

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] ニコレット パッチ1、ニコレット パッチ2、ニコレット パッチ3、ニコレット ジェントルパッチ1、ニコレット ジェントルパッチ2、ニコレット ジェントルパッチ3、ニコトロール パッチ1、ニコトロール パッチ2、ニコトロール パッチ3、ニコトロール ジェントルパッチ1、ニコトロール ジェントルパッチ2、ニコトロール ジェントルパッチ3

[一 般 名] ニコチン

[申 請 者] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 12 月 27 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]	ニコレット パッチ 1、同 2、同 3 ニコレット ジェントルパッチ 1、同 2、同 3 ニコトロール パッチ 1、同 2、同 3 ニコトロール ジェントルパッチ 1、同 2、同 3
[一般名]	ニコチン
[申請者]	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 12 月 27 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]	ニコレット パッチ 1、同 2、同 3 ニコレット ジェントルパッチ 1、同 2、同 3 ニコトロール パッチ 1、同 2、同 3 ニコトロール ジェントルパッチ 1、同 2、同 3
[一般名]	ニコチン
[申請者]	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 12 月 27 日
[成分・分量]	高用量 (ニコレット パッチ 1 他) 1 枚中 24.9mg 含有 中用量 (ニコレット パッチ 2 他) 1 枚中 16.6mg 含有 低用量 (ニコレット パッチ 3 他) 1 枚中 8.3mg 含有

[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 週間はニコレット パッチ 1 を 1 日 1 回 1 枚、起床時に貼付し、約 16 時間を目安に使用し、就寝前にはがしてください。次の 2 週間はニコレット パッチ 2 を、その次の 2 週間はニコレット パッチ 3 を 1 日 1 回 1 枚、同様に使用してください。なお本剤は、上腕部または腰周辺部に貼付し、貼付場所は毎日変えてください。 ニコレット パッチ 1 を 6 週間貼付以降、禁煙によるイライラなどの症状がなくなり、禁煙を続けられる自信がある場合にはニコレット パッチ 2 あるいは 3 を使用せずに、本剤の使用を中止することもできます。

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] ニコレット パッチ 1、同 2、同 3
 ニコレット ジェントルパッチ 1、同 2、同 3
 ニコトロール パッチ 1、同 2、同 3
 ニコトロール ジェントルパッチ 1、同 2、同 3
(申請時は「ニコレット 禁煙パッチ 1、同 2、同 3」、「ニコトロール 禁煙パッチ 1、同 2、同 3」の販売名による申請もなされていたが、審査の過程で取り下げられた。)

[申請者] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 12 月 27 日

[成分・分量] 高用量 (ニコレット パッチ 1 他) 1 枚 30cm² 中 24.9mg 含有、
 中用量 (ニコレット パッチ 2 他) 1 枚 20cm² 中 16.6mg 含有、
 低用量 (ニコレット パッチ 3 他) 1 枚 10cm² 中 8.3mg 含有
(単位面積あたりニコチン含有量はいずれも 0.83mg/cm²)

[申請時の効能・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

[申請時の用法・用量] ニコレット パッチ 1、ニコレット パッチ 2、ニコレット パッチ 3 のいずれか 1 枚を 1 日 1 回、起床時に上腕部または腰周辺部に貼り、約 16 時間を目安に使用する。最初の 6 週間はニコレット パッチ 1 を貼り、続く 2 週間はニコレット パッチ 2 を貼り、最後の 2 週間はニコレット パッチ 3 を貼る。

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（以下「NC-30」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、離脱症状が弱まるにつれて中用量製剤（以下「NC-20」という。）、低用量製剤（以下「NC-10」という。）と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。

医療用医薬品としては、含有量が異なるが同じニコチンを有効成分として含有する貼付剤ニコチネル TTS（ノバルティス株式会社）が禁煙補助剤として承認され、市販されているが、本剤は日本において医療用医薬品としての承認は得ていない。

海外では 1992 年に米国、スウェーデンで医療用医薬品として承認され、一般用医薬品としては、その後イタリア（1992 年）、英国（1992 年）などで承認され、現在では米国も含めて 40 カ国以上で発売されている。本剤は海外で販売され使用されている製剤をほぼそのまま日本に一般用医薬品として導入しようとするものであり、処方や放出機構等は海外で使用されているものと同じである。

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。

たばこが様々な健康被害をもたらすことはよく知られており、生活習慣病の原因となる生活習慣等の課題の一つとして国民健康づくり運動「健康日本 21」でも取り上げられ禁煙が推進されているなど、喫煙に対する社会的取り組みが行われている。こういった中で、一般用医薬品としてのニコチン置換療法製剤の剤型を増やすことは、禁煙を決意した喫煙者にとってより広い選択肢を提供することになり、禁煙成功者の増加につながるものである。

既存剤型との違いについては、ガム剤は貼付剤に比べて血中濃度の上昇が早く、短時間で効果を発現する、ニコチン摂取量の自己調整が可能であるなどの特徴がある反面、義歯、歯科治療中の人、接客業の人などでは使用しにくい場合がある、噛み方の練習が必要などの問題があるとしている。一方、貼付剤は突然の喫煙要求に対処できず、自己調整もできないが、使用法が簡単で口腔内の状態にかかわらず使用できる、使用が第三者にわからない、1 日 1 回の貼付で一定の血中濃度が得られるなどの特徴があり、使用者の嗜好や社会的状況、生活習慣などに応じて使い分けられると予想している。

また申請者は、本剤は医療用医薬品としての国内における使用経験はないが、諸外国における臨床試験成績における有効性、安全性、諸外国における一般用医薬品としての広汎な使用経験、日本人を対象とした臨床試験成績等から一般用医薬品として有効かつ安全に使用し得ると判断したとしている。

