

審議結果報告書

平成 19 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] チャンピックス錠 0.5mg、同錠 1mg

[一 般 名] バレニクリン酒石酸塩

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 6 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 11 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

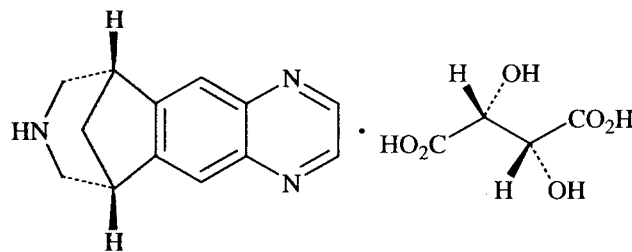
審査報告書

平成 19 年 10 月 26 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	チャンピックス錠 0.5 mg、同 1 mg
[一般名]	バレニクリン酒石酸塩
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 6 月 29 日
[剤型・含量]	1 錠中にバレニクリン酒石酸塩 0.85 mg 又は 1.71 mg (バレニクリンとして 0.5 mg 又は 1 mg) を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_4H_6O_6$

分子量：361.35

化学名：

(日本名) 7,8,9,10-テトラヒドロ-6*H*-6,10-メタノアゼピノ[4,5-*g*]キノキサリン 一[(2*R*,3*R*)-酒石酸塩]

(英名) 7,8,9,10-Tetrahydro-6*H*-6,10-methanoazepino[4,5-*g*]quinoxaline mono[(2*R*,3*R*)-tartrate]

[特記事項] 迅速処理 (平成 19 年 5 月 9 日付薬食審査発第 0509001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 10 月 26 日

[販 売 名] チャンピックス錠 0.5 mg、同 1 mg
[一 般 名] バレニクリン酒石酸塩
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。しかしながら、嘔気、嘔吐、精神障害等の有害事象の発現状況、併用薬との相互作用、腎機能障害患者における安全性等については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助
[用法・用量] 通常、成人にはバレニクリンとして第 1～3 日目は 0.5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与、第 4～7 日目は 0.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与、第 8 日目以降は 1 mg を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与する。なお、本剤の投与期間は 12 週間とする。

審査報告 (1)

平成 19 年 9 月 26 日作成

I. 申請品目

[販売名]	チャンピックス錠 0.5 mg、同 1 mg
[一般名]	バレニクリン酒石酸塩
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 6 月 29 日
[剤型・含量]	1 錠中にバレニクリン酒石酸塩 0.85 mg 又は 1.71 mg (バレニクリンとして 0.5 mg 又は 1 mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙治療
[申請時用法・用量]	通常、成人には、最初の 1 週間は以下のように漸増し、その後はバレニクリンとして 1 mg を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与する。本剤の投与期間は 12 週間とする。 第 1～3 日目：バレニクリンとして 0.5 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与 第 4～7 日目：バレニクリンとして 0.5 mg を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与 第 8 日目以降：バレニクリンとして 1 mg を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

バレニクリン酒石酸塩（本薬）はファイザー社で開発された神経性ニコチン受容体のひとつである $\alpha_4\beta_2$ 受容体に特異的かつ高親和性に結合する部分作動薬である。外国では 19 年より本剤の臨床開発が開始され、2006 年 5 月に米国で承認されて以来、2007 年 8 月 31 日現在、本剤は英国、カナダ、オーストラリア等、50 カ国以上で承認されている。

本邦では 20 年 月から臨床試験が開始され、第 I 相試験で日本人と欧米人での薬物動態の類似性が示唆されたことから、ブリッジングコンセプトに基づくブリッジング試験が国内で実施された。今般申請者は、海外臨床試験成績を外挿して、本剤の有効性及び安全性を評価することが可能であり、ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙治療に対する有効性及び安全性が確認されたと判断して製造販売承認申請を行った。

なお、本邦では類薬として、ニコチン貼付剤（ニコチネル TTS[®]）及び一般用医薬品としてニコチンガム製剤（ニコレット[®]）が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

