

事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤単独群 29.2 %（7/24 例）、本剤+ワルファリン併用群 25.0 %（6/24 例）、プラセボ群 29.2 %（7/24 例）及びプラセボ+ワルファリン群 20.8 %（5/24 例）であり、主な事象は、頭痛（本剤単独群 4 例、本剤+ワルファリン群 3 例、プラセボ群 5 例及びプラセボ+ワルファリン群 5 例）、嘔気（本剤単独群 2 例、本剤+ワルファリン群 1 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異常は認められなかった。

以上から申請者は、本剤及びワルファリンの併用により、特に安全性上問題はないと考えられることを説明した。

iv) 健康喫煙者を対象とした経皮吸収ニコチン置換療法（ニコチンパッチ）との薬物相互作用検討試験（5.3.3.4.5: A3051033 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）を対象に、ニコチン置換療法（ニコチンパッチ、<sup>®</sup>）と本剤を併用したときの心血管系評価項目（血圧及び脈拍数など）に対する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二重盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理」の項参照）。

用法・用量は、ニコチンパッチを午前 8 時前後に 1 日 1 回 14 日間貼付し、本剤又はプラセボを第 3～5 日に 0.5 mg を 1 日 1 回朝食後、第 6～9 日に 0.5 mg を 1 日 2 回朝夕食後、第 10～14 日に 1 mg を 1 日 2 回朝夕食後にそれぞれ経口投与すると設定され、休薬期間は 7 日間以上と設定された。

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、ニコチンパッチ単独群（投与第 1～2 日）で 58.3 %（14/24 例）、本剤+ニコチンパッチ併用群で 81.8 %（18/22 例）、プラセボ+ニコチンパッチ併用群で 88.2 %（15/17 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、ニコチンパッチ単独群で 54.2 %（13/24 例）、本剤+ニコチンパッチ併用群で 77.3 %（17/22 例）、プラセボ+ニコチンパッチ併用群で 82.4 %（14/17 例）に認められ、主な事象は、嘔気（ニコチンパッチ単独群 1 例、本剤+ニコチンパッチ併用群 14 例及びプラセボ+ニコチンパッチ併用群 7 例）、頭痛（ニコチンパッチ単独群 7 例、本剤+ニコチンパッチ併用群 11 例及びプラセボ+ニコチンパッチ併用群 4 例）、疲労（ニコチンパッチ単独群 3 例、本剤+ニコチンパッチ併用群 6 例及びプラセボ+ニコチンパッチ併用群 3 例）、嘔吐（ニコチンパッチ単独群 0 例、本剤+ニコチンパッチ併用群 7 例及びプラセボ+ニコチンパッチ併用群 2 例）、浮動性めまい（ニコチンパッチ単独群 1 例、本剤+ニコチンパッチ併用群 7 例及びプラセボ+ニコチンパッチ併用群 1 例）等であった。

本剤及びプラセボ併用の第 14 日目の収縮期血圧の平均値はそれぞれ 111.6 及び 114.1 mmHg であり、本剤併用時で有意に低値を示したが、この差に臨床的意義はないと考えられている。一方、第 14 日目の収縮期血圧の最大値はそれぞれ 119.0 及び 121.8 mmHg であり、両群間に有意差は認められなかった。また、心拍数及び最低血圧に対する影響は認められなかった。

以上から申請者は、本剤とニコチンパッチ併用により嘔気、頭痛及び疲労等の有害事象が多く認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、安全性上特に大きな問題はないと考えられることを説明した。

v) 健康喫煙者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用検討試験（5.3.3.4.7: A3051038 試験<20 年 月～20 年 月>）

米国で健康成人喫煙者（目標症例数: 組入れ 30 例、治験完了 24 例）を対象に、本剤及びメトホ

ルミンの併用が薬物動態に及ぼす影響、併用時の安全性等を検討するため、無作為化非盲検 3 剤 3 期交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理」の項参照）。

用法・用量は、各期に本剤 1 mg（本剤群）、メトホルミン 500 mg（メトホルミン群）又は本剤 1 mg 及びメトホルミン 500 mg（本剤+メトホルミン群）のいずれかを 1 日 2 回（朝（午前 8 時前後）、夕食（朝の投与から 10 時間後）後）で 7 日間（第 7 日の夕食後は投与せず）経口投与すると設定され、休薬期間は 7 日以上と設定された。

総投与症例数 29 例全例が安全性の解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 41.4 % (12/29 例)、メトホルミン群で 51.7 % (15/29 例)、本剤+メトホルミン群で 62.1 % (18/29 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、本剤群で 37.9 % (11/29 例)、メトホルミン群で 48.3 % (14/29 例)、本剤+メトホルミン群で 55.2 % (16/29 例) であり、主な事象は頭痛（本剤群 6 例、メトホルミン群 6 例及び本剤+メトホルミン群 5 例）、嘔気（本剤群 6 例、メトホルミン群 6 例及び本剤+メトホルミン群 5 例）、腹痛（本剤群 2 例、メトホルミン群 5 例及び本剤+メトホルミン群 6 例）、消化不良（本剤群 1 例、メトホルミン群 1 例及び本剤+メトホルミン群 4 例）及び嘔吐（本剤+メトホルミン群 5 例）等であった。

