

審議結果報告書

平成 20 年 3 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ニコチネル パッチ 10、ニコチネル パッチ 20

[一 般 名] ニコチン

[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 5 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 2 月 29 日に開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で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、劇薬及び毒薬には該当しないとされた。

[承認条件]

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

平成 20 年 2 月 14 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]	ニコチネル パッチ 10、同 20
[一般名]	ニコチン
[申請者]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 5 月 31 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分（3）
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 20 年 2 月 14 日作成

[販売名] ニコチネル パッチ 10、同 20
[一般名] ニコチン
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 5 月 31 日
[成分・分量] 高用量（ニコチネル パッチ 20）1 枚中ニコチン 35mg 含有
低用量（ニコチネル パッチ 10）1 枚中ニコチン 17.5mg 含有
（単位面積あたりニコチン含有量はいずれも 1.75mg/cm²）

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] 禁煙時のイライラ・集中困難・落ち着かないなどの症状の緩和
[用法・用量] 最初の 6 週間はニコチネルパッチ 20 を 1 日 1 回、1 枚を起床時から就寝時まで貼付し、次の 2 週間はニコチネルパッチ 10 を 1 日 1 回、1 枚を起床時から就寝時まで貼付してください。禁煙によるイライラなどの症状がなくなり、禁煙を続ける意志が強く、禁煙を続けられる自信がある場合には、6 週間のニコチネルパッチ 20 を使用後、7 週目以降のニコチネルパッチ 10 を使用せずに、本剤の使用を中止してもかまいません。貼付する場所は上腕部、腹部あるいは腰背部に毎日場所を変えて貼付してください。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 20 年 2 月 14 日

1. 品目の概要

- [販売名] ニコチネル パッチ 10、同 20
(申請時は「ニコチネル禁煙パッチ Step1」、「ニコチネル禁煙パッチ Step 2」「ニコチネル禁煙パッチチャレンジ」、「ニコチネル禁煙パッチゴール」であったが、審査の過程で変更された。)
- [申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 5 月 31 日
- [成分・分量] 高用量 (ニコチネル パッチ 20) 1 枚中ニコチン 35mg 含有
低用量 (ニコチネル パッチ 10) 1 枚中ニコチン 17.5mg 含有
(単位面積あたりニコチン含有量はいずれも 1.75mg/cm²)
- [申請時の効能・効果] 禁煙によって生じるニコチンへの渴望(タバコを欲する気持ち)の軽減および禁煙時のイライラ・集中困難・落ち着きのなさ・不安などの症状の緩和
- [申請時の用法・用量] 最初の 6 週間はニコチネル禁煙パッチ STEP1 を 1 日 1 回 1 枚 24 時間貼付し、次の 2 週間はニコチネル禁煙パッチ STEP2 を 1 日 1 回 1 枚 24 時間貼付してください。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日付け「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。

イ. 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

本剤はニコチンを含有する貼付剤である。有効成分ニコチンを含有する製剤としては口腔内で咀嚼して使用するガム剤であるニコレット等が「禁煙時のイライラ・集中困難・落ち着かないなどの症状の緩和」の効能・効果ですでに一般用医薬品として承認され市販されているが、本剤はガム剤とは投与経路が異なり経皮的に吸収されて効果を発揮する。ガム剤と同様にニコチンを供給することで禁煙時に現れるイライラ・集中困難などのニコチン離脱症状を緩和し、禁煙を成功しやすくすることを目的としたいわゆるニコチン置換療法（ニコチン補充療法）製剤である。禁煙と同時に高用量製剤（ニコチネル パッチ 20、以下「TTS20」という。）から始め、禁煙による離脱症状を緩和しつつ禁煙を維持し、離脱症状が弱まったところで低用量製剤（ニコチネル パッチ 10、以下「TTS10」という。）に

切り替え、ニコチン量を漸減して禁煙を達成しようとするものである。

本剤は、医療用医薬品として平成 10 年 12 月 25 日に承認された同社の禁煙補助剤ニコチネル TTS（ニコチネル TTS30、同 20、同 10）と同じ製剤であるが、一般用医薬品としては医療用の高用量製剤であるニコチネル TTS30 は申請されておらず、医療用の中用量製剤である TTS20、低用量製剤の TTS10 のみが申請されている。医療用医薬品ニコチネル TTS の再審査期間は平成 16 年 12 月 24 日までであり、平成 17 年 3 月に再審査申請されているが、結果は未公示である。

海外では本剤は 1986 年に [] の [] で開発され、1980 年代後半から各国で開発が進められ、2005 年 3 月現在、米国、日本、英国、ドイツ、フランス、イタリア、カナダなど約 60 ヶ国以上で医療用医薬品あるいは一般用医薬品として販売されている。医療用医薬品としては 1990 年にスイス、ドイツで、1991 年にカナダ、オーストリア、米国等で承認されている。また、一般用医薬品としては、これまでに米国、英国、ドイツ、フランス、イタリア、カナダを含む 40 ヶ国以上で承認されている。

申請者は、本剤の申請に至った理由として次のような主旨を述べている。

喫煙は肺がんをはじめとする多くのがんや、虚血性心疾患、脳血管疾患、慢性閉塞性肺疾患、歯周疾患、低出生体重児や流産の危険因子である。また、本人の喫煙のみならず周囲の喫煙者のタバコの煙による受動喫煙も種々の疾患の危険因子である。また、含まれるニコチンに依存性があり自分の意志だけではやめられないことが多いが、禁煙に成功すれば、これらの疾患の危険性は減少する。

欧米では 1960 年代頃から種々のタバコ抑制策を講じた結果、タバコ消費量が低下し、男性におけるタバコ関連疾患の減少として成果が現れつつあるが、日本では、成人男性の喫煙率が先進国の中では高率で推移しているのみならず、近年若い女性や未成年者での喫煙率が上昇し、2000 年の「全国タバコ喫煙者率調査」（日本たばこ産業）では 20 歳以上の喫煙率は男性 53.7%、女性 13.7%である。一方で日本における喫煙者の多くが禁煙もしくは減煙を希望しているとの調査結果もある。このような状況で喫煙関連疾患や死亡者数を減少させるためには禁煙希望者に対する奨励・支援を推進することが重要かつ効果的である。

禁煙方法は多種多様であるが、ニコチン置換療法はタバコ依存症に対する安全かつ有効な薬理的治療法であることが国際的にも評価されている。ニコチン置換療法には日本ではニコチンのガム剤と貼付剤の 2 種類があり、ガム剤は一般用医薬品として市販されているが、ニコチン貼付剤は医療用として喫煙関連疾患を有する喫煙者を対象としており、喫煙関連疾患の発現防止などを求める一般の喫煙者は適用対象ではない。本剤が一般用医薬品として提供されれば、一般消費者の喫煙習慣からの離脱促進に寄与することができ、喫煙公害の防止、喫煙関連疾患の予防などに貢献できると考えられ、本剤を一般用医薬品として開発することとした。

また、開発にあたり、一般用医薬品では医師の管理下で使用される医療用医薬品と比較して、より安全に使用できる必要があることから、用量について再検討し、次の理由等からニコチネルTTS20を初期用量としたとしている。

- ・医療用医薬品開発時の臨床試験、海外の臨床試験結果からもニコチネルTTS20を初期用量、治療用量としての有効性が示唆されること。
- ・一般用医薬品では喫煙本数が少ない等、ニコチン依存度の低い喫煙者も少なからず使用することが予想されること
- ・医療用医薬品の使用成績調査において重篤な有害事象の発現はニコチネルTTS30投与時が圧倒的に多いこと

更に貼付期間については、禁煙を達成するために一定期間のサポートが必要と考えられたこと、現在医療用で8週間のプログラムの有効性が確認されていること（TTS30を4週間、TTS20を2週間、TTS10を2週間）からニコチネルTTS20を6週間、TTS10を2週間の投与期間により開発することとしたとしている。

なお販売名（ニコチネル禁煙パッチ Step1、ニコチネル禁煙パッチ Step2、ニコチネル禁煙パッチチャレンジ、ニコチネル禁煙パッチゴール）について、本剤が直接禁煙を達成させる製剤ではなく禁煙を補助するものであるにもかかわらず、「禁煙」を冠する販売名により申請がなされていたことの妥当性、医療用の名称との整合性からみた妥当性（Step1、Step2を医療用のTTS30、TTS20と取り違える危険性はないかなど）について照会したところ、「ニコチネルパッチ 20、ニコチネルパッチ 10」に変更するとの回答があり、了承した。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は、支持体、マトリックス層、ニコチンを含む薬物貯蔵層、粘着層、ライナーの5層より成り、面積が異なる2種類の含量違いの製剤である。申請時には、ニコチネルTTSの承認時の資料を基に、表記に関する変更以外は同一の各規格及び試験方法が設定されていた。

総合機構は、国外で承認を得た規格及び試験方法との比較を行うよう照会した。申請者は、明らかに異なるのは、純度試験の類縁物質と粘着力であると回答した。

総合機構は、純度試験の類縁物質が■種類しか設定されておらず、限度値も大きいことについて、その妥当性を照会した。申請者は、他にも類縁物質は考えられるが、設定したもののみ安定性試験においてわずかに増加を認めたためその量を規定した。また、規格値が異なるのは、■であると回答した。総合機構は、海外の規格及び試験方法と同一にすべきではないかと照会した。申請者は、ニコチネルTTSと同一にする予定であったが、調査した結果、その申請後に海外では純度試験が新たに設定されている

