

発作、心カテーテル、頰脈、胃腸出血、末梢性虚血・末梢血管閉塞性疾患、急性心筋梗塞・深部静脈血栓症、イレウス、胸壁痛、急性気管支炎・肺炎・胸痛・肋骨骨折、脊柱管狭窄症)、プラセボ群で3例(脊椎圧迫骨折、深部静脈血栓症・肺塞栓症、冠動脈疾患)に認められ、本剤群1例(囊下白内障)以外の因果関係はいずれも否定されている。

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85.3%(214/251例)及びプラセボ群61.9%(78/126例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

	本剤群 (N=251)	プラセボ群 (N=126)
嘔気	38.2% (96例)	7.1% (9例)
異常な夢	21.9% (55例)	7.1% (9例)
不眠症	15.9% (40例)	7.1% (9例)
頭痛	12.4% (31例)	17.5% (22例)
鼓腸	10.8% (27例)	9.5% (12例)
便秘	10.8% (27例)	4.0% (5例)
消化不良	10.8% (27例)	2.4% (3例)
味覚異常	9.2% (23例)	2.4% (3例)
浮動性めまい	5.2% (13例)	4.0% (5例)

バイタルサイン及び心電図の結果は本剤群とプラセボ群ではほぼ同様であり、問題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52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なかったことを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 海外臨床成績の外挿可能性について

機構は、本申請はブリッジ戦略に基づき申請されたものであり、申請者は、海外での用量反応性試験及び40週間の経過観察試験(5.3.5.1.2: A3051007試験及び5.3.5.1.3: A3051018試験)をブリッジ対象とし、ブリッジ試験として国内後期第Ⅱ相試験(5.3.5.1.1: A3051046試験)を実施し、その結果から、外国臨床試験である第Ⅲ相比較検証試験(5.3.5.1.4: A3051028試験及び5.3.5.1.5: A3051036試験)、第Ⅲ相禁煙維持療法試験(5.3.5.1.6: A3051035試験)、第Ⅲ相長期投与試験(5.3.5.1.7: A3051037試験)及び臨床薬理試験成績の外挿は可能と説明しているが、患者背景の差異とともに本剤の有効性及び安全性について、国内外での差異等を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性民族的要因として性別、年齢及び体重が、有効性に影響を及ぼす可能性のある背景因子としてFTNDスコア、過去30日間の1日平均喫煙本数、総喫煙年数及び血清コチニン濃度が考えられるが、性別及び体重は国内外における喫煙者の男女比及び一般的な体重差を反映しており、その他の要因については、実施した国内外の臨床試験で類似しており、有効性及び安全性を評価する上で影響はないと考えられることを説明した。

その上で申請者は、まず有効性について下図を示し、国内及び海外の臨床試験で主要評価項目であった第9～12週の4週間持続禁煙率を比較すると、本剤のいずれの用量群においてもプラセボ群に対する優越性が示されており、その効果は、国内外とも1mg1日2回投与で最も大きかったこと、また、主要な副次評価項目である第9～52週の持続禁煙率は、国内外とも1mg1日2回投与でプラセボ群に対する優越性が示されたことを説明し、本剤の用量反応性は国内外で類似していると考えられることを説明した。