バイタルサイン及び心電図で臨床的に問題となる異常は認められなかった。

以上から申請者は、本剤及びメトホルミンの併用により、特に安全性上問題はないと考えられることを説明した。

#### ④ 依存性を検討した試験

##### i) 本剤の生理学的作用、自覚作用及び強化作用の検討試験（5.3.5.4.2: A3051039 試験<20 年 月～20 年 月>）

カナダで 18～55 歳の健康男女（喫煙者及び非喫煙者）（目標症例数: 20 例）を対象に、生理学的作用、自覚作用及び強化作用をプラセボと比較し、本剤の乱用の可能性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照 5 剤 5 期交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、各投与期において、本剤 1 mg、3 mg、アンフェタミン 15 mg、30 mg 又はプラセボを食後に単回経口投与し、各投与期の休薬期間は 7 日間以上と設定された。

総投与症例数 45 例（喫煙者 23 例、非喫煙者 22 例）であり、全例が安全性解析対象であったが、一部被験者で試験を完遂できなかった症例が認められていることから、各投与群における安全性解析対象例数は、喫煙者でプラセボ群、アンフェタミン 15 及び 30 mg 群各 21 例、本剤 1 及び 3 mg 群各 20 例であり、非喫煙者でアンフェタミン 30 mg 群 20 例、プラセボ群、アンフェタミン 15 mg 群及び本剤 1 mg 群各 21 例、本剤 3 mg 群 22 例であった。

評価項目は (1) VAS における「薬物による高揚感」の投与 8 時間後までの最高スコア、(2) VAS における「薬物嗜好性」の投与 8 時間後までの最高スコア、(3) ARCI (Addiction Research Center Inventory: 嗜好研究センター特性尺度) (Cole 版) における「乱用の可能性」のスコア及び (4) MCP (Multiple Choice/Subjective Price Monetary Value Procedure: 多選択式主観的評価法) における投与 8 時間後のクロスオーバーポイントの金額であり、本剤群では、本剤 3 mg の喫煙者群における「薬物嗜好性」スコアがプラセボよりも有意に低く、本剤 1 mg の非喫煙者群における「薬物による高揚感」及び「乱用の可能性」スコアがプラセボよりも有意に増加した以外は、各評価指標で

有意差は認められなかった。なお、アンフェタミンでは、15 mg 及び 30 mg の両群において、全指標でプラセボと比較して有意な増加及び用量反応性が認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）及び因果関係が否定できなかった有害事象の発現率は、下表のとおりであり、本剤の用量増加に伴い有害事象発現率は増加し、喫煙者よりも非喫煙者で高い傾向が認められた。

		有害事象					因果関係が否定できなかった有害事象				
		プラセボ	アンフェタミン		本剤		プラセボ	アンフェタミン		本剤	
			15 mg	30 mg	1 mg	3 mg		15 mg	30 mg	1 mg	3 mg
喫煙	評価例数	21 例	21 例	21 例	20 例	20 例	21 例	21 例	21 例	20 例	20 例
	発現例数	4 例	10 例	15 例	5 例	13 例	1 例	10 例	14 例	4 例	13 例
	発現率 (%)	19.0	47.6	71.4	25.0	65.0	4.8	47.6	66.7	20.0	65.0
非喫煙	評価例数	21 例	21 例	20 例	21 例	22 例	21 例	21 例	20 例	21 例	22 例
	発現例数	8 例	8 例	12 例	13 例	18 例	5 例	4 例	12 例	10 例	18 例
	発現率 (%)	38.1	38.1	60.0	61.9	81.8	23.8	19.0	60.0	47.6	81.8

死亡例は認められていないが、重篤な有害事象が非喫煙者の本剤 3 mg 群で 1 例（洞性頻脈、嘔気、発熱、錯感覚及び頻呼吸）に認められ、治験中止後に回復しているが、因果関係は否定されていない。因果関係が否定できなかった主な有害事象は、頭痛（喫煙者：プラセボ群 1 例、アンフェタミン 15 mg 群 2 例、アンフェタミン 30 mg 群 4 例、本剤 1 mg 群 1 例及び本剤 3 mg 群 6 例、非喫煙者：プラセボ群 3 例、アンフェタミン 15 mg 群 4 例、アンフェタミン 30 mg 群 3 例、本剤 1 mg 群 6 例及び本剤 3 mg 群 9 例）、嘔気（喫煙者：アンフェタミン 30 mg 群 1 例及び本剤 3 mg 群 9 例、非喫煙者：本剤 1 mg 群 2 例及び本剤 3 mg 群 16 例）、多幸気分（喫煙者：アンフェタミン 15 mg 群 2 例及びアンフェタミン 30 mg 群 6 例、非喫煙者：プラセボ群 1 例、アンフェタミン 15 mg 群 2 例、アンフェタミン 30 mg 群 6 例、本剤 1 mg 群 2 例及び本剤 3 mg 群 2 例）等であった。

バイタルサイン、心電図及びパルスオキシメトリーの計測値について、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

以上から申請者は、アンフェタミンと異なり、本剤は乱用の可能性が低い薬剤であることが示唆されたと考えることを説明した。

## (2) 第Ⅱ／Ⅲ相試験

### 1) 国内臨床試験

#### ① 前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: A3051043 試験<20 年 月～20 年 月>)

禁煙を希望する日本人喫煙者（目標症例数: 30 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、投与開始 1 週間は本剤 0.5 mg/日（1 日 1 回（朝食後））、2 週目以降は本剤 1 mg/日（1 日 2 回（朝夕食後））を経口投与すると設定され、投与期間は 7 週間と設定された。

総投与症例数 30 例全例が安全性解析対象及び有効性の FAS (Full Analysis Set) 解析対象であった。本試験における投与完了例は、90.0 % (27/30 例) であった。