なお販売名について、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」を冠する販売名の申請（ニコレット 禁煙パッチ、ニコトロール 禁煙パッチ 他）がなされている妥当性について照会したところ、「禁煙」を含む販

売名の申請については取り下げるとの回答があり、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、製剤成分を保護し形状を保持するための支持体、ニコチンを含みその放出を制御する中間層とライナー層の3層から構成されている。申請時には、日本で既承認のガム製剤を基に、米国、英国、フランス、ドイツなど国外の承認も参考にされ、各規格及び試験方法が設定されていた。

総合機構は、本剤の中間層に含有される[]不織布が[]を含むこと（日本では前例がないことより新添加物に該当する）から、その必要性について照会した。申請者は、最終的に[]を含まない不織布に変更すると回答した。総合機構は、不織布の変更により規格及び試験方法に影響がないか照会した。申請者は、放出特性も含めて品質は同等であり規格試験方法に影響はないと回答した。

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い、本申請で設定されていないものについては設定するよう照会した。申請者は、類縁物質について、設定する物質を1種増やすと回答したが、米国、英国等と同様に設定するよう再度照会したところ、そうすると回答した。微生物限度試験については、海外で、[]バッチごとのスキップ試験において不適となったバッチはなかったことから、規格としての設定は必要ないと回答した。総合機構は、国外での承認と同等以上の規格を設定するよう照会した。申請者は、国外ではスキップ試験が許されるが日本では全てのバッチについて試験を行わねばならず非効率であること、製剤には乾燥減量等からみて微生物の繁殖・成長のために必要な水分量を含まないと考えられることなどから規格として設定はしないが、海外において行われているスキップ試験と同様の基準を社内規格として設定すると回答した。

総合機構は、含量均一性試験が米国薬局方に基づき設定されていたことに対し、日局試験法（第15改正）の判定基準との相違と設定の妥当性につき照会した。申請者は、日局試験法に基づく設定に変更すると回答した。

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、設定した米国薬局方の試験内容について詳しく説明し、判定基準も米国の規格と同一であると回答した。

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。

ハ. 安定性に関する資料

本申請に際して、ヒートシール包装製品3ロットでの加速試験および長期安定性試験が行われている。試験中に粘着力の低下と含量の多少の低下がみられ、類縁物質は、個々に若干の変動がみられたが総量は1ロットを除いてほぼ変化がなかった。

総合機構は粘着力の低下について製剤として問題ないか照会した。申請者は、中間製品

での経時変化を示して低下の理由について説明し、また製剤上低下しても問題ないと回答した。

総合機構は、不織布の変更による安定性への影響について照会した。申請者は、変更後の製剤の加速試験結果に基づき影響がないと回答した。

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. 毒性に関する資料

ニコレット パッチを用いた経皮投与及び経口投与による毒性試験が提出されている。

投与経路である経皮投与による試験としては、イヌを用いた単回投与試験及び13週間反復投与毒性試験、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び累積刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験が実施された。

経口投与試験として、イヌを用いた単回投与試験が実施されている。

各試験の概要は以下のとおりである。

イヌ単回投与試験は雌雄各1匹のビーグル犬を用いて6枚のNC-30の背部皮膚への18時間貼付(149.4mg/匹、19.2~19.7mg/kg)により行われた。試験期間中の死亡例はなく、雌1匹に泡沫様吐物、流涎が認められたが投与終了後翌日には消失した。血漿中ニコチン濃度は貼付後8時間に最高値を示した。

イヌ13週間反復経皮投与毒性試験(4週間回復性試験含む)は雌雄各群5匹(1枚貼付群は雌雄各3匹)のビーグル犬を用いてNC-30の背部皮膚への1枚又は3枚貼付(1日あたり18時間、24.9~74.7mg/匹/日、約2.8~8.4mg/kg/日)により行われた。投与後、無処置群、対照群、3枚貼付群の雌雄各2匹については4週間休薬して回復性を検討した。3枚貼付群に体重増加抑制、摂餌量の減少、副腎皮質重量の増加が見られ、無毒性量は24.9mg/匹/日であった。血漿中ニコチン濃度は投与1日目、5週目、12週目の測定においていずれも貼付後8時間に高値を示し、反復投与による顕著な蓄積は見られなかった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験(NC-10及びその劣化品貼付)は、日本白色種ウサギ雌6匹を用いたNC-10又はプラセボの背部皮膚(健常部位及び損傷部位)への24時間閉塞貼付、また別のウサギ12匹(健常皮膚群6匹、損傷皮膚群6匹)を用いたNC-10又はNC-10劣化製剤(有効期限3年間を超過した製剤)の背部皮膚への24時間閉塞貼付により行われた。貼付後1日ごとに皮膚反応をDraizeの基準に従って評価した。NC-10貼付部位、プラセボ貼付部位ともに24~72時間にほぼ全例に紅斑が認められ、プラセボでは1例に浮腫が認められた。紅斑はいずれも9~12日後までに消失し、浮腫は72時間後までに消失した。以上から、本剤は軽度の皮膚刺激性を有するが、プラセボと差はないと考えられた。劣化製剤では、投与24~72時間にほぼ全例に紅斑が認められ、健常皮膚の2例およ

