

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] シガノンCQ14、シガノンCQ7、シガノンCQ1、シガノンCQ2

[一 般 名] ニコチン

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[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]	シガノン CQ14、同 7 シガノン CQ1、同 2
[一般名]	ニコチン
[申請者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[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] シガノン CQ14、同 7
シガノン CQ1、同 2
- [一般名] ニコチン
- [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 12 月 27 日
- [成分・分量] 高用量（シガノン CQ14 他）1 枚中ニコチン 78mg 含有
低用量（シガノン CQ7 他）1 枚中ニコチン 36mg 含有
（単位面積あたりニコチン含有量はいずれも 5.2mg/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] 胸、背中、腕のいずれかを選び、1 日 1 回 1 枚を起床時に貼付し、就寝前にはがす。最初の 6 週間はシガノン CQ14 を貼り、次の 2 週間はシガノン CQ7 を貼る。なお、貼付部位は毎日変える。
- ただし、シガノン CQ14 を 6 週間貼付後、禁煙時のイライラなどの症状がなくなり、禁煙継続に自信がある場合は、シガノン CQ7 を使用しなくてもよい。

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] シガノン CQ14、同 7
シガノン CQ1、同 2
- [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 12 月 27 日
- [成分・分量] 高用量（シガノン CQ14 他）1 枚中ニコチン 78mg 含有
低用量（シガノン CQ7 他）1 枚中ニコチン 36mg 含有
（単位面積あたりニコチン含有量はいずれも 5.2mg/c m²）
（なお、当初は 1 枚中ニコチン 114mg を含有するシガノン CQ21 他が申請されていたが、審査の過程で 2 含量のみとされた。）
- [申請時の効能・効果] 禁煙時の喫煙欲求・イライラ・集中困難・落ち着かないなどの症状の予防及び緩和
- [申請時の用法・用量] 禁煙前の 1 日の喫煙本数にあわせ、次の期間、1 日 1 回 1 枚を貼付する。
禁煙前の 1 日の喫煙本数 11 本以上：
シガノン CQ21 を最初の 6 週間、シガノン CQ14 を次の 2 週間、
シガノン CQ7 を最後の 2 週間
禁煙前の 1 日の喫煙本数 10 本以下：
シガノン CQ14 を最初の 6 週間、シガノン CQ7 を最後の 2 週間

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「CQ14」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（以下「CQ7」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。（なお、当初申請されていたニコチン 114mg/枚含有する製剤を以下「CQ21」という。）

医療用医薬品としては、含有量等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。

海外では米国アルザ社がマリオン・メレル・ダウ社（現アベンティス社）と共同で開発し、医療用医薬品としては 1991 年に米国で承認され、その後カナダ、オーストラリア等で承認された。一般用医薬品としては、1991 年にニュージーランドで、1992 年に英国で承認され、現在 19 ヶ国で販売されている。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。

喫煙が健康に及ぼす影響や受動喫煙による弊害等は社会的問題として取り上げられるようになっており、国民健康づくり運動「健康日本 21」でも健康を増進し、疾病の発症を予防する手段の一つとして禁煙が推進されている。また、日本胸部疾患学会の「喫煙に対する勧告」（1997 年）、日本医師会の「禁煙推進に関する日本医師会宣言」（2003 年）、日本薬剤師会の「禁煙運動宣言」（2003 年）により、喫煙の健康への悪影響に関する啓発が行われ、禁煙希望者に対する禁煙支援に積極的に取り組む必要性が主張されている。このような中で禁煙に関する意識も高まっているが、喫煙を突然中止、減量した際に見られるイライラ、欲求不満などのニコチン離脱症状が禁煙成功に至らない最大の原因となっている。欧米諸国では禁煙指導に本剤のようなニコチン置換療法剤を取り入れることによって、高い禁煙効果が得られている。

現在ニコチン貼付剤は日本でも医療用医薬品として承認されているが、喫煙関連疾患を有する患者に対して医師の指導の下に使用されるものであり、また、禁煙希望の喫煙者が容易に入手することができない。米国ではニコチン置換療法剤が一般用医薬品にスイッチされる前（1995 年）と後（1997 年）を比較すると本治療法の使用者が 250 万人から 630 万人に増加し、年間の禁煙成功者数が推定 50 万 4 千人に達したとの報告があり、一般用医薬品へのスイッチによる禁煙の促進により、年間医療費が推計 18～20 億ドル削減できたとの報告もある。上記のように禁煙を推進している日本においても、本剤のようなニコチン置換療法剤を一般用医薬品とすることは必要であると考えられる。

一般薬のニコチン置換療法剤として既存の剤型であるガム製剤との相違については、会

議中、面談中、食事中なども使用制限されない、1日1回1枚を貼付するという使用方法のため、簡便で使用者が理解しやすいなどの利点があるとしており、本剤を一般用医薬品とすることによって、禁煙補助剤の選択肢を増やすことができ、禁煙の促進に寄与することができるとしている。

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。

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、ニコチンを含む薬物貯蔵層、放出制御膜、粘着層、ライナー層の5層の積層構造から成っており、面積が異なる2種類の含量違い製剤である。申請時には、日本薬局方並びに海外の規格を参考に、各規格及び試験方法が設定されていた。

総合機構は、放出制御膜、支持体等に用いられている構成成分の使用前例を示すよう照会した。申請者は、XXXXXXXXXXと回答したが、総合機構で再度詳しく説明を求めたところ、XXXXXXXXXX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、試験方法を日局に合わせる変更は行ったが、それ以外は海外と同等以上であると回答した。

総合機構は、海外ではXXXXXXXXXXで規定されているサイズについて、日本で設定しない理由を照会した。申請者は、最終的に適否の判定基準となる「形状試験」として設定すると回答した。

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、合わせると回答した。

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、設定した米国での試験内容について説明し、規格値は以前日局に記載されていた絆創膏を参考に、より厳しい規格に設定したと回答した。

総合機構は、放出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、設定した米国薬局方の試験内容について詳しく説明し、判定基準は米国薬局方の規格より厳しく設定したと回答した。

総合機構は、純度試験の類縁物質について、限度規格を質量ではなく相対含量（%）で示すよう照会した。申請者は、改めると回答した。

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、本剤をアルミニウム袋に入れた3ロットでの加速試験が行われている。いずれの試験項目でもほとんど変化を認めず、安定であった。