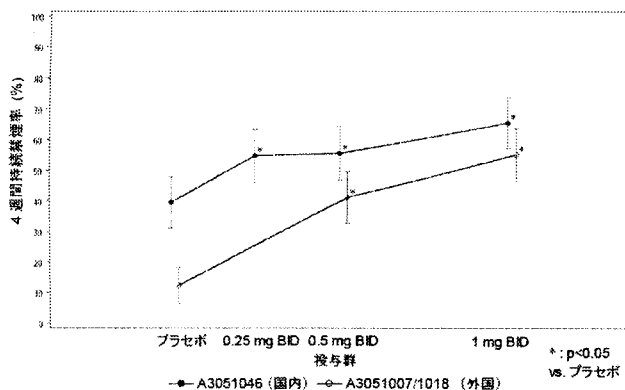


図 第9～12週の4週間持続禁煙率と95%信頼区間  
 BID: 1日2回

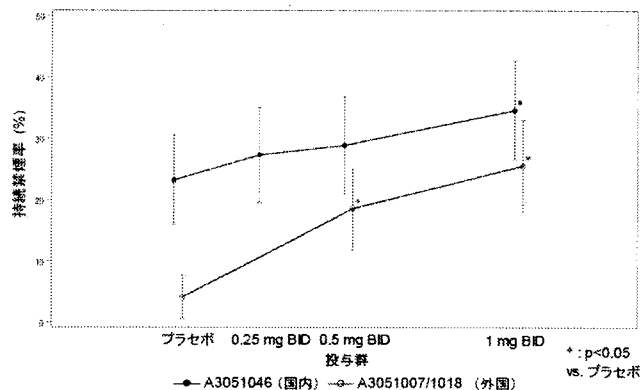


図 第9～52週の持続禁煙率と95%信頼区間  
 BID: 1日2回

次に申請者は、因果関係を問わない有害事象発現率は下表のとおりであり、国内外ともに多く認められた事象は、本剤の用量に関わらず胃腸障害で、1 mg 1日2回投与でその多くは嘔気であったこと、全般的には国内試験における因果関係を否定できない有害事象発現率が海外試験よりも低い傾向にあること、国内外で差が認められた有害事象としては、鼻咽頭炎の発現率が国内で高く、プラセボ群でも同様に国内で発現率が高かったこと、異常な夢、不眠症、易刺激性等の精神障害の発現率は国内で低かったこと、これらの差が生じた原因については明確ではないが、精神障害については海外での治験実施施設に禁煙・薬物依存専門施設が多かったことも一因と考えられること、また、これら差異が認められた事象はいずれも多くが軽度であり、重度な事象は認められていないことなどを述べ、本剤の安全性上特に大きな問題となるような差異は認められていないと考えていることを説明した（安全性に関する詳細は、下記「(3) 本剤の安全性について」参照）。

表 国内試験（A3051046 試験）及び海外試験（A3051007/1018 試験）における因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で10%以上）

有害事象	A3051046 (国内) <sup>a)</sup>				A3051007/1018 (外国)		
	本剤群			プラセボ群	本剤群		プラセボ群
MedDRA 器官別大分類、基本用語	0.25mg BID N=128	0.5mg BID N=128	1mg BID N=130	N=129	0.5mg BID N=129	1mg BID N=129	N=121
有害事象発現例数 (%)	103 (80.5)	105(82.0)	104(80.0)	93(72.1)	105(81.4)	110(85.3)	96(79.3)
重度の有害事象発現例数 (%)	1(0.8)	0	0	1(0.8)	19(14.7)	14(10.9)	10(8.3)
有害事象による投与中止 (%)	3(2.3)	4(3.1)	5(3.8)	3(2.3)	18(14.0)	28(21.7)	21(17.4)
<b>胃腸障害</b>	<b>44(34.4)</b>	<b>46(35.9)</b>	<b>62(47.7)</b>	<b>32(24.8)</b>	<b>46(35.7)</b>	<b>69(53.5)</b>	<b>46(38.0)</b>
便秘	12(9.4)	12(9.4)	10(7.7)	8(6.2)	6(4.7)	14(10.9)	3(2.5)
嘔気	10(7.8)	14(10.9)	28(21.5)	9(7.0)	21(16.3)	45(34.9)	18(14.9)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>72(56.3)</b>	<b>72(56.3)</b>	<b>57(43.8)</b>	<b>63(48.8)</b>	<b>46(35.7)</b>	<b>37(28.7)</b>	<b>39(32.2)</b>
鼻咽頭炎	57(44.5)	64(50.0)	43(33.1)	49(38.0)	20(15.5)	13(10.1)	19(15.7)
<b>神経系障害</b>	<b>24(18.8)</b>	<b>22(17.2)</b>	<b>16(12.3)</b>	<b>12(9.3)</b>	<b>48(37.2)</b>	<b>55(42.6)</b>	<b>38(31.4)</b>
味覚異常	0	2(1.6)	0	3(2.3)	10(7.8)	15(11.6)	5(4.1)
頭痛	16(12.5)	17(13.3)	13(10.0)	2(1.6)	24(18.6)	28(21.7)	20(16.5)
<b>精神障害</b>	<b>9(7.0)</b>	<b>8(6.3)</b>	<b>9(6.9)</b>	<b>5(3.9)</b>	<b>49(38.0)</b>	<b>63(48.8)</b>	<b>37(30.6)</b>
異常な夢	0	0	0	0	12(9.3)	25(19.4)	5(4.1)
不眠症	4(3.1)	3(2.3)	4(3.1)	2(1.6)	21(16.3)	36(27.9)	12(9.9)
易刺激性	0	1(0.8)	2(1.5)	1(0.8)	6(4.7)	8(6.2)	14(11.6)

a) ニコチン依存症の喫煙者集団

機構は、国内ブリッジング試験 (5.3.5.1.1: A3051046 試験) と海外ブリッジング対象試験 (5.3.5.1.2: A3051007 試験及び 5.3.5.1.3: A3051018 試験) の結果を比較すると、4週間持続禁煙率 (第9～12週) 及び持続禁煙率 (第9～52週) とともにプラセボ反応率が国内試験で高かったことについて、その原因を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の試験のプラセボ群の背景因子を4週間持続禁煙（第9～12週）及び持続禁煙（第9～52週）の成否別に比較した結果、プラセボによる禁煙成功例は、国内外の試験で共通しており、FTNDスコアが低く、過去にニコチン置換療法により禁煙に取り組んだ回数が少ない場合に多く、女性よりも男性で成功例が多い傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、FTND平均スコアは国内外試験ともに5.51と相違はなかったが、国内試験では海外試験に比べて過去のニコチン置換療法による禁煙に取り組んだ回数（1回以下の症例、国内：96.3%（496/515例）、海外：71.5%（271/379例））及び女性の組入れ割合（国内：25.2%（130/515例）、海外：48.5%（184/379例））がともに低くなっており、このことが国内試験でプラセボ反応率が高くなった一因である可能性が示唆されたことを説明した。