び損傷皮膚の1例に浮腫が認められた。浮腫は投与48時間後までに消失し、紅斑は投与7日後までに消失した。以上、劣化製剤の皮膚刺激性は非劣化製剤より若干強かったが、劣化製剤による皮膚反応も回復することが示唆された。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（NC-30 貼付）は、ニュージーランドホワイトウサギ6匹を用いてNC-30の背部皮膚への24時間貼付により行われた。また、同一動物の背部皮膚の別部位にニコチンを含まないプラセボ製剤貼付部位、重鉍油塗布部位、無処置部位を設定し、同様に観察を行った。貼付24時間後、NC-30貼付部位では6例中5例に、プラセボ貼付部位では6例中4例に紅斑が認められ、Draizeの基準に従った皮膚刺激反応の平均評点はそれぞれ1.17、1.00であった。72時間後にはNC-30の1例を除いていずれも紅斑は消失した。浮腫はいずれの貼付部位でも認められなかった。

ウサギを用いた累積刺激性試験は、日本白色種ウサギ（雌）の背部皮膚へのNC-10及びニコチンを含まないプラセボ製剤の24時間、28日連日貼付により、健常皮膚群、損傷皮膚群各6匹で行われた両群とも初日から全例で紅斑が認められ、浮腫は少数例に投与初日から、投与終了時には全例で認められた。皮膚反応の平均評点の28日間合計は、NC-10の健常群で117.8、NC-10の損傷群で121.2、プラセボの健常群で122.9、プラセボの損傷群で124.2であり、本剤は皮膚累積刺激性を有するが、プラセボと差はなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験の結果では、本剤の皮膚感作性及び光感作性は陰性であった。

イヌでの経口投与試験は、ビーグル犬に2枚のNC-20を経口投与した時の血漿中ニコチン及びコチニン濃度が測定された。ニコチン濃度は投与後1.6時間で C_{max} 13.4 ng/mLに達し、半減期4.1時間で消失した。コチニン濃度は投与後3.6時間で C_{max} 59.8 ng/mLであり、半減期6.4時間で消失した。

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、咀嚼せずに誤飲した場合はイヌでの試験結果から誤飲の場合より貼付の方が血中濃度が高くなると予想されるが、咀嚼して誤飲した場合についてはニコチンガム製剤放出試験用の咀嚼運動を行う放出試験機（毎分42回咀嚼）による放出試験を行った結果、ライナーを剥がしたパッチでは2分で10%、5分で43%、30分で91%の放出率を示し、NC-30では約23mgに相当する量が放出されるとの回答があった。この結果から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極めて近い量のニコチンが摂取されると考えられることを踏まえ、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、添付文書ならびに外箱に、乳幼児が誤用、誤飲しないよう取り扱いに注意する旨を記載するとの回答があった。また今後、アルミパウチ包装の表面にも同様の記載を検討す

るとしている。さらに、乳幼児が誤飲した場合、重度の中毒症状を生じ、命にかかわるおそれがある旨も添付文書に記載するとしており、この回答を了承した。

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。申請者は皮温は気温の上昇に相関して上昇し、気温の上昇による放出量の増加が考えられるが、常温範囲では約 5%程度と推測した。また高温条件下においては NC-30 を適用した 12 名の健康喫煙者による試験でサウナ風呂への入浴時の C_{max} が 18.0 ng/mL から 26.1 ng/mL へ上昇したとの結果が示されたが、AUC で差が見られなかったことから放出性の有意な増加亢進はないとの回答であった。この回答に対し更に、 C_{max} の増大が見られていることや安全性の根拠としているデータも少数例での成績であることなどから、発熱・発汗時の影響を考慮して、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。この結果、使用上の注意の「してはいけないこと」の項に「本剤を使用中はサウナに入らないこと」「本剤を使用中は激しい運動はしないこと」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の指摘があり、この点についても検討を求めた。申請者は飲酒習慣のある被験者 19 例を対象とした NC-30 貼付時の二重盲検試験において皮膚温度の変動はなかったことなどから飲酒による吸収増大の可能性は低いとし、発熱については、他の何らかの疾患との関係も考慮されること、体温上昇によるニコチン吸収増大の可能性があることから「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、中毒発現時およびニコチン中毒死の症例における血中濃度の報告から中毒発現あるいは致死に至る血漿中ニコチン濃度を $1.0 \mu\text{g/mL}$ と推定し、NC-30 の 5 日間反復投与試験における投与最終日の C_{max} 13.2 ng/mL から、貼付用量と血中濃度間に線形性があると約 76 枚貼付時に得られる濃度に相当すると回答した。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。

ホ. 薬理作用に関する資料

ニコチンの薬理作用については、医療用ニコレット（ガム剤）の申請の際の資料及び公表文献に基づき主たる作用の概略が概要中にまとめられている。新たな試験は実施されていない。

へ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項に関しては、次の試験が行われている。

- ①日本人健康成人男子喫煙者を対象とした単回投与試験（血漿中濃度測定試験）
- ②日本人健康成人男子喫煙者を対象とした5日間反復投与試験（血漿中濃度測定試験）
- ③日本人健康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（単回投与）

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単回投与試験

被験者12例を無作為に2群（各6例）に割り付け、A群6例にはまずNC-20 1枚を16時間貼付し（時期1）、ウォッシュアウト期間を置いてNC-20×2枚を16時間貼付した（時期3）。B群にはNC-30 1枚を16時間貼付（時期2）し、ウォッシュアウト期間を置いて紙巻きタバコ1本（ニコチン約1mg含有）を1時間ごとに12回喫煙（時期4）させた。

