

前後で大きな差異はなかったことから、本剤はシメチジンの薬物動態へ大きな影響を及ぼしていないと推察されている (5.3.3.4.2: A3051010)

## 2) ジゴキシシン

外国人健康成人 (喫煙者) 18 例を対象に、ジゴキシシン反復投与時の薬物動態に及ぼす本剤の影響が交叉比較法により検討された。用法・用量は、ジゴキシシンを第 1~14 日目 0.2 mg 1 日 1 回投与し、本剤 (酒石酸塩フィルムコート錠) 又はプラセボを第 1~3 日目 0.5 mg を 1 日 1 回、第 4~7 日目 0.5 mg を 1 日 2 回、第 8~14 日目 1 mg を 1 日 2 回投与、休薬期間は 7 日間以上と設定された。ジゴキシシンの  $C_{max}$ 、 $C_{min}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比 (本剤併用時/プラセボ併用時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 96.99 % [87.53, 107.47]、98.66 % [83.84, 116.10] 及び 97.32 % [87.51, 108.24] であり、いずれも 90 % 信頼区間が 80~125 % の範囲内であった。また、 $t_{max}$  (中央値) は本剤及びプラセボ併用時でそれぞれ 1.50 及び 1.25 時間と同様であり、本剤はジゴキシシンの定常状態における薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。なお、本剤併用時ではプラセボ併用時と比較してジゴキシシンの  $CL_r$  (薬物動態評価例数 17 例、1 例は高値により除外) が 11.3 % 上昇したものの、全身暴露に対する本剤併用の影響はないと考えられている。また、反復投与試験 (A3051014、A3051013) 成績と比較して、ジゴキシシンが本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討され、定常状態における薬物動態パラメータはほぼ同様の値であり、本剤の薬物動態に対するジゴキシシンの影響はないと推察されている (5.3.3.4.3: A3051031)。

## 3) ワルファリン

外国人健康成人 (喫煙者) 24 例を対象に、ワルファリン単回投与時の薬物動態及び薬力学に及ぼす本剤の影響が交叉比較法により検討された。用法・用量は、第 1~13 日目に本剤 (酒石酸塩フィルムコート錠) 1 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与し、ワルファリン (ラセミ体) を第 8 日目朝 25 mg 単回投与、休薬期間は 7 日間以上と設定された。(R)-ワルファリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比 (本剤併用時/プラセボ併用時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 100.69 % [97.30, 104.19] 及び 101.95 % [98.03, 106.03]、(S)-ワルファリンでは、それぞれ 100.14 % [96.84, 103.54] 及び 100.76 % [97.07, 104.58] であり、いずれも 90 % 信頼区間が 80~125 % の範囲内であった。(R)-ワルファリンの国際標準化プロトロンビン比の最高値 ( $INR_{max}$ ) 及び  $AUC$  ( $INR$ ) の幾何平均値の比 (本剤併用時/プラセボ併用時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 99.44 % [95.44, 103.60] 及び 99.44 % [97.64, 101.28] であり、いずれも 90 % 信頼区間が 80~125 % の範囲内であった。また、両投与期における  $t_{max}$  ( $INR$ ) に著明な変化は認められなかった。これらの結果から本剤はワルファリン単回投与後の薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさないと考えられている (5.3.3.4.4: A3051032)。

## 4) 経皮吸収ニコチン製剤 (ニコチンパッチ)

外国人健康成人 (喫煙者) 24 例 (薬物動態評価例数: 本剤併用群 12 例、プラセボ併用群 17 例) を対象に、ニコチンパッチ (■<sup>®</sup>) 反復投与時の薬物動態及び心血管系評価項目に及ぼす本剤の影響が交叉比較法により検討された。用法・用量は、■<sup>®</sup> を第 1~14 日目に 21 mg/24 時間反復貼付し、第 3~5 日目に本剤 (酒石酸塩フィルムコート錠) 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、第 6~9 日目に本剤 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、第 10~14 日目に本剤 1 mg 又はプラセボを 1

日 2 回投与、休薬期間は 7 日間以上と設定された。本剤及びプラセボ併用時のニコチンの  $C_{max}$  はそれぞれ  $177 \pm 291$  及び  $210 \pm 329$  ng/mL、 $AUC_t$  はそれぞれ  $831 \pm 616$  及び  $941 \pm 614$  ng·h/mL、 $t_{max}$  (中央値) はそれぞれ 2 及び 1 時間であった。また、ニコチンの主要代謝物であるコチニンの  $C_{max}$  はそれぞれ  $463 \pm 120$  及び  $485 \pm 111$  ng/mL、 $AUC_t$  はそれぞれ  $10300 \pm 2940$  及び  $10800 \pm 2580$  ng·h/mL、 $t_{max}$  (中央値) はいずれも 4 時間であった。これらの結果からニコチン及びコチニンの薬物動態に対し本剤の影響はないと考えられている (5.3.3.4.5: A3051033)。