/85 % RH、褐色ガラス瓶(開栓)、3 ヶ月]及び光[ポリスチレンシャーレ、120 万 lx・hr+200W・hr/m²])が実施された。これらの試験では、性状(外観)、類縁物質(類縁物質 A*、その他及び総量)、水分、粒子径、粉末 X 線回折、微生物限度(長期保存試験及び加速試験)及び含量が測定項目とされた。これらの安定性試験において、いずれの測定項目においても明確な品質の変化が認められなかったことから、原薬のリテスト期間は上記の包装下で 24 ヶ月と設定された。なお、強制分解試験(固体状態、又は酸、塩基若しくは過酸化水素水のいずれかに溶解若しくは懸濁した液体状態で高温条件又は光条件下に保存)も行われ、原薬の安定性の評価、分解生成物の同定、定量法及び類縁物質の試験方法の適格性の確認が行われている。また、原薬の長期保存試験については 36 ヶ月まで継続中である。

*; 新薬承認情報提供時に置き換えた

(2) 製剤

製剤は、原薬と賦形剤、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤からなるフィルムコート錠であり、申請製剤は原薬をバレニクリンとして 0.5 mg 又は 1 mg 含有する。0.5 mg 錠は白色、1 mg 錠は淡青色であり、これらは同一の成分組成比からなる。コーティング剤以外の添加剤は日局収載品であり、コーティング剤については別紙規格が設定され、新規添加剤は使用されていない。

臨床試験においては、バレニクリン[]塩を用いた開発初期の製剤(海外第 I 相及び前期第 II 相試験用)、バレニクリン酒石酸塩を用いた開発初期の製剤(海外後期第 II 相試験用)、バレニクリン酒石酸塩を用いた開発後期の製剤(国内第 I 相、第 II 相試験用及び海外第 III 相試験)が用いられた。申請製剤は、開発後期の製剤から形状又は色が変更されている。臨床開発段階で使用された各製剤間及びこれらと申請製剤の生物学的同等性については、臨床試験により確認されている(「4. 臨床に関する資料(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)。また、開発初期の製剤、開発後期の製剤及び申請製剤の含量が異なる製剤間の同等性については、溶出試験に基づいて確認されている。

本剤の製造工程の開発においては、品質特性及びプロセス・パラメータを「重要な品質特性(CQA)又はプロセス・パラメータ(CPP)」、「Key となる品質特性(KQA)又はプロセス・パラメータ(KPP)」、「その他の品質特性又はプロセス・パラメータ」に分類し、管理項目を検討したとき、本剤の[]が CQA と考えられ、予備混合及び混合工程、造粒及び整粒工程、滑沢工程、打錠工程及びフィルムコーティング工程についてデザインスペースの検討が行われた結果、原薬の[]及び[]時点の[]顆粒の[]が CPP、素錠の[]が CQA として設定された。また、[]及び[]顆粒の品質特性が KPP 及び KQA として設定された。なお、CPP は一部変更申請対象事項としての変更管理、KPP は軽微変更届出対象事項として変更管理すると設定されている。

製剤の製造工程は、予備混合工程、[]工程、[]工程、造粒工程、整粒工程、混合工程、滑沢工程[]、打錠工程、フィルムコーティング工程、包装工程からなり、包装工程を除き[]において行われる。打錠工程が重要工程とされ、工程管理として[]時点の[]が管理される。また、中間体の工程内管理として[]の[]試験が設定されており、当該試験は規格及び試験方法の[]の[]として実施される予定である。