本剤貼付時の血漿中ニコチン濃度の t_{max} は8.2～13.3時間、 C_{max} はNC-20×1枚貼付時は $9.2 \pm 1.8 \text{ ng/mL}$ 、NC-30 貼付時は $20.6 \pm 7.8 \text{ ng/mL}$ 、NC-20×2枚貼付時は $17.3 \pm 1.6 \text{ ng/mL}$ であり、喫煙時の t_{max} は9.1時間、 C_{max} は $47.6 \pm 21.2 \text{ ng/mL}$ であった。NC-30 貼付時の血漿中濃度はNC-20の貼付時に比べて大きなばらつきが見られたが、NC-30を貼付したB群にニコチン代謝能の低いPoor Metabolizer（以下、「PM」という。）が多かったためと推定されており、PMと見られる被験者3名を除いた3名（Extensive Metabolizer、以下「EM」という。）での C_{max} は $14.8 \pm 3.3 \text{ ng/mL}$ （PM3名の C_{max} は $26.4 \pm 6.5 \text{ ng/mL}$ ）であった。また、EMでは喫煙時の C_{max} は $32.9 \pm 10.9 \text{ ng/mL}$ （PM3名では C_{max} $62.2 \pm 19.2 \text{ ng/mL}$ ）であった。

単回貼付時の血圧は治験薬貼付前日より高く推移したが、貼付量による差異は認められなかった。また脈拍数は、治験薬貼付前日より高く推移し、貼付量増加に伴って増加する傾向が認められた。

本剤貼付時に見られた副作用は投与部位搔痒感、投与部位発赤であった。

②反復投与試験

被験者10例にNC-30を1日1回5日間、1日16時間貼付した。

NC-30 貼付1日目の t_{max} は9.2時間、 C_{max} は $12.1 \pm 4.5 \text{ ng/mL}$ 、貼付5日目の t_{max} は8.2時間、 C_{max} は $13.2 \pm 5.7 \text{ ng/mL}$ であり、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。

本剤貼付時の血圧と脈拍は、貼付1日目、5日目いずれも貼付前日に比較して、血圧は若干高く脈拍は若干多く推移し、貼付による影響が認められたが、健康者において特に問題となる変動ではなかったとされている。

副作用は投与部位搔痒感が2例2件に見られた。

③貼付部位による薬物動態比較試験

被験者 9 例に対し、NC-30 を上腕部、腹部、腰背部に 3 期クロスオーバー法で 16 時間単回貼付し、異なる部位に貼付した場合の薬物動態比較が行われた。

腹部に貼付した時のニコチン血漿中濃度は C_{\max} $11.5 \pm 3.8 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ $187.4 \pm 73.9 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、上腕部では C_{\max} $15.5 \pm 5.4 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ $252.3 \pm 118.2 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、腰背部では C_{\max} $16.6 \pm 6.6 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ $263.4 \pm 135.9 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であり、腹部では低値で推移した。

以上の成績を踏まえ、本剤は上腕部又は腰背部に貼付する用法・用量とされている。

以上の日本人における試験結果に加え、外国人での 6 日間反復投与試験成績が参考資料として提出されており、上記日本人での試験成績との比較が行われている。比較によれば、貼付 1 日目の C_{\max} は日本人では $12.1 \pm 4.5 \text{ ng/mL}$ 、外国人では $13.0 \pm 3.1 \text{ ng/mL}$ 、貼付最終日の C_{\max} は日本人 $13.2 \pm 5.7 \text{ ng/mL}$ 、外国人 $14.2 \pm 3.9 \text{ ng/mL}$ であり、その他の薬物動態パラメータに関しても大きな差は見られなかった。

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。申請者は本申請に際して行われた単回貼付試験において見られた PM と見られる症例でニコチンの過量によると思われる症状は見られず、発現した自覚症状は貼付部位皮膚反応のみであり軽度かつ一過性のものであったことや、これら症例における貼付時血中濃度が他の症例に比較して高いものの他の症例の喫煙時に見られる程度であることなどをもって大きな安全性の問題はなく、副作用に十分注意しつつ使用が可能であると回答した。総合機構は、この回答に対し、臨床試験において副作用が見られなかったとする PM の例数は非常に限られており、安全性の担保とはなり得ないと考えられることから、代謝能の低い人が高頻度に存在することに関する十分な注意喚起など、安全性を確保するための方策を具体的に検討するよう求めた。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 (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。

また、肝機能障害、腎機能障害患者、高齢者が使用した場合に予想される安全性の問題について血中薬物濃度を踏まえた考察を求めたところ、申請者は肝臓機能障害については、軽度の障害ではニコチンのクリアランスに差が認められないものの、中程度の障害ではニ

コチン・クリアランス（全身及び腎以外）が健常者の 50%程度であったとの報告があると
し、腎機能障害患者では、中等度及び重度の障害において糸球体濾過速度（GFR）がそれ
ぞれ健常者の 75%、及び 50%であったと報告を挙げた。また、高齢者ではニコチンの消
失率が 20%減少したとの海外文献報告を挙げ、これらのニコチン代謝が低いと思われる人が
使用した場合の血中ニコチン濃度は健常者に比べ約 2 倍～3 倍の上昇が推測されるため、頭
痛、嘔気などのニコチンの過量による症状の発現が懸念されるとした。このことを踏まえ
「相談すること」の項に過量となり易い人として肝機能、腎機能に障害のある人や高齢者
を挙げ、PM と同様に注意喚起するとの回答がなされ、これを了承した。

ト．臨床試験に関する資料

本項については、国内で行われた二重盲検比較試験はないが、海外において本剤を用い
て禁煙率を評価項目とした複数の試験が実施されている。このうちデンマークにおける二
重盲検試験が評価資料として、米国における試験、英国における試験が参考資料として提
出されている。また、国内データとしては、へ項に記載した薬物動態試験の他、皮膚刺激性
および光感作性を評価するための皮膚刺激性試験、禁煙率を主要評価項目とした一般臨
床試験結果が提出されている。その他参考資料として米国で行われた使用方法比較試験（医
療用と一般用における使用方法の違いに関する比較試験）、スウェーデンで行われた貼付時
間比較試験（16 時間貼付と 24 時間貼付の比較試験）等が提出されている。