主要評価項目である FAS における第 4～7 週の 4 週間持続禁煙率<sup>4)</sup>は、70.0 % (21/30 例) であり、その 95 %信頼区間は [53.6 %, 86.4 %] であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、83.3 % (25/30 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害

<sup>4)</sup> 評価時の 4 週間における喫煙・禁煙状況の患者の自己報告及び呼気中一酸化炭素濃度が 10 ppm 以下であった患者の割合

事象は認められなかった。有害事象による中止例は、1例（頭痛）に認められ、因果関係は否定されていないが、投与中止後に消失している。

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、56.7%（17/30例）に認められ、主な事象は、便秘5例、嘔気4例、倦怠感3例、腹痛、頭痛、不眠症各2例であり、頭痛2例（中等度）以外は、いずれも軽度であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体重）、心電図に臨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1 mg/日までを7週間投与したときの有効性及び安全性が示唆されたと考えることを説明した。

## ② 後期第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.1: A3051046 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>:ブリッジング試験）

ニコチン依存症（TDS（Tobacco Dependence Screener）スコアが5点以上）と診断され禁煙を希望する喫煙者（目標症例数:480例〔組入れにはTDSスコア4点以下の患者も含め最大680例<sup>5)</sup>〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、本試験は海外で実施された後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.2: A3051007）及び後期第Ⅱ相継続試験（5.3.5.1.3: A3051018）を対象としたブリッジング試験として位置付けられた。

用法・用量は、本剤0.25 mg、0.5 mg、1 mg又はプラセボを1日2回（朝夕食後）経口投与し（投与開始1週目は、0.25 mg群及び0.5 mg群は、それぞれ0.25 mg及び0.5 mgを1日1回投与、1 mg群は第1~3日は0.5 mgを1日1回、第4~7日は0.5 mgを1日2回投与）、投与期間は12週間と設定された。また、治療期終了後に40週間の経過観察期に移行すると設定された。

総投与症例数618例（0.25 mg群153例、0.5 mg群155例、1 mg群156例及びプラセボ群154例）全例が安全性解析対象であり、そのうちニコチン依存症の患者集団（TDSスコアが5点以上）515例（0.25 mg群128例、0.5 mg群128例、1 mg群130例及びプラセボ群129例）を有効性の主要解析対象とし、全例がFAS解析対象であった。なお、本試験における試験完了例は、本剤0.25 mg群82.4%（126/153例）、0.5 mg群82.6%（128/155例）、1 mg群79.5%（124/156例）及びプラセボ群85.7%（132/154例）であった。

主要評価項目であるFASにおける第9~12週の4週間持続禁煙率は、本剤0.25 mg群54.7%（70/128例）、0.5 mg群55.5%（71/128例）、1 mg群65.4%（85/130例）及びプラセボ群39.5%（51/129例）であり、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比とその95%信頼区間は、それぞれ1.88 [1.14, 3.12]、1.94 [1.17, 3.22] 及び2.98 [1.78, 4.99] と、本剤群はいずれもプラセボ群に比し有意に高かった（それぞれ $p=0.013$ 、 $p=0.010$ 及び $p<0.001$ 、用量群及び施設を因子としたロジスティック回帰モデルを用いた下降手順）。

副次評価項目であるFASにおける第9~52週及び第9~24週の持続禁煙率は、本剤0.25 mg群で27.3%（35/128例）及び33.6%（43/128例）、0.5 mg群で28.9%（37/128例）及び35.2%（45/128例）、1 mg群で34.6%（45/130例）及び37.7%（49/130例）、プラセボ群で23.3%（30/129例）及び29.5%（38/129例）であり、本剤1 mg群の第9~52週の持続禁煙率のみプラセボ群に比し有意に高かった（オッズ比とその95%信頼区間は1.81 [1.04, 3.17]、 $p=0.036$ ）。

<sup>5)</sup> TDSスコアが5点以上の患者が480例に達した時点で組み入れを終了。また、5点以上の患者が480例に達する前に4点以下の患者が200例に達した時点で4点以下の患者の組み入れを終了

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 0.25 mg 群で 79.1 %（121/153 例）、0.5 mg 群で 80.6 %（125/155 例）、1 mg 群で 80.1 %（125/156 例）、プラセボ群で 71.4 %（110/154 例）で認められた。死亡例は 1 mg 群で交通事故 1 例（31 歳、男性、治療期終了 99 日後）が認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、本剤 0.25 mg 群で 5 例 6 件（胃腸炎、胆嚢炎、胃がん第 1 期、感染性胆嚢炎・腹膜炎、帯状疱疹）、0.5 mg 群で 2 例 4 件（痔核 2 件・腸管脱、下垂体出血）、1 mg 群で 2 例 4 件（感音性難聴、狭心症・椎間板突出・多発性硬化症）、プラセボ群で 3 例 3 件（くも膜下出血、挫傷、足骨折）が認められ、0.25 mg 群で認められた感染性胆嚢炎及び 1 mg 群で認められた狭心症各 1 例については因果関係が否定されていないが、それぞれ処置及び投与中止により回復している。

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、本剤 0.25 mg 群 43.1 %（66/153 例）、0.5 mg 群 42.6 %（66/155 例）、1 mg 群 53.8 %（84/156 例）及びプラセボ群 28.6 %（44/154 例）で認められ、主な事象は下表のとおりであった。