ことが判明したため、それを反映させると回答した。結果として、 種の類縁物質とその総量が規定された。

総合機構は、含量均一性試験を日局試験法（第 15 改正）の製剤均一性試験に合わせるよう照会した。申請者は最終的に、修正すると回答した。

総合機構は、粘着力試験の試験方法及び規格の妥当性について照会した。申請者は試験方法について詳しく説明した。総合機構は、規格値の妥当性についての回答がないため、再度説明するよう照会した。申請者は、他の承認前例の規格値からみて問題ないと回答した。総合機構は、試験方法の原理が海外の試験と異なる理由について照会した。申請者は、いずれの局方でも、設備・歴史的背景などからそれぞれが妥当と考える試験方法があり、さらにいずれの局方にも一般試験法として定められていないため異なっているが、適切な規格を設定すれば品質は担保可能であると回答した。

総合機構は、放出試験の方法及び規格の妥当性について照会した。申請者は、設定した試験内容について詳しく説明し、規格値は設定に用いたロットの内容が説明された。総合機構は、試験は何に由来するものか、また規格値の妥当性についてどう考えるのか、再度照会した。申請者は、試験は米国薬局方のものに準拠しており、規格値については、医療用申請時に供給元の測定結果等を考慮して設定されたものであり妥当と考えると回答した。総合機構は、放出性に関して日本のみ設定されていない があることについて、その妥当性を照会した。申請者は、海外の規格は であり、元々規定する意味に乏しいと回答した。

総合機構は、以上の回答を了承し、他の照会に対する回答も併せて規格及び試験方法に関して問題ないと判断した。

なお総合機構は、全体的に申請者の初期の回答内容が著しく不明確であり、かつ体裁にも不備等が見られたことについて、審査中に遺憾の意を示し、改善するよう強く要望した。

ハ. 安定性に関する資料

本申請に際して、ニコチネル TTS の長期保存試験結果（ カ月）が添付資料として提出された。試験が行われた包装形態は「アルミニウム箔分包にオーバーラップしたものから、オーバーラップしない包装に変更するにあたり、 カ月までの長期保存試験を実施し、試験成績を評価した」と記載があった。試験結果は、性状で粘着面がわずかに帯黄することと、類縁物質 1 種の増加傾向が認められた。

総合機構は、包装を変更した理由について照会した。申請者は、生産上の利点等について説明し、安定性も問題ないと回答した。

総合機構は、 カ月までの試験が提出されていない妥当性について照会した。申請者は、 カ月まで試験は継続したが、有効成分の低下傾向が認められたことなどのため、有効期間を 2 年間としたと回答した。

総合機構は、長期保存試験の純度試験の結果項目が設定されている規格と異なる理由に

ついて照会した。申請者は、安定性については他の類縁物質も検討するため行ったと回答した。ロ項でも述べたが、結果として他の類縁物質の限度値も規格として設定された。

総合機構は、苛酷試験（参考資料）の [] で放出率が低下したことについて、問題はないか照会した。申請者は、ニコチン原体が揮散する特性を有しているため含量低下を招き放出率が低下したが、他の項目にはほとんど変化はなく、また使用上の注意でも「内袋開封後は1カ月以内に使用してください」と注意喚起していることなどより、問題ないと回答した。

総合機構は、以上の回答を了承し、他の照会に対する回答も併せて安定性に関して問題ないと判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

本項に関しては、医療用医薬品ニコチネル TTS の承認時の資料および公表文献に基づき考察されている。

効力薬理に関しては、自発喫煙が形成されたサルでの喫煙行動の検討などから、ニコチンが喫煙の強化因子であることが確認されたが、この作用はコカインに比較して弱いことが示されている。またサルにおける検討で、ニコチンの効果がモルヒネ、コカイン、アンフェタミン、ベンゾジアゼピンに汎化されることがわかり、ニコチンにはこれらの薬物と同様の精神効果をもたらす部分のあることが示唆されている。その他ニコチンの身体依存性、連続投与におけるニコチンの作用の耐性形成、中枢興奮作用、攻撃性抑制、循環器疾患・呼吸器疾患・消化器疾患・代謝性疾患等への影響、ニコチン代謝物のニコチンに対する薬効、最近の知見に基づく中枢ニコチン受容体のニコチンの薬理作用への関与などが考察されている。新たな試験は実施されていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項に関しては、医療用医薬品ニコチネル TTS の承認時の資料および公表文献に基づきニコチンの吸収・分布・代謝が考察されており、ヒトでの薬物動態については下記の臨床薬物動態試験が提出されている。新たな試験は実施されていない。

- ①日本人成人男子喫煙者を対象とした単回投与試験（TTS10、TTS20、TTS30 貼付、強制喫煙）
- ②日本人成人男子喫煙者を対象とした単回及び反復投与試験（TTS20:単回、TTS30:反復）
- ③日本人成人男子喫煙者の自由喫煙時及びTTS30 単回貼付時血漿中ニコチン濃度測定試験
- ④日本人成人男子喫煙者を対象とした貼付部位による薬物動態比較試験（TTS20 貼付）
- ⑤日本人成人男子喫煙者を対象とした反復投与試験（TTS20、5日間貼付）
- ⑥外国人の腎機能障害患者及び健康人でのTTS30 単回貼付時の薬物動態比較試験

それぞれの試験内容及び結果の概要は次のとおりである。

① 日本人成人男子喫煙者を対象とした単回投与試験

被験者 12 例を対象に、2 群（A、B）にわけて 36 時間禁煙後、A 群には TTS10 を 24 時間単回貼付し、1 週間以上の休薬期間を置いて TTS30 を 24 時間単回貼付した。B 群には TTS20 を 24 時間単回貼付し、同様に休薬後、タバコ（ニコチン 1.1mg 含有）を 1 時間ごとに 1 本、計 9 本強制喫煙させ、薬物動態および忍容性を検討した。

TTS10 貼付時の血漿中ニコチン濃度の t_{max} は 12 時間（中央値）、 C_{max} は $13.4 \pm 3.6 \text{ ng/mL}$ 、（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同じ）、TTS20 貼付時は t_{max} 9 時間（中央値）、 C_{max} は $21.9 \pm 6.6 \text{ ng/mL}$ 、TTS30 貼付時は t_{max} 15 時間（中央値）、 C_{max} は $37.5 \pm 16.1 \text{ ng/mL}$ であった。A 群の 6 例中 1 例はニコチン代謝能の低い Poor Metabolizer（以下、「PM」という。）と推定され、PM と見られる被験者（ここではコチニン/ニコチン比 < 0.6 のものが PM とされた）1 名を除いた 5 名（Extensive Metabolizer、以下「EM」という。）での TTS10 貼付時の C_{max} は $12.5 \pm 3.1 \text{ ng/mL}$ （PM1 例の C_{max} は 18.2 ng/mL ）、TTS30 貼付時の C_{max} は $30.7 \pm 5.9 \text{ ng/mL}$ （PM1 例の C_{max} は 64.8 ng/mL ）であった。除去後は大部分の被験者で 2 時間まで血漿中ニコチン濃度が持続した後、5.6～6.7 時間の半減期で消失した。強制喫煙時の血漿中ニコチン濃度は喫煙直後に上昇し、その後下降するパターンを繰り返しながら喫煙直前直後値とも次第に上昇した。最終喫煙直前の血中濃度平均値は $31.7 \pm 11.8 \text{ ng/mL}$ 、直後の血中濃度平均値は $39.4 \pm 13.9 \text{ ng/mL}$ であった。

単回貼付時の血圧および脈拍は喫煙時と同様にコントロール日と比較して高い傾向が見られた。このため、コントロール日との差について更に解析された結果、喫煙時の収縮期血圧の上昇及び脈拍数の増加が示唆されたが、貼付時では用量依存的な脈拍数の増加が認められたものの増加の程度は喫煙時に見られる変動の範囲内であり、血圧への影響は喫煙時ほど明らかではなかった。

有害事象は TTS10、TTS20 貼付時には貼付部位の軽度の皮膚症状が各 1 例に認められたのみであったが、TTS30 貼付時には 6 例中半数の 3 例に気分不良、嘔気、嘔吐投与などの消化器症状が認められ、1 例は症状により脱落している。

② 日本人成人男子喫煙者を対象とした単回及び反復投与試験（TTS20: 単回、TTS30 : 反復）

被験者 6 例に 1 週間の休薬期間をおいて、TTS20 の 24 時間単回貼付と TTS30 の 24 時間 5 日間反復貼付が行われ、TTS20 及び TTS30 間の用量依存性と TTS30 反復投与時の薬物動態が検討された。

TTS20 単回貼付時の t_{max} は 12 時間（中央値）、 C_{max} は $18.4 \pm 2.7 \text{ ng/mL}$ 、TTS30 反復貼付一日目の t_{max} は 12 時間（中央値）、 C_{max} は $27.2 \pm 7.4 \text{ ng/mL}$ 、反復貼付 5 日目の t_{max} は 9 時間（中央値）、 C_{max} は $31.2 \pm 9.5 \text{ ng/mL}$ であり、TTS20 単回貼付時と TTS30 反復投与一日目の C_{max} の比は 1.48 ± 0.28 、ニコチン放出量比が 1.46 ± 0.06 、 AUC_{0-24} 比が 1.31 ± 0.24 であり、TTS20 と TTS30 には用量依存性が認められた。