製剤の規格及び試験方法としては、性状(外観)、確認試験(薄層クロマトグラフィー)、分解生成物(個々[]%以下及び総量[]%以下<HPLC 法>)、水分、製剤均一性、崩壊性及び含量が設定されている。微生物限度及び溶出試験は検討されたが規格として設定されていない。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠を PTP 包装又は [] ポリエチレン瓶包装したものをを用いて、長期保存試験 (30°C/65 % RH、24 ヶ月)、加速試験 (40°C/75 % RH、6 ヶ月) が実施された。また、苛酷試験 (温度 [50°C/20 % RH、PTP 包装及び瓶包装、3 ヶ月]、湿度 [25°C/85 % RH、PTP 包装及び瓶包装、3 ヶ月] 及び光 [シャールレ、120 万 lx・hr+200W・hr/m²]) が実施された。これらの試験では、性状 (外観)、分解生成物、水分、崩壊試験、溶出試験、含量及び微生物限度 (長期保存試験のみ) が測定項目として設定された。長期保存試験及び加速試験においては、主分解生成物である類縁物質 B* (バレニクリンの [] 体) が認められ、また類縁物質 C* (バレニクリンの [] による分解物) 及び類縁物質 D* (バレニクリンの [] 体) が認められたが、規格の範囲内であった。また相対保持時間 []、[] 及び [] の構造未知の不純物も認められたが、規格の範囲内であった。その他の測定項目においては、明確な品質の変化は認められなかった。苛酷試験 (温度、湿度及び光) においては、分解生成物の増加が認められたが、規格の範囲内であった。製剤の貯法、有効期間は、長期保存試験及び加速試験の結果に基づき室温で 24 ヶ月と設定された。なお、製剤の長期保存試験については 36 ヶ月まで継続中である。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、原薬の製造工程の Step [] 及び Step [] において、それぞれ 2 通りの製造方法が設定されていることについて、品質に差を生じないか申請者に説明を求めた。

申請者は、Step [] について、[] 個の [] 基を有する [] が [] を有することから、安全な [] 工程を確立している 2 社 ([] 及び []) に製造を委託していることを説明した上で、両社においてプロセス・バリデーションが適切に行われていること、両社から供給される [] には同一の管理値を設定していることを説明し、品質は同等であることを説明した。また申請者は、Step [] について、Step [] は結晶化したバレニクリン [] 塩を [] 後に []、その後、[] する工程であるのに対して、Step [] は [] したバレニクリン [] 塩の [] 前に [] し、その後、[]、[] する工程であり、Step [] では [] 後の処理操作が少ないため、原薬の [] が [] していること、安全性の面からも作業者の原薬の暴露が軽減することを踏まえると、将来的には Step [] の工程で原薬を製造する予定であることを説明した。

(2) 製剤

機構は、規格及び試験方法の製剤均一性の代替法として、工程管理である [] の含量均一性試験を実施する妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、[] 工程の工程管理においては、[] を適用し、含量均一性の逸脱が発生する可能性が高い [] 期や [] 期での [] の [] を計画的に増やし、含量均一性からの逸脱に対する検出力を高めることで、[] に対する [] による含量均一性試験では検出が困難な [] 期の [] 含量の錠剤の発生が検出可能であると考え、プロセス・バリデーションにおいて製造した 6 バッチの [] と [] の含量バラツキを比較した結果、[] の方が [] よりも含量バラツキが大きく、検出力が高いことが示唆されたことから、[] 工程の工程管理として [] の含量均一性を実施し、規格及び試験方法の製剤均一性

の代替法とすることは問題ないと考えていることを説明した。

機構は、市販用製剤のロット分析に用いられた製剤の含量がいずれも 100 %未満である理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、これまでに実生産スケールで製造した 0.5 mg 錠 (●ロット) 及び 1 mg 錠 (●ロット) の平均含量の平均値 (最小値、中央値、最大値) はそれぞれ ● % (●、●、●) 及び ● % (●、●、●) であり、わずかに逸脱した 1 ロット (● %) を除いて全てが規格 (● ~ ● %) に適合し、安全性及び有効性に影響はないと考えることを説明した。その上で、今後の実生産経験から得られる知見に基づいて、製品のライフサイクルを通して継続的に工程を改善していく予定であることを説明した。

機構は、(1) 及び (2) について、申請者の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間並びに製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非臨床薬理試験では、主として●塩 (●) を使用し、他に酒石酸塩 (CP-526,555-18; HEK293 細胞における $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体電流試験、耐性形成/退薬症候試験、hERG 電流試験及びイヌプルキンエ線維の APD 試験) を使用した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に対する選択性

