



## 1.はじめに

わが国におけるニコチン依存症に対する薬物療法は、医療用医薬品および一般用医薬品ともに選択肢が広がってきた。1994年にニコチン製剤であるニコチンガムが保険薬価未収載の医療用医薬品として発売され、薬物療法が始まった。1999年には同じくニコチン製剤であるニコチンパッチが保健薬価未収載医療用医薬品として発売され、禁煙持続率が上昇した。2001年にニコチンガムが一般用医薬品に切り替えられ、その後口腔内でのニコチンの刺激感を和らげ、柔らかさや甘さを増した製剤も2種発売されている。

2006年4月のニコチン依存症管理料新設に伴って一時混乱があったものの、6月にニコチンパッチが保険薬価収載された。2008年5月にはニコチンを含まない経口禁煙補助剤であるバレニクリンが保険薬価収載された医療用医薬品として発売され、禁煙持続率がさらに上昇している。その後も、一般用医薬品のニコチンパッチが相次いで3種、ニコチンガムも新たに3種発売された。現在わが国では禁煙治療において、一般用医薬品としてニコチンガム7種およびニコチンパッチ2種が、医療用医薬品としてはニコチンパッチ1種とバレニクリンが選択できる。

<図表1>

## 日本で販売されている禁煙補助剤

一般名	剤型	用途	特徴	製造元	販売元
ニコチン	ガム	一般用	ニコレット®	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	武田コンシューマーヘルスケア株式会社
			ニコレット®クールミント		
			ニコレット®アイスマント		
			ニコレット®フルーティミント		
	ニコチネル®ミント		グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社		
	ニコチネル®スペアミント				
	ニコチネル®マンゴー				
パッチ	シガノン®CQ	グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社	大正製薬株式会社		
	ニコチネル®パッチ	グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社			

2017.10.16現在

海外では、ニコチン製剤として鼻腔スプレー、インヘーラー、舌下錠、トローチ剤も使用されている。さらに、抗うつ薬であるブプロピオンが禁煙補助剤として広く使用されており、禁煙後のニコチン離脱症状を緩和する作用が明らかになっている。ニコチンパッチと併用すると、ニコチンパッチ単独に比べ禁煙のオッズ比が2.65倍高くなる(文献1)。

<図表2>

## ニコチン製剤以外の禁煙補助剤

薬剤名	作用機序	特徴	発売元ほか
ブプロピオン	ドパミン、ノルアドレナリン(わずかにセロトニン)の再取り込み阻害	抗うつ薬。ニコチンパッチと併用するとパッチ単独に比べ禁煙のオッズが2.65倍高くなる <sup>1)</sup> 。AHRQガイドラインではニコチン製剤とともに禁煙治療の第一選択薬。	グラクソ・スミスクライン  国内未承認
バレニクリン	脳内 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬	離脱症状と喫煙欲求の両方を緩和する。二重盲検にて禁煙のオッズがプラセボの3.22倍、ブプロピオンの1.66倍 <sup>2)</sup> 。	ファイザー  国内発売
リモナバン	脳内カンナビノイド-1受容体の拮抗薬 喫煙によって過剰に活性化された内因性カンナビノイド系を正常化	抗肥満薬として開発。禁煙後の体重増加を抑制しつつ禁煙を助ける。禁煙治療薬としては米国FDAは非承認 <sup>3)</sup> 。	サノフィ・アベンティス  国内開発中(抗肥満薬として)

- 1) Silagy, C., Lancaster T., Stead L., et al.: The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3:2004
- 2) Cahill K, Stead LF, Lancaster T, et al.: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3:2007
- 3) [http://en.sanofi-aventis.com/press/ppc\\_12724.asp](http://en.sanofi-aventis.com/press/ppc_12724.asp)

以下に各薬剤について説明するが、詳細については薬品説明書または製薬会社のホームページ等を参照いただきたい。

#### 引用文献

1)Silagy, C., Lancaster T., Stead L., et al.: The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3 : 2004