#### 5) Zyban® (bupropion 塩酸塩、国内未承認)

外国人健康成人 (喫煙者) 46 例 (薬物動態評価例数: 31 例) を対象に、Zyban® 反復投与時の薬物動態に及ぼす本剤の影響が交叉比較法により検討された。用法・用量は、Zyban® を第 1~3 日目に 150 mg を 1 日 1 回、第 4~14 日目に 150 mg を 1 日 2 回反復投与し、本剤 (酒石酸塩フィルムコート錠) 0.5 mg 又はプラセボを第 1~3 日目に 1 日 1 回、第 4~7 日目に 1 日 2 回、第 8~14 日目に 1 日 2 回投与、休薬期間は 10 日間以上と設定された。Zyban® の午前投与後の  $C_{max}$ 、午後投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比 (本剤併用時/プラセボ併用時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 100.19 % [94.39, 106.35]、99.57 % [93.95, 105.52] 及び 99.99 % [96.04, 104.10] といずれも 90 % 信頼区間が 80~125 % の範囲内であり、本剤は Zyban® 反復投与後の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。また、反復投与試験 (A3051014、A3051013) 成績と比較して、Zyban® が本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討され、定常状態における薬物動態パラメータはほぼ同様の値であり、本剤の薬物動態に対する Zyban® の影響はないと推察されている (5.3.3.4.6: A3051034)。

#### 6) メトホルミン

外国人健康成人 (喫煙者) 30 例 (薬物動態評価例数: 29 例) を対象に、本剤がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響及びメトホルミンが本剤の薬物動態に及ぼす影響が交叉比較法により検討された。用法・用量は、メトホルミン 500 mg 単独、本剤 (酒石酸塩フィルムコート錠) 1 mg 単独又はメトホルミン 500 mg 及び本剤 1 mg を併用で 1 日 2 回投与、休薬期間は 7 日間以上と設定された (5.3.3.4.7: A3051038)。

##### ① 本剤がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響

メトホルミンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-10}$  の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 99.79 % [96.18, 103.54] 及び 102.55 % [99.96, 105.20] といずれも 90 % 信頼区間が 80~125 % の範囲内であった。また、メトホルミン単独投与時及び本剤併用時の  $CL_t$  はそれぞれ 471.3 及び 477.5 mL/min であり、本剤はメトホルミン反復投与後の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

##### ② メトホルミンが本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-10}$  の幾何平均値の比 (メトホルミン併用時/単独投与時) とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 102.68 % [99.80, 105.65] 及び 103.39 % [100.24, 106.64] といずれも 90 % 信頼区間が 80~125 % の範囲内であった。また、本剤単独投与時及びメトホルミン併用時の  $CL_t$  はそれぞれ 115.9 及び 113.5 mL/min であり、メトホルミンは本剤反復投与後の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

なお、ワルファリンや経皮吸収ニコチン製剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響については、詳細に検討されていないが、上記試験で得られたトラフ値と、海外で実施された健康成人喫煙者を対象とした14日間反復投与試験（5.3.3.1.5: A3051013）でのトラフ値を比較すると大きな差異はなく、これらの薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響はないと考えられている（なお機構は、他の薬剤併用時の安全性等については、製造販売後調査の中で確認が必要と考える）。

#### （7）薬力学試験：漸増及び非漸増投与の嘔気への影響

外国人健康成人（喫煙者）120例（薬物動態評価例数：39～40例/群）を対象に、本剤（酒石酸塩錠）を漸増又は非漸増にて3週間反復経口投与し、嘔気の発現プロファイルが検討された。用法・用量は、漸増群：第1～3日目（朝）に本剤0.5 mgを1日1回（夕にプラセボ投与）、第4～7日目に本剤0.5 mgを1日2回、第2週目に本剤1 mgを1日2回、第3週目に本剤1.5 mgを1日2回、非漸増群：第1及び2週目に本剤1 mgを1日2回、第3週目にプラセボを1日2回、陽性対照群：第1及び2週目にプラセボを1日2回、第3週目に本剤1.5 mgを1日2回投与すると設定された。本剤投与後の血漿中濃度は投与3～4日以内に定常状態に達し、1及び1.5 mg 1日2回投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-8}$ は投与量に比例して増加した。1日投与量が同じであるとき（1 mg 1日2回）の暴露量は漸増群と非漸増群で同様であった。また、投与21日目の尿中排泄量から算出した $CL_r$ は漸増群及び陽性対照群でそれぞれ $128 \pm 76$ 及び $132 \pm 75$  mL/minであり、両群で同様であった。なお、唾液中濃度を探索的に検討したとき、投与3～4時間後に最高値に達した。唾液中/血漿中濃度比は $2.44 \pm 1.00$ （最小値～最大値：0.994～4.21）であり、唾液中濃度は血漿中濃度より高く推移した（5.3.4.1.1: A3051014）。

