成されるなど、厳しい扱いを受けている。

註：PMDA ホームページ 「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

以下の条件にて検索したとき、該当する添付文書数 442 件（成分重複あり）。

- ・ 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に注意すること」
すべてを含む

しかも、このような際だって厳しい規制をおこなっている国は日本だけである。

- バレニクリン酒石酸塩 米国添付文書

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021928s028lbl.pdf

5.5 Accidental Injury

There have been postmarketing reports of traffic accidents, near-miss incidents in traffic, or other accidental injuries in patients taking CHANTIX. In some cases, the patients reported somnolence, dizziness, loss of consciousness or difficulty concentrating that resulted in impairment, or concern about potential impairment, in driving or operating machinery. **Advise patients to use caution driving or operating machinery or engaging in other potentially hazardous activities until they know how CHANTIX may affect them.**

- バレニクリン酒石酸塩 欧州添付文書 Summaries of Product Characteristics (SPCs)

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/19045/SPC/CHAMPIX++0.5+mg+film-coated+tablets%3b+CHAMPIX++1+mg+film-coated+tablets/#CONTRAINDICATIONS>

4.7 Effects on ability to drive and use machines

CHAMPIX may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. CHAMPIX may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive and use machines. **Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.**

たばこ規制における日本の取り組みの立ち遅れは先進国の中で際立っているが、まさかバレニクリンに対する上記のような対応もタバコ会社の介入によるものとは考えられない。これは「クスリノリスク」に対する規制当局の誤った「予防原則」の適用であり、禁煙治療による利益を失わせる結果となっている。バレニクリンのプラセボ対照 18 臨床試験のデータをを用いて、意識障害関連の有害事象、およびこれらの発現期間中の事故または怪我に関してメタアナリシスを実施し、関連性を検討した結果では、プラセボ群と比べ意識障害に分類される個々の有害事象の発現率に有意差はなく、また事故または怪我関連有害事象の

リスクの上昇を示す結果は得られなかった。このようなデータを PMDA に示しても事態はいまだに変わっていない。

このような中で、スウェーデンのカロリンスカ研究所から決定的なエビデンスが公表されたので、以下に紹介する。

Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study

Yasmina Molero, Paul Lichtenstein, Johan Zetterqvist, Clara Hellner Gumpert,1 Seena Fazel

BMJ 2015;350:h2388 | doi: 10.1136/bmj.h2388

<http://www.bmj.com/content/350/bmj.h2388.full.pdf+html>

スウェーデンでは、薬剤の処方も、疾病や事故、犯罪などと同様全国レベルで登録されており、個人 ID 番号でこれらの情報をリンケイジすることが出来る。この仕組みを用いてカロリンスカ研究所の Lichtenstein 教授のグループでは、薬剤の効果・副作用に関してこれまで下記のような研究をおこなっている。

- Chang Z, Lichtenstein P, D’Onofrio BM, Sjölander A, Larsson H. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:319-25.
ADHD の患者では ADHD でないものに比して重篤な交通事故のリスクが高いが、within patient level での分析で ADHD の薬剤が ADHD の男性患者において事故のリスクを軽減することが示された。
- Chen Q, Sjolander A, Runeson B, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014;348:g3769.
ADHD の患者では ADHD でないものに比べて自殺関連イベントの ADHD リスクが高いが、within patient level での分析で ADHD の薬剤が自殺関連イベントのリスクを下げることを明らかにした。
- Fazel S, Zetterqvist J, Larsson H, Långström N, Lichtenstein N. Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet* 2014;384:1206-14.
抗精神病薬や気分安定薬は、再発の予防や症状の軽減に加えて、精神障害の患者の暴力的な犯罪のリスクを下げることを within individual analyses で明らかにした。
- Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367:2006-14.
ADHD の患者では ADHD の薬剤を服用している期間は犯罪率が低い。

上記の分析に共通するのは、**within person analyses** という手法である。バレニクリンを処方されたものと処方されなかったものとの比較においては、**RCT** であれば両者の比較可能性があるが、市販後の調査での症例報告や両群の比較では、調整しきれない交絡要因の存在があるため注意が必要である。この点で、**within person analyses** のデザインでは、同じ人物内で比較し、これをひとつの **stratum** として解析するので、調整しきれない交絡要因の存在の問題は生じない。