## 2. 薬剤の特徴

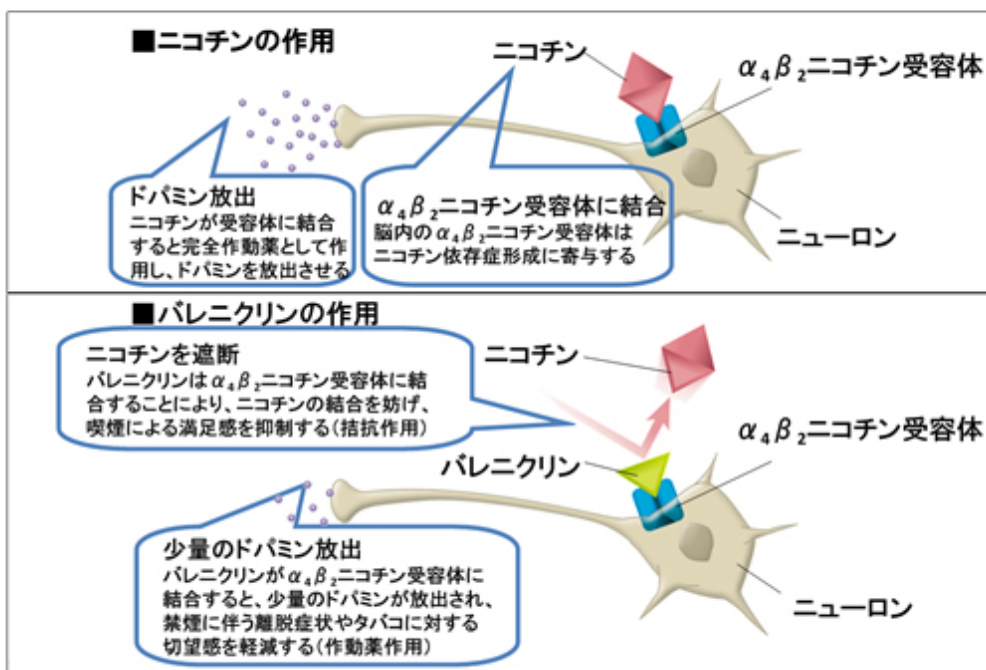
### (1) バレニクリン

バレニクリン酒石酸塩(商品名チャンピックス®、以下「バレニクリン」)は、米国で2006年5月に、国内では2008年1月に承認、5月に発売された我が国初の経口禁煙補助剤である。脳内報酬回路にある $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体にニコチンが結合するとドーパミンが過剰に放出される(図表3)。一方、ニコチンが存在しない状態ではドーパミン放出が低下し、いわゆるニコチン離脱症状(俗に言う「禁断症状」)が起こる。この時喫煙によりニコチンを摂取すると、低下していたドーパミン放出が回復するため離脱症状が消失する。脳はこれを報酬と感知するため、離脱症状発現時にはニコチンへの渴望が起こる。

ニコチン製剤の作用が喫煙に代わってニコチンを補充することにより、禁煙に伴う離脱症状を緩和してニコチン依存から脱却する方法であるのに対して、バレニクリンはニコチンを含まず、ニコチン依存症の形成に寄与している脳内の $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体に高い親和性を有し、ニコチンの結合を阻害して喫煙による満足感を得にくくする。このため服用時に喫煙してもニコチンの作用が発現せず、期待した報酬が得られないので、ニコチンへの渴望が徐々に弱まっていく。また、バレニクリンが $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体に結合し部分作動薬として少量のドーパミンを放出することにより、禁煙に伴う離脱症状やタバコに対する切望感を軽減する。これはニコチン製剤の作用と類似している。

<図表3>

# バレニクリンの作用メカニズム



Rollema, H., Coe J.W., chambers L.K., et al.: Trends Pharmacol Sci 28(7) : 316, 2007より作図



バレニクリンは一般に禁煙開始日の1週間前から服用を開始する。最初の3日間は0.5mg錠を1日1回食後に服用、4～7日目の4日間は0.5mg錠を1日2回朝夕食後に服用する。8日目から完全に禁煙を開始し、1mg錠を1日2回朝夕食後に服用する。服薬を確実にを行うために、当初の14日間の錠剤が日毎にセットされた「スタート用パック」が用意されている。服用開始時にバレニクリンの作用であるニコチンへの渴望を減じる効果を十分に説明して、喫煙しても報酬が得られない体験を重ねることで「タバコがおいしくない」ことを実感してもらうことが、その後の治療には効果的と考えられている。

用量を少量から漸増するのは、服薬初期に有害事象が起きやすいからである。特に8日目に1mg錠に変更したときに嘔気が起こりやすい。嘔気については食後の服薬を徹底し、200ml以上の水とともに服薬すると軽減しやすく、定常量で継続しているうちに消失するケースが多いことを伝えておくことが大切である。嘔気が強いときは、制吐剤を併用したり、用量を1～1.5mg/日に減じたりすると服薬が継続できることが多く、服薬中止にまでいたる例は少ない。

標準投与期間は12週間だが、投与終了時に禁煙が継続している場合には、保険は適用されないものの長期の禁煙維持率を上げるためにさらに12週間追加することもできる。発売時の添付文書によると、国内外の臨床試験において安全性評価対象例3,627例中2,415例(66.6%)に有害事象が認められ、内訳は嘔気1,033例(28.5%)、不眠症591例(16.3%)、異常な夢472例(13.0%)、頭痛419例(11.6%)、鼓腸302例(8.3%)などであった。服用初期の有害事象に関しては頻度が高いことを十分に情報提供しておき、起きた際には直ちに受診するよう文書等にて確実に伝えておくことが、自己判断による服薬中止を防止するのに有効である。有害事象のうち「異常な夢」は「見出すと毎日のように見ることがあり、あたかも現実であるかのような夢で、起きても内容を細かく覚えていて、起きてすぐは現実なのか夢なのかわからないことがある」のが特徴とされている。

禁忌は本剤成分に対し過敏症の既往歴がある場合のみであり、ニコチン製剤に比べて適用範囲は広い。本剤は約90%が腎排泄される。重度の腎機能障害例は0.5mg1日1回で投与を開始し、最大0.5mg1日2回とする。血液透析患者では十分な使用経験がないので、投与時には十分観察することが必要である。また、高齢者およびシメチジン投与時には腎機能低下のおそれがあるので注意が必要である。妊婦、小児への安全性は確立されておらず、妊産婦への投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与、授乳中の婦人には