上記の臨床試験のうち主たるものの概要は次のとおりである。

①デンマークにおけるプラセボ対照二重盲検比較試験

喫煙者 289 名を対象に NC-30 を 12 週間貼付、続いて NC-20 を 2 週間貼付、次に NC-10
を 2 週間貼付の用量、投与期間により実施された。6 週目、12 週目、6 カ月目、12 カ月目
における完全禁煙率（試験期間中禁煙できた割合）及び禁煙率（開始後 6 週間の間に 4 週
間以上禁煙できた割合）はいずれもプラセボより有意に高率であった。6 週目の完全禁煙率
は、実薬群が 30% (43/145)、プラセボ群が 4% (6/144)、禁煙率はそれぞれ 35% (51/145)、
7% (10/144) であった。

有害事象のため、実薬群 3 例（嘔気 1 例、紅斑 2 例）、プラセボ群 1 例（紅斑 1 例）で試
験が中止された。最も頻度の高い有害事象は貼付部位反応であり、貼付部位のかゆみは実
薬群でプラセボ群より有意に高頻度であった。全身性の有害事象としては、頭痛、嘔気、
めまい、動悸等が認められたが、プラセボ群との有意な差はなかった。

②米国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（参考資料）

喫煙者 220 名を対象に NC-30 を 12 週間貼付、続いて NC-20 を 3 週間貼付、次に NC-10
を 3 週間貼付の用量、投与期間により実施された。6 週目、12 週目、15 週目、18 週目、6
ヵ月後、1 年後における禁煙率はいずれもプラセボより有意に高率であった。6 週目の禁煙

率は、実薬群が 61% (69/113)、プラセボ群が 35% (37/107) であった。

有害事象は頭痛、不眠、嘔気、イライラ感、味覚障害、貼付部位の軽微な皮膚刺激（紅斑、浮腫）等が見られた。いずれも軽微であり重篤な副作用は報告されなかった。

③英国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（参考資料）

喫煙者 248 名を対象に NC-30 を 12 週間貼付、続いて NC-20 又は NC-10 を 4 週間貼付の用量、投与期間により実施された。3 週目、6 週目の禁煙率はプラセボより有意に高率であった。12 週目の禁煙率にプラセボとの有意な差はなかったが、貼付終了後 6 週目の禁煙率はプラセボ群より有意に高率であり、貼付終了後 12 週目にはプラセボとの有意な差は見られなかった。6 週目の禁煙率は、実薬群が 23% (29/124)、プラセボ群が 13% (16/124) であった。

有害事象は頭痛、めまい、嘔気、動悸等の全身性の副作用と、貼付部位におけるかゆみ、熱感、発赤等が観察された。全身性の有害事象ではプラセボとの差は認められなかったが、皮膚刺激症状に関しては実薬群が高率であった。いずれも軽微であり重篤な副作用は報告されなかった。

④国内における一般臨床試験

喫煙者 234 例を対象に、NC-30 を 6 週間貼付、続いて NC-20 を 2 週間、次に NC-10 を 2 週間貼付の申請用量、投与期間により実施された。主要評価項目の治療終了時（投与開始 10 週後）禁煙率（治療完了又は終了前 2 週間以上 1 本も喫煙しなかった割合）は、42.7% (100/234)、そのうち完全禁煙率は 24.4% (57/234) であった。

6 週後、8 週後の低含量製剤への切り替え後に期間禁煙率（使用開始後喫煙しなかった割合）は低下しなかった。また切り替えに伴う離脱症状の増加などは認められなかった。

234 例における一日喫煙本数は治験薬使用開始前の平均 23.3 本から、使用開始後 1 週目には平均 2.4 本に減少し、以後 10 週後（平均 2.3 本）まで安定して推移した。

有害事象は 234 例中 157 例 (67.1%)、325 件が報告され、因果関係の否定できない副作用は 120 例 (51.3%)、199 件であった。有害事象のうち 22 例 33 件で治験薬の中止・減量あるいは治療を要したが、このうち因果関係の否定できない副作用による中止は 6 例で、内訳は頭痛、頭痛ふらつき感、嘔吐、冷汗、めまい感、嘔気によるものが 4 例、投与部位の皮膚炎、発疹によるものが 2 例であったが、投与開始 1 週間以内に発現し、中止により回復している。また副作用により患者が同意撤回し脱落したものは 5 例で、内訳はめまい感、気持ち悪い、投与部位発赤、乳腺線維腺腫、好酸球性肺炎であったが、投与中止後軽快又は回復している。頻度の高い副作用は投与部位のそう痒感（68 件、29.1%）、発赤（14 件、6.0%）、皮膚炎（12 件、5.1%）などの局所刺激症状であり、全身性の副作用としては嘔気（8 件、3.4%）、悪心（2 件、0.9%）、嘔吐（2 件、0.9%）、頭痛（8 件、3.4%）などが見られた。有害事象、副作用とも発現率は 1 週目に最も多く、その後は最終 10 週目までは

ぼ同程度に発現が見られた。

⑤国内における皮膚刺激性（皮膚刺激性及び光感作性）試験

健康成人喫煙者 20 例に対し、NC-30、プラセボあるいは日局絆創膏を直径 6mm に打ち抜いて貼付し、48 時間閉塞パッチテストによる皮膚刺激性および 24 時間閉塞パッチテストによる光刺激性（除去 1 時間後に UVA5 分照射し、その 30 分後に光蕁麻疹の有無を判定、さらに 22.5 時間遮蔽し、遮蔽除去後 1 時間及び 24 時間に 48 時間閉塞パッチテストによる非照射側の反応と比較）を検討した。