総合機構は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

本剤もしくは本剤のプロトタイプ製の製剤（単位面積あたり含有量が本剤より高いもの）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。

また、有効成分ニコチンについては、生殖発生毒性試験（妊娠動物を用いた持続皮下投与による試験）が提出されているが、毒性が公知であり、多くの公表論文があることから、他は参考資料として提出された文献的情報をもとに毒性が考察されている。

本剤の投与経路である経皮投与による試験としては、ウサギを用いた90日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。

ウサギ90日間反復経皮投与毒性試験はニュージーランドホワイトウサギ（雌雄各群10匹）を用いて本剤のプロトタイプ製剤およびそのプラセボの背部皮膚への貼付（1日あたり24時間、約33.5mg/匹/日、約11.2mg/kg/日）により行われた。各回の被験物質除去後0.5～1時間、および最終貼付終了後0.5～1時間及び24時間に紅斑および浮腫の形成を観察した。プラセボ群に比較して血液生化学的検査で血清中グルコース、BUN、Clの減少、sGOT、クレアチニン、リンの増加が認められたが、正常範囲を若干超える程度であり、また腎機能障害を示す変化はなく、被験物質の投与によると考えられる病理組織学的変化は認められなかった。貼付により中等度の皮膚刺激性が観察されたが、プラセボ貼付剤でも同様の変化が認められた。投与1ヶ月および3ヶ月時点の比較において反復投与による蓄積傾向は見られなかった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験は、ニュージーランドホワイトウサギ3匹を用いて本剤のプロトタイプ製剤の背部正常皮膚及び損傷皮膚への24時間貼付により行われた（平均投与量14.6mg/匹/日）。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貼付剤を貼付し、いずれも貼付剤除去後0.5及び48時間に皮膚反応を観察した。全例の正常・損傷皮膚に紅斑、損傷皮膚の3例中2例に浮腫が観察されたが、貼付中止により回復する可逆的変化であった。Draizeの基準に従った皮膚刺激反応の平均評点はそれぞれ実薬で2.0、プラセボで1.6であった。

ウサギを用いた7日間皮膚累積刺激性試験は、ニュージーランドホワイトウサギ（6匹）の背部皮膚へのプロトタイプ製剤およびプラセボ製剤の24時間、7日連日貼付により行わ

れた（平均投与量 13.4mg/匹/日）。いずれも最終貼付終了後、0.5 時間、24 時間、48 時間後に皮膚反応を観察した。実薬貼付部位では全例に紅斑と浮腫が観察され、病理組織学的には実薬、プラセボ両部位で角質増殖、表皮肥厚、亜急性皮膚炎がみられ、実薬貼付部位では化膿性毛包炎、錯角化などが少数例にみられた。Draize の基準による皮膚累積刺激性インデックスは実薬貼付部位で 3.6、プラセボ貼付部位で 2.0 であった。

ウサギを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験は、ニュージーランドホワイトウサギの背部皮膚へのプロトタイプ製剤又はプラセボ製剤（各群 6 匹、計 12 匹）の貼付（個体ごとに 4 箇所）の貼付部位を設定し 24 時間ごとに貼付部位をローテーションさせて 28 日間反復貼付（1 箇所の貼付回数は 7 回）し、皮膚刺激性を評価した。（平均投与量 13.5mg/匹/日、4.2mg/kg/日）貼付部位では中等度の皮膚刺激性が見られたが、発現頻度、重症度に両群間での相違はなく、Draize の基準による皮膚累積刺激性インデックスは実薬群で 3.3、プラセボ群で 3.2 であった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果では、本剤の皮膚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 6 匹（雌雄各 3 匹）に 5 枚の CQ21 を経口投与し、一般状態等の観察、血漿中ニコチン及びコチニン濃度の測定が行われた。死亡例は見られず、概略の致死量は製剤重量として雄で 418mg/kg 以上、雌で 438mg/kg 以上と推定された。全例に嘔吐がみられ、投与後 3 時間までに高頻度に見られ、吐物中に被験物質が確認された。ニコチン濃度は投与後 1.3 時間（雄）もしくは 1.7 時間（雌）で C_{max} 93.6 ng/mL（雄）、55.4 ng/mL（雌）に達し、嘔吐の発現時間とほぼ一致した。

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、成人 5 人にニコチン貼付剤（異なる 3 種の製品を用いて）を一度噛んだ後、口腔内で一瞬間保持するという試験を行った結果で本剤では有害な事象はみられなかったこと、ニコチンの pH による吸収の相違を測定した実験で吸収はアルカリ側ほど高く、口腔粘膜及び胃からのニコチン吸収が低いと考えられることなどから誤飲の場合の安全性に大きな問題はないとの回答があった。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、小児が誤用した場合に起こりえる症状、対処法についてはすでに使用上の注意に記載しているが、これに加えて「相談すること」の項に、本剤を小児が誤飲した場合、重度の急性ニコチン中毒症状を生じ、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。申請者は皮膚温の変動幅 32～37 度の範囲内でニコチン放出率にわずかな増加が見られること、また、サウナによる吸収量の影響を検討した報告及び運動による吸収量への影響を検討した報告に基づき、温度や運動が吸収量を増加させると回答した。この回答に対し発熱・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「サウナ使用時は本剤を使用しないこと」「激しい運動時は本剤を使用しないこと」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。申請者は飲酒時の有害事象に関する報告はないこと、また、飲酒時に体温上昇に伴う吸収増大の可能性はあるが、飲酒により喫煙要求が起り再喫煙する可能性があることから、本剤の説明書などには「たばこが吸いたくならないよう工夫しましょう。例えば・・・アルコールを控えるなど」と記載し、注意喚起しており、飲酒時のパッチ使用制限は要しないと考える旨の回答があり、発熱については、高熱等の場合には吸収増大の可能性のあることから、「相談すること」の項に「発熱している人」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は最小値で $2.5 \mu\text{g/mL}$ であったとし、CQ21 の日本における単回投与試験での C_{max} の最高値 56.9ng/mL から、貼付用量と血中濃度間に線形性があると約 40 枚(シガノン CQ14 では約 55 枚)と回答した。

本剤の薬物貯蔵層の基剤として用いられているエチレン・酢酸ビニル共重合体については、新添加物に該当するが、評価の結果、規格、安定性、安全性に特段の問題はないと判断した。