本剤投与中は授乳を避けさせる。

ニコチン製剤との併用は有効性の検討が十分でなく、ニコチンパッチとの併用時に有害事象発現率上昇が認められているため、原則としては併用しないこととなっている。

使用上の注意の「重要な基本的注意」として、「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。本剤との因果関係は明らかではないが、これらの症状があらわれることがあるので、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。なお、本剤中止後もこれらの症状があらわれることがある。また、これらの症状・行動が現れた場合には本剤の服用を中止し、速やかに医師等に連絡するよう患者に指導すること。」と記されている。バレニクリン服用の有無に関わらず、精神疾患を有する患者では、禁煙期間中に気分の変調や自殺念慮が起こる可能性があることに注意し、初回面接時に注意深く聴取しておくことが必要である。また、2011年7月に改訂された添付文書には、「重要な基本的注意」として「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」、さらに「重大な副作用」として「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」が追加された。さらに、2011年10月には厚生労働省医薬安全局から「禁煙補助薬チャンピックス錠による意識障害に係る安全対策について」（医薬品・医療機器等安全性情報No.284）が発出され、2008年5月8日（販売開始）から2011年4月21日までに自動車運転中に発現した意識障害関連副作用症例が3例あったこと、これを受けて2011年7月に添付文書の改訂を指示したこと、そして添付文書改訂指示後にも6例が本剤服用中に自動車を運転し意識障害を発現し事故を起こしたことが示された。そして、図入りのチラシ「禁煙補助薬チャンピックス（バレニクリン酒石酸塩）服用中の自動車事故について」（PMDAからの医薬品適正使用のお願いNo.2、2011年10月）が作成され「危ない！！チャンピックス錠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下さい！」も作成された。

これに対して、日本癌学会等からなる18学会禁煙推進学術ネットワーク

は、2013年2月22日、厚生労働大臣等宛に、米国や欧州と同様に、医療従事者の診察、観察をもとに患者の状況に応じた対応を認めるべきであり、添付文書の文言を、「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、投与した薬剤の副作用による自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に支障を来さないかどうか、その影響がわかるまでこれらの機械の操作に従事させないよう注意すること」と変更するよう、要望

書を提出した。

2015年6月、スウェーデンのカロリンスカ研究所からwithin person designによるエビデンスが公表されたので、以下に紹介する(文献2)。

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。これらのものを、犯罪、精神疾患の罹患、自殺関連行動、交通事故及び交通違反、薬物乱用のファイルとのレコードリンケイジによる手法によって追跡してアウトカムが把握され、within person stratified Cox proportional hazards regressionの手法によって解析された。すなわち、同一人物におけるバレニクリン処方期間中のアウトカムとバレニクリンが処方されていない期間中のアウトカムが比較された。その結果、バレニクリンの使用が、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、今回の研究では支持されなかったと結論している。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られる。

なお、上記の研究は、スウェーデンにおける観察研究であり、within person designにより偏りや交絡要因の影響を最小にしたとはいえ、RCTのデザインによる比較ではない。2015年8月に公表された諏訪論文では、ファイザーが実施したプラセボ対照群を有する世界の18の臨床試験(RCT)のデータを用いて、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行った結果を発表した(文献3)。バレニクリン群（5072人）ではプラセボ群（3449人）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。

さらに、スウェーデンの保健統計および行政統計のデータを用いてpopulation-based case-crossover designの調査も実施された（文献4）。対象は2008年3月1日から2013年12月31日までに急性心筋梗塞、脳卒中、自殺、自殺企図、墜落による障害、重大な交通事故と診断されたもので、診断前の12週間（1-14日、15-28日、29-84日）とさらにその前の12週間の対照期間（85-168日）におけるバレニクリンの処方が比較された。診



断前1-14日のバレニクリンのオッズ比は対照期間と比べて、心筋梗塞で1.06（95%信頼区間：0.70-1.62）、脳卒中で1.26（0.72-2.17）、交通事故で1.48（0.90-2.41）と有意ではなく、他の期間でも有意な関連は認められなかった。墜落と自殺・自殺企図ではほとんどの期間でオッズ比は有意に1より小さかった。

以上の3つの研究結果を総合すると、バレニクリンが自動車事故のリスクを高めるというエビデンスは認められなかったということになる。

#### 引用文献

2) Yasmina Molero, Paul Lichtenstein, Johan Zetterqvist, Clara Hellner Gumpert, Seena Fazel. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study BMJ 2015;350:h2388

3) 諏訪清美、大倉征幸、吉川麗子、Carmen Arteaga. バレニクリン酒石酸塩錠と意識障害及び事故または怪我の関連性の検討. Progress in Medicine 2015; 35 (8):1371-1379.

4) Monárrez-Espino, J., Galanti, M. R., Hansson, J., Janszky, I., Söderberg, K., & Möller, J. Treatment with bupropion and varenicline for smoking cessation and the risk of acute cardiovascular events and injuries: a Swedish case-crossover study. Nicotine & Tobacco Research: ntx131. 2017