有害事象は各投与期間でそれぞれ 1 例の貼付部位のそう痒感が認められた。いずれも軽

度であり、発現後 12 時間及び 10 時間で無処置で消失した。

③日本人成人男子喫煙者の自由喫煙時及び TTS30 単回貼付時血漿中ニコチン濃度測定試験

被験者 61 例（申告喫煙本数：18～50 本/日、ファガストローム依存度指数 2～10、平均 6.6、喫煙するタバコのニコチン含量：0.4～2.7mg、平均 1.0mg）に第Ⅰ期には 7～23 時まで自由喫煙させ、第Ⅰ期参加者のうち喫煙時の平均血漿中ニコチン濃度が 20 ng/mL を超え、かつ参加意思がある 20 例に第Ⅱ期は TTS30 を 24 時間単回貼付し（20 時に貼付、次の日の 20 時に除去）、喫煙時と貼付時の血漿中ニコチン濃度推移を比較検討した。

喫煙時の血漿中ニコチン濃度は喫煙開始と共に速やかに上昇し、開始 3 時間後には 20 ng/mL を超え、16 時間後には 30.5 ± 15.8 ng/mL に達した。試験日のタバコの喫煙本数により、低喫煙群（15 本以下、7 名）、中喫煙群（16～25 本、21 名）、高喫煙群（26 本以上、33 名）の 3 つに分けて解析を行ったところ、いずれも血漿中ニコチン濃度の推移パターンは類似しているが、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-24} 、 C_{ave} は、高喫煙群、中喫煙群、低喫煙群の順で高かった。

TTS30 貼付においては 2 時間前までの自由喫煙が許容されており、貼付直前の血漿中濃度 27.5 ± 8.9 ng/mL であり、貼付後に血漿中濃度の上昇が見られた例もあったが、貼付前値をほぼ維持するか低下する例が多かった。貼付 12 時間目の濃度は 23.6 ± 11.4 ng/mL、24 時間目の濃度は 19.3 ± 8.9 ng/mL であった。

貼付時に見られた自覚症状として、腹部不快感、貼付部の搔痒感、胃部不快感が各 1 例あったが、いずれも無処置で回復している。

④日本人成人男子喫煙者を対象とした貼付部位による薬物動態比較試験（TTS20 貼付）

被験者 12 例に対し、TTS20 を腰背部、腹部、上腕部に 24 時間単回貼付し、3-way クロスオーバー法により 1 週間以上の休薬期間をおいて、異なる部位の血漿中ニコチン動態比較が行われた（貼付前 36 時間禁煙）。

腰背部に貼付した時のニコチン血漿中濃度は $C_{\max}$ 22.2 ± 6.4 ng/mL、 AUC_{0-36h} 486 ± 157 ng・hr/mL、腹部では $C_{\max}$ 20.2 ± 5.4 ng/mL、 AUC_{0-36h} 444 ± 145 ng・hr/mL、上腕部 20.7 ± 6.0 ng/mL、 AUC_{0-36h} 460 ± 171 ng・hr/mL であり、いずれの部位でも吸収は同等であると考えられた。

試験期間中に発現し、関連が否定できないとされた自覚症状は貼付部のそう痒感であり、腰背部貼付時に 3 例、腹部貼付時に 4 例、上腕部貼付時に 1 例認められたが、いずれも軽度かつ一過性であり、無処置で消失した。その他に臨床上問題となる所見はなかった。

総合機構は、本試験で吸収の差異を検討した貼付部位が腰背部、腹部、上腕部のみであり、医療用製剤の添付文書にも適用部位が記載されていることから、一般用医薬品では医師による指導がなされないことも踏まえ、用法・用量に適用部位を記載するよう検討を求めた結果、上腕、腹部、腰背部のいずれかを選び貼付する用法・用量とされている。

⑤日本人成人男子喫煙者を対象とした反復投与試験 (TTS20、5日間貼付)

喫煙者 6 例を対象に 36 時間禁煙させた後、TTS20 を腰背部に 24 時間ごとに 5 回反復貼付し、薬物動態と忍容性を検討した。

TTS20 貼付 1 日目の t_{max} は 12 時間 (中央値)、 C_{max} は 17.6 ± 5.6 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 315 ± 110 ng·hr/mL、反復貼付 5 日目の t_{max} は 9 時間 (中央値)、 C_{max} は 22.2 ± 10.2 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 427 ± 179 ng·hr/mL であった。貼付 2 日目から 5 日目の貼付前及び 6 日目の除去前における血漿中ニコチン濃度に有意な差は認められず、血漿中ニコチン濃度は 2 日目にほぼ定常状態に到達しているものと考えられた。5 日目の C_{max} 、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 1 日目の 1.2 倍及び 1.3 倍であった。

試験期間中に発現し、本剤との関連性が否定されなかった自覚症状は貼付部位のそう痒感 3 例であったが、いずれも軽度で発現後 1 時間以内に消失した。その他に臨床問題となる異常な所見はなかった。

⑥外国人の腎機能障害患者及び健常人での TTS30 単回貼付時の薬物動態比較試験

喫煙習慣のある軽度あるいは中等度の男女腎機能障害患者 6 例及び年齢と性別をマッチングさせた健康成人 6 例に 10 時間以上禁煙させた後、TTS30 を 24 時間単回貼付し、薬物動態を比較した。

C_{max} は腎機能障害患者と健常人でほぼ同じ、 AUC_{0-48h} は、健康成人に比べて腎機能障害患者 1.1 倍、また、本剤貼付後 72 時間まで採取した尿中への代謝物コチニンの排泄量は腎臓機能障害患者で投与量の 2.9% と健康成人 11.2% の約 1/4 であった。

また、日本人成人男子喫煙者を対象とした単回投与試験では、TTS10、TTS20 もしくは TTS30 を用いたときのニコチン放出は 45.9~50.6% であり、製剤間の差異はなかった。

医療用申請時の TTS10 の 2 枚と TTS20 の 1 枚を 24 時間単回貼付したデータが提出されており、TTS10×2 枚と TTS20×1 枚は生物学的に同等であることが確認されている。

上記の①~⑥及びその他の試験のほか、外国人における薬物動態試験結果も参考資料として提出されており、これらの結果では、外国人 10 例における TTS20 の 10 日間反復投与において貼付 1 日目の t_{max} は 8 時間 (中央値)、 C_{max} は 10.4 ± 3.3 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 185 ± 56 ng·hr/mL、反復貼付 10 日目の t_{max} は 5 時間 (中央値)、 C_{max} は 11.6 ± 3.9 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 210 ± 69 ng·hr/mL であり、日本人と外国人の貼付時血中濃度を比較すると貼付 1 日目では C_{max} 、 C_{24} 、 AUC_{0-24h} いずれも 1.7~1.8 倍高く、定常状態と考えられる 5 日目 (日本人)、10 日目 (外国人) の比較ではこれらのパラメータが 1.8~2 倍程度と、日本人の血中濃度が高値を示す傾向がみられた。

日本人では、ニコチン代謝を担う CYP2A6 について、代謝活性の消失あるいは大幅な低

下をもたらす遺伝子多型が高頻度に認められており、完全な欠損者は約 4%、野生型の 25% まで活性の低下する人の頻度は約 9%と推測されている (Nakajima M et al:Drug Metab.Pharmacokinet.20:227-235,2005 、 Mwenifumbo JC and Tyndale RF. Pharmacogenomics 8:1385-1402,2007)。総合機構は、薬物動態試験結果につき PM 群、EM 群別のデータ提示を求めると共に、PM が欧米等に比較し (白人では 1%以下とされている) 多数存在すると考えられることから、PM における安全性について照会した。申請者は薬物動態試験において見られた PM の例 (この場合は、コチニン/ニコチン比 <0.6 を PM と判定。上記①の試験において 1 例が見られた。他の試験ではこれに該当する例はなかった) で、ニコチン血漿中濃度が他の被験者の 1.5~3.7 倍で推移し、一方でコチニンの濃度は定量限界未満であったことを説明し、当該 PM の例では局所の刺激性に起因するとみられる皮膚症状が見られた他、気分不良、嘔気などの消化器症状が認められたが、同様の消化器症状は他の 2 例 (EM) でも認められ、EM の 1 例では高度の症状が認められたことから、これら副作用症状の発現は血漿中のニコチン濃度と関連はするものの、ニコチンに対する耐性の個人差も影響すると推察され、また、見られる消化器症状も本剤の除去により消失すると考えられると回答した。総合機構は、この回答に対し、日本でニコチン代謝能の低い PM が欧米などに比較して高頻度であり、過量となる使用者の割合が海外より高まる可能性があることを重視すべきであると考え、このことを使用者に対してわかりやすく説明し注意喚起を行うなど、副作用発現を未然に防ぐ方策を講ずべきではないか検討を求めた。結果として、申請者からはニコチン過量症状が出やすい人の例としてニコチンの代謝能が低い人をその存在割合 (野生型の 25%まで活性の低下する割合では約 10 人に 1 人) とともに「相談すること」の項に記載し、過量の症状が現れた場合の対応を記載する添付文書案が示され、これを了承した。

総合機構は、提出された腎機能障害患者の試験においては軽度または中等度の患者の検討のみであったため、重度の腎障害患者に貼付した際に予想される薬物動態及び起こり得る副作用、腎機能障害患者に誤って使用された場合の対処等について申請者の見解を求めた。申請者は 15 名の慢性腎機能障害患者 (高度障害を含む) と健康成人にニコチン溶液を静脈内注射した際の血中薬物動態に関する報告に基づき、ニコチンの腎クリアランス、腎外クリアランスは腎機能 (糸球体濾過速度 (GFR)) と有意な相関を示し、特に高度の腎機能患者ではニコチンの血漿中濃度が健常成人に比較して 2.5~3 倍程度高く推移することが予測されるが、医療用製剤の使用成績調査において腎機能障害患者 14 例に使用された結果では副作用の発現率に有意な差は認められていないと回答した。総合機構は腎機能障害患者では血中ニコチン濃度が高まることが予想されること、また、肝機能障害、肝・腎機能が低下すると考えられる高齢者、体格の小柄な人等が使用した場合に過量となることが予想されることから、過量となり易い条件について記載し、過量と思われる場合に取りべき対処方法を情報提供するよう検討を求めた。これに対し、上記の PM とともに「相談する