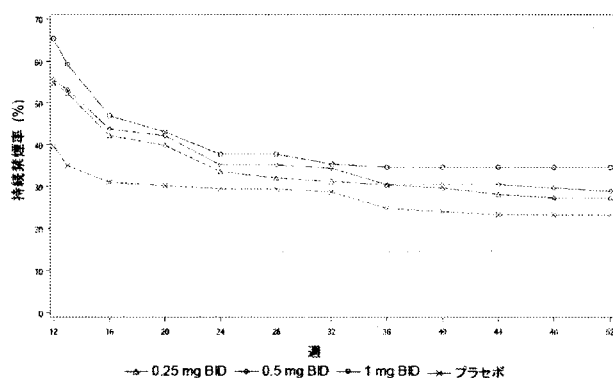
以上を踏まえ申請者は、国内外の臨床試験結果から持続禁煙率を指標とした用量反応関係は類似しており、本剤の有効性及び安全性に国内外で大きな差異はなく、ブリッジングに基づき海外試験成績を外挿することは可能と判断したことを説明した。

機構は、国内ブリッジング試験（5.3.5.1.1: A3051046 試験）でのプラセボ反応率が高かった原因については明確になっていないが、国内外の臨床試験で組入れられた被験者のFTNDスコア分布、過去30日間の1日平均喫煙本数、総喫煙年数等に大きな差異はなく、国内外とも本剤1mgで最も高い有効性が示されており、提出された試験成績からブリッジングは成立していると考え、海外試験成績を外挿して評価することは可能と判断する。なお、本剤の安全性を踏まえた注意喚起及び延長投与の妥当性については、下記の「(2) 本剤の12週間延長投与について」及び「(3) 本剤の安全性について」で、さらに検討した。

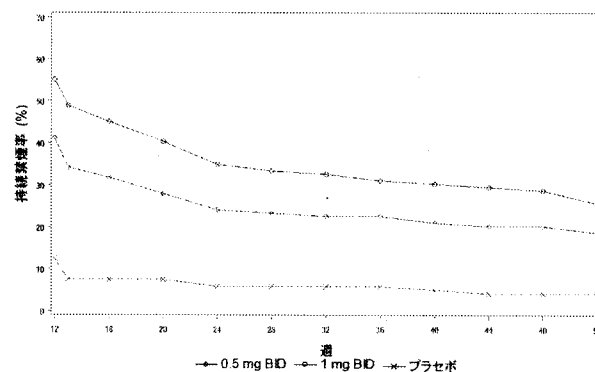
## (2) 本剤の12週間延長投与について

機構は、国内で実施されたブリッジング試験（5.3.5.1.1: A3051046 試験）は本剤を12週間投与した際の持続禁煙率を主に評価しているが、海外では禁煙成功例を対象に長期間禁煙を維持させるため、さらに本剤の投与を12週間延長（計24週間投与）する試験（5.3.5.1.6: A3051035 試験）が実施されており、この試験結果を踏まえて、本邦でも延長投与の可能性について明記することが適切と判断した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内試験（5.3.5.1.1: A3051046 試験）及び海外試験（5.3.5.1.2: A3051007 試験及び5.3.5.1.3: A3051018 試験）の本剤投与第9週から各週までの持続禁煙率は下図のとおりであり、第9～12週



BID：1日2回



BID：1日2回

の4週間持続禁煙に成功した被験者でも、特に第12週から第24週の間にも再喫煙することが多く、この傾向は国内外で同様であり、日本人においても外国人と同様に本剤を12週間延長して投与す

ることで、より効果的な禁煙持続効果が期待できると考えられることを説明した。

機構は、本剤を 12 週間延長して投与した際の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は海外試験（5.3.5.1.6: A3051035 試験）の結果から、本剤投与第 13 週以降の有害事象の発現頻度は、下表のとおり基本治療の 12 週間の場合よりも低く、本剤とプラセボ投与群で同程度であったこと、国内で実施した再投与試験（5.3.5.4.1: A3051048 試験）では、日本人において総投与期間として 24 週間が投与されているが、再投与した場合に有害事象が増加するといった傾向は認められていないことから、延長投与によるリスクが増大する可能性は低いと考えていることを説明した。

表 因果関係を問わない有害事象：A3051035 試験<sup>a)</sup>

MedDRA 器官別大分類, 基本語	二重盲検期 (13~24 週)		
	非盲検期 (0~12 週)	本剤 1 mg BID	プラセボ
評価例数	1927	602	604
有害事象発現例数	1541 (80.0)	277 (46.0)	272 (45.0)
有害事象発現件数	5698	506	536
有害事象による投与中止	229 (11.9) <sup>b)</sup>	10 (1.7)	8 (1.3)
胃腸障害	1046 (54.3)	36 (6.0)	41 (6.8)
便秘	168 (8.7)	0	3 (0.5)
消化不良	133 (6.9)	9 (1.5)	6 (1.0)
鼓腸	234 (12.1)	2 (0.3)	0
嘔気	645 (33.5)	7 (1.2)	4 (0.7)
全身障害および投与局所様態	291 (15.1)	19 (3.2)	27 (4.5)
疲労	162 (8.4)	9 (1.5)	11 (1.8)
感染症および寄生虫症	454 (23.6)	97 (16.1)	99 (16.4)
鼻咽頭炎	145 (7.5)	29 (4.8)	32 (5.3)
神経系障害	540 (28.0)	30 (5.0)	34 (5.6)
頭痛	304 (15.8)	17 (2.8)	12 (2.0)
精神障害	788 (40.9)	75 (12.5)	91 (15.1)
異常な夢	276 (14.3)	6 (1.0)	0
不眠症	377 (19.6)	16 (2.7)	17 (2.8)
易刺激性	97 (5.0)	16 (2.7)	27 (4.5)