## (2)ニコチン製剤

ニコチン離脱症状は、ニコチンの作用しない状態でのドーパミン作動性ニューロンからのドーパミン放出能力が衰えることで発生する。

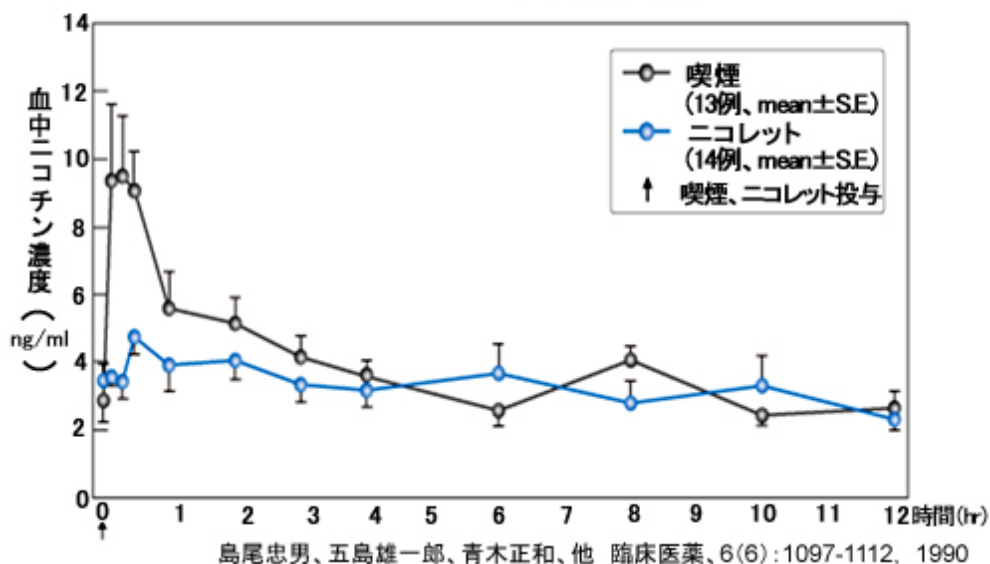
ニコチン代替療法は、ニコチン離脱症状に対してニコチンを補給し離脱症状を緩和しながら禁煙に導く方法である。離脱症状は、一般的には禁煙して2～3日後が最も強く、1週間ほどで軽減してくる。禁煙開始とともにニコチン製剤の使用を開始し、用量を漸減して体内に移行するニコチン量を減量し、2～3カ月で終了する方法が一般的である。ニコチン製剤は完全禁煙してから使用するのが原則である。喫煙しながらニコチン製剤を使用するのは、血中ニコチン濃度が高くなりすぎて危険とされている。

喫煙では、ニコチンは静脈内投与よりも早く7～8秒で脳に達する。喫煙およびニコチン製剤のニコチン血行濃度を比較すると、喫煙ではピークへの到達が10数分で、ピーク時の血中濃度もニコチン製剤に比べて高くなる(図表4,5)。ニコチン製剤では使用後血中ニコチン濃度が高まるまで時間を要し、ニコチンガムで30～40分、ニコチンパッチでは7～15時間要する。



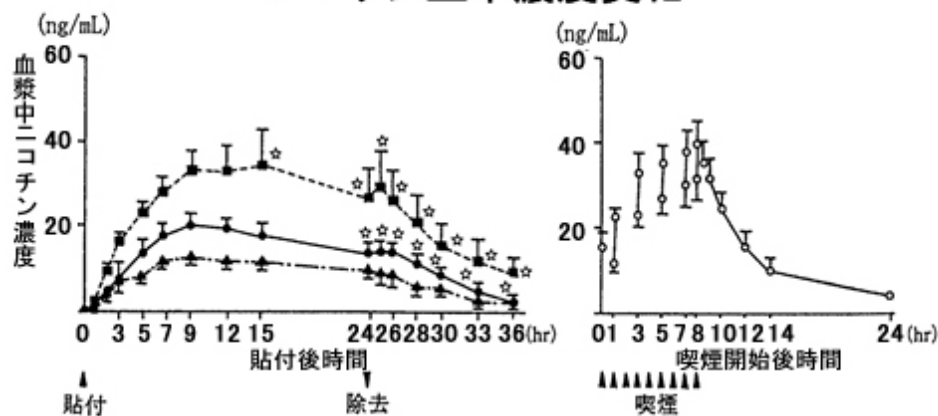
<図表4>

### 喫煙およびニコチンガム(単回投与)による ニコチン血中濃度変化



<図表5>

### 喫煙およびニコチンパッチ(単回投与)による ニコチン血中濃度変化



ニコチネルTTS貼付時ならびに1時間ごと1本喫煙時の血漿中ニコチン濃度推移  
 ▲：ニコチネルTTS10 (17.5mg)、●：ニコチネルTTS20 (35mg)、  
 ■：ニコチネルTTS30 (52.5mg)、○：喫煙  
 (平均±S.E.、n=6、☆：n=5)

浦江明憲、入江伸、天本敏明、他 臨床医薬 10(S3), 3-34, 1994

喫煙ではニコチンの高濃度の反復暴露により身体的依存を形成するが、ニコチンパッチによる持続的低濃度のニコチン投与では依存が形成されにくい。ニコチンを使用することに不安感をいただく患者もいるので、この違いをあらかじめ説明しておくことが望ましい。しかし、ニコチンガムではまれに依存を起こすことがある。また、ニコチンパッチで治療中に急な喫煙欲求があった場合に、ニコチンガムを併用して喫煙欲求を軽減させることはよく試みられている。一方、鼻腔スプレーは喫煙に近い血行動態を示すので、今後発売されれば、突然起きるタバコへの切望感に対する効果が期待される。



## 1)ニコチンパッチ

ニコチンパッチは1998年12月に承認された経皮吸収ニコチン製剤である。国内で発売されている医療用医薬品のニコチンパッチは、ニコチネル®TTS®30、20、10の3種である。標準的使用方法は、ニコチネル®TTS®30を1日1枚ずつ4週間使用後、20を2週間、10を2週間使用する。原則として朝起床後に、上腕や背部皮膚に貼付する。使用期間は10週間を超えないようにされているが、精神疾患患者などの禁煙困難例では長期処方が必要とする場合もある。ニコチネル®TTS®30から開始することが多いが、喫煙本数が少ない場合などは低用量から始める方が頭痛、めまい、嘔気、嘔吐、動悸、冷汗などのニコチン過量症状を予防することができる。また、不整脈や虚血性心疾患などのニコチンにより病状悪化が懸念される患者に対しても低用量から始めるほうが安全である(文献5)。