#### <審査の概略>

##### （1）日本人と外国人の薬物動態の類似性について

機構は、日本人と外国人における薬物動態を比較したとき、日本人の $C_{max}$ が約20～30%高値を示した理由について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、健康成人男性に食後単回投与時の薬物動態を比較したとき、国内試験（5.3.3.1.1: A3051027）及び海外試験（5.3.1.2.1: A3051001、5.3.1.2.2: A3051006、5.3.3.1.4: A3051012、5.3.1.2.3: A3051026、5.3.1.2.5: A3051042）における各投与群の平均体重は国内試験で61.7～63.1 kg、海外試験で69.8～76.3 kg、反復投与時における平均体重は、国内試験（5.3.3.1.2: A3051041）で65.2 kg及び海外試験（5.3.3.1.3: 305-001）で74.5 kgであり、日本人の平均体重は外国人と比較して低値を示したこと、経口投与された本剤の見かけの分布容積は $295 \pm 111$  Lと大きく、肝代謝を受けずに多くが未変化体として腎排泄されることから、日本人と外国人との間で認められた $C_{max}$ の差は、被験者の平均体重の差によるものと考えていることを説明した。また申請者は、日本人及び外国人の併合データ（合計2367例）を用いたPPK解析の結果から、体重等の因子を除いた結果、人種の因子により本剤の暴露量に10%程度の差が残るものの、日本人と外国人の薬物動態は類似していると判断したことを説明した。

機構は、日本人と外国人における薬物動態の類似性について、国内試験使用製剤（海外第Ⅲ相試験使用製剤）を用いた試験結果及び国内試験使用製剤との生物学的同等性が直接的に確認されている海外後期第Ⅱ相試験使用製剤及び市販用製剤を用いた試験結果から説明するよう申請者に求め

た。

申請者は、国内外臨床試験（国内試験（5.3.3.1.1: A3051027）及び海外試験（5.3.1.2.2: A3051006、5.3.1.2.3: A3051026、5.3.1.2.5: A3051042））における本剤 0.5 mg 及び 1 mg の食後単回投与後の薬物動態（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ）は下表のとおりであり、0.5 mg 及び 1 mg 投与群における日本人の  $C_{max}$  は外国人と比較して 0.5 mg 投与群で約 14 %、1 mg 投与群で約 20 % 高値を示したが、各用量における症例の分布に大きな差は認められなかったこと、日本人の  $AUC_{0-\infty}$  は外国人と比較して 0.5 mg では約 10 % 高値、1 mg では同様の値を示し、分布も類似していたことを述べ、本剤の用法・用量である 0.5 mg 又は 1 mg を単回投与した時の日本人と外国人の薬物動態に大きな差はないと考えていることを説明した。

用量	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)		$C_{max}$ (ng/mL)	
	日本人	外国人	日本人	外国人
0.5 mg	50.0 ± 5.88 (41.9-59.4)	45.4 ± 7.9 (32.4-54.6)	2.45 ± 0.24 (2.05-2.87)	2.15 ± 0.26 (1.83-2.59)
1 mg	104 ± 10.8 (87.5-124)	103 ± 19.1 (77-140)	4.97 ± 0.56 (4.23-6.00)	4.10 ± 0.72 (2.79-5.79)

上段：算術平均±標準偏差，下段：範囲

機構は、本剤の薬物動態は、代謝の影響を受けず、ほとんどが未変化体として腎排泄されること、食事の影響を受けないこと、血漿タンパク結合率が約 20 % 程度と高くないこと等を考慮すると、民族的要因の影響を受けにくい特性を有していると考えられ、既存の臨床試験成績に基づいて日本人と外国人の薬物動態を比較したとき、日本人の血漿中濃度は外国人と比較して高値を示すものの、時間的推移は同様であり、血漿中濃度の差の大半が体重により説明できると考えられることから、本剤投与後の薬物動態は日本人と外国人で大きな差異はないと判断した。