スウェーデンの 15 歳以上の全人口 7917436 人のうち、2006 年 11 月 22 日（スウェーデンにバレニクリンが導入された時）から 2009 年 12 月 31 日までに 69757 人のものがバレニクリンの処方を受けていた。

Outcomes の情報源は以下の通りである。

犯罪：National Crime Register および Register of People Suspected of Offences から

精神疾患の罹患：Patient Register から

精神病(psychoses) ICD-10 F20-F29、

気分障害 (mood conditions) ICD-10 F30-F39

不安障害(anxiety conditions) ICD-10 F40-49, F48

(神経症性障害, ストレス関連障害及び身体表現性障害)

自殺関連行動：Patient Register および Cause of Death Registry から故意の自傷及び自殺 ICD-10 X60-X84

交通事故及び交通違反：Patient Register および Cause of Death Registry から

交通事故(traffic accidents) ICD-10 V00-V99

National Crime Register および Register of People Suspected of Offences から交通違反(traffic offences)

薬物乱用：Patient Register から、アルコール使用<飲酒>による精神及び行動の障害

(ICD-10 F10)、薬物使用による精神及び行動の障害 (ICD-10 F11-F16,

F18-F19)、タバコ使用<喫煙>による精神及び行動の障害(ICD-10 F17)

Table1 には、バレニクリン治療コホートとバレニクリン非治療コホートのベースラインおよび追跡結果を示した。

	Varenicline cohort (n=69 757)	Non-treated cohort* (n=7 847 679)
Characteristics at baseline 2006		
Women	43 861 (62.9)	3 964 263 (50.5)
Men	25 896 (37.1)	3 883 417 (49.5)
Age distribution:		
<20	408 (0.6)	982 116 (12.5)
20-29	3744 (5.4)	1 084 733 (13.8)
30-39	9226 (13.2)	1 222 610 (15.6)
40-49	17 375 (24.9)	1 221 021 (15.6)
50-59	21 480 (30.8)	1 170 086 (14.9)
60-69	14 447 (20.7)	1 022 055 (13.0)
≥70	3077 (4.4)	1 143 656 (14.6)
Psychiatric diagnoses:		
Pre-existing psychiatric diagnosis†	9391 (13.5)	484 536 (6.2)
Lifetime alcohol misuse diagnosis‡	5562 (8.0)	197 988 (2.5)
Lifetime drug misuse diagnosis‡	2633 (3.8)	80 535 (1.0)
Lifetime nicotine dependence diagnosis‡	2379 (3.4)	19 392 (0.3)
Characteristics during follow-up (22 November 2006 to 31 December 2009)		
Inpatient or outpatient care:		
New psychiatric conditions	3213 (4.6)	168 869 (2.2)
Anxiety conditions	1816 (2.6)	88 905 (1.1)
Mood conditions	1717 (2.5)	84 931 (1.1)
Psychoses	320 (0.5)	24 384 (0.3)
Suicidal behaviour	657 (0.9)	26 093 (0.3)
Crimes:		
Convicted of any crime	2256 (3.2)	204 508 (2.6)
Suspected of any crime	3782 (5.4)	311 914 (4.0)
Transport accidents and traffic offences:		
Transport accident	989 (1.4)	108 612 (1.4)
Convicted of traffic offence	328 (0.5)	36 271 (0.5)
Suspected of traffic offence	440 (0.6)	46 572 (0.6)
*All people in cohort who were not treated with varenicline during follow-up.		
†Diagnosed before 1 November 2006.		
‡Diagnosed between 1 January 1987 and 31 December 2009.		