NC-30 貼付後 72 時間後（除去 24 時間後）に軽い紅斑及び紅斑が各 1 例、プラセボでは 49 時間後（除去 1 時間後）に軽い紅斑が 1 例認められ、NC-30 は弱い刺激性を有すると考えられた。光過敏反応は見られなかった。

⑥米国における使用方法（医療用と一般用）の相違による非盲検無作為化比較試験-健康喫煙者対象（参考資料）

喫煙者 3235 人を対象に一般用医薬品としての使用方法（禁煙支援資材セットの一部として本剤を使用：OTC 群 1721 例）と医療用医薬品としての使用方法（医師が処方した時の使用：Rx 群 1514 例）による有効性安全性が NC-30 を 6 週間貼付のワンステップ療法により比較された。

禁煙率は（3～6 週後完全禁煙）OTC 群が 19.0%、Rx 群が 16.6%、完全禁煙率は OTC 群が 12.5%、Rx 群が 11.6%であり、両群は同等であった。

有害事象は投与部位反応、頭痛、発疹、疼痛、嘔気、めまい、神経過敏、不眠、鼻炎、消化不良などがみられたが、治験薬との関連性が否定できなかった副作用では OTC 群と Rx 群の間に有意な差は見られなかった。

⑦米国における使用方法（医療用と一般用）の相違による非盲検無作為化比較試験-基礎疾患を有する喫煙者対象（参考資料）

心血管系、肺疾患等を有する喫煙者 636 人を対象に一般用医薬品としての使用方法（禁煙支援資材セットの一部として本剤を使用：OTC 群 320 例）と医療用医薬品としての使用方法（医師が処方した時の使用：Rx 群 312 例）による有効性安全性が NC-30 を 6 週間貼付のワンステップ療法により比較された。

禁煙率は（3～6 週後完全禁煙）OTC 群が 18.5%、Rx 群が 20.5%、完全禁煙率は OTC 群が 10.8%、Rx 群が 14.4%であり、両群は同等であった。

有害事象は投与部位反応、頭痛、発疹、疼痛、嘔気、めまい、不眠、感染症、無力症などがみられたが、治験薬との関連性が否定できなかった副作用では OTC 群と Rx 群の間に有意な差は見られなかった。

⑧スウェーデンにおける貼付時間比較試験(16時間貼付と24時間貼付の二重盲検無作為化クロスオーバー試験(参考資料))

喫煙者18例を対象に24時間貼付、16時間貼付、プラセボ貼付間の離脱症状軽減及び安全性が比較された。

怒り、不安、ニコチンへの渴望、集中困難、めまい、不快感、焦燥、落ち着きのなさ等14項目の離脱症状がスコアにより評価された。離脱症状の平均スコアの経時的変化ではいずれの時点でも16時間と24時間の間に有意差はなく、貼付終了時点での平均スコアでは16時間、24時間いずれもプラセボと比較して離脱症状を有意に減少させていた。

有害事象はいずれの貼付群においても全身性副作用、貼付部位反応が見られたが、24時間貼付では悪夢、不眠、めまい、視覚的幻覚などの夜間症状が認められたのに対し、16時間貼付では認められなかった。

本剤の初期用量であるNC-30の貼付期間は海外では国によって6週から約12週まで様々であり、続く用量漸減期間のNC-20、NC-10の貼付期間も各2週～4週まで幅があるが、本申請は米国における用法・用量に基づいてNC-30を6週間、NC-20を2週間、NC-10を2週間の用法・用量としている。

総合機構はこの投与スケジュールにつき、初期用量NC-30の貼付期間6週間を含めた当該スケジュール設定の根拠、固定スケジュールとする理由等を照会した。

初期用量の貼付期間について、申請者はNC-30 6週間貼付は米国におけるOTCの用法・用量を踏まえたものであるとし、米国でOTCにスイッチする際、初期用量の投与期間が6週間とされた経緯を次のように説明した。米国で当初承認された医療用は投与スケジュールがNC-30を4～12週、NC-20を2～4週、NC-10を2～4週であったが、OTCの承認申請においては医療用環境下(医師の処方による)でのNC-30の6週間ワンステップ療法と、OTC環境下(医師の介在なし)でのNC-30の6週間ワンステップ療法を比較して有効性・安全性に差がなかった(上記⑥、⑦)との臨床試験成績、および当時、本剤を含むニコチン貼付剤の貼付期間8週未満と8週以上(漸減期間も含む)の17試験のメタアナリシスにおいて、8週以上ニコチン貼付剤を貼付しても禁煙率などに明らかな利点はないとの結果が得られていたこと、NC-30を含む高用量ニコチン製剤の6週間ワンステップ療法と高用量4週間、中用量4週間、低用量4週間の12週間の漸減療法とを比較した臨床試験で短期間のワンステップ療法が同様に有効であることが示されたことなどに基づいてNC-30を漸減なしの6週間貼付の用法・用量で申請し、承認を得た。その後、市場調査における他の市販ニコチン貼付剤との比較から漸減法が消費者に好まれる傾向にあるとの分析に基づいてNC-20、NC-10各2週間の漸減法を用法・用量に追加する承認を得た。

上記のように、米国のOTCとしての承認の過程で投与期間の違いによる有効性・安全性の差がないと示唆されていること、短期スケジュールにより使用者の経済的負担を軽減できること、などから申請者は、初期用量NC-30の貼付期間として6週間を選択したとして

いる。

また投与のスケジュールを固定する理由については、期間に幅を持たせるより使用方法が使用者に理解しやすいものとなるためと説明している。

総合機構は、上記デンマークにおける二重盲検比較試験において 6 週間貼付時点でプラセボと禁煙率に有意な差が見られており、参考資料として提出された米国における二重盲検比較試験、英国における二重盲検比較試験においても 6 週時点で同様の結果が得られていること、また日本における一般臨床試験結果でも初期用量 6 週間貼付時点で 40%を上回る禁煙率が得られていること、並びに回答で示された試験成績等からは、初期用量 6 週間の貼付でも、より長期の貼付と比較して、その後の禁煙維持も含めた有効性に大きな差がないと推測されることなどから申請された初期用量 6 週間貼付による有効性は認めうると判断した。