① *in vitro* ニコチン受容体結合試験 (4.2.1.1.1)

本薬の $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に対する選択性と親和性を評価するため、*in vitro* リガンド結合試験を実施したところ、本薬はニコチンサブタイプ受容体 ($\alpha_4\beta_2$ 、 $\alpha_3\beta_4$ 、 α_7 及び $\alpha_1\beta\gamma\delta$ 受容体) の中では $\alpha_4\beta_2$ 受容体のみが高い親和性を示した (下表)。

表 バレニクリンの各種ニコチン受容体に対する結合親和性

組織/受容体 (標識リガンド)	pKi±S.E.M	Ki		
		(nmol/L)	(ng/mL)	倍率 ^{a)}
ラット大脳皮質/ $\alpha_4\beta_2$ (3H-ニコチン)	9.76±0.045	0.17	0.036	1.0
ヒト大脳皮質/ $\alpha_4\beta_2$ (3H-ニコチン)	9.81±0.097	0.15	0.032	0.88
HEK293 細胞/ ヒトクローン $\alpha_3\beta_4$ (3H-Epipatidine)	7.08±0.112	84	18	490
IMR32 細胞/ α_7 (125I-ブンガロトキシン)	6.21 ^{b)}	617	130	3600
電気板/ $\alpha_1\beta\gamma\delta$ (125I-ブンガロトキシン)	5.47±0.170	3420	723	20000

a) ラット大脳皮質の $\alpha_4\beta_2$ 受容体における K_i 値に対する倍率

b) 2 試験の平均値

② 各種リガンド結合試験及び受容体相互作用 (4.2.1.1.2)

アセチルコリン受容体 (m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、ニコチン) を含む 56 の受容体、イオンチャネル、再取り込み部位及びセカンドメッセンジャー部位との結合試験を実施したところ、本薬は 1 $\mu\text{mol/L}$ で神経性ニコチン受容体 (N-methylcarbamylcholine iodide) 結合を 100 %阻害した (1 濃度のみの検討)。また、5-HT₃ 受容体結合も抑制したが、その K_i 値は 350 nmol/L ($pK_i \pm$ 標準誤差=6.46 \pm 0.05) であり、ヒト又はラットの $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体との結合能と比較して 1000 倍以上高値であった。

2) ニコチン受容体の部分作動薬作用

① *in vitro* ヒト $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体内向き電流 (4.2.1.1.3, 4.2.1.1.4)

アフリカツメガエル卵母細胞又は HEK293 細胞にヒト $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体を発現させ、本薬がヒト $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体を刺激した際に生じる受容体内向き電流をホールセルパッチクランプ法にて測定した。アフリカツメガエル卵母細胞では本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の EC_{50} 値は 2.6 $\mu\text{mol/L}$ 、ニコチン (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の EC_{50} 値は 12.5 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬の最大作用 (30 $\mu\text{mol/L}$) はニコチンの最大作用 (100 $\mu\text{mol/L}$) の 39%、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の作用は同濃度のニコチン作用の 68% に相当し、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の処置により、同濃度のニコチンによる作用を 32% 抑制した。また、本薬はヒト $\alpha_3\beta_4$ ニコチン受容体においても内向き電流を惹起させ、 EC_{50} 値は 11 $\mu\text{mol/L}$ であった。HEK293 細胞では、本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の EC_{50} 値は 3.5 $\mu\text{mol/L}$ (95% 信頼区間 [2.5, 4.9])、ニコチン (0.1~300 $\mu\text{mol/L}$) の EC_{50} 値は 5.1 $\mu\text{mol/L}$ (95% 信頼区間 [2.1, 12.3]) であり、本薬の最大作用 (30 $\mu\text{mol/L}$) はニコチンの最大作用 (100 $\mu\text{mol/L}$) の 43%、10 $\mu\text{mol/L}$ のニコチン作用の約 60% に相当した。また、本薬及びニコチン (ともに 10 $\mu\text{mol/L}$) を併用すると、ニコチン単独作用の 53% まで抑制した。

