

チャンピックス錠 添付文書 改訂案（日本禁煙学会）

下記、「警告」欄と「重要な基本的注意」欄を改訂する。自動車運転に関しては現行のとおり「重要な基本的注意」に記載する。

<警告>

現在の記載	改訂案
<p>禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。本剤との因果関係は明らかではないが、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されているため、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること〔「重要な基本的注意」の項参照〕。</p>	<p>禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがあるため、<u>本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。</u>本剤との因果関係は明らかではないが、<u>うつ病を有する患者は、禁煙により一過性に症状が悪化することがあるので、自殺念慮及び自殺など十分に注意すること。</u>ただし、<u>禁煙後一般的に、うつ病の軽快、あるいはうつに対する使用薬剤を減量できることが期待できる。</u></p>

<重要な基本的注意>

現在の記載	改訂案
<p>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。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(6. 現行なし)</p>	<p>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、<u>薬剤の影響がわかるまで、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。</u>〔「副作用」の項参照〕</p> <p>6. <u>てんかんを有する患者は、睡眠不足、あるいは過労・飲酒などで発作の閾値が低下し、てんかん発作を招来することがある。</u>禁煙は治療の有無を問わずその離脱症状として不眠、<u>睡眠障害を起こすことがあるので、てんかんを有する患者には禁煙治療の間は自動車運転等危険を伴う機械の操作をさせないよう注意すること。</u></p>

<添付文書記載変更の提案の概略>

・ 現行の警告欄の記載では、精神疾患すべてをひとくくりにした警告となっているが、最近の学会などにおける報告では、統合失調症患者に対する禁煙治療は特別な困難はなく、精神疾患を有しない患者と同様の治療推移であるとの報告があり、現時点の知見では注意を有するのは特に「うつ病患者」であり、この点を医療従事者に伝えられるような警告欄を提案した。

・ 重要な基本的注意において、てんかん患者への注意喚起を設けた。事故などを起こすハイリスク患者としててんかん患者への注意を強化し、その他の患者においては、薬剤の影響が分かるまで自動車運転等の制限を行うことで事故ハイリスク患者を見出し、安全に薬剤を使用できるようなプロセスとした。

<警告欄 案について>

提案文（説明のため、下記のように提案文に番号を付与した。）：

①禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがあるため、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。②うつ病を有する患者は、禁煙により一過性に症状が悪化することがあるので、自殺念慮及び自殺など十分に注意すること。③ただし、禁煙後一般的に、うつ病の軽快、あるいはうつに対する使用薬剤を減量できることが期待できる。

第①文について

・ 当局が現状認めている記載。禁煙そのものによって、患者本人が感じるさまざまな変化、症状があることを認識してもらうため、そのまま残した。また、精神疾患の悪化の一般的注意を記載した。

Frederick R. Snyder, Frances C. Davis, Jack E. Henningfield. : The tobacco withdrawal syndrome: performance decrements assessed on a computerized test battery. Drug and Alcohol Dependence 1989;23(3):259-266

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=drug%20alcohol%20depend%2023%20%20259%20%201989>

Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK. : Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. Addiction. 1994;89(11):1461-70.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7841857>

第②文について

- ・特に、うつについては、第①文とは別に言及した。

Garza D, Murphy M, Tseng LJ, Riordan HJ, Chatterjee A. : A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. Biol Psychiatry. 2011;69(11):1075-82.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295286>

第③文について

- ・この部分は、禁煙による一般的なうつ改善傾向についての記載。

村井俊彦: 精神科病院で禁煙? 精神科病院でこそ全敷地内禁煙を, 日本精神科病院協会雑誌 2008;27(10):892-898.

(リンクなし)

Zevin S, Benowitz NL. : Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet. 1999 Jun;36(6):425-38.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10427467>

<重要な基本的注意案について>

提案文（説明のため、下記のように提案文に番号を付与した。）：

4. 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、薬剤の影響がわかるまで、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。 [「副作用」の項参照]
6. ⑤てんかんを有する患者は、睡眠不足、あるいは過労・飲酒などで発作の閾値が低下し、てんかん発作を招来することがある。⑥禁煙は治療の有無を問わずその離脱症状として不眠、睡眠障害を起こすことがあるので、てんかんを有する患者には禁煙治療の間は自動車運転等危険を伴う機械の操作をさせないように注意すること。

第④文について

- ・「薬剤の影響がわかるまで」とし、アレルギーやショックを起こさないことを確認することでハイリスク患者を見出すことを促した。また、どのくらいの眠気が起こるかは個々様々であるので、薬剤の影響が分かるまでとすることが相当である。

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.**

第⑤文について

- ・てんかん患者の発作に関する一般的に認知されている事項。

Troupin, AS : Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. In The treatment of epilepsy. Principles and practice. Wylle E ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p588.

Chadwick DW: Seizures and epilepsy in adults. In A textbook of epilepsy, 4th ed, Laidlaw J, Richens A, Chadwick D eds, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, p176.