## （2）腎機能障害患者における薬物動態について

機構は、本剤の薬物動態は腎機能の影響を受けるが、クレアチニンクリアランスの推定値が 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者に対してのみ添付文書上で注意喚起することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.3.1: A3051008）において、腎機能の正常な被験者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 1.1、1.5 及び 2.1、 $C_{max}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 0.9、1.2 及び 1.5 であり、腎機能の影響は  $AUC$  においてより大きく認められ、中等度及び重度の腎機能障害患者の  $AUC_{0-24}$  は正常な被験者と比較して有意に高値であったこと、また国内後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A3051046）に組み入れられた軽度及び中等度腎機能障害患者 34 例を含む日本人 489 例の PPK 解析結果から、中等度の腎機能障害を有する日本人患者（GFR: 40 mL/min と仮定）では正常な被験者（GFR: 100 mL/min と仮定）に比べ、定常状態における  $AUC$  が 1.6 倍増加すると予測され、中等度腎機能障害患者に対して本剤を 1 mg 1 日 2 回投与したときでは、腎機能の正常な被験者に 1.5 mg 1 日 2 回投与したときとほぼ同様の暴露量を示すと推定されたこと、またこの推定は、外国人健康成人に 1.5 mg 1 日 2 回投与したときの各被験者の血漿中濃度の実測値（5.3.4.1.1: A3051014）が中等度腎機能障害患者に 1 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中濃度推移をシミュレートしたときの 95 % 信頼区間内にほぼ納まっていたことから妥当であると考えられることを説明した。その上で申請者は、外国人健康成人に 1.5 mg 1 日 2 回投与したとき、重篤な有害事象、有害事象による投与量変更及び投与中止は認められてお

らず (5.3.4.1.1: A3051014)、国内後期第Ⅱ相試験 (組み入れ総数 618 例中、腎機能障害の程度が正常: 568 例、軽度障害: 49 例、中等度障害: 1 例) に組み入れられた中等度腎機能障害患者 1 例では、一過性で軽度の鼻咽頭炎及び食欲減退が認められた以外に安全性上の問題はないと考えられたこと、また、国内後期第Ⅱ相試験における軽度の腎機能障害患者では、嘔気等の有害事象発現頻度が特に高くなる傾向は認められなかったことから、軽度及び中等度の腎機能障害の場合には、本剤の安全性に影響を及ぼさないと考えており、中等度の腎機能障害患者における成績は十分ではないものの、海外と同様に本剤を減量する必要はないと考えていることを説明した。

機構は、重度の腎機能障害を有する患者に対する用法・用量の設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.3.1: A3051008) において、腎機能の正常な被験者に対する重度腎機能障害患者の  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比は 2.1、国内後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: A3051046) の PPK 解析結果から、重度の腎機能障害を有する日本人患者 (GFR: 20 mL/min と仮定) では正常な被験者に比べ、定常状態における AUC が 2.3 倍増加すると予測されたことから、重度の腎機能障害を有する日本人患者に対しても、外国人と同様に推奨用量を半分に減量する必要があると判断したことを説明した。

機構は、中等度の腎機能障害患者に 1 回 1 mg 1 日 2 回投与したときの暴露量は、腎機能の正常な被験者に同量を投与したときの 1.5 倍程度であり、現時点で安全性上特に大きな問題はないと考えられることから、中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は、現時点では海外と同様に特に必要はないと考える。一方で機構は、重度の腎機能障害患者に関しては、暴露量が増大した場合の安全性を担保できる成績は十分になく、この用量においても国内外でプラセボに対する優越性が確認されており、本剤 0.5 mg 錠の市販が予定されていることから、海外と同様に投与量を半量に設定することは適切と考える。なお、腎機能障害の程度と有害事象の発現状況との関連等については、製造販売後に検討する必要があると考える。

### (3) 催吐作用と血中濃度の関連について

機構は、本剤投与後にみられる嘔吐と血中濃度の関連について説明するよう求めた。

申請者は、本薬による嘔吐発現は、消化管刺激に端を発し、腹部迷走神経を介する末梢性機序と直接嘔吐中枢を刺激する中枢性機序があると推察されたこと、末梢性機序に関して、外国人健康成人に本剤 0.01~10 mg を単回経口投与したとき (5.3.3.1.3: 305-001)、嘔吐は 10 mg 投与群では 4 例全例で  $t_{max}$  前の投与後比較的早い時間 (0.67~4.67 時間) に発現したが、10 mg 投与群と同様の血漿中濃度推移を示す 3 mg 投与群では発現しておらず、本薬による嘔吐発現には、本薬が消化管に接触する濃度が重要であるとの動物での試験結果 (4.2.1.2.4、4.2.3.2.13) を支持するものであったこと、国内後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: A3051046) における嘔吐の発現率 (因果関係を問わない) は、0.25 mg、0.5 mg、1 mg 及びプラセボ群で、それぞれ 4.6、1.9、1.3 及び 3.9 % と低く、1 回 1 mg の用量までは嘔吐と血漿中濃度の関連は認められなかったことを説明した。また申請者は、中枢性機序に関して、嘔吐経路に存在する  $\alpha_4\beta_2$  ニコチン受容体を刺激する直接的な場合とドパミン放出を介した間接的な場合が考えられること、ヒトでは経口投与以外の経路で試験を実施していないため、嘔吐発現と血漿中濃度との関係を検討することができなかったが、サル静脈内投与試験 (4.2.3.1.4) では、消化管刺激のない静脈内投与によっても嘔吐が発現しており、血清中濃度が約 50 ng/mL 以