② *in vitro* ラット線条体切片におけるドパミン遊離の促進 (4.2.1.1.1)

^3H -ドパミン (0.1 $\mu\text{mol/L}$) を取り込ませた雄性ラット線条体切片に、本薬 (0.032~100 $\mu\text{mol/L}$) を処置すると、濃度依存的に ^3H -ドパミン遊離を増加させ、1 $\mu\text{mol/L}$ で最大 (ニコチン (10 $\mu\text{mol/L}$) 作用の 51% に相当) となったが、それ以上の濃度ではドパミン遊離をさらに増加させることはなかった。また、10 $\mu\text{mol/L}$ の本薬とニコチンを併用したとき、本薬はニコチンによる作用を 53% 抑制した。さらに、メカミラミン (非選択的ニコチン受容体拮抗薬) は本薬 (100 $\mu\text{mol/L}$) によるドパミン遊離を完全に抑制した。

③ *in vivo* ラット側坐核におけるドパミン代謝回転の亢進 (4.2.1.1.5)

本薬を雄性ラットに皮下 (s.c.) 又は経口投与 (p.o.) した後、側坐核を摘出し、電気化学的検出器 (ECD) 付高速液体クロマトグラフィー (HPLC) でドパミン及びその代謝物である 3,4-ジヒドロキシフェニール酢酸 (DOPAC) 及びホモバニリン酸 (HVA) を測定した。皮下投与試験において、ニコチン (0.032~3.2 mg/kg) はドパミン代謝回転を増加させ、1 mg/kg で最大 (溶媒対照群の 177%) となり、 ED_{50} 値は 0.156 mg/kg (95% 信頼区間 [0.06, 0.64]) であった。本薬 (0.056~5.6 mg/kg) はドパミン代謝回転を広範囲の用量で漸増させ、3.2 mg/kg で最大 (溶媒対照群の 129%、ニコチン (1 mg/kg) による最大増加量の 38%) となり、 ED_{50} 値は 0.05 mg/kg (95% 信頼区間 [0.022, 0.214]) であった。経口投与試験においても、本薬はドパミン代謝回転を緩やかに増加させ、1.8 mg/kg で最大 (ニコチン 1 mg/kg, s.c. の 34% に相当) となり、 ED_{50} 値は 0.056 mg/kg (95% 信頼区間 [0.021, 0.147]) であった。また、本薬 (0.18~5.6 mg/kg, s.c.) とニコチン (1 mg/kg, s.c.) を併用したとき、本薬はニコチンによるドパミン代謝回転の増加を抑制し (ID_{50} 値: 0.75 mg/kg (95% 信頼区間 [0.23, 2.4]))、本薬の増量により本薬単独投与時の最大作用まで抑制した。さらに、ニコチン (1 mg/kg, s.c.) 又は本薬 (1 mg/kg, s.c.) によるドパミン代謝回転の増加は、メカミラミン (3.2 mg/kg, s.c.) (単独ではドパミン代謝回転に影響を与えない用量) による前処置で完全に抑制された。

④ *in vivo* ラット側坐核におけるドパミン遊離の促進 (4.2.1.1.6)

無麻酔無拘束ラットを用いて側坐核におけるドパミン遊離に対する本薬の作用をマイクロダイアリシス法により検討したところ、本薬 (1 mg/kg, p.o.) によるドパミン遊離作用は投与後 2 時間で