漸減期間（NC-20、続いて NC-10 を各 2 週間）について、上述のように米国では OTC として、当初 NC-30 の 6 週間貼付のみ（漸減期間なしのワンステップ）の用法・用量で承認を得ていたという経緯をふまえ、総合機構は漸減期間の貼付の必要性について照会した。申請者からは量を減らしつつ徐々に離脱していくという方法は使用者にとって心理的に受け入れやすく、初期用量 6 週間貼付後すぐに貼付を止める場合と比べて心理的な安心感を与えることができるなどの説明がされたが、漸減期間が禁煙率の上昇に寄与するなどの有効性の直接の根拠は示されなかった。

総合機構は、海外で既に承認されている用法・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ないため、国内における一般臨床試験が NC-30（6 週間）+NC-20（2 週間）+NC-10（2 週間）の用法・用量で実施されていることも踏まえ、用法・用量としては NC-20（2 週間）+NC-10（2 週間）の漸減法を基本とすることは問題がないと判断したが、禁煙を継続できる自信がある使用者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、「NC-30 を 6 週間貼付以降、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 NC-20 あるいは NC-10 を使用せずに、本剤の使用を中止することもできる。」旨を用法・用量として追記するとの回答があり、了承した。

本剤は 1 日貼付時間を 16 時間として申請されており、スウェーデンの貼付時間比較試験結果（上記⑧）で、いずれも離脱症状の軽減に有効であるが、24 時間貼付で見られた悪夢、不眠、めまいなどの夜間症状が 16 時間貼付では見られなかったことなどから、有効性は 24 時間貼付と差がなく、安全性については 24 時間貼付で夜間有害事象発現の可能性が高くなるとの説明がなされていた。総合機構は、睡眠障害は少ないものの離脱症状が多い傾向に

あるのではないかと申請者のコメントを求め、16 時間貼付が妥当であるとする理由の説明を求めた。申請者から、16 時間貼付も 24 時間貼付もプラセボと比較して離脱症状を有意に軽減しており、両群間でプラセボとの離脱症状スコアの有意差検出結果に見られる差は貼付例数と症例数が少ないことによると考えられること、両群間に見られる明確な差は夜間症状のみであることなどの回答があった。また、16 時間貼付の妥当性の根拠については、臨床試験も 16 時間貼付によって実施して結果を得ていること、16 時間貼付は就寝時にたばこからのニコチン摂取がない喫煙者の行動と合致した使用方法であり、睡眠障害の少なさや、人の生理機能などから安全性を考えると睡眠中のニコチン送達は避けることが適切であることなどの説明があり、これを了承した。

安全性に関しては、国内の一般臨床試験（上記④）で見られた副作用の他、海外での使用における安全性情報が提出されている。本剤は、米国その他 40 カ国以上で販売されているが、グローバル有害事象データベースに 1999 年 9 月 21 日～2004 年 7 月 31 日の間に登録された有害事象は 3112 例、5477 件であった。報告の頻度が高い有害事象は発疹、そう痒感などの皮膚症状、悪心、めまい、頭痛、不眠症などのニコチンに関連すると思われる作用であった。有害事象報告 3112 例のうち 106 例は重篤な症例であり、このうち悪心、浮動性めまい、頭痛、嘔吐、心拍数増加、皮膚症状、不眠症などは全有害事象の 0.13%以下と低かった。諸外国の添付文書に記載のない有害事象として、胸痛、狭心症、意識消失、失神、錯感覚、発熱、高血圧、喘息、咳そう、うつ病などが見られた。

総合機構はアナフィラキシー様症状が類薬で見られており、本剤においても頻度は低いものの海外における副作用報告で本剤との因果関係が明らかと思われるアナフィラキシー様症状の例が報告されていることから、使用上の注意への記載が必要ではないか検討を求めた。また、重篤な副作用のうち比較的報告数が多いと思われた胸痛、狭心症、意識消失、失神などについて使用上の注意に記載を要しないか考察を求めた。申請者からは、アナフィラキシー様症状については類薬に倣って記載する旨、また胸痛などについては推定使用者数約 200 万人を母数とすると非常に低い発生頻度と推定されるため、現段階では記載を要しないと考える旨の回答があり、了承した。

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、「へ.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薬物動態パラメータにほとんど差がなく、

本剤の有効性、安全性は上記の海外における臨床試験成績および日本における一般臨床試験成績から、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、Russell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思われるとされている。（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、浦江らによる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（浦江 明憲 他：臨床医薬10(Suppl.3):63-82,1994）、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 NC-30 1 枚貼付時の日本人におけるニコチン血中濃度はへ項に示したように単回貼付時 C_{max} が平均 12.1 ng/mL ないし 20.6 ng/mL (PM とと思われる例を除くと 14.8 ng/mL)、平均血中濃度 (C_{ave}) が 8.0 ng/mL ないし 17.2 ng/mL (PM とと思われる例を除くと 10.7 ng/mL)、反復投与 5 日目の C_{max} が平均 13.2 ng/mL、平均血中濃度 (C_{ave}) が 8.1 ng/mL であり、被験者によるばらつきは大きいですが、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、NC-30 を 6 週間、その後 NC-20 を 2 週間、更にその後 NC-10 を 2 週間の使用を基本とするが、NC-30 貼付終了後、禁煙に自信が持てる場合などは NC-20, NC-10 を使用するか否かは使用者が選択可能とすることで妥当と判断した。