下では発現せず、70 ng/mL 以上で嘔吐が発現すると推察されたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本薬の嘔吐発現機序としては末梢性（消化管刺激）及び直接嘔吐中枢を刺激する機序の2つの可能性が推察されるが、臨床試験で用いた用量の範囲では、嘔吐発現と血中濃度との間に明確な関係はないと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承するが、嘔吐発現の状況については、製造販売後の調査で検討する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請は、ブリッジングコンセプトに基づくものである。日本人での後期第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.1: A3051046）がブリッジング試験、外国人での用量反応試験/40週間の経過観察試験（5.3.5.1.2: A3051007 及び 5.3.5.1.3: A3051018）がブリッジング対象試験として位置付けられ、これらの試験結果を比較したところ、被験者背景、有効性及び安全性の総合的な評価により類似性が示されブリッジング可能と判断されている。臨床試験データパッケージとして、上記試験以外に、日本人を対象とした前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: A3051043）と再投与試験（5.3.5.4.1: A3051048）及び外国で実施された第Ⅲ相比較試験2試験（5.3.5.1.4: A3051028、5.3.5.1.5: A3051036）及び禁煙持続療法試験（5.3.5.1.6: A3051035）、長期投与試験（5.3.5.1.7: A3051037）の成績が有効性及び安全性の評価資料として提出された。また、安全性の評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験2試験（5.3.3.1.1: A3051027、5.3.3.1.2: A3051041）及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験21試験（5.3.1.2.1: A3051001、5.3.1.2.2: A3051006、5.3.1.2.3: A3051026、5.3.1.2.4: A3051030、5.3.1.2.5: A3051042、5.3.3.1.3: 305-001、5.3.3.1.4: A3051012、5.3.3.1.5: A3051013、5.3.3.1.6: A3051004、5.3.3.3.1: A3051008、5.3.3.3.2: A3051009、5.3.3.3.3: A3051029、5.3.3.4.1: A3051015、5.3.3.4.2: A3051010、5.3.3.4.3: A3051031、5.3.3.4.4: A3051032、5.3.3.4.5: A3051033、5.3.3.4.6: A3051034、5.3.3.4.7: A3051038、5.3.4.1.1: A3051014 及び 5.3.5.4.2: A3051039）の成績が提出されている。その他、参考資料として、台湾及び韓国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.4.6: A3051045）、欧米での経皮吸収ニコチン製剤を対照とした非盲検試験（5.3.5.4.5: A3051044）の成績等が提出されている。

また、国内外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における有害事象の収集方法について、全試験で投与終了7日後の来院時又は投与中止7日後までの有害事象が収集されている。

#### (1) 第Ⅰ相試験

本剤の開発初期においては本薬（          塩）が用いられていたが、最終的には本薬（酒石酸塩）が選択されたことから、本項では、徐放性製剤との比較試験、生物学的同等性、食事の影響及びZyban®との薬物相互作用を検討した試験を除き、本薬（酒石酸塩）を含有する製剤に関する第Ⅰ相試験成績の概略のみを記載する。

##### 1) 国内臨床試験

#### ① 日本人健康成人男性を対象とした本剤単回経口投与試験（5.3.3.1.1: A3051027<20    年    月～20    年    月>）

日本人健康成人男性（喫煙者）（目標症例数: 14例（本剤群12例、プラセボ群2例））を対象に、本剤を単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検

4期交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（第Ⅰ期: 0.25 mg、第Ⅱ期: 0.5 mg、第Ⅲ期: 1 mg、第Ⅳ期: 2 mg）又はプラセボを朝食後に単回経口投与し、約2週間の間隔をあけて順次投与すると設定された。

総投与症例数14例のうち、第Ⅰ期（0.25 mg群）投与終了後に気道感染により治験を中止した1例を除く、延べ53例（0.25 mg群12例、0.5 mg群11例、1 mg群12例、2 mg群11例、プラセボ群7例）が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤0.25 mg群25%（3/12例）、0.5 mg群0%（0/11例）、1 mg群25%（3/12例）、2 mg群18.2%（2/11例）及びプラセボ群0%（0/7例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤0.25 mg群16.7%（2/12例: 頭痛、網膜障害各1件）、0.5 mg群0%（0/11例）、1 mg群8.3%（1/12例: 下痢1件）、2 mg群18.2%（2/11例: 腹痛、消化不良各2件、嘔気1件）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図に临床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤0.25～2 mgの単回経口投与時の安全性に問題はないと考えることを説明した。