こと」に記載して注意喚起する使用上の注意案が示されたため、了承した。

へ. 毒性に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の資料が提出されており、本剤を用いてウサギ、ラットの経皮投与による毒性試験、イヌ経口投与毒性試験、劣化品を用いたウサギ皮膚一次刺激性試験などが行われている。また、公表文献などにに基づきニコチンの毒性、ニコチンの代謝物、本剤の不純物の毒性が考察されている。新たな試験は実施されていない。

総合機構はイヌを用いた経口投与による試験において、被験物質をカプセルに充填して投与が行われていることに関し、人での誤飲・誤食の場合には本剤が口腔内で咀嚼されてニコチンが溶出する可能性も考えられるため、この際のニコチンの溶出の差異を考察し、安全性について説明するよう照会した。照会に対し申請者からは、イヌ試験においてはTTS30を細断してカプセルに詰め、2～3個を投与した群で嘔吐が認められたが1個では認められず、本剤52.5mgでは嘔吐がないこと、死亡例などもみとめられなかったことは確認されているとの回答があり、また、ニコチンを誤飲した場合の吸収については、咀嚼などにより薬物貯留層がむき出しにならないければ放出は緩やかであり全量が一度に口中内へ放出されることはないが、仮に薬物貯留層がむき出しになった場合には消化管あるいは口腔粘膜より吸収されると考えられること、ニコチンの吸収は吸収部位のpHの影響を受けることが知られており、胃内pHではほとんどがイオン化し、腸管で吸収されるが、肝臓で初回通過代謝を受けるため、吸収はわずかと予想されること、口腔粘膜からの吸収はpH7の場合10%前後であり、またニコチンの刺激性のために咀嚼したまま長時間口腔内に止まることはなくすぐにはき出されると考えられることなどの回答があった。しかしながら、総合機構は、含有量の多いパッチを乳幼児が咀嚼し、誤飲した場合、致死量あるいはそれに近い量のニコチンが摂取される可能性は否定できないと考えられることから、使用者にその旨を十分周知する対策が必要ではないか検討を求めた。申請者からは、誤飲を防ぐために使用後の廃棄方法、誤って開封した製剤の保管方法、小児が誤用した場合の対処法について添付文書で明確に記載するとともに、本剤を小児が誤飲した場合、重度の中毒症状を生じ、死に至るおそれがある旨を追記して注意喚起するとの回答があり、これを了承した。

また、総合機構は温度や水分などパッチからのニコチン放出量を左右するファクターの有無、吸収量を増加させるファクターにより安全性に問題を生じることがないかについて検討を求めた。申請者は温度やpHなどの要因が与える影響について製剤側と生体側に分けて考察を行った結果を回答した。製剤の放出率については、pHや温度の条件を変えて実施した放出試験の結果からこれらの要因による差は見られず、生体側の要因については、運動、季節、サウナ入浴などによる発汗や体温上昇の影響があり得るとし、健康喫煙者にニコチン貼付剤を貼付後サウナ入浴を繰り返した場合の経皮吸収への影響を検討した報告、

健康喫煙者に TTS20 を貼付後運動させた場合の血漿中ニコチン濃度変化を検討した報告に基づき、サウナ入浴や運動により貼付部位の血流速度が大きくなって吸収が増大すると考えられ、本剤貼付後のサウナ入浴や運動は避けることが望ましいとしている。総合機構はこの回答に対し、本剤を貼付したままでのサウナの使用や激しい運動は避ける旨の注意喚起をするよう検討を求めた結果、使用上の注意の「してはいけないこと」の項に「本剤の使用中は次のことはしないでください。（中略）サウナの使用や激しい運動」を記載する案が提出された。また、これに関連して専門協議の際、発汗や激しい運動による吸収増大があるならば発熱、飲酒による吸収増大もあり得るのではないかと指摘があり、この点についても検討を求めた。申請者はニコチン貼付剤貼付中のサウナ入浴や本剤貼付中の運動時における血漿中ニコチン濃度上昇の報告は飲酒に比べてかなりの発汗量、心拍数、血圧の上昇を伴う過酷な条件下での検討であること、一般用医薬品申請に際して実施された一般臨床試験（下記ト項②の試験）で飲酒習慣ありの 56 例となしの 22 例で副作用の発現例数、発現率を集計したところ、発現率に差異はなく、副作用はいずれも高度なものではなかったことなどから特に飲酒時の注意喚起は要しないと考えると回答した。発熱時については本剤貼付時の発熱の影響を検討した報告はないが、高熱の場合など影響を及ぼす可能性も否定できないことから、「相談すること」の項に「発熱の症状のある人」を加えるとの回答が提出された。総合機構はサウナ及び激しい運動の際の注意及び発熱に関する記載の案を了承した。

また、本剤を複数枚貼付した場合に血漿中ニコチン濃度が上昇し、致死量になることも想定されるため、どの程度の枚数の貼付により致死量となるか概算を示すよう求めたところ、申請者は、身長 170cm、60kg のヒトの上半身の体表面に貼付可能な本剤は約 400 枚であると算出し、 C_{max} に線形性があると仮定すると、この場合に理論的な血漿中ニコチン濃度が $5 \mu\text{g/mL}$ で致死量に近い量となるとし、ただし、一般用の本剤は誤用及び乱用の防止のため 2 週間の貼付枚数 14 枚を最大パッケージとし、禁煙経過に応じて順次販売され、誤用乱用がないよう薬局等を通じて注意喚起すると回答した。総合機構は、通常の使用においては特段の安全性の問題は生じないものと判断した。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用申請時の臨床試験および今回の一般用医薬品申請に際して申請用法・用量で実施した一般臨床試験の他、海外にて実施された臨床試験等が提出されている。

医療用申請時の国内臨床試験としては、ホ項に記載した薬物動態試験の他、皮膚刺激試験、TTS20 を開始用量とし喫煙関連疾患を有する喫煙者において実施された第Ⅱ相オープン試験、TTS30 を開始用量とし喫煙関連疾患を有しない喫煙者において実施された第Ⅱ相オープン試験、皮膚刺激試験、喫煙関連疾患を有する喫煙者を対象とした第Ⅲ相プラセボ

対照二重盲検比較試験、喫煙関連疾患を有しない喫煙者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験、喫煙関連疾患を有しない喫煙者を対象とした第Ⅲ相オープン試験がある。

なお、国内で実施された2つのプラセボ対照二重盲検比較試験は、いずれもTTS30を初期用量とした8週間貼付（TTS30を4週間、TTS20を2週間、最後にTTS10を2週間）による試験であり、今回申請のTTS20を初期用量としたものではない。

海外で行われた臨床試験のうち、本剤の申請用法・用量と同じTTS20を初期用量とする症例を含むプラセボ対照二重盲検比較試験は、米国で行われたほぼ同一のプロトコールによる3試験と、スイスで行われた2試験がある。

その他に、国内における医療用医薬品としての市販後調査結果、再審査期間中の副作用症例報告、海外における本剤の市販後調査結果として、米国、ニュージーランド、ドイツにおける一般用医薬品としての市販後調査結果、英国、フィンランドにおける医療用医薬品としての市販後調査結果、世界各国で報告された有害事象自発報告のまとめが提出されている。

上記の臨床試験のうち本申請の用法・用量、効能・効果に係る主たる試験の概要は次のとおりである。

① 国内で実施された喫煙関連疾患を有する喫煙者に対するオープン試験（医療用申請時第Ⅱ相試験）

喫煙関連疾患（循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患など）を有し、禁煙を要する患者56例を対象に初期用量をTTS20から始め（導入期：2週間）、禁煙不成功の場合、原則としてTTS30まで増量して4週間貼付し（治療期）、喫煙の成功、不成功にかかわらずTTS20を2週間貼付後TTS10を2週間貼付（計10週間）のスケジュールで実施された。

TTS30への増量例は24例（43.6%）、TTS20を維持した例は17例（30.9%）、導入期中止した例は14例（25.5%）であり、本人都合により脱落した1例を除く55例が有効性評価の対象とされた。導入期中止14例の内訳は、禁煙成功による中止3例、禁煙意志がなくなったなどの服薬拒否が2例、来院せず1例、効果なし1例、連絡ミスによる中止1例、副作用による中止6例であった。

55例における完全禁煙（治療期、離脱期を通じて禁煙）32.7%（18/55）、禁煙（前回評価日から終了時まで禁煙）14.5%（8/55）、有効率（完全禁煙＋禁煙）は47.3%であり、喫煙本数は2、4、6、8、10週のいずれの時点でも試験開始時と比べて有意に減少していた。

TTS30に増量した例では有効率は33.3%（8/24）、TTS20を維持した例では70.6%（12/17）、導入期中止した例では42.9%（6/14）であった。

副作用は51.8%（29/56）に49件みられ、12例（22件）が試験中止となったが、内訳は全身症状として頭痛、胸やけ、血圧上昇、口腔内のあれ感、そう痒感、ニコチン臭、皮疹が各1件、局所症状として紅斑、そう痒が各6件、腫脹が2件、小水疱が1件であった。