	0.25 mg 群 (N=153)	0.5 mg 群 (N=155)	1 mg 群 (N=156)	プラセボ群 (N=154)
嘔気	6.5 % (10 例)	7.7 % (12 例)	23.7 % (37 例)	5.2 % (8 例)
頭痛	7.8 % (12 例)	8.4 % (13 例)	8.3 % (13 例)	1.9 % (3 例)
便秘	6.5 % (10 例)	7.7 % (12 例)	7.1 % (11 例)	5.2 % (8 例)
上腹部痛	0.7 % (1 例)	4.5 % (7 例)	6.4 % (10 例)	5.2 % (8 例)
腹部膨満	2.0 % (3 例)	1.9 % (3 例)	3.2 % (5 例)	0
胃不快感	0.7 % (1 例)	1.3 % (2 例)	3.2 % (5 例)	0
中期不眠症	2.0 % (3 例)	3.2 % (5 例)	2.6 % (4 例)	0.6 % (1 例)
嘔吐	3.3 % (5 例)	1.3 % (2 例)	1.3 % (2 例)	2.6 % (4 例)
下痢	3.3 % (5 例)	4.5 % (7 例)	0.6 % (1 例)	0.6 % (1 例)

バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかったが、本剤 0.5 mg 群で体重増加が 2 例に認められ、転帰は存続となっている。

以上より申請者は、本剤 0.25、0.5、1 mg 各用量のプラセボに対する優越性が示され、安全性上も特に問題はなく、海外で実施されたブリッジング対象試験における結果との類似性が確認されたと考えることを説明した。

### ③ 第Ⅱ相再投与試験（5.3.5.4.1: A3051048 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

A3051046 試験（5.3.5.1.1: 先行試験）において 12 週間の投与を終了し、かつ第 9～12 週の 4 週間に持続禁煙できず、再度禁煙を希望する喫煙者（目標症例数: 最大 98 例）を対象に、本剤を再投与したときの安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、先行試験と同じ用量（本剤 0.25、0.5、1 mg 又はプラセボ）を 1 日 2 回（朝夕食後）経口投与し（投与開始 1 週目は、0.25 mg 群及び 0.5 mg 群は 0.25 mg 又は 0.5 mg を 1 日 1 回投与、1 mg 群は第 1～3 日は 0.5 mg を 1 日 1 回、第 4～7 日は 0.5 mg を 1 日 2 回投与）、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例数 42 例（0.25 mg 群 14 例、0.5 mg 群 11 例、1 mg 群 13 例及びプラセボ群 4 例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象であった。本試験における投与完了例は、本剤 0.25 mg 群 14 例、0.5 mg 群 10 例、1 mg 群 11 例及びプラセボ群 4 例であった。

第 9～12 週の 4 週間持続禁煙率は、本剤 0.25 mg 群 14.3 %（2/14 例）、0.5 mg 群 18.2 %（2/11 例）、1 mg 群 15.4 %（2/13 例）、プラセボ群 0 %（0/4 例）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 85.7 %（12/14 例）、0.5 mg 群 63.6 %（7/11

例)、1 mg 群 53.8 % (7/13 例) 及びプラセボ群 75.0 % (3/4 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、本剤 0.25 mg 群 35.7 % (5/14 例: 眼瞼障害、便秘、嘔気、傾眠及び易刺激性各 1 例)、0.5 mg 群 36.4 % (4/11 例: 上腹部痛、口内炎、飢餓及び頭痛各 1 例)、1 mg 群 38.5 % (5/13 例: 嘔気 3 例、消化不良、レッチング及び発疹各 1 例) 及びプラセボ群 25.0 % (1/4 例: 口内炎) であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、体重)及び心電図に臨床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、0.5、1 mg を再投与したときの安全性に問題はないことが示唆され、再投与により持続禁煙が可能となる症例が認められると考えることを説明した。

## 2) 海外臨床試験

### ① 後期第Ⅱ相用量反応試験(5.3.5.1.2: A3051007 試験<20 年 月~20 年 月>:ブリッジング対象試験)

禁煙を希望する外国人喫煙者(目標症例数: 625 例)を対象に、本剤を漸増又は非漸増投与したときの安全性及び有効性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mg、1 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与し、漸増群に関して 0.5 mg 漸増群は第 1 週に 0.5 mg を 1 日 1 回投与、1 mg 漸増群は第 1~3 日に 0.5 mg を 1 日 1 回、第 4~7 日に 0.5 mg を 1 日 2 回投与と設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例数 627 例(0.5 mg 群 253 例(非漸増 124 例、漸増 129 例)、1 mg 群 253 例(非漸増 124 例、漸増 129 例)及びプラセボ群 121 例)全例が安全性解析対象及び有効性解析対象であった。本試験における投与完了例は、本剤 0.5 mg 非漸増群 77.4 % (96/124 例)、0.5 mg 漸増群 71.3 % (92/129 例)、1 mg 非漸増群 76.6 % (95/124 例)、1 mg 漸増群 77.5 % (100/129 例) 及びプラセボ群 59.5 % (72/121 例) であった。