有害事象としては、貼付部位の皮膚炎がある。毎回貼付部位を変えることで避けられる場合もあるが、改善しない場合は抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤およびステロイド外用剤を使用すると軽減できることが多い。水疱形成など症状が強く出現する場合は使用中止とする。不眠も頻度が高い。ニコチンパッチを夕方や夜間に貼り替えている場合は朝起床時に貼り替えるようにし、朝貼り替えているにもかかわらず不眠がみられる場合は就寝前にはがすよう助言する。もし、使用中にニコチン過量症状がみられた場合は、パッチの裏にフィルム等を貼って用量を減少させるか、パッチをはがすようにする。

禁忌は、非喫煙者、妊婦、授乳婦、不安定狭心症、発症後3ヵ月以内の心筋梗塞、重篤な不整脈、経皮的冠動脈形成術直後、冠動脈バイパス術直後、脳血管障害回復初期、本剤の成分に過敏症の既往歴がある場合等である。

2008年4月に承認された一般用医薬品のニコチンパッチは医療用と同様の製品だが、使用制限が加えられている。医療用では24時間貼付できるが、一般用では16時間貼付して就寝時にはがす。また、医療用の高用量製剤(ニコチネル®TTS®30)は最大血中濃度(Cmax)および最大血中濃度到達時間(Tmax)ともに一般用より大きい。医療用の中用量製剤(ニコチネル®TTS®20)は一般用の高用量製剤(ニコチネル®パッチ20)と同じ製品だが、他の高用量製剤(シガノン®CQ1)のCmaxおよびTmaxもほぼ同じであり、臨床効果は2種とも同等と考えられる(図表6)。

<図表6>

### ニコチンパッチの比較

商品名	シガノン®CQ1 シガノン®CQ2	ニコチネル®パッチ20 ニコチネル®パッチ10	ニコチネル®TTS®30 ニコチネル®TTS®20 ニコチネル®TTS®10
剤型と標準的用量	1:15cm <sup>2</sup> 6週間 2: 7cm <sup>2</sup> 2週間	20:20cm <sup>2</sup> 6週間 10:10cm <sup>2</sup> 2週間	30:30cm <sup>2</sup> 4週間 20:20cm <sup>2</sup> 2週間 10:10cm <sup>2</sup> 2週間
ニコチン含有量	1:78mg/枚 2:36mg/枚	20:35 mg/枚 10:17.5mg/枚	30:52.5mg/枚 20:35 mg/枚 10:17.5mg/枚
ニコチン放出量	1:14mg/24時間 2: 7mg/24時間	20:14mg/24時間 10: 7mg/24時間	30:21mg/24時間 20:16mg/24時間 10: 8mg/24時間
最大サイズのC <sub>max</sub>	19.1ng/ml	21.9ng/ml	37.5ng/ml
最大サイズのT <sub>max</sub>	7.7h	9.0h	15.0h

C<sub>max</sub>:最高血中濃度 T<sub>max</sub>:最高血中濃度到達時間

各製剤HPおよびインタビューフォームより

#### 引用文献

5) 中村正和: 虚血性心疾患の禁煙指導. 心臓, 33:615-617, 2001.



## 2)ニコチンガム

ニコチンガムは1994年4月に医療用医薬品として承認、その後2001年6月に一般用医薬品にスイッチOTC化されたガムタイプのニコチン製剤で、ニコチンが口腔粘膜から吸収される。1個あたり2mgのニコチンを含有し、約0.8mgが吸収される。ニコチンの刺激感を和らげ、柔らかさや甘さを増した製剤も発売され、2008年10月にはさらに1種が発売された。ニコチンガムの上手なかみ方は、1回の使用量は必ず1個とし、ピリッとした味を感じるまでゆっくり15回程度かみ、ほほと歯ぐきの間にしばらく置いておくことを、約30～60分間かけて断続的に繰り返すことである(図表7)。速くかむとニコチンは口腔粘膜から吸収されずに唾液と一緒に胃に入って嘔気や胸やけなどの有害事象を引き起こしやすい。

<図表7>

### ニコチンガムのかみかた



(1) ゆっくりかむ  
ピリッとした味を感じるまで、ゆっくりかむ(15回程度)。かみはじめの時は、味が強く感じることもあるので、なめたり、かむ回数を減らすなどする。



(2) ほほと歯ぐきの上に置く  
ほほと歯ぐきの間にしばらく置く(味がしなくなるまで約1分以上)。



(3) 約30～60分で捨てる  
(1)～(2)を約30～60分間繰り返した後、ガムは紙等に包んで捨てる。

選べる2つのニコレット® <http://www.nicorette-j.com/product/patch.html>より

使用量は患者に応じて判断するが、最初の1カ月間は1日4～12個で24個を限度に使用する。特にニコチン依存度が高いと考えられる場合は、使用個数不足による不成功を防止する

ために必要個数について十分に説明する。

有害事象としては、口腔や咽頭のひりひり感、顎関節痛などがある。有害事象が強く出現した場合や、歯や職業上の問題等でガムを使用しにくい場合は、他剤への変更を勧める。

ニコチンガムはどうしても喫煙したくなったときに使うのが一般的だが、1～2時間毎に1個ずつかむなど使用スケジュールを固定する方法もある。突然の喫煙欲求にも対応可能なので、禁煙が安定するまで携行しておくのもよい。