## ② 日本人健康成人男性を対象とした本剤反復経口投与試験（5.3.3.1.2: A3051041<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性（喫煙者）（目標症例数: 各コホート12例（本剤群8例、プラセボ群4例）、計24例）を対象に、本剤を反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、第1コホートは本剤0.5 mg又はプラセボを、第2コホートは本剤1 mg又はプラセボを、それぞれ1日2回（朝食及び夕食後）14日間反復経口投与すると設定された。

総投与症例数24例（本剤0.5 mg群、1 mg群及びプラセボ群各8例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤0.5 mg群37.5%（3/8例）、1 mg群50.0%（4/8例）、プラセボ群62.5%（5/8例）で認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤0.5 mg群12.5%（1/8例: AST増加、ALT増加各1件）、1 mg群25.0%（2/8例: 下痢、嘔気、軟便、低色素性貧血各1件）、プラセボ群37.5%（3/8例: 下痢、軟便、低色素性貧血、眼出血各1件）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図に临床上問題となる変動は認められなかった。

以上から申請者は、本剤0.5 mg及び1 mgの1日2回（朝食及び夕食後）14日間反復経口投与時の安全性に問題はないと考えることを説明した。

## 2) 海外臨床試験

### ① 嘔気のプロファイルを検討した試験

#### i) 午前又は就寝時に本剤を反復投与したときの嘔気のプロファイルを検討する試験（5.3.3.4.1: A3051015 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

米国で健康成人喫煙者（目標症例数: 40例）を対象に、本剤を午前又は就寝時に反復経口投与したときの嘔気の発現率を比較検討し、午前及び就寝時投与による相対的バイオアベイラビリティを

比較するため、二重盲検無作為化交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、A群では午前に本剤2mg、就寝時にプラセボを7日間投与、B群では午前にプラセボ、就寝時に本剤2mgを7日間投与とし、休薬期間は7日間以上と設定された。

総投与症例数44例中、第1期終了後に個人的理由により治験を中止した5例を除く午前投与群43例、就寝時投与群40例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、午前投与群69.8%（30/43例）、就寝時投与群62.5%（25/40例）に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象例は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、午前投与群65.1%（28/43例）、就寝時投与群52.5%（21/40例）であり、主な事象は嘔気（午前投与群21例、就寝時投与群17例）、嘔吐（午前投与群9例、就寝時投与群7例）等であった。

嘔気の発現率は、有害事象の自発報告に基づくと午前投与群で53.8%、就寝時投与群で46.2%であり、また嘔気及び嘔吐に関する自己申告書に基づくと午前投与群で47.4%、就寝時投与群で36.8%であり、両群間で有意差は認められなかった。なお、嘔気及び嘔吐による苦痛及び飲食への影響について、程度が中等度以上であった被験者はごく僅かであり、嘔気及び嘔吐が日常生活に大きな影響を及ぼすことはないと考えられている。

その他、バイタルサイン及び心電図では特に問題は認められなかった。

以上から申請者は、嘔気の発現率について、午前投与及び就寝時投与の間に統計的な有意差は認められず、バレニクリンは投与時間帯を考慮せずに投与できることが示唆されたと考えられることを説明した。

#### ii) 本剤を漸増投与又は非漸増投与したときの嘔気のプロファイルを検討する試験 (5.3.4.1.1:

A3051014 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

米国で健康成人喫煙者（目標症例数: 40例/群）を対象に、本剤を漸増投与又は非漸増投与したときの嘔気プロファイル、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、漸増群では第1~3日: 本剤0.5mgを1日1回（朝食後）、第4~7日: 本剤0.5mgを1日2回（朝、夕食後）、第2週: 本剤1mgを1日2回、第3週: 本剤1.5mgを1日2回投与、非漸増群では第1及び2週: 本剤1mgを1日2回、第3週: プラセボを1日2回投与、陽性対照群では第1及び2週: プラセボを1日2回、第3週: 本剤1.5mgを1日2回で21日間投与すると設定された。

総投与症例数120例（漸増群、非漸増群及び陽性対照群各40例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、漸増群で67.5%（27/40例）、非漸増群で67.5%（27/40例）、陽性対照群（本剤1.5mg服用週）で37.5%（15/40例）及び陽性対照群（プラセボ服用週）で47.5%（19/40例）に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象例は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、漸増群65.0%（26/40例）、非漸増群67.5%（27/40例）、陽性対照群（本剤1.5mg服用週）37.5%（15/40例）及び陽性対照群（プラセボ服用週）47.5%（19/40例）であり、主な事象は頭痛（漸増群22例、非漸増群23例、陽性対照群（本剤1.5mg服用週）7例及び陽性対照群（プラセボ服用週）14例）、嘔気（漸増群11例、非漸増群9例、陽性対照群（本剤1.5mg服用週）12例及び陽性対照群（プラセボ服用週）6例）、嘔