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、ラットにおいてニコチン休薬時にみられる離脱症状等がニコチン皮下注入あるいは腹腔内投与により抑制されるとの公表文献に基づきニコチン離脱症状の改善作用が考察されている。また、ニコチンの一般薬理作用も公表文献に基づき考察されている。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、公表文献に基づきニコチンの体内動態が考察されている他、本剤を用いた次の臨床薬物動態試験が提出されている。

- ①日本人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）（CQ21、CQ14、CQ7 貼付）
- ②外国人成人男子喫煙者を対象とした単回及び 5 日間反復投与試験（血漿中濃度測定試験）（CQ14 貼付）
- ③外国人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）（CQ21、CQ14、CQ7 貼付）
- ④外国人成人男子喫煙者を対象とした吸収動態検討試験（CQ21 貼付）
- ⑤外国人成人男子喫煙者を対象とした喫煙との比較試験（CQ21 貼付）
- ⑥外国人成人男子喫煙者を対象としたニコチンガムとの比較試験（CQ14 貼付）
- ⑦外国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（CQ14 単回貼付）

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、第 I 期には CQ7 を 1 枚 24 時間貼付し薬物動態及び安全性を検討し、6 日のウォッシュアウト期間を置いて第 II 期には CQ14 を 1 枚 24 時間貼付し薬物動態及び安全性を検討した。さらに同様のウォッシュアウト期間を置いて第 III 期には CQ21 及びニコチンを含まないプラセボ製剤各 1 枚を 24 時間貼付し、薬物動態及び安全性を検討するとともに、二重盲検法により皮膚刺激性（光刺激性）を検討した。

CQ7 貼付時の血漿中ニコチン濃度の t_{max} は 5.7 時間、 C_{max} は $9.4 \pm 3.3 \text{ ng/mL}$ 、CQ14 貼付時は t_{max} 7.7 時間、 C_{max} は $19.1 \pm 10.0 \text{ ng/mL}$ 、CQ21 貼付時は t_{max} 4.3 時間、 C_{max} は $27.7 \pm 13.1 \text{ ng/mL}$ であった。12 例中 2 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 2 名を除いた 10 名（Extensive Metabolizer、以下「EM」という。）での CQ7 貼付時の C_{max} は $8.5 \pm 3.0 \text{ ng/mL}$ （PM2 名の C_{max} は平均 13.6 ng/mL ）、CQ14 貼付時の C_{max} は $16.5 \pm 6.3 \text{ ng/mL}$ （PM2 名の C_{max} は平均 31.8 ng/mL ）、CQ21 貼付時の C_{max} は $23.4 \pm 8.6 \text{ ng/mL}$ （PM2 名の C_{max} は平均 49.2 ng/mL ）であった。

単回貼付時の血圧は治験薬貼付直前よりいくつかの測定時期において統計学的に有意な変動が見られたが、個々の被験者では臨床的に問題となる血圧の異常な変動はなかった。また脈拍数は、治験薬貼付直前よりいくつかの測定時期で統計的に有意に高値を示したが、個々の被験者で臨床的に問題となる脈拍の異常変動はなかった。

皮膚刺激性については、用量の増加に伴う刺激性の増加が見られたが、除去後 24 時間では多くが消失・軽快し、悪化した例はなかった。

本剤貼付時に見られた副作用は投与部位搔痒感であり、CQ7 貼付時には 4 例（33.3%）、CQ14 貼付時には 9 例（75%）、CQ21 貼付時には 12 例（100%）であったが、処置なしで

貼付 5～100 分で消失した。

②外国人成人男子喫煙者を対象とした単回及び 5 日間反復投与試験（血漿中濃度測定試験）（CQ14 貼付）

被験者 20 例に CQ14 を単回及び 1 日 1 回 5 日間、1 日 24 時間貼付した。

CQ14 単回貼付時の t_{max} は 4.5 時間、 C_{max} は 11.9 ± 2.9 ng/mL、貼付 5 日目の t_{max} は 2.9 時間、 C_{max} は 22.7 ± 15.3 ng/mL であり、反復投与により 91%増加した。また、平均血漿中濃度 C_{ave} は単回貼付時 8.0 ± 1.6 ng/mL、貼付 5 日目 11.5 ± 5.0 ng/mL と 44%増加した。

有害事象は 20 例中 14 例に発現した。多くは軽度、一過性の局所反応であり、全身性の作用として動悸、興奮感が見られたが、医学的処置は要しなかった。

③外国人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）（CQ21、CQ14、CQ7 貼付）

被験者 27 例（完了は 24 例）に CQ7、CQ14、CQ21 をそれぞれ 1 日 1 回 5 日間、1 日 24 時間貼付した時の薬物動態を非盲検、無作為割付けクロスオーバー法により検討した。

CQ7 反復貼付時の血漿中ニコチン濃度の t_{max} は 4.0 時間、 C_{max} は 8.3 ± 1.9 ng/mL、CQ14 反復貼付時の t_{max} は 4.2 時間、 C_{max} は 16.8 ± 3.4 ng/mL、CQ21 反復貼付時の t_{max} は 4.0 時間、 C_{max} は 23.5 ± 5.2 ng/mL であり、用量に応じて直線的に増加した。また薬物動態パラメータからは、ニコチンからコチニンへの代謝能は用量の増加により変化しないと推察された。

有害事象は 27 例中 12 例に認められた。因果関係がたぶん関連ありと判定された有害事象は貼付部位の一過性局所症状であった。

④外国人成人男子喫煙者を対象とした吸収動態検討試験（CQ21 貼付）

喫煙者 20 例（完了 15 例）を対象に、第 1、2 日目に自由喫煙させ、その後試験期間終了まで禁煙し、第 5 日目に CQ21 を 24 時間単回貼付し、同時に重水素標識ニコチン溶液を $0.2 \mu\text{g/kg/min}$ で 24 時間点滴静脈内投与し、第 7～11 日目に CQ21 を 1 日 1 回 5 日間、24 時間貼付した。

貼付時 C_{max} （5 日目）は 18.1ng/mL であり、自由喫煙時の 30.0ng/mL よりも低かった。また、貼付時血漿中ニコチン濃度をもとに求めたニコチン吸収量を貼付剤への残留ニコチン含量の差から求めたニコチン放出量で除して算出した吸収率は約 68%であった。