BID：1日2回、( )：%

a) いずれかの群で5%以上

b) 投与中止に至った有害事象を発現した1例（被験者番号 103510321036）を含まない。

機構は、本剤の 12 週間延長投与の臨床的意義を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外試験（5.3.5.1.6: A3051035 試験）の結果から、本剤を 12 週間投与してプラセボに切替えた群よりも、本剤を 24 週間投与した群の方が、1 年後までの第 13~52 週の持続禁煙率が有意に高かったこと（本剤群: 44.0 % (265/602 例)、プラセボ群: 37.1 % (224/604 例))、第 49~52 週の 4 週間持続禁煙率も有意に高かったこと（本剤群: 52.7 % (317/602 例)、プラセボ群: 46.0 % (278/604 例))、米国カリフォルニア州における調査報告（Gilpin EA et al, *J Nat Cancer Institute*, 89: 572-576, 1997）で、ベースライン時に 3~6 ヶ月間禁煙していた被験者が長期間の禁煙（ベースラインから 18 ヶ月後）を達成する割合は、ベースライン時に 1~3 ヶ月間禁煙していた被験者の 2 倍（1~3 ヶ月: 25%、3~6 ヶ月: 52%、N=4642）と報告されていること、国内における大規模コホート研究である JACC Study（Japan Collaborative Cohort Study）においても肺がんによる死亡率のリスク比は非喫煙者と比較して喫煙継続者で 5.16 であるのに対して、禁煙 0~4 年で 4.84、5~9 年で 3.19、10~14 年で 2.03、15~19 年で 1.29、20 年以上で 0.99 に低下することが報告されており（Wakai K et al, *Jpn J Cancer Res*, 92: 821-828, 2001）、肺がん等を発症するリスクを低減させるためには、禁煙状態を長期間維持することが必要と考えられていること、米国の循環器疾患の疫学調査である Framingham Study にて喫煙者の冠動脈疾患の罹患率は禁煙 1 年後に非喫煙者と同じレベルまで低下することが

報告されていること (Castelli WP et al, JAMA, 259: 1025-1029, 1988)、COPD 患者が禁煙すると 1 秒量等の経時的減少が抑えられること (Anthonisen NR et al, JAMA, 272: 1497-1505, 1994、繁田正子ら, 内科専門医会誌, 10: 198-202, 1988) 等を述べ、より安定した禁煙効果を得るために本剤を延長して投与することは、臨床的に意義があると考えていることを説明した。

機構は、本剤を 12 週間投与した際の持続禁煙率が国内外で類似していたとしても、12 週以降延長投与したときの有効性が国内外で類似していることを十分に担保する成績は得られていないと考える。しかしながら、第 9～12 週の 4 週間持続禁煙に成功した被験者でも、その後第 12 週から第 24 週の間には再喫煙する機会が多いことは国内外で類似しており、本剤のような禁煙治療補助剤の役割は、禁煙状態への確実な移行を助け、薬剤の投与を中止しても、長期に禁煙が維持できるようにすることであると考えられることから、本剤の投与を延長することで、長期にわたりより持続的な禁煙効果が得られるのであれば、臨床的な意義はあるものとする。その上で機構は、安全性の面からは、最長 24 週間まで延長投与した場合であっても、12 週間投与に比べ、リスクが増大するといった傾向は認められていないことを考慮すると、本邦においても、延長投与に関して添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」で明記することは特に問題ないとする。

### (3) 本剤の安全性について

#### 1) 本剤による胃腸障害（嘔気、上腹部痛及び便秘）について

機構は、本剤投与時に多く認められる胃腸障害、特に嘔気について、発現時期等を示し、本剤を投与する上で問題とならないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: A3051046 試験) の結果から、胃腸障害（嘔気、上腹部痛及び便秘）のうち嘔気及び上腹部痛は用量依存的に発現頻度が増加し、嘔気（下図）をはじめ、いずれの有害事象も本剤投与開始 4 週以内に多く発現し、本剤の投与継続に伴う発現頻度の増加は認められていないこと、国内での再投与試験 (5.3.5.4.1: A3051048 試験) では、再投与時に初めて因果関係が否定できない嘔気が発現するといったことはなく、再投与により発現頻度の上昇や重症度の悪化傾向は認められなかったことを説明した。