吐（漸増群 7 例、非漸増群 5 例、陽性対照群（本剤 1.5 mg 服用週） 10 例及び陽性対照群（プラセボ服用週） 2 例）等であった。

投与期間中の嘔気の発現率は、漸増群で 27.5 %、非漸増群で 22.5 %、陽性対照群で 42.5 %であり群間で有意差は認められなかった。一方、漸増群、非漸増群及び陽性対照群の嘔気の持続時間の合計（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、それぞれ  $1.8 \pm 1.6$ 、 $2.1 \pm 2.5$  及び  $4.0 \pm 3.5$  時間、被験者が記載した自己申告書に基づく嘔気の重症度（11 段階）の最大値はそれぞれ  $6.4 \pm 2.5$ 、 $8.7 \pm 1.8$  及び  $7.2 \pm 2.4$ 、重症度 AUC の合計はそれぞれ  $5.7 \pm 5.3$ 、 $8.7 \pm 13.0$  及び  $14.6 \pm 17.2$  であり、いずれも漸増群は非漸増群及び陽性対照群と比較して低値を示した。

その他、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上から申請者は、漸増群における嘔気の持続時間は非漸増群及び陽性対照群と比較して短かったことから、漸増投与により本剤の忍容性が向上することが示唆されたと考えることを説明した。

## ② 特殊患者における薬物動態を検討した試験

### i) 腎機能障害患者を対象とした本剤反復経口投与試験（5.3.3.3.1: A3051008 試験<20 年 月～20 年 月>）

米国で腎機能の基準（糸球体濾過速度（GFR）①> 80 mL/min（正常）、②> 50 mL/min、≤80 mL/min（軽度障害）、③30～50 mL/min（中等度障害）、④<30 mL/min（重度障害）及び⑤週に 3 回以上の定期的な血液透析が必要（末期腎疾患）の 5 分類）に合致した 18～64 歳の男女（目標症例数：30 例（各群 6 例））を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 0.5 mg を 1 日 1 回 12 日間空腹時反復経口投与すると設定された。

総投与症例数 30 例（1 群 6 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、正常 100 %（6/6 例）、軽度障害 83.3 %（5/6 例）、中等度障害 66.7 %（4/6 例）、重度障害 66.7 %（4/6 例）及び末期腎疾患 83.3 %（5/6 例）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象が 3 例（肺がん、うっ血性心不全及び冠動脈疾患各 1 例）で認められたが、因果関係は否定されている。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、正常 33.3 %（2/6 例）、軽度障害 50.0 %（3/6 例）、中等度障害 33.3 %（2/6 例）、重度障害 0 %（0/6 例）及び末期腎疾患 33.3 %（2/6 例）であり、主な事象は嘔気（正常、軽度障害、末期腎障害各 1 例）、頭痛（正常、中等度障害各 1 例）であった。

バイタルサイン、心電図及び身体的検査所見については、臨床的に問題となる変動、変化は認められなかった。

以上から申請者は、腎機能障害の患者では、薬物動態の観点から、腎機能障害の程度により用量調節が必要であるが、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

### ii) 高齢喫煙者を対象とした本剤単回及び反復投与試験（5.3.3.3.2: A3051009 試験<20 年 月～20 年 月>）

米国で高齢（65 歳以上）男女喫煙者（目標症例数：24 例（各群 12 例））を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は本剤 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 7 日間反復経口投与（1 日 2 回投

与群は第7日は朝のみ投与)すると設定された。

総投与症例数 24 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、1日1回投与群 50.0% (4/8 例)、1日2回投与群 37.5% (3/8 例)及びプラセボ群 62.5% (5/8 例)に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、1日1回投与群 50.0% (4/8 例)、1日2回投与群 37.5% (3/8 例)及びプラセボ群 37.5% (3/8 例)に認められ、主な事象は嘔気(1日1回投与群 2 例、1日2回投与群 1 例、プラセボ群 1 例)等であった。

バイタルサインの変動は、散発的に認められたが、本剤に関連するものではないと考えられている。また、心電図ではQTcのベースラインの平均値及びベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上から申請者は、高齢者に特異的な有害事象は認められず、1日投与量は健康成人と同量で問題ないと考えられたことを説明した。