15 例中 13 例に有害事象が発現した。有害作用の発現率は喫煙と CQ21 で有害事象の発現率は同様であり、神経過敏、不眠、めまい、不安及び疲労等が見られた。

⑤外国人成人男子喫煙者を対象とした喫煙との比較試験（CQ21 貼付）

喫煙者 14 例を対象に CQ21 又は喫煙を 5 日間反復適用した時のニコチン動態を非盲検、無作為割付けクロスオーバー法により検討した。試験 2 日目まで禁煙させ、試験 3～7 日目に CQ21 を 1 日 1 回 24 時間貼付又は喫煙させた。喫煙期には第 3～7 日目には 8 時～23 時までの指定時点に 1 日 30 本（ニコチン 1mg 以上含有）を喫煙させ（強制喫煙）、4、5、6 日目は自由喫煙させた。

貼付時 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{avg} は試験 3 日目、7 日目とも強制喫煙時よりも低かった。

有害事象は CQ21 貼付中、1 例の軽度の頭痛、2 例の軽度のめまい、10 例に軽度～中等度の貼付部位そう痒感、3 例に軽度の紅斑、1 例に刺痛が発現したが、持続は短時間であった。喫煙時は 4 例に軽度～中等度の頭痛が見られた。

⑥外国人成人男子喫煙者を対象としたニコチンガムとの比較試験（CQ14 貼付）

喫煙者 18 例に CQ14 貼付（16 時間）及びニコチンガム（ニコチン 2 mg 含有。）10 個又は 15 個を咀嚼した際の血漿中ニコチン動態を非盲検、無作為化割付けによるクロスオーバー法で比較した。ニコチンガムは各 30 分ずつ咀嚼し、10 個の場合は 100 分ごと、15 個の場合は 65 分ごとに咀嚼し、計 16 時間使用した。

CQ14 貼付時の血漿中ニコチン濃度の C_{max} はニコチンガム 10 個よりも高く、15 個よりも低かった。

有害事象は CQ14 貼付後に起立性めまい 1 例、そう痒感、温感、紅斑などの貼付部位皮膚症状が 11 例に見られたが、軽度であり、短時間に消失した。

心拍数及び血圧の反応は CQ14 貼付とニコチンガムにおいて同様であった。

⑦外国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（CQ14 単回貼付）

被験者 12 例に対し、CQ14 を上腕部、背部、胸部に 24 時間単回貼付し、非盲検、無作為割付けクロスオーバー法で異なる部位の血漿中ニコチン動態比較が行われた。

上腕部に貼付した時のニコチン血漿中濃度は C_{max} $13.8 \pm 3.1 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ $268 \pm 55 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、背部では C_{max} $14.6 \pm 2.8 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ $286 \pm 69 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、胸部では $13.2 \pm 2.6 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ $283 \pm 74 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 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。有害事象は認められなかった。

本試験で吸収の差異を検討した貼付部位は、上腕部、背部、胸部のみであることから、総合機構は用法・用量中で貼付部位を限定する必要があるのではないかと照会した結果、胸、背中、腕のいずれかを選び貼付する用法・用量とされている。

上記の試験結果から日本人と外国人の貼付時血中濃度を比較すると PM と考えられる例を除いても日本人の血中濃度が高値を示す傾向がみられた。

日本人における反復投与時のニコチン血中濃度については、実測データがなく、当初①

の日本人単回貼付時のデータを用いてシミュレーションにより反復投与時の血中濃度推定値が示されていた。総合機構は、外国人の単回投与における血漿中ニコチン濃度の薬物動態パラメータを用いたシミュレーションによる反復投与時推定値と、外国人の反復投与時実測値の比較において、推定値と実測値との間に乖離が大きく、推定値より実測値の方が高い値を示していたことから、日本人の単回投与データに基づくシミュレーション推定値が妥当であるのか、また反復投与した場合の安全性を評価する観点から反復投与試験の追加の必要性も含めた検討を求めた。

申請者はシミュレーションをより精度の高いものとするため、日本人の単回貼付試験（上記①）と海外薬物動態試験（上記②）の試験成績を用いて NONMEM による母集団薬物動態解析を行い、その結果に基づいて予測値を算出し、考察を行った結果を提出した。その結果では、EM10 名のみを対象とした集団における C_{max} の予測値は CQ7 で 11.8ng/mL、CQ14 で 23.7ng/mL、CQ21 で 35.5ng/mL、PM2 名を含む 12 名を対象とした集団における C_{max} の予測値は CQ7 で 13.2ng/mL、CQ14 で 26.4ng/mL、CQ21 で 39.6ng/mL と推定された。

総合機構は母集団薬物動態解析の妥当性、予測値と実測値の乖離の問題が明確にされていないことなどを踏まえ、提出されたシミュレーション結果の信頼性について説明を求めた。また、解析結果が妥当であると仮定しても CQ21 反復投与時の C_{max} が PM を含めると 39.6ng/mL、EM のみでも 35.5ng/mL であり、日本人における自由喫煙時のデータなどから予想される平均的な自由喫煙時の最高血中濃度を上回っていると考えられること、CQ21 を初期用量とした一般臨床試験（ト項参照）においてニコチン過量による症状の可能性のある嘔気嘔吐などが高率に見られることなどを踏まえ、日本人で CQ21 を初期用量とすることが妥当なのかどうか検討を求めた。

申請者からはシミュレーション結果の信頼性について十分な回答を得るには至らなかったが、ニコチン置換療法の製剤設計は喫煙時の血中濃度を上回らない範囲を目途としており、喫煙時 C_{max} が上限であると考えれば日本人に CQ21 を反復貼付した場合には半分以上が上限値を超える可能性があり、過量と言わざるを得ないこと、また、安全性については国内で行われた一般臨床試験（ト項の⑧を参照）においてシガノン CQ21 貼付時に発現した副作用の多くが CQ14、CQ7 への用量の切り替えに伴って回復していると考えられることなどから、CQ14 を初期用量としたいとの回答があり、了承した。