禁忌は、ニコチンパッチの禁忌に加え、咀嚼による機械的刺激により症状を悪化させるおそれがある側頭下顎関節疾患等である。





### 3.各製剤の比較

禁煙補助剤の使用上の特徴を図表8に示す。

バレニクリンは飲み薬なので使用法が簡単で、ニコチンを含まず、離脱症状だけでなく喫煙による満足感も抑制し、循環器疾患でも使いやすい。ニコチンパッチは貼り薬なので使用方法が簡単だが、汗をかく、スポーツをする人には使いにくい。ニコチンガムは短時間で効果が発現するので突然の喫煙欲求に対処が可能で、口寂しさも補えるが、歯の状態や職業によっては使いにくい。

<図表8>

## 禁煙補助剤の使用上の特徴

	バレニクリン	ニコチンパッチ	ニコチンガム
長所	1.使用法が簡単(飲み薬) 2.ニコチンを含まない 3.離脱症状だけでなく、喫煙による満足感も抑制 4.循環器疾患患者に使いやすい 5.健康保険が適用	1.使用法が簡単(貼り薬) 2.安定した血中濃度の維持が可能 3.食欲抑制効果により体重増加の軽減が期待できる 4.健康保険が適用 5.最高用量以外は処方箋なしで購入可能	1.短時間で効果が発現 2.ニコチン摂取量の自己調節が可能 3.口寂しさを補うことが可能 4.食欲抑制効果により体重増加の軽減が期待できる 5.処方箋なしで購入可能
短所	1.突然の喫煙欲求に対処できない 2.医師の処方箋が必要 3.自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事している人は使えない	1.突然の喫煙欲求に対処できない 2.汗をかく、スポーツをする人は使いにくい 3.最高用量のパッチは医師の処方箋が必要	1.かみ方の指導が必要 2.歯の状態や職業によっては使用しにくい

禁煙治療のための標準手順書第6版を一部改変

主な有害事象と対処法を図表9に示す。

バレニクリンは嘔気などの有害事象が多いが、食後に200ml以上の水との服用および対症療法や用量調節で大部分は対処が可能である。ニコチンパッチは皮膚の発赤や痒みが多いが、貼る場所を毎回変えることや対症療法によって軽快する。夜間の不眠に対しては就寝前にはがすようにする。ニコチンガムは口腔内や咽頭刺激感、嘔気、腹部不快が起きることがあるので、かみ方の習熟が必要である。

&lt;図表9&gt;

## 禁煙補助剤の主な有害事象と対処法

	有害事象	対処法
バレニクリン	嘔気	飲み始めの1～2週で最も多いことを説明。対処法としては飲水や食後服用を徹底させるとともに、必要に応じて標準的な制吐剤を処方するか、用量を減らす。
	頭痛、便秘、不眠、異夢、鼓腸	標準的な頭痛薬、便秘薬、睡眠薬を処方するか、用量を減らす。
ニコチンパッチ	皮膚の発赤や痒み	貼る場所を毎日変える。抗ヒスタミン剤やステロイドの外用剤を必要時投与。水疱形成など皮膚症状が強い場合は使用を中止し、他剤の使用や禁煙補助薬なしでの禁煙を検討。
	不眠	貼り替えている時間を確認し、朝起床時に貼り替える。それでも不眠が見られる場合は、朝貼って就寝前にはがす。
ニコチンガム	口腔内・咽頭刺激感、嘔気、口内炎、腹部不快感	かみ方を確認し、正しいかみ方を指導。症状が強い場合は、他剤の使用や禁煙補助薬なしでの禁煙を検討。

禁煙治療のための標準手順書第6版を一部改変

(注1)ニコチンパッチおよびバレニクリンの副作用については、添付文書で5%以上の発現率の副作用を示した。ニコチンガムについては、5%以上の副作用がみられなかったため、3%以上の発現率の副作用を示した。なお、ニコチンガムの一般医薬品の添付文書では副作用の発現率が報告されていないので、ここでは医療用医薬品当時の添付文書を参考とした。

(注2)禁煙は治療の有無を問わず、不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加など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。バレニクリンを使用して禁煙を試みた際にも、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。また、本剤中止後もこれらの症状があらわれることがあるため、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。また、これらの症状、行動があらわれた場合には本剤の服用を中止し、速やかに医師等に連絡するよう患者に指導する。

(注3)バレニクリンについては、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。

禁煙補助剤の有効性について、これまでの研究結果をメタアナリシスした成績によると、プラセボ群に比べて、ニコチン製剤を用いた群では1.60倍禁煙しやすく(文献6)、バレニクリン群では2.24倍禁煙しやすい(文献7)と言える(図表10)。