最大（投与前値の 153 %）となり、投与後 4～5 時間で漸減した。DOPAC 及び HVA もドパミンとほぼ同様に推移した。また、ニコチン（0.32 mg/kg, s.c.）により、ドパミン遊離量は投与後 30 分以内に投与前値の 184 %まで増加し、本薬のドパミン遊離に対する最大刺激作用は、ニコチンによる最大作用（184 %）の約 63 %に相当した。本薬経口投与 60 分後にニコチン（0.32 mg/kg, s.c.）を投与したとき、本薬 0.01～0.1 mg/kg 併用時のドパミン遊離量は、ニコチン単独（投与前値の 184 %）と比較して軽度に減少した（投与前値の 155～170 %）のみであったが、本薬 1 mg/kg 併用時で最も減少し（投与前値の 135 %）、ID₅₀ 値は 0.2 mg/kg（95 %信頼区間 [0.12, 0.35]）であり、本薬単独投与による推移と同様の経時的変化を示した。ニコチン（s.c.）によるドパミン遊離は 0.32 mg/kg で最大となり、1 mg/kg では 0.32 mg/kg と比較して低下傾向を示した。一方、DOPAC はほぼ用量依存的に増加した。また、本薬（0.01～1 mg/kg, p.o.）でも用量依存的にドパミン遊離量を増加させ、ED₅₀ 値は 0.03 mg/kg（95 %信頼区間 [0.01, 0.06]）であったが、3.2 及び 10 mg/kg では軽度の増加又は無作用であり、用量反応は逆 U 字型となった。また、メカミラミン 1 mg/kg 皮下投与を本薬 0.32 mg/kg 経口投与 1 時間後に行ったとき、本薬のドパミン遊離は約 60 %減少し、DOPAC 量は完全に消失した。

3) ニコチン依存ラットにおける本薬のニコチン自己摂取の抑制 (4.2.1.1.7)

ニコチン静脈内自己摂取訓練（定比率 FR5 強化スケジュール: 5 回のレバー押しで食餌がもらえる）を施したラットに本薬（1～3 mg/kg, s.c.）を投与すると、ニコチン自己摂取行動が用量依存的かつ有意に抑制された。また、本薬の抑制作用がニコチン摂取に特異的であることを検討するために、別のグループのラットに食餌を強化因子としたレバー押し行動で訓練し（VI30 強化スケジュール: 平均 30 秒間毎に 1 回レバー押しで食餌がもらえる）、ニコチン自己摂取実験で得られた平均ニコチン量（0.6 mg/kg）を投与してレバー押し行動を検討したところ、本薬は食餌摂取レバー押し行動を変えないか、むしろ促進し、全身的な行動抑制は発現しなかった。また、比率累進強化スケジュール（FR スケジュールで課題レバー押し数を漸増していく）でニコチン自己摂取を訓練したラットにおいても、本薬（0.56、1、1.78 及び 3.2 mg/kg, s.c.）は 1 mg/kg 群を除きニコチン自己摂取回数を有意に抑制した。

以上より申請者は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験成績から本薬は $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に特異的に結合し、ニコチン受容体に対して部分作動薬作用を有し、ニコチン依存ラットにおけるニコチン自己摂取試験において、本薬はニコチン自己摂取を抑制したことから、本薬の禁煙に対する有効性が示唆されたことを説明した。

(2) 副次的薬理試験

1) 薬物乱用の可能性

① ニコチン弁別試験 (4.2.1.2.1)

本薬の自覚効果を検討するために、ニコチンの薬物弁別試験を実施した。ニコチン（0.4 mg/kg, s.c.）を「訓練」薬物とし、動物が 80 %以上の高い正反応率を獲得するまで訓練を繰り返した。試験日には溶媒又は本薬（0.01～1 mg/kg, s.c.）を投与し、ニコチンの作用を再生（ニコチンの代わりに正しいレバー押しをする＝「般化」）するか否かを検討したところ、ニコチン自体は完全に訓練

前値を示し、本薬は 0.03 mg/kg 以上で用量依存的に正反応率を増加し、1 mg/kg で完全にニコチン単独と同様の正反応率を示し、全反応率（総レバー押し頻度）は、本薬 1 mg/kg でも低下せず、全身性の行動抑制が発現していないことが示された。また、本薬のニコチン様自覚効果はメカミラミンによって抑制された。

② 自己摂取試験 (4.2.1.2.2)