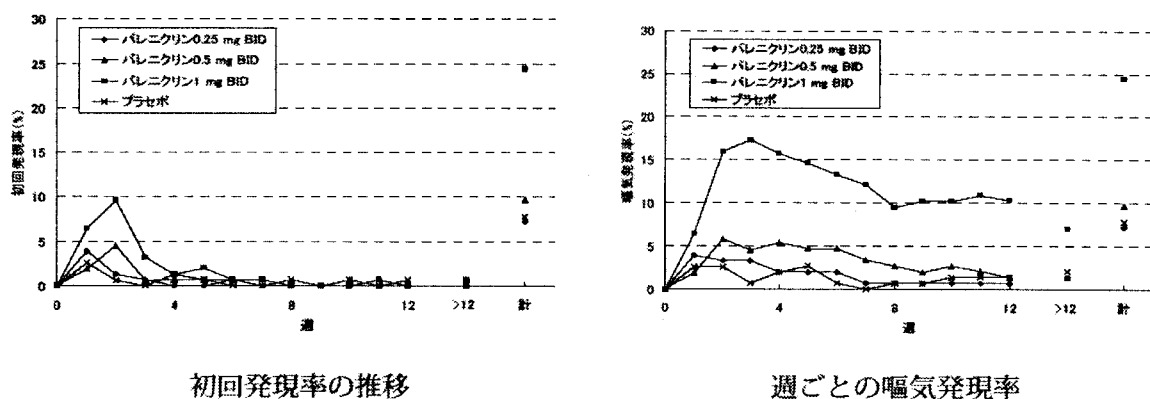


図 因果関係を問わない嘔気の初回発現率と週ごとの嘔気発現率の推移 (A3051046 試験)

BID: 1日2回

直近の投与から 7 日以内に発現した嘔気を集計した。初回発現率は一定期間に嘔気を初めて発現した被験者の割合とした。被験者はいずれの嘔気も 1 回のみ集計した。週ごとの嘔気発現率は一定期間 (7 日間) に嘔気を発現した被験者の割合とした。被験者は同一の期間では 1 回のみ集計されるが、期間を超えて嘔気が持続した場合または異なる期間に再発した場合は、複数回集計された。

また申請者は、本剤は 0.5 mg 1 日 1 回から投与を開始することと用法・用量で設定しており、漸

増投与により嘔気の発現率が低下することが海外試験（5.3.5.1.2: A3051007 試験）の結果から明らかとなっていることを併せて説明した（嘔気発現率、1 mg 1 日 2 回漸増: 34.9 %、非漸増: 41.9 %）。

その上で申請者は、経皮吸収ニコチン製剤（ニコチンパッチ）と本剤併用による安全性を検討した海外試験（5.3.3.4.5: A3051033 試験）では、ニコチンパッチ+プラセボ併用投与群よりもニコチンパッチ+本剤併用投与群で嘔気（本剤併用群：14/22 例、プラセボ併用群：7/17 例）及び嘔吐（本剤併用群：7/22 例、プラセボ併用群：2/17 例）の発現頻度が増加したが、重症度は軽度又は中等度であり、安全性に問題はないと考えられることを説明した。

機構は、本剤による胃腸障害が本剤のベネフィット/リスクを損なうものではないと考えるが、本剤投与下に一般医薬品であるニコチンガム製剤を併用する可能性があることから、十分な注意喚起が必要と考える。

## 2) 本剤の体重増加への影響について

機構は、有害事象で認められた体重増加について、本剤及び禁煙の影響について考察し、本剤による体重増加のリスクを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外試験における体重の変化量を下表に示し、本剤群及びプラセボ群ともに禁煙成功例の体重変化量は禁煙失敗例より大きく、体重の変化量と本剤の用量には相関性が認められなかったこと、禁煙と体重増加の関連性については、喫煙者集団を対象とした疫学調査でも報告されていること（Williamson DF et al, *N Engl J Med*, 324: 739-745, 1991、Flegal KM et al, *N Eng J Med*, 333: 1165-1170, 1995、Rigotti NA, *Arch Intern Med*, 159: 1169-1171, 1999）から、体重増加については本剤ではなく禁煙の影響であると考えていることを説明した。

表 ベースラインから投与終了時までの体重の変化量：A3051046, A3051007/1018, A3051035, A3051037 試験

	すべての被験者			禁煙成功例			禁煙失敗例		
	N	平均変化量 (kg)	標準誤差	N	平均変化量 (kg)	標準誤差	N	平均変化量 (kg)	標準誤差
<b>A3051046 試験<sup>a)</sup>：12 週後</b>									
本剤 0.25mg BID 群	146	1.21	0.15	88	1.37	0.19	58	0.97	0.23
本剤 0.5mg BID 群	145	1.32	0.17	87	1.38	0.24	58	1.22	0.20
本剤 1mg BID 群	143	1.22	0.14	104	1.37	0.17	39	0.85	0.22
プラセボ群	143	0.71	0.15	59	1.48	0.22	84	0.18	0.19
<b>A3051007/1018 試験：12 週後</b>									
本剤 0.5mg BID 群 非漸増	86	2.64	0.27	57	2.79	0.34	29	2.34	0.43
本剤 0.5mg BID 群 漸増	80	2.46	0.29	47	2.94	0.35	33	1.79	0.49
本剤 1mg BID 群 非漸増	84	2.42	0.24	52	2.71	0.35	32	1.94	0.29
本剤 1mg BID 群 漸増	77	2.00	0.28	55	2.04	0.31	22	1.91	0.60
プラセボ	64	1.38	0.27	13	2.85	0.52	51	1.00	0.29
<b>A3051035 試験：24 週後</b>									
本剤 1mg BID 群 <sup>b)</sup>	475	3.41	0.15	375	3.62	0.17	100	2.63	0.29
プラセボ群 <sup>b)</sup>	455	3.53	0.15	273	4.03	0.20	182	2.77	0.21
<b>A3051037 試験：52 週後</b>									
本剤 1mg BID 群	120	3.34	0.47	83	4.10	0.57	37	1.64	0.75
プラセボ群	54	0.92	0.53	10	3.18	0.88	44	0.41	0.59