主要評価項目である第 4~7 週及び第 9~12 週の 4 週間持続禁煙率は、本剤 0.5 mg 群 37.15 % (94/253 例) 及び 45.06 % (114/253 例)、1 mg 群 40.71 % (103/253 例) 及び 50.59 % (128/253 例) 並びにプラセボ群 11.57 % (14/121 例) 及び 12.40 % (15/121 例) であり、本剤群はいずれもプラセボ群に比し有意に高かった(いずれも  $p<0.001$ 、用量群及び施設を因子としたロジスティック回帰モデルを用いた下降手順)。また、非漸増/漸増群での第 4~7 週及び第 9~12 週の 4 週間持続禁煙率は、0.5 mg 非漸増群で 38.71 % (48/124 例) 及び 49.19 % (61/124 例)、0.5 mg 漸増群で 35.66 % (46/129 例) 及び 41.09 % (53/129 例)、1 mg 非漸増群で 40.32 % (50/124 例) 及び 45.97 % (57/124 例)、1 mg 漸増群で 41.09 % (53/129 例) 及び 55.04 % (71/129 例) であり、いずれもプラセボ群に比し有意に高かった(いずれも  $p<0.001$ )。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、0.5 mg 非漸増群 86.3 % (107/124 例)、0.5 mg 漸増群 81.4 % (105/129 例)、1 mg 非漸増群 90.3 % (112/124 例)、1 mg 漸増群 85.3 % (110/129 例)、プラセボ群 79.3 % (96/121 例) で認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象<sup>6)</sup>は、0.5 mg 群 6 例(失神 2 例、狭心症、十二指腸潰瘍、耳の障害、糖尿病)、1 mg 群 5 例(髄膜炎、上室性頻脈、多発性硬化症、結腸がん、胆石症)、プラセボ群 2 例(失神、自殺企図)に認められたが、いずれ

<sup>6)</sup> 本剤 0.5 mg 群 1 例(糖尿病)、1 mg 群 2 例(結腸がん、胆石症)、プラセボ群 1 例(自殺企図)については、ラグタイム後(投与中止後 8 日以上経過)で発現した事象であり、有害事象の一覧から除かれている。

も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、0.5 mg 非漸増群 66.1 % (82/124 例)、0.5 mg 漸増群 56.6 % (73/129 例)、1 mg 非漸増群 73.4 % (91/124 例)、1 mg 漸増群 68.2 % (88/129 例) 及びプラセボ群 48.8 % (59/121 例) で認められ、主な事象は下表のとおりであった。

	0.5 mg		1 mg		プラセボ群 (N=121)
	非漸増群 (N=124)	漸増群 (N=129)	非漸増群 (N=124)	漸増群 (N=129)	
嘔気	21.0 % (26 例)	14.0 % (18 例)	38.7 % (48 例)	31.0 % (40 例)	12.4 % (15 例)
不眠症	23.4 % (29 例)	17.8 % (23 例)	16.9 % (21 例)	24.8 % (32 例)	9.1 % (11 例)
異常な夢	13.7 % (17 例)	10.1 % (13 例)	12.1 % (15 例)	17.8 % (23 例)	5.0 % (6 例)
頭痛	8.1 % (10 例)	9.3 % (12 例)	12.1 % (15 例)	7.0 % (9 例)	5.8 % (7 例)
鼓腸	14.5 % (18 例)	8.5 % (11 例)	11.3 % (14 例)	8.5 % (11 例)	5.0 % (6 例)
味覚倒錯	14.5 % (18 例)	6.2 % (8 例)	12.9 % (16 例)	11.6 % (15 例)	4.1 % (5 例)
便秘	4.8 % (6 例)	3.9 % (5 例)	8.9 % (11 例)	7.8 % (10 例)	0.8 % (1 例)
消化不良	6.5 % (8 例)	3.1 % (4 例)	6.5 % (8 例)	9.3 % (12 例)	3.3 % (4 例)
傾眠	4.8 % (6 例)	4.7 % (6 例)	9.7 % (12 例)	7.0 % (9 例)	1.7 % (2 例)
思考異常	3.2 % (4 例)	4.7 % (6 例)	8.9 % (11 例)	4.7 % (6 例)	2.5 % (3 例)
浮動性めまい	3.2 % (4 例)	6.2 % (8 例)	5.6 % (7 例)	4.7 % (6 例)	6.6 % (8 例)
月経障害	5.7 % (4 例)	0	0	0	1.8 % (1 例)

バイタルサイン(血圧、脈拍数)及び心電図に臨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 0.5 mg 及び 1 mg のプラセボに対する優越性が示され、安全性上も特に問題はなく、投与開始時に用量を漸増することにより本剤の忍容性の向上が認められたと考えることを説明した。

② 後期第Ⅱ相継続試験(5.3.5.1.3: A3051018 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>:ブリッジング対象試験)

12 週間の A3051007 試験を完了した患者を対象に、本剤を 12 週間投与した後の長期禁煙効果を評価するため、二重盲検下で 40 週間の無治療延長試験が実施された。

A3051007 試験における総投与症例数 627 例(0.5 mg 非漸増群 124 例、0.5 mg 漸増群 129 例、1 mg 非漸増群 124 例、1 mg 漸増群 129 例及びプラセボ群 121 例)全例が有効性解析対象であった。なお、本試験は無治療試験のため、安全性評価は実施されていない。

主要評価項目である第 9~52 週(A3051007 試験からの通算期間)の持続禁煙率は、本剤 0.5 mg 群 19.0 % (48/253 例)、1 mg 群 22.9 % (58/253 例)、プラセボ群 4.1 % (5/121 例)であり、本剤群はいずれもプラセボ群に比し有意に高かった(それぞれ  $p<0.001$ 、用量群及び施設を因子としたロジスティック回帰モデルを用いた下降手順)。また、非漸増/漸増群での第 9~52 週の持続禁煙率は、0.5 mg 非漸増群 19.4 % (24/124 例)、0.5 mg 漸増群 18.6 % (24/129 例)、1 mg 非漸増群 20.2 % (25/124 例)、1 mg 漸増群 25.6 % (33/129 例)であり、いずれもプラセボ群に比し有意に高かった(いずれも  $p<0.001$ )。