比率累進強化スケジュールでニコチン自己摂取を訓練したラットを用いて、本薬の自己摂取試験を実施したところ、本薬（10～320 µg/kg/注入液）は溶媒群と比較して注入量が 56 µg/kg/注入の場合のみ本薬自己摂取を有意に増加させたのに対して、ニコチン（10～320 µg/kg/注入液）は、30、56 及び 100 µg/kg/注入でニコチン自己摂取を有意に増加させた。また、ニコチン群と比較して、本薬は 10、30 及び 100 µg/kg/注入で有意に摂取量が低下した。

③ 耐性形成と退薬症候 (4.2.1.2.3)

定比率 FR10 強化スケジュールで訓練したラットに、レバー押し行動が約 50 %抑制される本薬 1.7 mg/kg を 1 日 1 回、14 日間反復皮下投与したときの耐性形成と、その後（第 15～21 日）本薬の代わりに滅菌水を 7 日間投与して断薬したときの退薬症候（離脱症状）を検討したところ、レバー押し数は第 1 日目投与前値（第 0 日）の 70 %に減少したが、8～14 日目投与前値（第 0 日）のレバー押し数まで安定して回復し、耐性が形成され、その後の断薬期間でもレバー押し行動に変化はみられなかった。また、ニコチンで観察される歯をガタガタさせる行動（teeth chattering）、咀嚼行動、喘ぎ行動、ライジング、首振り行動、身体の震え、振戦及び眼瞼下垂等は観察されず、体重減少も認められなかった。

以上より申請者は、本薬はニコチン弁別試験からニコチンの自覚効果を有し、静脈内自己摂取試験から強化効果も示したが、その効果はニコチンより弱く、また、反復投与後の断薬による退薬症候（離脱症状）を示す行動及び体重減少を示さなかったことから、本薬の依存性はない又はニコチンより弱く、ヒトで依存性を発現する可能性は低いと考えられることを説明した。

2) 催吐作用とその機序 (4.2.1.2.4)

フェレットに本薬を経口又は十二指腸内投与（0.05 mg/5 mL/kg）すると空嘔吐（retching）及び嘔吐を発現した。本薬（0.025 mg/kg）経口投与時の血漿中濃度は 10 ng/mL 以下であった。この空嘔吐/嘔吐は、食餌又は投与液量の希釈（0.05 mg/25 mL/kg）によって減弱した。また、本薬皮下投与（0.1 mg/kg 以下）では空嘔吐/嘔吐は認められなかったが、高用量（0.3 mg/kg 以上）で空嘔吐が発現したものの、嘔吐は発現しなかった。さらに、本薬による空嘔吐/嘔吐はニューロキニン NK1 受容体拮抗薬（CP-99,994：1 mg/kg, s.c.）又は 5-HT₃ 受容体拮抗薬（オンダンセトロン：1 mg/kg, s.c.）で完全に抑制されたが、メカミラミン（2 mg/kg, s.c.）では 60 %しか抑制されなかった。

(3) 安全性薬理試験

本薬の最高推奨臨床用量（MRHD）1mg、1 日 2 回経口投与時の C_{max} の平均値は 9.2 ng/mL（0.044 µmol/L）であり、ヒトのタンパク結合率 20 %を考慮すると非結合型濃度として 7.4 ng/mL（0.035 µmol/L）となる。

1) 一般薬理試験 (4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3)

① *in vitro* 試験系

摘出組織標本の収縮試験において、本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ (2110 ng/mL) でモルモット右心房の自発性心拍数及びヒスタミン誘発収縮 (H_2 受容体)、ヒスタミン誘発モルモット回腸運動 (H_1 受容体)、ノルエピネフリン誘発モルモット大動脈収縮 (α_1 受容体)、オキシトシン誘発ラット子宮収縮に対して影響を与えなかったが、オキシトレモリン誘発ラット結腸運動を抑制した (IC_{50} 値: 2.68 ± 0.12 $\mu\text{mol/L}$ (平均値 \pm 標準誤差) (566 ng/mL)、MRHD の C_{max} の 76 倍に相当)。なお、この抑制はメカミラミンの処置により回復した。