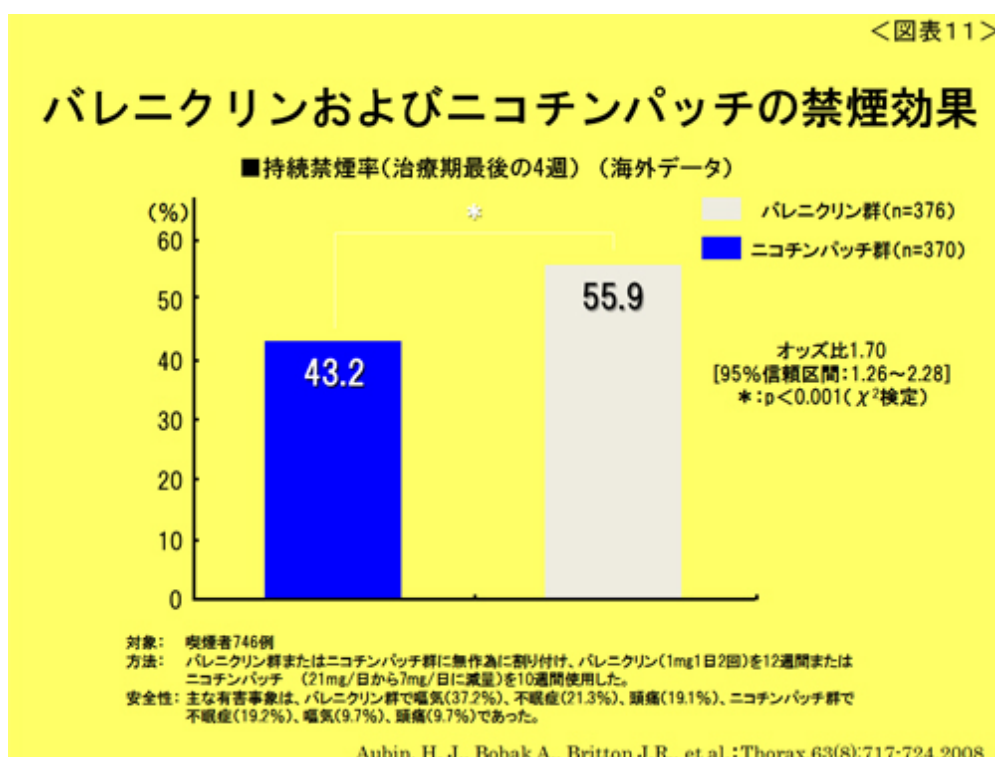
バレニクリンとニコチン製剤の有効性の比較は、直接比較した成績ではないが、バレニクリンはニコチンパッチに比べて1.5倍、ニコチンガムに比べて1.7倍禁煙しやすいと報告されている(文献8)。また、ニコチン製剤を併用した場合については、バレニクリンと比較して禁煙成功のオッズ比に差がないことが報告されている(文献8)。

### 禁煙補助剤の有効性(コクランレビュー)

種類(試験数)	禁煙率のオッズ比/リスク比	(95%信頼区間)
ニコチン製剤		
ガム(55)	1.49	(1.40-1.60)
パッチ(43)	1.64	(1.52-1.78)
鼻腔スプレー(4)	2.02	(1.49-2.73)
インヘーラー(4)	1.90	(1.36-2.67)
舌下錠・トローチ剤(6)	1.95	(1.61-2.36)
口腔スプレー(1)	2.48	(1.24-4.94)
全体	1.60	(1.53-1.68)
ブプロピオン(44)	1.62	(1.49-1.76)
バレニクリン(27)	2.24	(2.06-2.43)

Stead LF, Perera R, Bullen C, et al: Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue11.  
 Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J C, et al: Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue1.  
 Cahill K, Landsen-Hawley N, et al: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue5.

Aubin H.J.らによると、バレニクリン群とニコチンパッチ群との治療期最後4週の禁煙持続率の比較では、バレニクリン群が55.9%、ニコチンパッチ群が43.2%で、オッズ比が1.70であった(文献9) (図表11)。



中医協の診療報酬改定結果検証に係る特別調査(平成21年度調査)「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報告書」(文献10)によると、マルチレベル分析(治療終了9カ月後の禁煙継続に影響を与える患者要因や施設要因を調整)の結果、禁

煙補助剤として「ニコチンパッチのみ」を使用した患者と比較して「バレニクリンのみ」を使用した患者において禁煙継続の割合が高かった。

治療方法の決定には、客観的なデータを紹介し、治療者の経験を踏まえて、患者との十分な話し合いに基づくことが望ましい。一般用医薬品の充実により、医療機関で治療を受けるのか一般用医薬品を使って禁煙するのかの選択が必要になる場合が考えられるので、目安を提示する(図表12)。喫煙本数、禁煙する自信、過去に禁煙したときの離脱症状の強さ、精神疾患を有するなど禁煙の困難さ、保険適用要件、医療機関受診可能かどうかなどがポイントになる。

<図表12>

## 禁煙方法を選ぶ目安

### 医療機関で禁煙治療

- 喫煙本数が多い
- 禁煙する自信がない
- 過去に禁煙して離脱症状が強かった
- 精神疾患など、禁煙が難しい
- 薬剤の選択など、禁煙にあたって医師の判断を必要とする

### 一般用医薬品を使う

- 喫煙本数が少ない
- 禁煙する自信が比較的ある
- 保険診療による禁煙治療の条件を満たさない
- 禁煙治療可能な医療機関を受診できない

「中村正和:ヘルスアップ21 286(8):8-11,2008」を一部改変

米国の禁煙治療ガイドライン(2008)(文献11)によると、ニコチンガム、ニコチンパッチの長期間(14週間以上)の使用による禁煙効果も認められている。長期間のNRTの使用は中止するよう勧めるべきであるが、長期間のNRT使用と喫煙再開とを比較すれば健康の観点からは前者が望ましい。また、同じガイドラインは、14週間以上のニコチンパッチとニコチンガムの併用による禁煙効果は、バレニクリンと同等以上だとしている。

なお、12週間の治療期間内であれば、ニコチンパッチを追加処方することは可能である。ニコチンパッチがないと禁煙する自信がない、遅れて禁煙に入ったのでまだ薬が必要な場合などは追加処方を検討することができる。

- 6) Stead LF, Perera R, Bullen C, et al: Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11.
- 7) Cahill K, Stead LF, Lancaster T: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5.
- 8) Cahill K, Stevens S, Perera R, et al: Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5.
- 9) Aubin H.J., Bobak A., Britton J.R., et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial. *Thorax.*, 63(8): 717-724, 2008
- 10) 厚生労働省中央社会保険医療協議会総会: 診療報酬改定結果検証に係る特別調査 (平成21年度調査) 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報告書. 平成22年6月2日  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/06/dl/s0602-3i.pdf>
- 11) Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.