N：評価対象例数（治療期を完了した被験者），BID：1 日 2 回

a) すべての喫煙者集団

b) 第 1～12 週は非盲検下で本剤 1mg BID を投与

機構は、現時点で本剤の体重増加のリスクについては特に問題はないと考えるが、製造販売後調査において確認が必要と考える。

## (4) 国内外の臨床試験における中止率の差異と評価に及ぼす影響について

機構は、海外ブリッジング対象試験（5.3.5.1.2: A3051007 及び 5.3.5.1.3: A3051018）では、国内ブ

リッジング試験（5.3.5.1.1: A3051046 試験）に比べ投与中止率が高くなっていることについて（A3051046 試験: 4.7～8.5 %、A3051007 試験: 29.0～45.5 %）、このことが有効性及び安全性の評価に及ぼす影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外ブリッジング対象試験での中止理由は下表のとおりであり、同意撤回又は追跡不能との理由で中止した症例が多く、同意撤回の理由等の詳細については調査していないが、禁煙失敗であった可能性があることを説明した。

表 投与中止例の内訳 [被験者数 (%)<sup>a)</sup>]: A3051007/1018 試験

	本剤群				プラセボ群 N=121
	0.5mg		1mg		
	非漸増 N=124	漸増 N=129	非漸増 N=124	漸増 N=129	
投与中止例	36 (29.0)	48 (37.2)	40 (32.3)	51 (39.5)	55 (45.5)
投与中止理由:					
有害事象 <sup>b)</sup>	9 (7.3)	19 <sup>b)</sup> (14.7)	18 <sup>c)</sup> (14.5)	28 (21.7)	22 <sup>d)</sup> (18.2)
効果不十分	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	4 (3.3)
同意撤回又は追跡不能	21 (16.9)	25 (19.4)	16 (12.9)	13 (10.1)	23 (19.0)
その他 <sup>d)</sup>	6 (4.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	10 (7.8)	6 (5.0)

a) 治験薬投与例数に対する割合

b) 本治験期間中（ラグタイム後を含む）に発現した因果関係を問わない有害事象（有害事象と判断された臨床検査値異常を含む）による中止

c) ラグタイム後に発現した有害事象による中止例 1 例を含む。

d) その他の内訳: 治験実施計画書からの逸脱, 組み入れ基準を満たさず, 服薬不遵守, 個人的理由

その上で申請者は、有効性について、海外ブリッジング対象試験で、各週に投与を中止した被験者の禁煙開始目標日（1 週後來院日）から投与中止時までの持続禁煙率を算定すると下表のとおりであり、いずれの投与群においても投与中止例では持続禁煙率が低かったことを述べ、有効性の評価において、投与中止例については最終来院時の禁煙状況にかかわらず、残りの期間は禁煙失敗例として扱っており、特に評価を行う上で大きな影響はないと考えていることを説明した。

表 投与中止例における禁煙開始目標日から投与中止時までの持続禁煙率:

A3051007/1018 試験

	本剤群		プラセボ群 N=121
	0.5mg 漸増 N=129	1mg 漸増 N=129	
投与中止例 (%)	48 (37.2)	51 (39.5)	55 (45.5)
週	n (%) <sup>a)</sup>	n (%) <sup>a)</sup>	n (%) <sup>a)</sup>
第 2 週	1/7 (14.3)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
第 3 週	2/6 (33.3)	2/7 (28.6)	0/9 (0.0)
第 4 週	0/4 (0.0)	2/7 (28.6)	3/9 (33.3)
第 5 週	0/1 (0.0)	2/4 (50.0)	0/3 (0.0)
第 6 週	0/5 (0.0)	1/3 (33.3)	0/6 (0.0)
第 7 週	1/5 (20.0)	0/3 (0.0)	1/1 (100.0)
第 8 週	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)
第 9 週	0/1 (0.0)	2/4 (50.0)	0
第 10 週	0/6 (0.0)	0	0/3 (0.0)
第 11 週	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)
合計	4/48 (8.3)	9/51 (17.6)	4/55 (7.3)

a) 分母を投与中止例として集計

また申請者は、安全性について、下表のとおり多くの有害事象の初回発現時期は投与初期（本剤群: A3051046 試験: 投与開始から投与 14 日目までに全有害事象の 49.0 %、投与 28 日目までに 74.4 %、A3051007/1018 試験: 投与開始から投与 14 日目までに全有害事象の 77.7 %、投与 28 日目までに 90.2 %）に集中し、投与中止例の多くは投与 15 日目以降（本剤群: A3051046 試験: 投与 15 日目以降 85.3 %、A3051007/1018 試験: 投与 15 日目以降 83.8 %）に中止しているため、国内外とも有害事