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。申請者はニコチンの中毒症状は AUC より C_{max} に依存すると考えられること、本申請に際して行われた単回貼付試験において PM と見られる症例を含む 12 例を対象に反復貼付時のシミュレーションを行った結果からは、喫煙時の血中濃度を大きく超えることはないと考えられること、国内の 260 例を対象とした一般臨床試験 (ト項の⑧参照) では重篤な副作用は見られておらず、認められた副作用も休薬・減量などの処置により回復していることなどから、大きな安全性の問題はなく、海外においても PM を意識した注意喚起は行われていない旨を回答した。総合機構は、この回答に対し、日本で PM が欧米などに比較して高頻度であることを重視すべきこと、PM 症例に投与しても喫煙時血中濃度を大きく超えないとする論拠は不十分であること、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ことなどから、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を行うなど、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、申請者は高齢者に関しては一般的に加齢に伴う肝重量・肝血流量の低下により薬物代謝能が低下し、腎機能も低下していることから排泄が遅延し、血中のニコチン濃度が上昇する可能性が高くなると想定されると回答した。また、肝臓機能障害については、肝血流量の低下、薬物代謝酵素活性の低下により薬物の代謝及び排泄が遅延し、腎機能低下者では腎臓排泄型の薬物や代謝物の蓄積により腎機能の悪化や副作用出現の可能性があるとし、腎機能低下者にニコチンを静脈内投与した際の薬物動態試験の報告に基づき、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、中程度以上の障害ではニコチン・クリアランス (全身、腎、腎外) が障害の程度に伴って低下するとした。なお、これらの肝・腎機能障害の患者については医師の治療を受けている人は「してはいけないこと」の項目に記載して禁忌とし、診断を受けた人については「相談すること」の項目に記載し、慎重投与を期しており、高齢者についても「相談すること」に記載して慎重投与の対象として注意喚起しているとの回答であった。総合機構は、この回答を踏まえ、さらに高齢者などについては PM と同様に過量となり易い人として記載し、過量と思われる症状、症状が現れた場合の対処方法と共に注意喚起するよう検討を求めた。これに対し、照会に沿った記載案が示されたため、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おり、これらの結果が評価資料として提出されている。

禁煙率を評価した海外データとしては、米国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験 2 報、それに続いて行われた用量漸減継続貼付試験、安定冠動脈疾患を有する喫煙者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験、それに続いて行われた用量漸減貼付試験がある。また、米国等において一般用医薬品にスイッチする際の試験（使用方法を説明するラベルの理解度に関する試験、医師などの介入のない状況下でのプラセボ対照比較試験）、米国の医療用医薬品としての市販後使用実態調査結果も提出されている。その他の海外臨床試験として、へ項に記載した薬物動態試験のほか、局所安全性試験、光毒性試験、光接触アレルギー性試験が提出されている。

国内臨床試験としては、へ項に記載した薬物動態試験において日本人における認容性、皮膚刺激性が評価された他、禁煙率を主要評価項目とした一般臨床試験結果（CQ21 を初期用量とするもの）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 米国における 3 用量の製剤(CQ21、CQ14、CQ7)のプラセボ対照二重盲検比較試験

喫煙者 513 名（有効性解析対象 487 例、安全性解析対象 502 例）を対象に CQ21(CQ14+CQ7)、CQ14、CQ7 又はプラセボのいずれかの群に無作為に割り付け、1 日 1 回 24 時間、6 週間貼付により行われた。6 週目における禁煙率（試験の最終 4 週間に禁煙できた割合、日誌及び呼気中 CO 濃度 \leq 8ppm により禁煙を確認）はいずれもプラセボより有意に高率であり、CQ21 群が 71%（86/121）、CQ14 群が 54%（65/121）、CQ7 群が 48%（58/121）、プラセボ群が 33%（41/124）であった。

有害事象のうち、プラセボ群より高頻度で発現したものは、無力症、疼痛、筋痛、消化不良、嘔気、めまい、不眠、異夢、神経過敏、口内乾燥、咳増加、発疹、発汗などであった。貼付部位反応はプラセボより実薬群に高頻度に発現し、そう痒感はプラセボ貼付被験者の 20%に対して、実薬貼付被験者では 50%で報告された。皮膚症状により脱落した被験者はなかった。

②米国における 2 用量の製剤（CQ21、CQ14）のプラセボ対照二重盲検比較試験

喫煙者 422 名（有効性解析対象 391 例、安全性解析対象 398 例）を対象に CQ21(CQ14+CQ7)、CQ14 又はプラセボのいずれかの群に無作為に割り付け、1 日 1 回 24 時間、6 週間貼付により行われた。6 週目における禁煙率（試験の最終 4 週間に禁煙できた割合、日誌及び呼気中 CO 濃度 \leq 8ppm により禁煙を確認）はいずれもプラセボより有意に高率であり、CQ21 群が 51%（65/128）、CQ14 群が 44%（58/133）、プラセボ群が 22%（28/130）であった。

有害事象のうち、プラセボ群より高頻度で発現したものは、腹痛、疼痛、筋痛、背部痛、消化不良、嘔気・嘔吐、不眠、異夢、神経過敏、咳増加、咽頭炎、異常感覚、発疹、発汗などであった。そう痒感、灼熱感、温感、ピリピリ感などの貼付部位反応はプラセボより実薬群に高頻度に発現した。実薬群で、汎発性全身性反応が 2 件報告され、1 例は後にニコチンに感作していることが明らかになった例であり、下痢、胸痛、下肢疼痛、震えを随伴する汎発性そう痒性皮疹を発現し、もう 1 例は本剤から離れた部位に貼付したエストラジオール経皮製剤貼付部位がそう痒感を呈するようになり、その後本剤で汎発性蕁麻疹様症状及び湿疹症状が発現し、医師により両経皮製剤に共通する粘着剤の成分に対するアレルギー反応であろうと判定された。

③禁煙成功者を対象とした用量漸減継続貼付試験(上記①および②の禁煙成功者を対象とした試験)

上記①および②の禁煙成功者を対象に禁煙を維持したまま CQ 製剤の用量を漸減し、長期的な禁煙率等の検討が行われた。先行試験からの登録症例 421 例中 415 例に治験薬が投与された(有効性解析対象 375 例、安全性解析対象 415 例)。先行試験で CQ21 を貼付した群(CQ21 群: 145 例)には続く 2 週間に CQ14、次の 2 週間に CQ7、さらに次の 2 週間にプラセボが貼付され、先行試験で CQ14 を貼付した群(CQ14 群: 114 例)には続く 4 週間に CQ7、次の 2 週間にプラセボが貼付され、先行試験で CQ7 もしくはプラセボを貼付した群(CQ7 群: 55 例、プラセボ群: 61 例)にはプラセボ 6 週間が貼付された。貼付終了時の禁煙継続状況調査とその後 3 ヶ月間の追跡調査が行われた。