#### 4. 禁煙治療にあたっての留意点

禁煙補助剤投与の有無にかかわらず、禁煙は様々な症状(不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加など)を伴うことが報告されており(文献12)、精神疾患の悪化を伴うことがある。Stapletonらの調査(文献13)によると、英国では2006年12月から2008年8月までの21ヶ月間に50万人のバレニクリン服用者から10例の自殺が報告された。一方、いくつかの仮定をおいて計算したこの期間の喫煙者における自殺の期待値は12例であった。この調査ではバレニクリンと自殺との関連は示されなかったが、2009年にはバレニクリンの添付文書に、「警告」として、下記の記述が追加された。

「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」

その後、成人喫煙者8,144人による大規模臨床試験EAGLES試験の結果(文献14)、プラセボまたはニコチンパッチと比較した場合、バレニクリンに伴う重篤な精神神経系有害事象の有意な増加はないことが示されたことを受け、2017年に「警告」は削除された。

また、禁煙による生理的な変化のためテオフィリン、ワルファリン、インスリン等の薬物動態や薬力学が変化するので禁煙補助剤の用量調節が必要になる場合がある(文献15)。

さらに、喫煙によりCYP1A2の活性が誘導されるため、禁煙開始後CYP1A2の基質となる薬剤の血漿濃度が上昇する場合など、喫煙と薬の様々な相互作用があるので注意が必要である。2017年に改訂されたバレニクリンの添付文書の「重要な基本的注意」の2(5)を参照のこと。



## 喫煙と薬の相互作用

&lt;図表13&gt;

薬	相互作用	効果
イミプラミン		血中濃度減少
インスリン	皮下吸収遅延	インスリン必要量が増える可能性
エストラジオール	水酸化体増加	抗エストロゲン作用
エタノール	胃排出能遅延	吸収率と最高血中濃度低下
オランザピン	CYP1A2誘導	クリアランス増加(98%)
カフェイン	CYP1A2誘導	クリアランス増加(56%)
クロルプロマジン		AUC減少(32%)、血中濃度低下(24%)
コデイン	グルクロン酸抱合	半減期、血中濃度に影響なし
テオフィリン	CYP1A2誘導	クリアランス増加(58~100%)、半減期減少(63%)
ハロベリドール		クリアランス増加(44%)、血中濃度低下(70%)
フルボキサミン	CYP1A2誘導	血中濃度低下(47%)、クリアランス増加
フレカイニド		クリアランス増加(61%)、トラフ血中濃度低下(25%)
プロプラノロール	グルクロン酸抱合	クリアランス増加(77%)
ヘパリン		クリアランス増加、半減期減少
メキシレチン	グルクロン酸抱合	クリアランス増加(25%)、半減期減少(36%)
リドカイン	バイオアベイラビリティ低下	AUC減少(200%)
ワルファリン		クリアランス増加(13%)、半減期減少(13%)

Zevin S, et al. : Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet, 36(6) : 425-438, 1999.

## 引用文献

12) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition text version). American Psychiatric Association, (高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳「DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訳版」, 医学書院, 2004.)

13) Stapleton JA. Do the 10 suicides among those taking the smoking cessation drug varenicline suggest a causal link? Addiction 2009; 104: 864 -865.

14) Anthenelli RM, Robert M., et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. The Lancet 387.10037: 2507-2520. 2016

15) Zevin S, et al. : Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet, 36(6) : 425-438, 1999.

## 参考文献

1) 禁煙治療のための標準手順書

日本循環器学

[http://www.j-circ.or.jp/kinen/anti\\_smoke\\_std/](http://www.j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/)

日本肺癌学会

[https://www.haigan.gr.jp/modules/nosmoke/index.php?content\\_id=16](https://www.haigan.gr.jp/modules/nosmoke/index.php?content_id=16)

日本癌学会

<https://www.jca.gr.jp/researcher/smoking/manual.html>



日本呼吸器学会

[https://www.jrs.or.jp/modules/information/index.php?content\\_id=826](https://www.jrs.or.jp/modules/information/index.php?content_id=826)

2)チャンピックス®医療者向け情報

<https://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/di/Page/1259675500452/3/1259672444930>

3)チャンピックス®患者向け情報

<http://sugu-kinen.jp/index.html>

4)ニコチネル®TTS® 医療関係者のみなさま

<http://www.nicotinell.jp/medical.html>

5)ニコチネル®TTS® 患者のみなさま

<http://www.nicotinell.jp/patient.html>

6)ニコチネル® 医療関係者のみなさま

<http://www.nicotinell.jp/medical.html>

7)ニコチネル® ご使用のみなさま

<http://www.nicotinell.jp/patient.html>

8)ニコレット® 医療従事者、薬局・薬店向け情報

<https://www.nicorette.jp/>

9)大正製薬 シガノン®CQ

<http://ciganon.jp/product/attention/index.html>

10)ムリなく禁煙したいなら シガノン®CQ

<http://ciganon.jp/>