副作用の程度は全 49 件中軽度が 25 件、中等度が 18 件、高度が 6 件であり、高度の症状は夜間覚醒、頭痛、ニコチン臭がそれぞれ 1 件、局所症状では紅斑が 2 件、かゆみ 1 件であったが、これらの症状は処置あるいは無処置で消失あるいは軽快した。

② 国内における一般用医薬品としての妥当性を評価するための一般臨床試験

喫煙者 79 例（1 日 11 本以上）を対象に、TTS20 を 6 週間貼付、続いて TTS10 を 2 週間貼付の申請用量、投与期間により実施された。

主要評価項目は貼付開始 8 週時点あるいは中止時点での有効率（「完全禁煙（使用開始から 8 週後又は 2 週以降の中止時まで禁煙）」＋「禁煙（使用終了前 2 週間以上禁煙）」以上の割合）であり禁煙日誌による評価の他、使用終了時の呼気中 CO 濃度も加味して判定した。副次評価項目は、一日あたりの喫煙本数の推移、禁煙状況（禁煙成功と判定された症例の割合を観察時期ごとに集計）、禁煙のしやすさ、ニコチン離脱症状とした。

中止例は 7 例であり、いずれも有害事象の発現で治験継続が困難と判断された例であった。投与完了前の脱落例は 8 例あり、内訳は同意撤回 3 例、多忙 2 例、来院せず 2 例、うつ症状により禁煙ノート記載や禁煙継続が精神的に困難となった 1 例であった。有効性解析対象、安全性解析対象から除外されたのは、上記の脱落例のうち開始日以降来院しなかった 1 例であった。

貼付 8 週後の有効率は、55.1%（43/78）であった。

一日あたり喫煙本数の推移は、使用開始前の平均 21.9 本から次回検査時の 2 週後には平均 2.4 本に減り、その後ほぼ一定に推移し、使用終了時も 2.0 本であった。

禁煙状況は、禁煙成功率が 2 週後 34.7%（26/75）、4 週後 49.3%（36/73）、6 週後 56.9%（37/65）、8 週後 61.5%（40/65）であった。

有害事象としての症状は 78 例中 61 例（78.2%）に、141 件が報告され、因果関係の否定できない副作用症状は 50 例（64.1%）に、105 件見られた。

副作用症状の主なものは全身障害及び投与局所様態 37 例（投与部位そう痒感 27 件、投与部位紅斑 19 件、投与部位皮膚炎 5 件、投与部位色素沈着 2 件、口渴 2 件等）、皮膚及び皮下組織障害 12 例（接触性皮膚炎 11 件等）、精神障害 16 例（悪夢 7 件、不眠症 4 件、初期不眠症 3 件等）、神経系障害 8 例（頭痛 4 件、傾眠、浮動性めまい各 2 件等）、胃腸障害 4 例（悪心 2 件等）であった。副作用の程度としては高度のものはなく、中等度とされたものは投与部位そう痒感 4 件、投与部位紅斑 4 件、投与部位皮膚炎 3 件、接触性皮膚炎 2 件、投与部位湿疹 1 件、悪夢 2 件、不眠症 1 件、悪心 1 件であった。

副作用として見られた臨床検査値異常 1 例に 5 件（ALT 増加、AST 増加、血中 TG 増加、γ-GT 増加、HDL 減少各 1 件）みられ、いずれも軽度であった。

重篤ではないが、重要と考えられた有害事象は 6 例で、いずれも中止例であるが、悪心が 1 例 1 件、皮膚障害が 5 例 10 件（発赤 3 件、発疹、そう痒感、紅斑、かぶれ、湿疹、皮膚炎、かゆみ各 1 件）であり、皮膚障害の 5 例中 3 例は皮膚科を受診し、薬剤処置した。6

例は全例回復した。

ほとんどの副作用は 2 週間以内に発現したが、接触性皮膚炎、投与部位紅斑、投与部位そう痒感は 2 週間を超えて 6 週以内の期間にも発現が見られた。

③米国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（1）

喫煙者（1 日 20 本以上、ファガストローム依存度指数 6 以上）279 名（有効性解析対象 273 例）を対象に実薬群又はプラセボ群のいずれかの群に無作為に割り付け、投与開始時点で 1 日の喫煙本数 26 本以上の場合には TTS30 を、25 本以下の場合には TTS20 を初期投与量として投与した。1 週毎に TTS20 を投与されている被験者の場合は 1 日 2 本以上喫煙を継続している場合には TTS30 へ増量し、TTS30 が投与されている患者の場合には副作用が認められた時には TTS20 へ減量することとし、3 週間の間に患者毎の至適用量を選択した（用量調節期間）。続いて選択用量による用量を固定した 4 週間の治療期、その後の 3 週間の離脱期には治療期 TTS30 投与被験者の場合は 1 週間毎に TTS20、TTS10、TTS10 プラセボに切り替え、治療期 TTS20 投与被験者の場合は 1 週間目 TTS10、2 週間目 TTS10、3 週間目 TTS10 プラセボと順に切り替えた（各プラセボ群はそれぞれ対応する製剤のプラセボを貼付）。

有効性の判定では 7 週までに自己申告による禁煙が 4 週以上連続し、呼気中 CO 濃度が 20ppm 未満であった症例を禁煙成功者と定義した。禁煙成功率は TTS 群が 46.0% (63/137)、プラセボ群が 28.7% (39/136) で TTS 群がプラセボより有意に高率であった。また、呼気中 CO 濃度が 10ppm 未満であった症例を禁煙成功と判定した場合でも TTS 群が 40.9% (56/137)、プラセボ群が 25.7% (35/136) で TTS 群がプラセボより有意に高率であった。

離脱期における再喫煙率は TTS 群 6.3%、プラセボ群 12.8%であった。

有害事象はほとんどが局所症状で、軽度～中等度の紅斑、腫脹あるいはそう痒感であり、そのほとんどはステロイド外用薬や経口抗ヒスタミン剤投与により消失した。有害事象による中止症例は TTS 群では 7.3% (10/137)、プラセボ群では 2.2% (3/136) であった。

④米国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（2）

喫煙者（1 日 20 本以上、ファガストローム依存度指数 6 以上）254 名（有効性解析対象 243 例）を対象に実薬群又はプラセボ群のいずれかの群に無作為に割り付け、上記③と同様の投与スケジュールにより実施された。

有効性の判定では 7 週までに自己申告による禁煙が 4 週以上連続し、呼気中 CO 濃度が 20ppm 未満であった症例を禁煙成功者と定義した。禁煙成功率は TTS 群が 41.5% (51/123)、プラセボ群が 27.5% (33/120) で TTS 群がプラセボより有意に高率であった。呼気中 CO 濃度が 10ppm 未満であった症例を禁煙成功と判定した場合は TTS 群が 36.6% (45/123)、プラセボ群が 25.8% (31/120) で TTS 群がプラセボより高率であったが有意な差はなかった。

離脱期における再喫煙率は TTS 群 3.9%、プラセボ群 0%であった。

有害事象はほとんどが局所症状で、軽度～中等度の紅斑、腫脹あるいはそう痒感であり、そのほとんどはステロイド外用薬や経口抗ヒスタミン剤投与により消失した。有害事象による中止症例は TTS 群では 12.2% (15/123)、プラセボ群では 2.5% (3/120) であった。

⑤米国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験 (3)

喫煙者 (1 日 20 本以上、ファガストローム依存度指数 6 以上) 277 名 (有効性解析対象 276 例) を対象に実薬群又はプラセボ群のいずれかの群に無作為に割り付け、上記③と同様の投与スケジュールにより実施された。

有効性の判定では 7 週までに自己申告による禁煙が 4 週以上連続し、呼気中 CO 濃度が 20ppm 未満であった症例を禁煙成功者と定義した。禁煙成功率は TTS 群が 22.7% (32/141)、プラセボ群が 13.3% (18/135) で TTS 群がプラセボより有意に高率であった。呼気中 CO 濃度が 10ppm 未満であった症例を禁煙成功と判定した場合は TTS 群が 19.2% (27/141)、プラセボ群が 11.1% (15/135) で TTS 群がプラセボより高率であったが有意な差はなかった。

離脱期における再喫煙率は TTS 群 15.6%、プラセボ群 5.6%であった。

有害事象は頭痛、皮膚刺激が最も多く、TTS 群では頭痛が 29.8% (42/141)、皮膚刺激が 28.4% (40/141) に見られ、プラセボ群では頭痛が 29.6% (40/135)、皮膚刺激が 17.8% (24/135) であった。皮膚刺激は軽度～中等度の紅斑、腫脹あるいはそう痒感であり、そのほとんどはステロイド外用薬や経口抗ヒスタミン剤投与により消失した。有害事象による中止症例は TTS 群では 7.1% (10/141)、プラセボ群では 0.7% (1/135) であった。

⑥スイスにおける大学生を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験

喫煙学生 112 名を対象とし、実薬群とプラセボ群に無作為に割り付けて実施した。1 日 20 本以上の喫煙者には TTS30 (又は TTS30 プラセボ) を、1 日 20 本未満の喫煙者には TTS20 (又は TTS20 プラセボ) を貼付し、禁煙成功者では 3 週間間隔で段階的に低用量製剤に変更し 9 週間投与した。3 週間毎に面接した。試験終了後 9 ヶ月まで追跡調査を行った。