漸減貼付期間 6 週終了時の禁煙維持率(試験開始後 1 本も喫煙しなかった割合。日誌及び呼気中 CO 濃度 \leq 8ppm により禁煙を確認)は、CQ21 群が 68% (98/145)、CQ14 群が 61% (69/114)、CQ7 群が 67% (37/55)、プラセボ群が 66% (40/61) であった。各群間に禁煙維持率の差は認められなかった。

貼付終了 3 ヶ月後の追跡調査では、CQ21 群 45% (65/145)、CQ14 群 40% (46/114)、CQ7 群 51% (28/55)、プラセボ群 51% (31/61) が、禁煙維持(累積禁煙期間 6 ヶ月)していた。各群とプラセボ群に有意な差はなかった。

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米国における安定冠動脈疾患喫煙者を対象とした 2 用量製剤(CQ21、CQ14)のプラセボ対照二重盲検比較試験

ニコチンにより心血管への影響があるとされている冠動脈疾患患者である喫煙者 156 名(有効性解析対象 155 例、安全性解析対象 156 例)を対象に 1 週目は CQ14 実薬又はプラ

セボから始めて効果不十分な場合は 2 週目以降 CQ21（プラセボ群は CQ21 のサイズのプラセボ）に増量する選択の自由が与えられ、5 週貼付により行われた。

5 週後禁煙率（試験の最終 4 週間に一本も喫煙しなかった割合。呼気中 CO 濃度 \leq 8ppm により禁煙を確認）は実薬群（増量群含む）36%（28/77）、プラセボ群 22%（17/78）であり、プラセボより有意に高率であった。なお、CQ14 のまま増量しなかった実薬群での禁煙率は 44%（26/59）であった。

心症状への影響は、狭心症発作回数、ホルター心電図パラメータの平均値により評価された。実薬群で 2 例、プラセボ群で 5 例が心血管事象のため試験を中止したが、狭心症発作頻度の増加は見られず、全般的な心症状についての被験者の評価に両群で差はなかった。ホルターモニター検査パラメータの結果でも試験期間中の夜間における不整脈の頻度、心拍数、虚血性の ST 部の抑制エピソード回数の有意な増加は認められなかった。

有害事象のうち、プラセボ群より高頻度で発現したものは、無力症、頭痛、消化不良、咽頭炎であった。貼付部位反応により試験を中止した例はなかった。

⑤禁煙に成功した安定冠動脈疾患患者を対象とした用量漸減継続貼付試験（上記③の禁煙成功者を対象とした試験）

上記③の禁煙成功者を対象に禁煙を維持したまま CQ 製剤の用量を漸減し、長期的な禁煙率等の検討が行われた。先行試験からの登録症例 55 例に治験薬が投与された（有効性解析対象 42 例、安全性解析対象 55 例）。先行試験で実薬（CQ21 又は CQ14）を貼付した群（実薬群：27 例）には、CQ21 貼付者の場合、続く 1 週間に CQ14、次の 1 週間に CQ7、CQ14 貼付者の場合、続く 2 週間に CQ7 が貼付され、先行試験でプラセボを貼付した群（プラセボ群：15 例）には続く 2 週間にプラセボが貼付された。貼付終了 1 週間にも禁煙継続状況の追跡調査が行われた。

漸減貼付期間 2 週終了時の禁煙維持率（試験開始後 1 本も喫煙しなかった割合。日誌及び呼気中 CO 濃度 \leq 8ppm により禁煙を確認）は、実薬群が 78%（21/27）、プラセボ群が 73%（11/15）、終了 1 週後は実薬群が 74%（20/27）、プラセボ群が 67%（10/15）であった。各群間に禁煙維持率の差は認められなかった。

安全性については、狭心症発現頻度、全般的な心症状の被験者評価等に対して明らかな有害作用は示さなかった。心血管事象のために試験を中止した例はなかった。

⑥米国における一般用医薬品としての使用環境を想定した試験

米国において一般用医薬品として開発される際に、薬局等店頭での販売を想定して、貼付方法や使用上の注意、有害事象の際の処理に関する一般顧客の理解度を調査し、あわせて禁煙の有効性を評価することを目的として非盲検多施設共同試験が行われた。

被験者自身が製剤を購入して用量と貼付期間を選択する方法で実施された。ラベルに記載の推奨用量、期間は CQ21 を 6 週間、CQ14 を 2 週間、CQ7 を 2 週間であった。6 週後、

10 週後、6 ヶ月後の規定観察日に試験第 3 週のはじめから全く喫煙しなかったと自己申告し、かつ呼気中 CO 濃度 $\leq 10\text{ppm}$ 以下の被験者を禁煙成功例とし、その割合を禁煙率とした。また、各観察日前 7 日間の禁煙率も調査された。

2367 例が登録され、全例が有効性解析及び安全性解析の対象とされた。CQ21 を貼付した例は 1883 例、CQ14 貼付例は 207 例、CQ7 貼付例は 30 例、貼付なし・不明 247 例であった。6 週後の禁煙率は 19.0% (450/2367)、10 週後は 13.1% (311/2367) であり、CQ21 貼付例では 20.7% (390/1883)、CQ14 貼付例では 26.6% (55/207) であった。観察日前 7 日間の禁煙率は 6 週後で 26.6% (630/2367)、10 週後で 24.1% (571/2367) であった。また、禁煙率は 1 日 16 時間貼付した例 (23.4% (196/839)) と 24 時間貼付した例 (22.2% (205/923)) の間では禁煙率に差はみられなかった。

有害事象により 2 例が試験期間中に死亡し、1 例は試験開始から約 2 ヶ月後の急性心筋梗塞による死亡であるが、因果関係ほとんどなしと判定されている。もう 1 例は殺人事件によるものであり、因果関係なしと判定されている。試験期間中にみられた重篤な有害事象のうち、因果関係の否定されなかったものは他に 6 例 7 件あり、胸痛、めまい、めまい嘔気、うつ病、冠動脈疾患 (2 件、1 例は多分関連あり、1 例はほとんどなしと判定) であった。