安全性については、本試験は無治療延長試験であり、有害事象に関するデータの収集及び臨床検査は行われていない。

以上より申請者は、本剤の 12 週間投与は、長期(1 年間)にわたる禁煙に有効であることが認められたと考えることを説明した。

③ 第Ⅲ相比較検証試験①(5.3.5.1.4: A3051028 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

過去1年間の1日あたりの平均喫煙本数が10本以上、かつ過去1年間の休煙期間（喫煙していない日の合計）が3ヵ月未満の禁煙を希望する外国人喫煙者（目標症例数: 1005例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びZyban®（Bupropion）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤1mg、Zyban®150mg又はプラセボを1日2回（朝夕食後）経口投与（本剤及びZyban®の開始用量として、第1～3日にそれぞれ0.5mg及び150mgを1日1回（朝食後）、第4～7日に0.5mg及び150mgを1日2回（朝夕食後）投与）、投与期間は12週間と設定された。

総投与症例数1022例（本剤群349例、Zyban®群329例、プラセボ群344例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である第9～12週の4週間持続禁煙率は、本剤群44.4%（155/349例）、Zyban®群29.5%（97/329例）、プラセボ群17.7%（61/344例）であり、本剤群のプラセボ群及びZyban®群に対するオッズ比とその95%信頼区間は、それぞれ3.91 [2.74, 5.59] 及び1.96 [1.42, 2.72] であり、本剤群での持続禁煙率はプラセボ群に比し有意に高く、またZyban®群よりも有意に高かった（いずれも $p<0.001$ 、用量群及び施設を因子としたロジスティック回帰モデルを用いた下降手順）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群78.8%（275/349例）、Zyban®群78.4%（258/329例）、プラセボ群74.7%（257/344例）で認められた。死亡例はプラセボ群で転倒による死亡1例（64歳、白人男性、投与終了後267日）が認められたが、因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象<sup>7)</sup>は、本剤群5例5件（腹痛、心房細動、肺炎、虫垂炎、非心臓性胸痛）、Zyban®群5例6件（胆嚢炎・敗血症性ショック、尿路感染、虫垂炎、頭痛、大発作痙攣）、プラセボ群8例11件（肺の悪性新生物、急性心筋梗塞、統合失調症（妄想型）、胸痛、尿路感染、縦隔腫瘍、四肢痛、心房細動・転倒・上肢骨折・肺虚脱）に認められたが、心房細動（本剤群）及び大発作痙攣（Zyban®群）の2例を除き、いずれも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、本剤群69.1%（241/349例）、Zyban®群61.4%（202/329例）、プラセボ群53.2%（183/344例）で認められ、主な事象は下表のとおりであった。

	本剤群 (N=349)	Zyban®群 (N=329)	プラセボ群 (N=344)
嘔気	27.2% (95例)	10.6% (35例)	7.3% (25例)
不眠症	13.2% (46例)	19.8% (65例)	11.6% (40例)
頭痛	11.5% (40例)	10.0% (33例)	8.1% (28例)
異常な夢	10.0% (35例)	5.5% (18例)	5.5% (19例)
浮動性めまい	5.4% (19例)	4.6% (15例)	3.8% (13例)
睡眠障害	5.4% (19例)	3.6% (12例)	3.8% (13例)

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

以上より申請者は、本剤の安全性及び忍容性に特に問題は認められず、禁煙治療に有効であることが示されたと考えることを説明した。

#### ④ 第Ⅲ相比較検証試験②（5.3.5.1.5: A3051036 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

過去1年間の1日あたりの平均喫煙本数が10本以上、かつ過去1年間の休煙期間（喫煙してい

<sup>7)</sup> 本剤群2例（虫垂炎、非心臓性胸痛）、Zyban®群2例（尿路感染、虫垂炎）、プラセボ群2例（転倒・上肢骨折・肺虚脱、縦隔腫瘍）については、ラグタイム後（投与中止後8日以上経過）で発現した事象であり、有害事象の一覧から除かれている。



ない日の合計)が3ヵ月未満の禁煙を希望する外国人喫煙者(目標症例数:1005例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びZyban<sup>®</sup>を対照として無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤1mg、Zyban<sup>®</sup>150mg又はプラセボを1日2回(朝夕食後)経口投与(本剤及びZyban<sup>®</sup>の開始用量として、第1~3日にそれぞれ0.5mg及び150mgを1日1回(朝食後)、第4~7日に0.5mg及び150mgを1日2回(朝夕食後)投与)、投与期間は12週間と設定された。