1 週間の喫煙本数が 3 本以下で呼気中 CO 濃度 < 11ppm の被験者を禁煙と判定した。実薬群の禁煙率は 3 週後、6 週後、9 週後のいずれもプラセボ群より有意に高率であった。終了後 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月の実薬群の禁煙率はプラセボの 3.3 倍、2.3 倍、3.0 倍であった。

(有意水準 各 $p=0.02$ 、 $p=0.14$ 、 $p=0.07$)

⑦スイスにおける開業医によるプラセボ対照二重盲検比較試験

強い禁煙意志があるかまたは健康のため禁煙を忠告された健常人及び患者 199 名を対象とし、実薬群とプラセボ群に無作為に割り付けて開業医により実施した。1 日 20 本以上の喫煙者には TTS30 (又は TTS30 プラセボ) を、1 日 20 本未満の喫煙者には TTS20 (又

は TTS20 プラセボ) を貼付し、禁煙成功者では 1 ヶ月間隔で段階的に低用量製剤に変更し 12 週間投与した。4 週間毎に面接した。試験終了後 9 ヶ月まで追跡調査を行った。

1 週間の喫煙本数が 3 本以下で呼気中 CO 濃度 < 11ppm の被験者を禁煙と判定した。実薬群の禁煙率は 1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後のいずれもプラセボ群より有意に高率であった。終了後 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月の実薬群の禁煙率はプラセボの 1.8 倍、1.6 倍、1.5 倍であった。(有意水準 各 $p=0.09$ 、 $p=0.23$ 、 $p=0.31$)

総合機構は申請された用法・用量である初期用量 TTS20 の妥当性につき、有効性の観点からの考察を求めるとともに、申請時の投与スケジュールにつき、投与期間を短縮あるいは延長することで有効性・安全性に利点がある患者層がないのか説明と、そのことを踏まえた用法・用量設定の妥当性等を照会した。

初期用量 TTS20 の妥当性に関して、申請者からは同様のプロトコールで実施された上記 ③～⑤の米国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験において TTS20 で投与開始した症例における禁煙率、TTS30 への増量なく TTS20 のみを投与されていた症例の禁煙率等につき再集計を行った結果に基づく検討結果が提出された。

検討結果によれば、③～⑤の試験合計で投与開始時期(用量調節期開始時期)に TTS20 が選択された症例は TTS20 が 171 例、そのプラセボが 168 例、そのうち治療開始時期(3 週間後)に TTS20 が維持用量とされた症例はそれぞれ 70 例(40.9%)、47 例(28.0%)であり、TTS20 が至適用量と判断された症例の割合は TTS20 の方が高かった。また、開始用量が TTS20 もしくは TTS20 プラセボであった症例における禁煙率は TTS20 群 40.4% (69/171)、プラセボ群 26.8% (45/168) であった。TTS30 への増量が全くなく TTS20 もしくは TTS20 のプラセボのみが投与された症例(中止・脱落を含む)は TTS20 群で 70 例、TTS20 のプラセボ群で 57 例であり、それぞれの禁煙率は TTS20 群 62.9% (44/70)、プラセボ群 50.9% (29/57) であった。これらの母数には用量不足と判断されて TTS30 もしくはそのプラセボに増量された例は含まれていないため、TTS20 が至適用量と判断された例が TTS20 群で高かったことを考慮すると、実際の禁煙率の差はさらに大きいものと考えられると考察されている。

また、申請者はスケジュールの妥当性については、本剤が承認されている他国における承認用法・用量とそれらの開発時試験成績、PMS に基づき、投与期間を短縮あるいは延長することによる明らかな利点は示唆されないと考察し、日本では医療用の用法・用量が TTS30 から開始する合計 8 週投与であり、最初の 4 週間に減量の必要が生じた場合はニコチネル TTS20 を貼付するとしており、一般用医薬品開発における検討の結果(イ項参照)一般用医薬品としての本剤の使用者層、安全性等の観点から初期用量を TTS20 としたもので、投与期間は米国とも同様であり、妥当と考えると回答した。

米国の用法・用量は、1 日 10 本を超える喫煙者では TTS30 を 4 週間、TTS20 を 2 週間、TTS10 を 2 週間、1 日 10 本以下の喫煙者では TTS20 を 6 週間、TTS10 を 2 週間(総投

与期間 8 週間）であり、申請時は上記③～⑤のプラセボ対照比較試験（総投与期間 10 週間）等の成績に基づいて当該用量が設定されている。また、英国の用法・用量は 1 日 20 本以上の喫煙者では TTS30 を 3～4 週間、TTS20 を 3～4 週間、TTS10 を 3～4 週間、1 日 20 本未満の喫煙者では TTS20 を 3～4 週間、TTS10 を 3～4 週間、必要に応じ TTS10 をさらに 3～4 週間と設定されており（最長 12 週間まで）、申請時は TTS30 を 4 週間、TTS20 を 4 週間、TTS10 を 4 週間の 12 週間投与のプラセボ対象比較試験等の成績に基づいて当該用量が設定されている。

なお、海外における本剤の承認投与スケジュールは国により異なり、上記米国、英国も含め、初期用量（維持用量）の投与期間は 3～8 週、総投与期間は 6～12 週の間で様々である。

総合機構は③～⑤の米国臨床試験の再解析の結果に加え、本申請に際して実施された一般臨床試験（上記②）の結果、および TTS20 が初期用量（および維持用量）として用いられた国内臨床試験（上記①）の結果を総合的に評価し、初期用量としての TTS20 の有効性は認めうると判断した。

また投与期間については、より短期あるいは長期などのスケジュールが至適であるかは明確ではないが、申請者の回答で挙げられた各国の承認時臨床試験も含め、海外で行われた本剤の臨床試験における投与スケジュールは初期用量（維持用量）3～7 週間、総投与期間 9～12 週と様々であり、いずれも本剤の禁煙補助剤としての効果を示唆する結果であると考えられること、ニコチン貼付剤に関する投与期間の異なる複数の臨床試験のメタアナリシスの結果では、投与期間の相違による（8 週間以下と 8 週超の比較）有効性の明らかな差は見られておらず（Stead LF et al: Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Review), The Cochrane Collaboration, John Wiley & Sons, Issue 1, 2008）、貼付剤を 8 週を超えて長期間投与することによる禁煙率への寄与は示唆されないこと、本申請に際して実施した一般臨床試験（上記②）でも初期用量 TTS20 を 6 週間の投与期間で実施されていることなども踏まえて、初期用量の投与期間として 6 週間を選択することは認めうると判断した。

初期用量を 6 週間貼付後の漸減期間（申請の用法・用量では TTS10 を 2 週間）については、米国の③～⑤の臨床試験における漸減期間の再喫煙率がプラセボに比較して必ずしも高いものではなく漸減期間の禁煙率への寄与が明らかではないこと、上記の The Cochrane Collaboration によるニコチン補充療法に関する複数の臨床試験のメタアナリシスの結果では漸減期間なしのワンステップ療法と、漸減療法との比較で禁煙率の差が認められていないことなどから、漸減期間の必要性は明確でないと思われたが、海外で既に承認されている現在の用法・用量は全て漸減法であり、漸減による使用実績が蓄積されていることなどから、漸減法が有用である可能性も否定できず、本剤に関して行われた臨床試験がいずれ

も漸減法を用いて実施されていることから、用法・用量としては申請された TTS20 の 6 週間貼付後の TTS10 の 2 週間貼付の漸減法を基本とすることは問題がないと判断した。

しかしながら、総合機構は上記のとおり漸減期間の禁煙率への寄与が明らかではないことと医療用医薬品ニコチネル TTS の市販後特別調査で、総貼付量が多い群で禁煙達成率が低いとの結果が見られ、禁煙意志が強い例ではより短期で禁煙達成できると考えられたため、禁煙に自信が持てる場合は漸減期間の貼付を要しないこととできないか検討を求めた。

この結果、申請者からは、用法・用量に「禁煙によるイライラなどの症状がなくなり、禁煙を続ける意志が強く、禁煙を続けられる自信がある場合には、6 週間のニコチネルパッチ 20 を貼付後、7 週目以降のニコチネルパッチ 10 を使用せずに、本剤の使用を中止してもかまいません。」と記載し、漸減期間を一般使用者の意志により選択できるようにするとの回答があり、了承した。

総合機構は貼付開始時間について、貼付時間が異なることによりニコチンとその代謝物の動態パターンが一定しない可能性が考えられることなどから、貼付のタイミングを一定化する必要はないか照会した。申請者からは、就眠時間が夜とは限らないことから貼付タイミングは起床時とするとの回答があり、了承した。

本剤については、医療用ニコチネル TTS と同様に 24 時間の貼付を基本とする用法・用量で申請されていた。総合機構は睡眠時にニコチンの代謝が低下していると推察されること、日本人に多く存在する PM では、睡眠時も通常のヒトにおける喫煙時の血中ニコチン濃度と同等以上の状態が 24 時間以上継続することが示唆されることなどから、本剤を一般用医薬品として販売する際に 24 時間の貼付が適切であるかどうか検討を求めた。申請者は、医療用医薬品の開発時臨床試験 747 例、市販後の使用成績調査 2793 例、及び特別調査 306 例の成績から、禁煙時に比べて心血管系へのリスクが上昇する可能性はほとんどないと考えられること、本剤の臨床試験が 24 時間貼付を基本として行われたこと、24 時間パッチと 16 時間パッチの有効性を比較した報告 (Shiffman S et al. *Addiction* 95(8), 1185-1195, 2000) に基づき 24 時間貼付によって起床時のニコチン渴望に対して効果が示唆されること、などから起床時に喫煙要求が強い場合に対応できるよう 24 時間貼付が可能な用法・用量としたと回答した。