象が多く発現した時期の被験者数は十分であったと考えており、投与中止率の差は安全性評価に影響を及ぼしていないと考えている旨を説明した。なお申請者は、海外ブリッジング対象試験と比較して国内ブリッジング試験における有害事象の初回発現時期に遅い傾向が認められているが、国内ブリッジング試験で投与開始 29～60 日で多く認められたのは鼻咽頭炎であり、プラセボ群でも同様の傾向が認められており、重度の事象は認められていないことから、これらの差異は本剤の安全性に影響するものではなく、本剤の安全性について特に問題はないと考えている旨を説明した。

表 投与中止例における投与期間および有害事象の初回発現時期：A3051046, A3051007/1018 試験

投与中止例における投与期間	有害事象（因果関係を問わない）発現例における初回発現時期				
	本剤群				プラセボ
	0.25 mg 漸増	0.5 mg 漸増	1 mg 漸増	全体	プラセボ
<b>A3051046<sup>a)</sup></b>	N=24	N=24	N=27	N=75	N=14
投与期間（日）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	0	0	0	0	0
2～7	1(4.2)	1(4.2)	0	2(2.7)	1(7.1)
8～14	3(12.5)	4(16.7)	2(7.4)	9(12.0)	2(14.3)
15～28	0	1(4.2)	3(11.1)	4(5.3)	0
29～60	1(4.2)	2(8.3)	3(11.1)	6(8.0)	2(14.3)
61～90	19(79.2)	15(62.5)	19(70.4)	53(70.7)	9(64.3)
91 以上	0	1(4.2)	0	1(1.3)	0
<b>A3051007/1018</b>		N=48	N=51	N=99	N=55
投与期間（日）		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	—	1(2.1)	1(2.0)	2(2.0)	1(1.8)
2～7	—	2(4.2)	2(3.9)	4(4.0)	3(5.5)
8～14	—	5(10.4)	5(9.8)	10(10.1)	12(21.8)
15～28	—	16(33.3)	15(29.4)	31(31.3)	19(34.5)
29～60	—	16(33.3)	22(43.1)	38(38.4)	16(29.1)
61～90	—	8(16.7)	6(11.8)	14(14.1)	4(7.3)
91 以上	—	0	0	0	0

N：評価対象例数

a) ニコチン依存症の喫煙者集団

機構は、以上について、早期中止例が有害事象の発現状況に影響している可能性は否定できないが、国内試験の結果において、特に安全性上大きな問題は認められておらず、他の国内外試験の結果等を考慮すると、本剤を承認する上で大きな問題はないと考える。しかしながら、本剤の安全性については製造販売後において引き続き検討が必要と考える。

### （5）禁煙治療における本剤の臨床的意義について

機構は、従来からの治療方法としてニコチン置換療法（経皮吸収ニコチン製剤、ニコチンガム製剤）及び海外においては Zyban<sup>®</sup>等があるが、これらの治療方法と比較しながら本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、経皮吸収ニコチン製剤と比較した海外試験（5.3.5.4.5: A3051044 試験、非盲検）では、本剤の4週間持続禁煙率はニコチン経皮吸収製剤より有意に高く（本剤群: 55.9%、ニコチン経皮吸収製剤群 43.2%、 $p=0.0004$ ）、第52週までの持続禁煙率も高い傾向（本剤群: 26.1%、ニコチン経皮吸収製剤群: 20.3%、 $p=0.0558$ ）が認められたこと、Zyban<sup>®</sup>（本邦未承認）を対照とした海外試験（5.3.4.1.4: A3051028 試験及び 5.3.5.1.5: A3051036 試験）における第9～12週の4週間持続禁煙率は Zyban<sup>®</sup>群よりも有意に高く（ $p<0.0001$ ）、第9～52週の持続禁煙率は、Zyban<sup>®</sup>群よりも本剤群で高い



ことを述べ、英国 NICE (National Institute for Clinical Excellence) によるガイダンス (NICE Technology Appraisal Guidance 123. Varenicline for smoking cessation. July 2007.) で、本剤の持続禁煙率はニコチン置換療法及び Zyban<sup>®</sup>よりも優れており費用対効果が高いと評価されていることを説明した。また申請者は、本剤は  $\alpha_4\beta_2$  ニコチン受容体部分作動薬であるため、禁煙に伴う離脱症状及びたばこに対する切望感を軽減するのみでなく、本受容体に対する拮抗作用も併せ持っており、再喫煙での満足感を抑制することが自己記入式質問票を用いた評価にて示されており<sup>10)</sup>、この作用はニコチン製剤にはないため、ニコチン置換療法と比較して禁煙率の向上につながると考えていること、本剤は大部分が肝代謝を受けずに未変化体として尿中に排泄されるため、薬物相互作用のリスクが低いと考えられることなどを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦における禁煙治療において、貴重な薬物治療の選択肢を与えるものとする。