総投与症例数1023例(本剤群343例、Zyban<sup>®</sup>群340例、プラセボ群340例)全例が安全性解析対象及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である第9~12週の4週間持続禁煙率は、本剤群44.0%(151/343例)、Zyban<sup>®</sup>群30.0%(102/340例)、プラセボ群17.7%(60/340例)であり、本剤群のプラセボ群及びZyban<sup>®</sup>群に対するオッズ比とその95%信頼区間は、それぞれ3.85[2.69, 5.50]及び1.89[1.37, 2.61]と、本剤群での持続喫煙率はプラセボ群に比し有意に高く、さらにZyban<sup>®</sup>群よりも有意に高かった(いずれも $p<0.001$ 、用量群及び施設を因子としたロジスティック回帰モデルを用いた下降手順)。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群79.6%(273/343例)、Zyban<sup>®</sup>群77.1%(262/340例)、プラセボ群75.9%(258/340例)で認められた。死亡例はZyban<sup>®</sup>群でオートバイ事故による偶発的死亡1例(46歳、白人男性、投与終了後137日)が認められたが、因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象<sup>8)</sup>は、本剤群7例13件(肺腺がん第3期・脳の悪性新生物、急性冠動脈症候群、胸痛、脱水・眼窩周囲蜂巣炎、急性精神病(2件)・感情不安定、回転性眩暈・血圧上昇・胸痛、ブドウ球菌性蜂巣炎)、Zyban<sup>®</sup>群8例8件(子宮外妊娠、血管神経性浮腫、銃創、処置後合併症、四肢痛、乳がん、自然流産、冠動脈閉塞)、プラセボ群6例6件(卵巣嚢胞破裂、心筋虚血、穿孔性虫垂炎、肺炎、過敏症、虫垂炎)に認められたが、回転性眩暈・血圧上昇・胸痛(本剤群1例)、血管浮腫(Zyban<sup>®</sup>群1例)及び過敏症(プラセボ群1例)の3例を除き、いずれも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、本剤群67.6%(232/343例)、Zyban<sup>®</sup>群61.5%(209/340例)、プラセボ群55.3%(188/340例)で認められ、主な事象は下表のとおりであった。

	本剤群 (N=343)	Zyban <sup>®</sup> 群 (N=340)	プラセボ群 (N=340)
嘔気	29.2%(100例)	7.4%(25例)	9.1%(31例)
異常な夢	12.8%(44例)	5.6%(19例)	3.5%(12例)
不眠症	12.2%(42例)	18.2%(62例)	10.6%(36例)
頭痛	9.9%(34例)	5.6%(19例)	9.7%(33例)
便秘	6.1%(21例)	5.3%(18例)	1.2%(4例)
疲労	6.1%(21例)	3.5%(12例)	4.7%(16例)
口内乾燥	5.5%(19例)	7.4%(25例)	3.2%(11例)
浮動性めまい	5.2%(18例)	5.9%(20例)	4.7%(16例)
睡眠障害	4.1%(14例)	6.8%(23例)	2.6%(9例)

バイタルサイン(血圧、脈拍数)及び心電図に臨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、本剤の安全性及び忍容性に特に問題は認められず、禁煙治療に有効であることが示されたと考えることを説明した。

<sup>8)</sup> 本剤群2例(ブドウ球菌性蜂巣炎、急性精神病)、Zyban<sup>®</sup>群2例(冠動脈閉塞、自然流産)、プラセボ群1例(虫垂炎)については、ラグタイム後(投与中止後8日以上経過)で発現した事象であり、有害事象の一覧から除かれている。

⑤ 第Ⅲ相禁煙維持療法試験 (5.3.5.1.6: A3051035 試験<20 年 月~20 年 月>)

過去1年間の1日あたりの平均喫煙本数が10本以上、かつ過去1年間の休煙期間(喫煙していない日の合計)が3ヵ月未満の禁煙を希望する外国人喫煙者(目標症例数:2000例、二重盲検期移行症例として820例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検下で本剤により禁煙に成功した患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、非盲検期(12週間)は本剤1mgを1日2回(朝夕食後)経口投与とし(本剤の開始用量として第1~3日に本剤0.5mgを1日1回(夕食後)、第4~7日に0.5mgを1日2回(朝夕食後)投与)、非盲検期終了時点で直近7日間の禁煙に成功した症例が二重盲検期へ移行し、本剤1mg又はプラセボを1日2回(朝夕食後)経口投与すると設定された。二重盲検期の投与期間は12週間(第13~24週)で、その後28週間(第25~52週)の経過観察期が設定された。

非盲検期の総投与症例数1927例のうち、有害事象に関する記載がなかった4例<sup>9)</sup>を除く1923例が安全性解析対象であった。二重盲検期に組入れられた総投与症例数1206例(本剤群602例、プラセボ群604例)全例が二重盲検期の安全性及び有効性解析対象(All Subjects)であった。本試験における中止例は、非盲検期で37.2%(717/1927例)、二重盲検期の本剤群で17.9%(108/602例)、プラセボ群で23.3%(141/604例)であった。

主要評価項目である二重盲検期のAll Subjectsにおける第13~24週の持続禁煙率は、本剤群70.6%(425/602例)及びプラセボ群49.8%(301/604例)であり、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比とその95%信頼区間は、2.47 [1.95, 3.15]と、本剤群での持続禁煙率はプラセボ群に比し有意に高かった( $p<0.001$ 、用量群及び施設を因子としたロジスティック回帰モデル)。

副次評価項目である第13~52週の持続禁煙率は、本剤群44.0%(265/602例)及びプラセボ群37.1%(224/604例)であり、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比とその95%信頼区間は、1.35 [1.07, 1.70]と、本剤群での持続禁煙率はプラセボ群に比し有意に高かった( $p=0.013$ )。

非盲検期における有害事象(臨床検査値異常を含む)は80.0%(1541/1927例)、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70.3%(1354/1927例)であり、主な事象は嘔気632例、不眠症339例、異常な夢269例、頭痛245例、鼓腸216例、便秘129例、疲労109例、消化不良108例等であった。また、二重盲検期における有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群46.0%(277/602例)、プラセボ群45.0%(272/604例)であり、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16.9%(102/602例)、プラセボ群15.4%(93/604例)であった。二重盲検期に新たに認められた因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は低く、本剤群で2%以上に認められた事象は不眠症(本剤群15例、プラセボ群11例)であった。