使用上の注意はニコレット（ガム製剤）の添付文書、医療用の類薬ニコチネル TTS の添付文書および臨床試験、海外における副作用報告などに基づいて設定されており、既に記載のとおり、審査の過程でアナフィラキシー様症状の追記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たこととした。

本剤の使用期間について、当初添付文書案に「6 ヶ月を超えて使用しないこと」との記載がされていたため、根拠の説明を求めたところ、申請者からはニコレット（ガム製剤）の医療用医薬品としての承認の上限規定を参考としたとの回答があった。医療用の上限規定 6 ヶ月は 6 ヶ月以上の投与に関する経験がないことに基づいたものであり、その後ニコレッ

トを一般用にスイッチする際には 3 ヶ月時点で禁煙ができているにも関わらず使用を止めることができない例があることなどにもとづき、使用期間は 3 ヶ月を目処とする旨の記載がされ、3 ヶ月を越えて一般用ニコレットを使用する場合には「3 ヶ月を越えて継続する場合には医師又は薬剤師に相談すること。(長期・多量使用によりニコチン依存が本剤に引き継がれることがある。）」との記載がなされたとのことであった。また、本剤(貼付剤)については、一般臨床試験(上記④)で治験薬使用終了後 2 週間目に本剤の継続使用要求を調査したところ「少し思う」25.0%、「思う」3.1%、「とても思う」2.1%であり、10 週間で打ち切ると再喫煙の可能性も考えられること、外国では 10 週を超えた臨床試験の成績として高用量 22 週間を投与した成績があり、長期間使用に大きな問題はなかったものと考えられることから使用継続の可能性も残したいとの回答があったが、総合機構は長期間使用により喫煙によるニコチン依存が本剤の依存に引き継がれる可能性があるとするれば漫然と使用することは避けるべきと考えられたこと、長期投与 22 週間のデータでは本剤依存への移行がなかったかは明らかでないことから、10 週を超えて使用しない旨を記載するよう検討を求めた。これに対し、申請者からは「してはいけないこと」に「10 週を超えて使用しないこと」を記載するとの回答があり、了承した。

また、効果がな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な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。申請者からは結果として、本剤を 1 週間以上使用してもタバコが止め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。一般臨床試験では使用 1 週間までに被験者の平均喫煙本数が大幅に低下し(23.3 本→2.4 本)、その後は試験終了まで横ばいで推移していることなども踏まえ、1 週間までにある程度禁煙・減煙ができていない場合禁煙達成できる例は少ないと考えられることから、総合機構は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り、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、申請者はガム剤であるニコレットの販売において薬局向けにはパンフレット、定期刊行物ニコレットプレス、使用者向けにはリーフレット、「ご使用の手引き」、禁煙スタート CD、噛み方ちらし、禁煙啓発冊子等を提供するとともに、ニコレット禁煙支援センター(相談窓口)、ニコレットホームページ、禁煙支援隊ウェブを用いた使用者との双方向の情報交換

可能なインフラを整備し、禁煙指導を行っており、これらの内容に貼付剤の内容も加えたものとしてガムとの使い分けも含めた情報提供を行っていく予定であると回答し、これらの情報提供資料の案を提出した。また、本剤が嫌煙剤等ではなく薬局などでの指導のもとに禁煙を補助する一般用医薬品であるとの位置づけを明確にするCMをテレビ等のメディアを通じて行い、薬局向けに発売前後のみならず定期的な勉強会を実施し、勉強会非参加店舗にも販売者MR等を通じて同様の情報提供、資料配付を行って服薬・禁煙指導方法の徹底を行うなどの説明があり、総合機構はこれを了承した。

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、国内の一般臨床試験成績ではニコチン過量投与に類似した有害事象はみられるものの、いずれも持続することなく回復しており、重篤な有害事象は認められなかったこと、また本剤貼付中に自由喫煙させてその影響を検討した報告等からは貼付中にはある程度喫煙本数や喫煙方法によるニコチン濃度の自己調節が行われると推定されること、などから過量となる頻度は低く、発現した場合も大きな安全性の問題はないものと考えるが、喫煙を回避するために本剤使用中はタバコを吸うことは完全に止めることを種々の情報提供ツールで徹底するとの回答があった。また、吸ってしまった場合の対処についてもQ&Aに記載され、これを了承した。

◎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3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。また、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旨の使用上の注意の記載が予定されている。

総合機構は、以上の対策にもかかわらず万が一誤飲された場合に起こりうる事態、対処法についてさらに情報提供の必要がないかを照会したところ、二項に記載したように、咀

嚼して誤飲するなどの最悪の事態を想定した場合は高用量パッチでは小児では致死量に達するおそれもあることから、添付文書に乳幼児が誤飲した場合、重度の中毒症状を生じ命にかかわるおそれがある旨が記載され、また誤飲した場合には無理に吐かせず、水や牛乳を飲ませずに（ニコチンの吸収が高まるおそれがあるため）すぐに受診する旨が記載されている。

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が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 週間はニコレット パッチ 1 を 1 日 1 回 1 枚、起床時に貼付し、約 16 時間を目安に使用し、就寝前にはがしてください。次の 2 週間はニコレット パッチ 2 を、その次の 2 週間はニコレット パッチ 3 を 1 日 1 回 1 枚、同様に使用してください。なお本剤は、上腕部または腰周辺部に貼付し、貼付場所は毎日変えてください。

ニコレット パッチ 1 を 6 週間貼付以降、禁煙によるイライラなどの症状がなくなり、禁煙を続けられる自信がある場合にはニコレット パッチ 2 あるいは 3 を使用せずに、本剤の使用を中止することもできます。

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。