この回答において起床時のニコチン渴望に対する効果の根拠としている文献は、用量の異なるパッチ (21mg/24 時間、15mg/16 時間) の比較であり、禁煙率等への影響が貼付時間によるのか用量の相違によるのか明らかではないため、この報告からは 24 時間貼付することの利点は明確ではない。

また、1 日の貼付時間については、専門協議でも議論があり、夜間は心臓負荷や皮膚が過敏になってかゆみが出やすいなどのことを考えても禁煙に不要な時間帯は剥がしているほうがよい、トラブルが起こったとき、寝ているときは気づかず、剥がすなどの適切な対応

もできない、医療用ニコチネル TTS 市販後調査では就寝中はがした場合と 24 時間貼付した場合で禁煙率に差が見られていない、日本人ではニコチン代謝活性の低い人 (PM) が高頻度に存在すること (野生型の 25% まで活性の低下する割合では約 11 名に 1 人、PM では反復投与において過度に血中濃度が上昇すると考えられること)、ニコチン血中濃度依存的に皮膚体温の低下、血管収縮が観察されていることなどからも、就寝中の影響が懸念される、などの理由から一般用医薬品としては就寝中剥離する貼付方法が望ましいとの意見が強かった。また、本剤は医療用が 24 時間貼付を基本としているものの、医療用であればリスクの高い基礎疾患を有する患者などへの貼付を避けることができるが、一般用医薬品の場合は自己判断で用いるため、リスクの高い使用者が医師の介入なしに用いる可能性があり、就寝時は剥がしてリスクを低減した方がよいとの意見であった。

総合機構は、上記の議論も踏まえて 1 日の貼付時間について再検討を求め、申請者から起床時から就寝時まで貼付の用法・用量とすると回答があったため、了承した。

安全性に関しては、国内臨床試験における一般臨床試験 (上記②) 及びその他臨床試験でみられた副作用の他、国内の市販後調査結果、再審査期間中の副作用・感染症報告、諸外国の市販後調査で見られた副作用、海外での自発報告に基づく安全性情報が提出されている。

国内の市販後調査は、使用成績調査により 2793 例が回収されており、副作用発現症例率は 19.4%(542/2793)、発現件数は 813 件であった。投与部位そう痒感、投与部位紅斑、接触性皮膚炎などの投与部位における副作用は 10.1%(283/2793)、399 件で最も多く、その他は不眠症 5.9% (164/2793)、悪心 1.9% (53/2793)、頭痛 0.9% (25/2793)、浮動性めまい 0.6% (17/2793)、異常感 0.4%(12/2793)、動悸 0.3%(9/2793)、倦怠感 0.3% (9/2793) であった。高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者での安全性が使用成績調査の層別解析により検討されているが、特に問題となる発現率などの差はみとめられなかった。また、不眠などの睡眠障害が重点調査項目とされ、使用成績調査で 6.3% (176/2793)、185 件の睡眠障害(不眠症、悪夢、異夢)が見られたが、就寝中の薬剤除去などの処置により回復・軽快している。特別調査は禁煙指導のためのプログラムを使用した場合の有効性及び安全性の確認を目的として行われ、副作用発現症例率は 19.6%(60/306) であった。

再審査期間中に 52 例 87 件の副作用・感染症自発報告が行われた。内訳は使用成績調査の症例が 10 例 18 件、特別調査が 1 例 1 件、副作用・感染症自発報告が 41 例 68 件であった。重篤なものは 25 例 53 件であり、2 件以上の報告は、薬物毒性、意識消失、強直性痙攣、回転性めまい、狭心症、悪心、多汗症、発疹、血圧上昇(各 2 件)であった。死亡例が 1 例認められているが、TTS30 を 26 枚貼付後来院なしの症例であり、11 ヶ月後に電話での禁煙フォロー調査にて家族より死亡を伝えられた例であり、関連は少ないと考えられるが詳細は不明の例である。その他の未知の副作用については重篤なものも含めて 2 件以上の

報告があったものと非重篤なものが 3 件以上報告されたものについて考察された結果、食欲不振、易刺激性、背部痛、傾眠については使用上の注意に追記する改訂が行われている。その他については累積報告数が少なく、報告からは本剤が関与していることを示す一定の傾向も認められなかったことなどから今後も類似の報告に留意し対処したいとしている。

未知の副作用と考えられる副作用症状を踏まえ、食欲不振、易刺激性、傾眠については使用上の注意に追記する改訂が行われている。

海外の市販後調査は米国（3100 例）、ニュージーランド（805 例）、英国（3067 例）、フィンランド（234 例）、ドイツ（633 例）の調査結果であり、これら調査でみられた副作用の種類別の頻度等は調査ごとに異なっているが、貼付部位反応、貼付部位そう痒感、睡眠障害（異夢、不眠など）、消化器症状（嘔気、嘔吐等）、頭痛、心血管系症状（胸痛、心悸亢進等）など医療用ニコチネル TTS で既知の副作用がほとんどであった。米国の調査でみられた重篤な有害事象で因果関係の否定できなかったものは 3 件（血管閉塞、胸痛、術創感染）であった。その他の調査では重篤な副作用はみられなかった。

海外の自発報告による安全性情報（日本を含む）は 1990 年 6 月の最初の上市から 2000 年 7 月までに世界各国で報告されたものであり、医療用としての使用による報告、一般用としての使用による報告を双方が含まれている。有害事象の総症例は 296 例で、42 例は死亡例であるが、そのうち 41 例について専門家は因果関係を否定している。これらの死亡例のほとんどは心臓・脳血管系障害であるが、原疾患に起因するものと判断されている。因果関係の否定されなかった死亡例 1 例は、米国で報告された悪性の高熱症によるものであるが、担当医の報告によると、死亡はクロニジンと本剤の併用投与により二次的に引き起こされた可能性があるとしている。本症例はクロニジンに加え、他にも高熱症を引き起こす可能性のある 2 薬剤を含め 8 種類の薬剤が併用されており、また本剤貼付開始 7 日目になって高熱症を発症したことから、本剤によるものかは不明と申請者は考察している。

なお、有害事象 296 例（死亡 42 例、重篤例 264 例）の報告期間中の推定使用者数は約 630 万人とされており、この数値からは有害事象の頻度は高くないものと思われる（推定使用者数の 0.005%未満）。

今後結果が公示される医療用ニコチン貼付剤の再審査に関する機構の調査では特段の問題は生じておらず、以上の副作用の種類、頻度、程度を踏まえ、総合機構は、適切な情報提供による注意喚起が行われることにより本剤の一般用医薬品としての安全性は確保できると判断した。

＜ニコチン置換療法（補充療法）としての適切なニコチン血中濃度について＞

本剤については、「ホ.吸収・分布・代謝・排泄に関する資料」の項に記載したように、日本人と外国人の貼付時血中動態の比較において日本人において血中濃度が高値を示す傾向

がみられた。本剤（TTS20 を 6 週間貼付、その後 TTS10 を 2 週間貼付の用法・用量による）の有効性、安全性は上記の海外における臨床試験成績（上記③～⑤）および日本における一般臨床試験成績（上記②）等から評価し得ると考えられるが、本剤貼付により得られるニコチンの血中濃度の側面から、本剤が補充療法として目的とする適切な範囲のニコチンを供給している製剤と考えられるかについて以下に考察した。

ニコチン補充療法の目的は、喫煙者が通常的自由喫煙をした場合に得られるニコチン血中濃度を補うことによって禁煙時に出現する離脱症状を緩和することであり、それによって喫煙への依存のうち身体的依存（ニコチンへの薬物依存）を緩和し、禁煙を達成しやすくすることである。この目的からすれば、ニコチン貼付剤の初期の用量によって到達すべき血中濃度は離脱症状を抑制し得る濃度であり、かつ喫煙時の濃度は上回らない範囲であると考えられる。

離脱症状の発現するニコチン血中濃度レベルに関して、Russel らは、低ニコチン含量のたばこへの切り替え実験での結果等から、ニコチン血中濃度が通常喫煙時の 2/3 程度に低下すると満足感がいくらか失われ、さらに激しいたばこへの渴望やその他の離脱症状（イライラ、落ち着かないなど）は喫煙者の血中ニコチン濃度が通常喫煙時の 1/3 程度よりも低いレベルに低下すると現れると考察している（Russell MAH et al. In: Martin WR et al (Eds): Tobacco Smoking and Nicotine. A Neurobiological Approach, Plenum Press, New York and London, 1987, 25-50）。また、喫煙者のニコチン血中濃度レベルは 393 名の外国人喫煙者（ヘビースモーカー、1 日平均 30.1 本喫煙）においてニコチン血中濃度がある程度定常状態に達していると考えられる午後の時間帯の喫煙 2 分後に測定したデータでは、5 ng/mL 未満から 70 ng/mL 以上まで非常に幅広いが、平均値が 35 ng/mL 程度との値が示されており、通常喫煙者ではこれより低値側に分布すると考えられるが、喫煙による薬理作用は血中ニコチンレベル 10 ng/mL あるいはそれより低いレベルで生じ、大部分の喫煙者は薬理作用を生じる十分な量のニコチンを喫煙により吸収していると見られるとされている。

（M.A.H. Russell, In: The Pharmacologic Treatment of Tobacco dependence: Proceedings of the World Congress, November 4-5, 1985: Institute for the Study of Smoking Behavior and Policy, John F. Kennedy School of Government, Harvard University, 90-107）。