QT 延長に関連する *in vitro* 試験として、hERG 電流及びプルキンエ線維活動電位に対する試験を行った。本薬 5 及び 17 $\mu\text{mol/L}$ (1060 ng/mL 及び 3590 ng/mL) で hERG 電流をそれぞれ 6.2 及び 16.6 % 抑制させた (本薬 5 及び 17 $\mu\text{mol/L}$ は MHRD の C_{max} のそれぞれ 143 及び 485 倍に相当)。また、摘出イヌプルキンエ線維の活動電位に対して、本薬 (1~10 $\mu\text{mol/L}$) は静止膜電位、活動電位の振幅及び V_{max} に影響を与えなかったが、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ (2110 ng/mL) で APD_{50} 及び APD_{90} をそれぞれ 4.5 及び 6.3 % 延長した (本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は MRHD の C_{max} の 285 倍に相当)。

② *in vivo* 試験系

マウスに本薬 3.2 及び 10 mg/kg を経口投与すると、直腸温をそれぞれ 1 及び 2 $^{\circ}\text{C}$ 低下させ、10 mg/kg 以上で用量依存的に一般症状 (自発運動量減少、体躯及び四肢緊張の低下、探索行動の減少、痛み刺激の反応鈍化、体勢の異常、歩行異常、流涎、散瞳、振戦、痙攣及び正向反射) を悪化させた。また、本薬は 10 mg/kg まで PTZ 誘発痙攣に影響を与えなかった。本薬のマウス血漿中濃度は 0.32、1、3.2 及び 10 mg/kg でそれぞれ 62.3、149.7、455.3 及び 749.0 ng/mL であり、本薬の無作用量である 1 mg/kg の血漿中濃度は、マウスのタンパク結合率 18 % を考慮すると約 122 ng/mL となることから、MRHD の C_{max} の約 16 倍に相当すると考えられた。

覚醒ラットにおいて、心循環器系・呼吸器系機能 (動脈血ガス、pH、心拍数及び血圧) に対して本薬 3 mg/kg まで影響を与えなかった。また、胃腸管輸送能試験において、本薬は 0.3 mg/kg で無作用であったが、3 及び 30 mg/kg でそれぞれ 34~53 及び 84~90 % 胃腸管輸送能を低下させた。無作用量である 0.3 mg/kg の血漿中濃度 (142 ng/mL) は、ラットのタンパク結合率 45 % を考慮すると約 78 ng/mL となり、MRHD の C_{max} の約 11 倍に相当した。尿排泄試験において、本薬 3 mg/kg までは無作用であったが、30 mg/kg でナトリウム及びクロライド排泄をそれぞれ 138 及び 173 % 増加させた。無作用量である 3 mg/kg の血漿中濃度は、ラットのタンパク結合率 45 % を考慮すると約 132 ng/mL となり、MRHD の C_{max} の約 18 倍に相当した。

覚醒サル (6 例) の心循環器系試験において、嘔吐発現の閾値用量である本薬 0.1 mg/kg を経口投与したとき、5 例では動脈圧、心拍数及び心電図に異常は認められなかったが、1 例において心拍数が投与 90 分後までに 31 % 減少し、P-R 間隔が投与 45、60 及び 90 分後に軽度増加した。最大血漿中濃度は 31 ng/mL であり、血漿中濃度はサルのタンパク結合率 41 % を考慮すると約 18 ng/mL となり、MRHD の C_{max} の約 2 倍に相当した。

以上より申請者は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験成績から、無作用量の血漿中濃度は、嘔吐で投与量が制限された覚醒サルの試験以外、いずれも MRHD の C_{max} の 10 倍以上であり、これらの作用は臨床使用時に発現する可能性は低く、ニコチンと比較して安全性は高いものと考えられることを説明した。また、覚醒サルで認められた心拍数の減少については 1/6 例のみで認められた所見であり、*in*