#### (6) 効能、効果について

申請者は、本剤の効能・効果を「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙治療」と説明しているが、機構は、国内ブリッジング試験 (5.3.5.1.1: A3051046 試験) や海外ブリッジング対象試験 (5.3.5.1.2: A3051007 及び 5.3.5.1.3: A3051018) では、禁煙意志のある被験者に対して禁煙カウンセリングを実施しながら本剤が投与されており、本剤は禁煙治療のうちの 1 つであると考えられることから、効能・効果は「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助」とするのが妥当と考える。当該事項に関しては、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

#### (7) 本剤の適正使用推進のための方策について

機構は、本剤の適正使用推進にあたり、本剤の安易な投与を避け、患者への教育をより徹底すること等について、申請者に対応を求めた。

申請者は、現状ではニコチン依存症管理料の算定要件として「禁煙治療のための標準手順書」に基づいた禁煙治療が必要であり、患者対象の説明資料等を作成し提供する予定であると説明した。

機構は、本邦での禁煙ガイドラインは、2005 年 12 月に 9 学会合同 (日本口腔衛生学会、日本口腔外科学会、日本公衆衛生学会、日本呼吸器学会、日本産婦人科学会、日本循環器学会、日本小児科学会、日本心臓病学会及び日本肺癌学会) で公表されたのが初めてであり、ニコチン依存症管理料についても 2006 年 4 月に新たに設定されたばかりであることから、禁煙治療において本剤を適正に使用するためには、適切かつ十分な情報を臨床現場に提供することが必要と考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、

<sup>10)</sup> : SEI/mCEQ (Smoking Effects Inventory/Modified Cigarette Evaluation Questionnaire) によるスコア評価 (各項目は 1 [全くあてはまらない] ~7 [非常にあてはまる] の 7 段階評価) で、禁煙から得られる満足感 (「タバコを吸って満足した」、「タバコはおいしかった」及び「タバコを楽しく吸えた」) の 3 項目の合計スコア) 及び精神的な充実感 (タバコを吸ったら「落ち着いた」、「より頭がさえた感じになった」、「イライラ感がおさまった」、「集中力が高まった」) 及び「食欲が低下した」の 5 項目の合計スコア) のスコアは、国内外の臨床試験 (A3051046 及び A3051007/1018 試験など) において、プラセボ群よりも本剤群で有意に低値であった。

特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

## 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (A3051027、A3051041、A3051046、A3051043、A3051048) に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

## IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の禁煙の補助に対する有効性は、国内ブリッジング試験、海外でのブリッジング対象試験の成績等から示されていると判断する。安全性については、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、他のニコチン製剤との併用等も含め、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 19 年 10 月 26 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

### （1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に 3000 例を対象に観察期間を 1 年間とした使用成績調査を実施し、この中で本剤投与期間中及び投与終了後の禁煙状況並びに有害事象の発現状況について検討すること、特に消化器系及び心血管系の有害事象、体重増加、精神障害、眼及び皮膚障害（メラニン含有組織における有害事象）の発現状況及び処置内容について検討すること、各種有害事象の発現状況と他の禁煙補助薬やそれ以外の併用薬及び腎機能障害の程度との関連性についても検討すること、延長投与（本剤を計 24 週間投与）した患者の延長理由及び禁煙に失敗した患者の失敗要因、対処法等に関する情報も積極的に収集すること等を求めた。

申請者は了承し、上記内容について検討できるよう収集方法、調査項目、調査票等を設定することを説明した。

機構は、上記の使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### （2）添付文書での記載について

機構は、本剤の効能・効果については、「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助」とすることが適切と考えており、この考え方は専門委員からも支持されたことから、効能・効果の変更について申請者に対応を求めた。

申請者は、本剤は  $\alpha_4\beta_2$  ニコチン受容体部分作動薬であり、これまでのニコチン代替療法とは機序が異なっていること等本剤の特徴（詳細は、審査報告 (1)、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の審査の概略「(5) 禁煙治療における本剤の臨床的意義について」を参照）を再度説明した上で、日本における禁煙治療に関しては、ガイドラインの整備（2005 年 12 月）、診療報酬における「ニコチン依存症管理料」の新設（2006 年 4 月）等近年大きく変化していること、他の疾患における治療も医師による指導と薬物療法によって構成されており、特に禁煙治療のみを「治療の補助」と区別する必要はないこと等を述べ、効能・効果としては、「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙治療」とすることが好ましいと考えると説明した。

機構は、本剤の特徴やこれまでのニコチン代替療法との差異については理解するものであるが、米国における本剤の効能・効果も禁煙治療における補助であり、本剤の禁煙治療における役割、類薬での状況等を考慮すると、効能・効果については、「ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助」とすることが適切と判断した。

その他機構は、効能・効果に関連する使用上の注意として、患者に禁煙の意志があることを確認

すること、用法・用量に関連する使用上の注意として、本剤は原則として他の禁煙補助薬と併用しないこと、再度本剤を用いた禁煙治療を実施する場合には、過去の禁煙失敗の要因を明らかにし、それらの要因への対処を行った後のみに、本剤を使用すること等を追記するよう求めたところ、申請者は了承し、添付文書における記載が改訂された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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。