⑦米国における非医療環境下 (最小限の介入を併用) のプラセボ対照二重盲検比較試験

米国において一般用医薬品としての開発の際に実施された試験であり、被験者に CQ21、CQ14、CQ7 又は対応する外観が同じプラセボを提供し、医師の介入なしにラベルを参照のみで使用させた。ラベルに記載の推奨用量は CQ21 を 6 週間、CQ14 を 2 週間、CQ7 を 2 週間であった。

6 週後観察日の前の 28 日間禁煙したと自己申告し、かつ呼気中 CO 濃度 $\leq 10\text{ppm}$ 以下の被験者を禁煙成功例とし、その割合を主要評価項目とした。また、10 週後禁煙率 (6 週後禁煙成功例のうち 10 週後まで喫煙しなかったと自己申告し、かつ呼気中 CO 濃度 $\leq 10\text{ppm}$ 以下のものを禁煙成功例とする)、観察日前 7 日間禁煙率 (各観察日前の 7 日間に喫煙しなかったと自己申告し、かつ呼気中 CO 濃度 $\leq 10\text{ppm}$ 以下のものの割合) なども副次的評価項目とされた。

567 例が登録され、283 例が実薬群、284 例がプラセボ群に割付けられた。有効性解析対象は 567 例、安全性解析対象は 558 例であった。6 週後の禁煙率は実薬群 19.4% (55/283)、プラセボ群 7.0% (20/284)、10 週後は実薬群 15.2% (43/283)、プラセボ群 5.3% (15/284) であった。観察日前 7 日間の禁煙率は 6 週後で実薬群 26.1% (74/283)、プラセボ群 7.7% (22/284)、10 週後で実薬群 23.3% (66/283)、プラセボ群 7.7% (22/284) であった。また、禁煙率は 1 日 16 時間貼付した例 (実薬群 26.1% (111/279)、プラセボ群 14.3% (11/77)) と 24 時間貼付した例 (実薬群 24.3% (18/74)、プラセボ群 7.2% (7/97)) の間では禁煙率に差はみられなかった。

有害事象 (自殺) によりプラセボ群の 1 例が試験期間中に死亡したが、鬱血性心不全の

既往歴があり、プラセボとは関連なしと判断されている。他の重篤な有害事象（下部腰椎椎弓切除の1例、腹痛・嘔気及び嘔吐の1例、脳血管発作の1例）も試験薬との因果関係はほぼ否定されている。

試験薬と関連が否定できない有害事象は実薬群で48.7%（136/279）、プラセボ群で30.8%（86/279）であり、実薬群で発現率の高い有害事象は異夢であった。

⑧国内における一般臨床試験

喫煙者260例（1日11本以上）を対象に、CQ21を6週間貼付、続いてCQ14を2週間、次にCQ7を2週間貼付の申請用量、投与期間により実施された。

CQ14を初期用量とした試験ではない。

主要評価項目は貼付開始6週時点での禁煙成功者の割合（貼付2週後から6週後までの4週間禁煙した割合。禁煙を自己申告し、かつ観察時に呼気中CO濃度 ≤ 10 ppmの場合のみ）、副次的評価項目は、評価時期別禁煙率（前観察日以降喫煙しなかったと自己申告し、呼気中CO濃度 ≤ 10 ppmであった割合）、貼付終了時禁煙率（6週時点での禁煙成功者についての貼付終了時まで禁煙した割合、貼付2週後から10週後まで禁煙した割合）、評価時期別のニコチン離脱症状の推移及び喫煙本数であった。

中止例は20例であり、有害事象の発現で治験継続が困難であった例は16例、その他の中止理由は治療効果不十分、選択基準不適合、併用禁止薬使用であった。また、脱落例は16例であり、脱落理由は有害事象12例、効果不十分1例、来院せず3例であった。これらはいずれも有効性解析対象、安全性解析対象とされた。

貼付6週後の禁煙率は、56.2%（146/260）、治療終了時の禁煙率（投与開始2週後から10週後まで継続した割合）は50.8%（132/260）であった。

評価時期別の禁煙率（評価時期：1週、2週、4週、6週、8週、10週）10週目まで低下することなく増加した。

260例における一日喫煙本数は治験薬使用開始前の平均24.5本から、使用開始後1週目には平均2本以下に減少し、以後10週後まで安定して推移した。

有害事象は260例中210例（80.8%）、622件が報告され、因果関係の否定できない副作用は186例（71.5%）、439件であった。

貼付部位の局所反応としてはそう痒感が最も多く、25.8%（67/260）であったが、ほとんど軽度であり、中止すべきとされた症例はなかった。

貼付部位の局所反応以外の因果関係が否定できない有害事象は60.4%（157例/260例）に見られ、高頻度に発現したものは、嘔気・嘔吐21.5%（56/260）、睡眠障害17.7%（46/260）、異夢11.2%（29/260）、頭痛8.1%（21/260）、筋肉の症状7.7%（20/260）、不快感・倦怠感6.5%（17/260）等であった。因果関係が否定できない高度な有害事象は2例5件であり、嘔気（2件）、めまい、全身倦怠感、発汗であったが、嘔気、全身倦怠感、発汗は貼付中止後速やかに回復しており、めまい、発汗については貼付継続したままで回復している。その他の事

象もいずれも休薬、就寝時剥離などの処理により回復している。

⑨米国における局所安全性試験（二重盲検比較試験）

健康成人喫煙者 230 例（186 例試験完了）に対し、ニコチンを 12.75mg 含有する製剤の 48 時間貼付を 21 回連続し（感作期間：6 週間）、その後 2 週間休薬して実薬およびプラセボの両方を同時に 2 回連続で 48 時間貼付した（惹起期間：4 日間）。

遅延型の接触感作性が男性 1 名、女性 2 名に、貼付部位の紅斑として認められ、浸潤を伴うものとそうでないものがあった。反応は随伴症状なく消失した。

⑩米国における光毒性試験（二重盲検比較試験）

健康成人喫煙者 10 例に対し、ニコチンを 12.75mg 含有する製剤およびプラセボを同時に各 2 枚ずつ合計 4 枚を背部下部に 24 時間貼付し、除去後、指定された皮膚部位に可視光線及び長波長紫外線を 5 分間照射して、直後、24 時間後、48 時間後の照射部位および非照射部位の皮膚観察を行った。この結果、光毒性反応は惹起されなかった。