Table2 には、between person の比較における調整前のハザードと、性・年齢を調整したハザードを示した。調整後のハザードは、7つの outcome のすべてで有意に 1 より大きかった。しかし、これは調整しきれていない交絡要因によるものかもしれない。そこで、within persons の比較を行った。この場合、各人におけるバレニクリン非投与期間が投与期間のコントロールとなる。精神疾患の罹患のハザードが有意に 1 より大きかったが、他は有意差がなく、バレニクリンとの関連は認められなかった。

Outcome	No of events at within person level/No of events at between person level	Hazard ratio (95% CI)		
		Between person, unadjusted	Between person, adjusted for sex and age	Within person*
Incidence of new psychiatric conditions	6910/337 393	3.29 (2.99 to 3.63)	2.78 (2.63 to 2.93)	1.18 (1.05 to 1.31)
Suicidal behaviour	1077/40 595	3.44 (2.64 to 4.47)	4.06 (3.12 to 5.28)	1.00 (0.72 to 1.37)
Suspected of any crime	6873/507 823	1.45 (1.30 to 1.62)	2.33 (2.08 to 2.60)	1.10 (0.97 to 1.24)
Convicted of any crime	3252/338 608	1.18 (1.05 to 1.32)	1.88 (1.68 to 2.11)	0.96 (0.79 to 1.16)
Transport accidents	1129/124 445	1.05 (0.87 to 1.28)	1.46 (1.20 to 1.78)	1.01 (0.69 to 1.47)
Suspected of traffic offence	772/99 895	1.17 (0.88 to 1.55)	1.74 (1.31 to 2.32)	1.24 (0.84 to 1.84)
Convicted of traffic offence	483/57 068	1.13 (0.84 to 1.52)	1.81 (1.34 to 2.44)	1.30 (0.77 to 2.20)
*Within person model compares rate of adverse events when person is prescribed varenicline with rate when same person is not prescribed varenicline.				

精神疾患の outcome をさらに詳しく解析した結果を Table3 に示した。不安障害のハザードと気分障害のハザードは有意に 1 より大きかったが、精神病では有意差はなかった。ベースラインの時点ですでに精神的異常を有していたものにおいてのみ不安障害のハザードと気分障害のハザードは有意に 1 より大きく、これを除外すると有意ではなくなった。

Table 3 | Associations between varenicline and incidence of certain psychiatric conditions stratified by pre-existing illness (within person models*)

Psychiatric condition	No of events	Hazard ratio (95% CI)		
		All people	People with pre-existing psychiatric disorders	People without pre-existing psychiatric disorders
Anxiety conditions	3128	1.27 (1.06 to 1.51)	1.23 (1.01 to 1.51)	1.41 (0.99 to 2.00)
Mood conditions	3166	1.28 (1.07 to 1.52)	1.31 (1.06 to 1.63)	1.17 (0.86 to 1.60)
Psychoses	1129	0.94 (0.73 to 1.20)	0.90 (0.70 to 1.16)	3.52 (0.81 to 15.27)

*Within person models compare rate of adverse events when person is prescribed varenicline with rate when same person is not prescribed varenicline.

次に、ニコチン離脱症候群による交絡を見るため、バレニクリンあるいはブプロピオン単独で治療されたもの間での比較を行ったところ、バレニクリン治療群ではブプロピオン治療群に比して気分障害では有意に低くなった。不安障害でもギリギリ有意に低かった。

Table 4 | Sensitivity analyses: associations between varenicline and mood and anxiety conditions in people prescribed varenicline compared with those prescribed bupropion*

Condition	No of events in varenicline cohort/ No of events in bupropion cohort	Hazard ratio (95% CI): between person, adjusted for sex and age
Anxiety conditions	2517/7590	0.87 (0.75 to 1.00)
Mood conditions	2442/11 653	0.63 (0.55 to 0.74)

*Using between person Cox proportional hazards regression models.

以上の結果から、バレニクリンの使用は、自殺や事故を含む多くの副作用のリスクを増加させるとの心配は、今回の観察的研究では支持されなかったと結論している。なお、精神的異常を有するものでは、不安障害のハザードと気分障害のハザードは不安障害のハザードと気分障害のハザードが少し増加する点に関しては、他の研究デザインを用いて確認する必要があるとしている。今回の **within person design** は、選択あるいは適応による効果を最小にし、未知の交絡要因を調整している。従って、バレニクリンと犯罪、自殺行動、交通事故、交通違反や精神病との間に因果関係があるとの証拠は認めなかった、という本研究の結論には説得力があると考ええる。

(以上)