本治験で死亡は本剤群3例(自殺既遂(61歳男性)、肺の悪性新生物(71歳男性)、直腸肉腫(29歳男性))で認められたが、いずれも治験薬投与終了(中止)後2週間以上経過してからの死亡であり、合併症等を考慮して治験薬との因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象は、非盲検期で20例(女性乳房障害、自殺念慮、月経過多、腺がん、視力低下、膝手術、頭痛、腹痛、精神病性障害、急性膵炎、咽頭がん、AST・ALT・LDH・CK増加、大発作痙攣、心房細動、尿管結石、鼻出血、腎結石症、歯の脱落・関節脱臼、自然流産、心筋梗塞)、二重盲検期の本剤群で10例(動

<sup>9)</sup> 有害事象発現率の算出の際には分母に含めている。

脈損傷、子宮脱・膀胱脱・心筋梗塞、アルコール中毒・肋骨骨折、霧視、急性心筋梗塞、結腸がん、新生物、卵巣新生物、脳梗塞・大脳血栓症、上室性頻脈)、プラセボ群で5例(月経困難症、虫垂炎、頸髄圧迫、腹痛、急性胆嚢炎)に認められた。このうち、非盲検期の2例(腹痛、精神病性障害)、二重盲検期の本剤群1例(霧視)以外は、いずれも因果関係は否定されている。

臨床的に問題となるバイタルサイン(血圧、脈拍数)の変動は散発的に認められたが、投与期(非盲検/二重盲検)及び投与群で、それぞれ同程度であった。体重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1mgを1日2回、12週間投与に追加して合計24週間投与したときの安全性及び忍容性に問題は認められず、本剤12週間の投与で持続禁煙できた患者に本剤をさらに12週間計24週間投与することで、より禁煙を持続させることが可能と考えられることを説明した。

#### ⑥ 第Ⅲ相長期投与試験(5.3.5.1.7: A3051037 試験<20██年██月~20██年██月>)

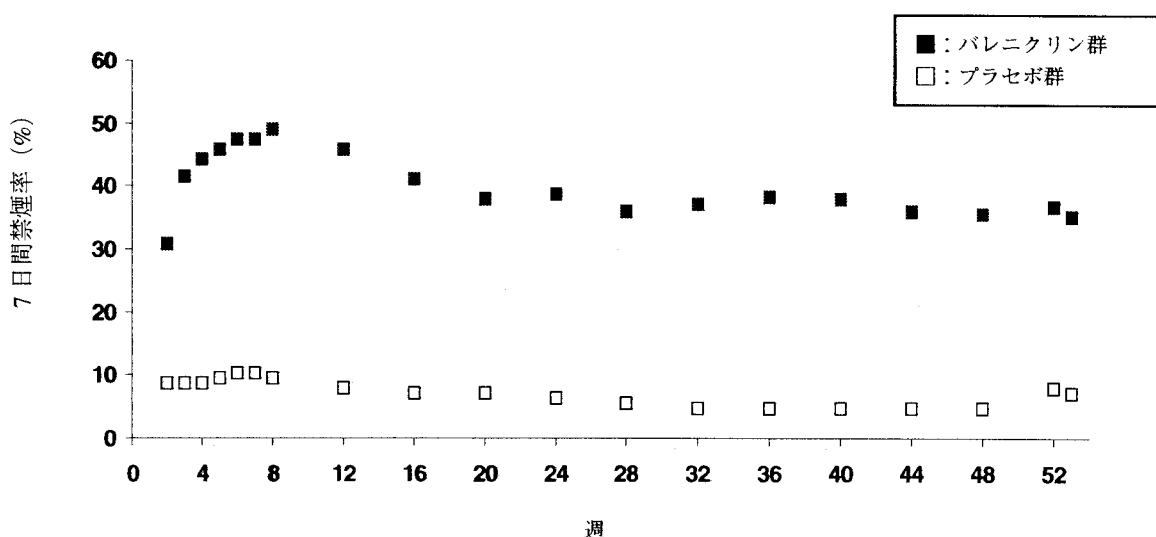
過去1年間の1日あたりの平均喫煙本数が10本以上、かつ過去1年間の休煙期間(喫煙していない日の合計)が3ヵ月未満の外国人喫煙者(目標症例数: 375例)を対象に、本剤を52週間投与したときの安全性等を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤1mg又はプラセボを1日2回(朝夕食後)経口投与(本剤の開始用量として第1~3日に本剤0.5mgを1日1回(夕食後)、第4~7日に0.5mgを1日2回(朝夕食後)投与)、投与期間は52週間と設定された。

総投与症例数377例(本剤群251例、プラセボ群126例)全例が有効性解析対象であり、ベースライン以降に追跡不能となった1例を除く376例(本剤群251例、プラセボ群125例)が安全性解析対象であった。

呼気中CO濃度により確認された7日間禁煙率は、下図のとおりであり、本剤はプラセボに比較して、高い禁煙率であった。

図 CO濃度により確認された7日間禁煙率



有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群96.4%(242/251例)及びプラセボ群82.5%(104/126例)に認められたが、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で15例(冠動脈疾患、椎間板突出、嚢下白内障、低血糖症・胸痛、冠動脈形成・洞性徐脈・心室性期外収縮・低血圧、脳血管