にみるように、てんかん患者が睡眠不足、過労、飲酒で痙攣を起こしやすくなる事は広く知られた事実である。しかも、禁煙治療中は睡眠不足が起こりやすいことが知られている。

Serafini A et al: Varenicline-induced grand mal seizure. Epileptic Disord. 2010; 12: 338
において、結論としててんかんの既往歴を有しているか、てんかんのリスクファクターを有している患者にはとくに注意して処方することとしている。

てんかん患者は日本には100万人いるとされており、そのうち20万人が疾病統計上、現在治療を受けているに過ぎない。てんかん患者はとくに自分の疾患を隠す傾向にあり、たとえ発作を生じて入院しても、正しい情報を医療者が得られるとは限らない。とくに患者が医療サービスに従事している場合はそうである。それに対し、「てんかんを有する患者

には禁煙治療の間は自動車運転等危険を伴う機械の操作をさせないように注意すること」としておけば、自ずとチャンピクスを選ばずに、危険が回避される可能性が高い。

野崎裕広、他：バレニクリンが初発の発作契機となったと考えられる強直間代性けいれん発作の一例。禁煙会誌、2012; 7(4): 109-111. の症例では、発作の2週間後にも脳波異常が持続しており、あきらかにてんかんと診断できる症例であった。本例は医療介護職であり、元々てんかんであれば資格が取れないこともあり、本当の事を治療者に伝えたかは、はなはだ疑わしい。このケースでも上記注意を聞かされていれば、バレニクリンを選択しなかった可能性がある。このようにてんかん患者にバレニクリンを使用しないことは、てんかん患者を差別するものではない。逆に、バレニクリンを使わないことで、てんかん患者の起こりうるはずであったてんかん発作を少なくし、それによっててんかん患者を守るところに意義がある。

しかも、けいれんの報告がある禁煙治療薬は、バレニクリンだけではない。たとえば、Beyens N-M, et al: Serious adverse reactions of Bupropion for smoking cessation. Analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004. Drug Safety. 2008; 31, 1017-1026 によれば、ブプロピオンの投与 698,000 例により、75 例のけいれんが起きたとしている。このうち 95% は全身けいれんであった。発生率は 0.01% である。分析の結果、投与量に比例した結果が得られている ($p=0.0004$)。このけいれん発作はとくにけいれんの既往、アルコール中毒、けいれんを生じる薬剤の投与とくに抗うつ薬の危険因子などが 50% に認められたという。

その結果、bupropione はアメリカの添付文書では、痙攣の既往歴がある人や痙攣を起こす閾値が低い患者の場合には、「非常な注意をもって」使用するということになっている。ZYBAN should be administered with extreme caution to patients with a history of seizure, cranial trauma, or other predisposition(s) toward seizure, or patients treated with other agents (e.g., antipsychotics, antidepressants, theophylline, systemic steroids, etc.) that lower seizure threshold. (p13)
そして、てんかんは禁忌に指定されている。

CONTRAINDICATIONS

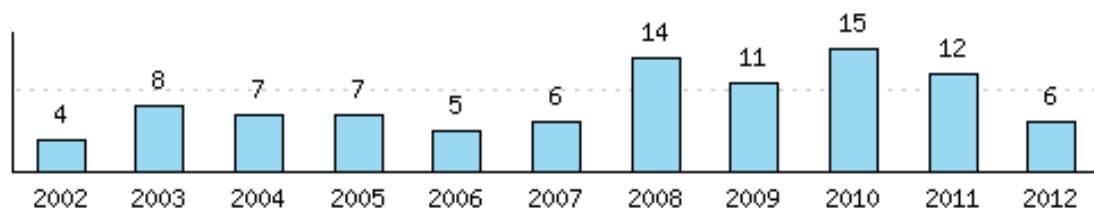
ZYBAN is contraindicated in patients with a seizure disorder. (p9)

Bupropione の痙攣誘発作用は、dose dependent と書いてあるように薬剤に起因するか、あるいは禁煙治療にともなう痙攣閾値の低下作用によるかは不明な点もあるが、ともかく痙攣を防ぐため、てんかんが禁忌となっていることは事実である。

さらに、禁煙治療の他の薬剤との関係では、次のようなデータがある。

<http://www.ehealthme.com/cs/smoking+cessation+therapy/grand+mal+convulsion>

Trend of "Grand mal convulsion in smoking cessation therapy" reports



これで見ると、けいれんはチャンピックスによるものだけではない。NRT や bupropion でも同様に起きている。

これはむしろ、禁煙治療にともなう不眠症、アルコール多飲などが関与し、てんかんの閾値が低下することによって、それまで症状が治まっていたてんかん患者に多発していると考えることが相当である。実際にNRT（ニコチネルTTS）の添付文書には、慎重投与として、（8）てんかん又はその既往のある患者（痙攣を引き起こすおそれがある）となっている。タバコに含まれているニコチンには、痙攣誘発作用はありえない。もしそうであれば、ヘビースモーカーは次々に痙攣を起こしているはずである。そうではなく、禁煙治療にともなう不眠等の痙攣閾値が低下することこそが痙攣誘発の本態なのである。

これらの事実から、チャンピックスのアメリカやEUなどの添付文書は、現行の形になっているのであり、あえて日本だけチャンピックスを服用している患者すべてに車の運転を禁じ、非常に厳しい添付文書とすることは不当であると考えられる。

第⑥文について

- ・（前半）禁煙の離脱症状として一般的に認識されている事項。
- ・（後半）禁煙治療中の自動車運転等危険を伴う機械の操作を制限することで、事故ハイリスクであるてんかん患者の安全を確保することが目的。この添付文書改訂とともに、「禁煙治療のための標準手順書」へ反映し、初回問診時にてんかんの既往、合併または同様の経験の有無を確認するように促す。NRT においてはてんかん患者(既往を含む)はすでに「慎重投与」になっている。（ニコチネルTTSの添付文書：慎重投与 8. てんかん又はその既往歴のある患者〔痙攣を引き起こすおそれがある。〕）

参考文献は第①文と同じ。その他下記

喫煙と健康問題に関する検討会報告書：喫煙と健康 保健同人社：267, 2002