### iii) 青少年喫煙者を対象とした本剤単回投与試験(5.3.3.3.3: A3051029 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

米国で青少年(12~17歳)喫煙者(目標症例数:30例(本剤0.5mg群12例、本剤1mg群12例及びプラセボ群6例)を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、無作為化プラセボ対照単盲検並行群間比較試験が実施された(薬物動態は「(ii)臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤0.5mg、1mg又はプラセボを第1日の朝食後5分以内に経口投与すると設定された。

総投与症例数 27 例(本剤0.5mg群10例、本剤1mg群12例及びプラセボ群5例)全例が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤0.5mg群 10.0% (1/10 例)、本剤1mg群 16.7% (2/12 例)及びプラセボ群 20.0% (1/5 例)に認められ、全例で因果関係は否定されていない。また、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。認められた事象は、浮動性めまい(0.5mg群1例、1mg群2例)、腹痛(プラセボ群1例)であった。

バイタルサイン及び心電図では、臨床的に問題となる事象は認められなかった。

以上から申請者は、青少年(12~17歳)に本剤0.5mg及び1mgを単回経口投与したときの安全性に特に問題はないと考えられることを説明した。

## ③ 薬物相互作用を検討した試験

### i) 健康成人喫煙者を対象としたシメチジンとの薬物相互作用検討試験(5.3.3.4.2: A3051010 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

米国で健康成人喫煙者(目標症例数:12例)を対象に、定常状態のシメチジンが本剤単回投与後の本薬の腎クリアランス(C<sub>Cr</sub>)に及ぼす影響並びに併用時の安全性及び忍容性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態は「(ii)臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、第1期に本剤2mgを経口投与(本剤単独群)し、第2期では第1~5日にシメチジン300mgを1日4回(毎食後及び就寝前)経口投与(シメチジン併用群)、その第2日に本剤2mgを経口投与すると設定され、第1期と第2期の休薬期間は7日以上と設定された。

総投与症例数 12 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤単独群 66.7 % (8/12 例)、シメチジン単独投与群（第 2 期の第 1 日） 25.0 % (3/12 例)、シメチジン併用群 66.7 % (8/12 例) に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤単独群 41.7 % (5/12 例)、シメチジン併用群 25.0 % (3/12 例) に認められ、主な事象は嘔気（本剤単独群 4 例、シメチジン併用群 3 例）等であった。

バイタルサイン及び心電図では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上から申請者は、本剤とシメチジンの併用により安全性に特に問題はないと考えられることを説明した。

ii) 健康成人喫煙者を対象としたジゴキシンの薬物相互作用検討試験 (5.3.3.4.3: A3051031 試験 <20 年 月～20 年 月>)

米国で健康成人喫煙者（目標症例数: 12 例（目標組み入れ症例数は 18 例））を対象に、本剤がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響並びに併用時の安全性及び忍容性を検討するため、プラセボ対照単盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤又はプラセボは、第 1～3 日に 0.5 mg を 1 日 1 回、第 4～7 日に 0.5 mg を 1 日 2 回、第 8～14 日に 1 mg を 1 日 2 回経口投与、ジゴキシシン ( )<sup>®</sup> は、0.2 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与すると設定され、休薬期間は 7 日間と設定された。

総投与症例数 18 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤及びジゴキシシン併用群（本剤群） 44.4 % (8/18 例)、プラセボ及びジゴキシシン併用群（プラセボ群） 38.9 % (7/18 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 38.9 % (7/18 例)、プラセボ群 38.9 % (7/18 例) であり、主な事象は、傾眠（本剤群 5 例、プラセボ群 3 例）、頭痛（本剤群 2 例、プラセボ群 4 例）等であった。

バイタルサイン及び心電図では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上から申請者は、本剤及びジゴキシシンの併用により、特に安全性上問題はないと考えられることを説明した。

iii) 健康成人喫煙者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用検討試験 (5.3.3.4.4: A3051032 試験 <20 年 月～20 年 月>)

米国で健康成人喫煙者（目標症例数: 16 例以上）を対象に、本剤がワルファリンの薬物動態に及ぼす影響並びに併用時の安全性及び忍容性を検討するため、無作為化プラセボ対照単盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 1 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（朝（8 時前後）、夕食（朝投与の 10 時間後）） 13 日間経口投与し、ワルファリン ( )<sup>®</sup> は 25 mg を第 8 日朝食後に本剤又はプラセボと同時に経口投与すると設定され、休薬期間はワルファリンの投与間隔が 3 週間以上となるよう設定された。

総投与症例数 24 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤単独群 37.5 % (9/24 例)、本剤+ワルファリン併用群 25.0 % (6/24 例)、プラセボ群 33.3 % (8/24 例) 及びプラセボ+ワルファリン併用群 20.8 % (5/24 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害