日本人での喫煙時ニコチン血中濃度は、61 人の自由喫煙時のデータでは、午後 11 時の測定値が平均 30.5 ± 15.8 ng/mL であり（ホ項の試験③）、データ数は少ないが、外国人喫煙者における上記血中濃度データと大きな相違はないと考えられた。平均的な喫煙者ではこの 1/3 の 10 ng/mL あるいはそれを下回る程度の血中ニコチン濃度を得られればニコチンの薬理作用が発現し、離脱症状の抑制が見られるのではないかと推定される。

また、貼付剤ではないが、ニコチン補充療法を目的としたニコチン含有ガム製剤では定常状態における血中ニコチンレベルが 8~12 ng/mL 程度で喫煙者はガム製剤が禁煙に有用であると感じ、禁煙成功の可能性が高まると報告されている（Russell MAH. In: Nicotine Psychopharmacology: Molecular, Cellular, and Behavioural Aspects, Wonnacott S, et al

(Eds), Oxford University Press, Oxford, 54-98, 1990)。

以上から、初期用量の貼付により到達すべきニコチン血中濃度の範囲は概ね 8 ng/mL 程度以上から 30 ng/mL 程度の間と推測される。

一方、本剤の初期用量である TTS20 を 1 枚貼付時の日本人におけるニコチン血中濃度はホ項に示した薬物動態試験の結果では単回貼付時 C_{max} が平均 17.6~22.2 ng/mL、平均血中濃度 (C_{ave}) が 12.3~14.4 ng/mL、反復投与時は、 C_{max} が平均 22.2 ng/mL、平均血中濃度 (C_{ave}) が 17.8 ng/mL であり、被験者によるばらつきは大きい、概ね目的とする血中濃度が得られているものと考えられる。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果については、本剤が禁煙に伴う離脱症状の緩和による禁煙の補助を目的としていることから、同様の目的で既に承認されているニコチンガム製剤の効能・効果と同様に「禁煙時のイライラ・集中困難・落ち着かないなどの症状の緩和」の効能・効果とすることが妥当であると判断した。

用法・用量はト項に記載のとおり、TTS20 を 6 週間、その後 TTS10 を 2 週間の使用を基本とするが、TTS20 貼付終了後、禁煙に自信が持てる場合などは TTS10 を使用する可否かは使用者が選択可能とすることで妥当と判断した。

使用上の注意は医療用ニコチネル TTS の承認時までの調査および市販後の使用成績調査でみられた副作用、同添付文書を基に、海外における同製剤の添付文書を参考にし、一般用医薬品の添付文書記載要領などに関する通知等を勘案して設定されており、既に記載のとおり、審査の過程で使用上の注意の追記や整備などが行われている。

また、専門協議において喫煙者が禁煙により依存から脱却しようとする過程でしばしば見られるうつ症状について議論があった。そのような場合には、すぐに専門医の受診が必要であるため、うつ病の既往のある人は OTC として自己判断で本剤を使用すべきではなく、本剤の使用者が禁煙に伴いうつ症状を発症した際、本人あるいは家族、薬剤師などが気づいてすぐに受診することができるよう何らかの注意喚起が必要であると指摘された。このため、うつ病の既往のある人は「してはいけないこと」に記載するとともに、うつ症状が見られた際にはすぐに専門医の受診を勧める旨の薬剤師向け情報提供資料への記載を求めることとした。

使用期間については効果があつた場合も用法・用量に定められた 8 週間を超えて用いない旨が添付文書案に記載されている。また、効果が無い場合の使用期間に関して、本剤は自己判断により用いることを原則とした一般用医薬品であるため、使用を開始しても喫煙本数が全く減らないなど明らかに効果が無い場合に漫然と使用されることは望ましくない

と考えられたため、総合機構は、このような場合の使用中止の目安期間の設定を求めた。申請者からは、使用者が効果を十分に認識するには貼付開始から 1 週間程度必要と考えられるため、本剤を 1 週間以上使用してもタバコの本数が全く減らない場合や離脱症状が軽くならず禁煙が続けられない場合は中止して医師薬剤師等に相談する旨を使用上の注意に記載するとの回答があった。また、効果がないと感じられた際にも 2 枚を貼るようなことはせず、専門医に相談するよう薬局向け Q & A に記載する案が併せて提出され、この回答を了承した。

総合機構は、その他の照会事項も含めて改訂された使用上の注意案を了承した。

◎その他の情報提供ツール、禁煙支援体制等について

禁煙のためには本剤により緩和できるとされる身体的依存のみならず本人の意志により心理的依存を脱する必要がある、本剤使用と同時に心理的依存への対策が不可欠であると考えられる。このことも含め、本剤が有用に用いられるためには販売に伴い行われる情報提供、提供される禁煙支援体制のあり方が重要と思われたことから、総合機構はそのための具体的方策について検討を求め、提供される資料等の案の提出を求めた。これに対し、申請者は消費者向け情報提供として、添付文書、ガイドブックを製品に同封し、薬局店頭で消費者用リーフレットを配布し、インターネットを利用して禁煙支援情報(製品情報、Q & A、副作用の対処方法、お客様相談室電話番号、禁煙ノートのダウンロード、禁煙時の生活習慣のアドバイス、医療用ニコチネルや禁煙外来に関する情報)を提供するとともに、お客様電話相談を実施するとした。また、薬剤師向け情報提供として、薬局・薬剤師向け資料を作成・配布し、MRによる勉強会を開催するとともに、禁煙指導医による更に専門的な勉強会、インターネットに薬剤師専用ページを設置し情報提供などを行うとの回答があり、併せて情報提供資料案が提出された。

総合機構は、情報提供資料案において「本剤のニコチン濃度は喫煙による血中濃度を超えない」旨を強調した記載があったことに対し、条件によっては日常喫煙時より高濃度で推移することがあり、過量となる可能性があることがわかるような記載とするよう求めた。申請者からはこの点を改めた記載案が提出されたため、了承した。

なお、申請時の内容では、本剤の使用で喫煙しないことを前提としているが、臨床試験中の喫煙例はかなりの割合で見られることから、貼付時及び剥離後に喫煙した場合の安全性の考察を求め、吸ってしまった場合にどうすべきか情報提供の必要はないか検討を求めた。これに対し、国内の臨床試験 5 試験において貼付中に喫煙した被験者における副作用発現頻度等を、貼付中喫煙しなかった被験者の副作用の頻度等と比較したところ、ニコチンの血中濃度が高まることにより予想される全身症状の発現頻度は喫煙した例でむしろ低く、貼付中に喫煙したとしても特に大きな問題はないと考えられるが、喫煙した際に何らかの有害事象を自覚した場合には直ちに本剤を剥がすように注意喚起するとの回答があつ

た。総合機構はこの回答に対し、吸ってしまうとニコチン過量摂取時に見られる副作用が出やすくなることを情報提供するよう検討を求めた。申請者は使用上の注意の「してはいけないこと」の項に記載した「3. 本剤を使用中は次のことはしないで下さい。(1)喫煙」の箇所に「(はきけ、腹痛、めまいなどの症状があらわれることがあります。)」の記載を追加するとの回答があり、了承した。

◎包装について

総合機構は、包装単位について効果がない場合の中止目安期間が1週間であることから、試用パッケージとして7枚入りのパッケージが必要と考えられ、また本剤の適切な使用のためには薬局薬剤師など医療関係者の定期的な関与が望ましいが大包装の提供は薬局薬剤師等の関与を困難にすると考えられるため、このことも踏まえて包装単位などに関して検討を求めた。申請者からは7枚入りパッケージを必ず販売し、1包装は14枚までとすること、また初めての使用者への販売は7枚入りとするよう薬局へ依頼するとの回答があり、了承した。

また、使用者が購入時に2用量の製剤の区別がし易いようにStep1、Step2など各製剤の使用段階がわかるような外箱の記載を求めることとした。

◎小児の誤飲などに対する安全性について

本剤を誤って飲み込むなどの小児の事故を防止するために、小児が容易に開けられない包装が採用されている。

総合機構は、小児が誤飲した場合の具体的な処置や気をつけるべき事項について情報提供の検討を求めたところ、使用後の薬剤については接着面を合わせて小児の手の届かないところに捨てる等の使用上の注意の記載がなされ、万一、小児が誤飲した場合の対処法についても記載がなされた。

総合機構は、へ項で記載したように、さらに咀嚼して誤飲するなどの最悪の事態を想定した場合は小児では致死量に達するおそれもあることを記載するよう検討を求めた結果、添付文書に「本剤は、使用前後も小児にとって相当量のニコチンを含有しているので、重度のニコチン中毒症状を生じ、死亡に至るおそれもある」旨があわせて記載されている。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、総合機構は提出された申請内容について、今後結果が公示される医療用ニコチン貼付剤の再審査に関する機構の調査では特段の問題は生じていないことも踏まえ、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断する。

〔効能・効果〕 禁煙時のイライラ・集中困難・落ち着かないなどの症状の緩和

〔用法・用量〕 最初の6週間はニコチネル パッチ 20 を1日1回、1枚を起床時から就寝時まで貼付し、次の2週間はニコチネル パッチ 10 を1日1回、1枚を起床時から就寝時まで貼付してください。禁煙によるイライラなどの症状がなくなり、禁煙を続ける意志が強く、禁煙を続けられる自信がある場合には、6週間のニコチネル パッチ 20 を使用後、7週目以降のニコチネル パッチ 10 を使用せずに、本剤の使用を中止してもかまいません。貼付する場所は上腕部、腹部あるいは腰背部に毎日場所を変えて貼付してください。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。