⑪米国における光接触アレルギー性試験（二重盲検比較試験）

健康成人喫煙者 27 例（試験完了 26 例）に対し、ニコチンを 12.75mg 含有する製剤の 24 時間貼付を 6 回実施し（各貼付の間隔は 48 時間または 72 時間）、各回の貼付除去後、指定された皮膚部位に可視光線及び長波長紫外線を 5 分間照射し（感作期間：3 週間）、各照射の直後に照射部位および非照射部位を観察し、その後 10 日間休薬して実薬およびプラセボの両方を 24 時間単回貼付した（惹起期間：24 時間）。惹起期間の除去後、指定された皮膚部位に可視光線及び長波長紫外線を 5 分間照射して、直後、48 時間後、72 時間後の照射部位および非照射部位の皮膚観察を行った。この結果、光接触アレルギー反応は惹起されなかった。

総合機構は申請時の投与スケジュールにつき、初期用量 CQ21 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等を照会した。

初期用量の貼付期間について、申請者は米国等における用法・用量を踏まえたものであるとし、米国で行われた臨床試験もいずれも初期用量を 6 週間、その後漸減しつつ本剤から離脱するスケジュールとされている旨の説明があった。

総合機構は、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については明確ではないが、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,Issue1,2008）、貼付剤を 8 週を超えて長く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、米国におけるプラセ

ボ対照二重盲検比較試験（①および②）の結果より、CQ21 あるいは CQ14 の 6 週間投与でプラセボより有意に高い禁煙率が得られていることから、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。なお、禁煙率を指標とした有効性の観点からは、CQ21、CQ14 のいずれにもプラセボより有意な効果が認められているが、へ項に記載のとおり、安全性の観点から日本における初期用量は CQ14 とし、CQ14 から開始して 6 週間貼付を開始用量とする回答が提出されており、この回答を了承している。

初期用量を 6 週間貼付後の漸減期間（上記回答における用法・用量では CQ7 を 2 週間）について、漸減法の有用性を評価したとする米国における用量漸減試験では、漸減期間なしのワンステップ療法と漸減法との直接の比較が行われていないこと、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、総合機構は漸減期間の貼付の必要性について照会した。申請者からは用量漸減試験は漸減法の有効性を説明できる評価方法ではないが、ニコチン貼付製剤は薬物中毒等の依存症治療として一般的に行われている漸減法が製剤設計の段階から採用され、その投与方法で臨床試験を実施しており、海外の用法として用いられていること、ニコチン貼付剤についての臨床試験も漸減法によるものが多く報告されていることなどから漸減法は一般的かつ確立した方法であると回答した。

総合機構は、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 CQ14 の 6 週間貼付後の CQ7 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、「CQ14 を 6 週間貼付後、禁煙時のイライラなどの症状がなくなり、禁煙継続に自信がある場合はシガノン CQ7 を使用しなくてもよい。」を用法・用量として追記するとの回答があり、了承した。

本剤については、米国等での用法・用量に準じて 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の低下が推察されること、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、24 時間貼付と覚醒時貼付を比較した報告において有効性（3～4 週の禁煙率）および安全性に差がみられなかったとする報告、CQ14 貼付した場合の睡眠時の血中濃度は PM2 例においても喫煙時より低値であったことなどにに基づき 24 時間貼付の安全性に問題はないが、16 時間貼付に比し 24 時間貼付では就寝中の血漿中ニコチン濃度が高くなり、PM は EM より高値で持

続するため、PM の懸念のある人には就寝前パッチを剥がすよう注意喚起すると回答した。また、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 時間貼付によって朝の喫煙要求の抑制効果が期待されるとの説明があった。

総合機構はこれに対し、PM での貼付時ニコチン血中濃度が高いことが示されており、日本では PM の症例が多いことも勘案すると、現在までの経験に基づいて就寝時の安全性を担保することは困難と考えられること、PM かどうか本人にわからない場合が殆どと思われるため、PM の場合は就寝前に剥がすよう注意喚起しても安全性の担保はできないこと、また朝の喫煙欲求に抑制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く、抑制効果があるとの根拠にはならないと考えられることなどから、再検討を求めた。申請者からは、一般用医薬品としては就寝前に剥離する用法・用量とするとの回答があった。

また、1 日の貼付時間については、専門協議でも議論があったが、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、シガノンの一般薬としての使用試験 (上記⑥、⑦) 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 (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夜間剥離する 16 時間貼付が望ましいとの意見が強かった。

上記の議論も踏まえ、総合機構は 16 時間貼付を用法・用量とするという申請者の回答を了承した。

また、総合機構は使用方法について、臨床試験では朝に貼付を開始していること、貼付後最も放出が高い時期に睡眠時間が重なった場合、睡眠中はニコチンの代謝・排泄遅延が予想されることなどから、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、日中の活動時間中に効率よく喫煙要求を抑えることなどの観点から起床時の貼付を用法・用量とするとの回答があり、了承した。

安全性に関しては、国内の一般臨床試験 (上記⑧) 及び海外の臨床試験で見られた副作用の他、海外での市販後の使用における安全性情報が提出されている。本剤は、米国その他の 19 カ国で販売されているが、マリオン・メレル・ダウ社が 19 年～19 年にかけて収集した自発報告有害事象は 4562 例、グラクソ・スミスクライン社が 19 年 月～20 年 月までに収集した自発報告有害事象は 49200 例、合計 53762 例である。(19 年

年以降 20 年 月までの推定使用患者数は 3000 万人以上)。

マリオン・メレル・ダウ社が 19 年～19 年にかけて収集した自発報告有害事象のうち、報告の多かったものは投与部位反応 (1144 件)、嘔気 (470 件)、異夢 (419 件)、めまい (409 件)、不眠 (408 件)、発疹 (366 件)、頭痛 (311 件) などであった。重篤と判断された症例は 165 例であり、これらにおいて認められた有害事象は心筋梗塞 35 件、過量投与 21 件、めまい及び胸痛それぞれ 10 件、脳血管発作、薬物相互作用、嘔気及び嘔吐それぞれ 8 件であった。

グラクソ・スミスクライン社が収集した 49200 例中医療関係者により内容が確認された症例は 1205 例、3453 件である。このうち 101 例が重篤であると判断された。全報告において報告数の多かったものは、投与部位反応 (25770 件)、悪心 (7768 件)、浮動性めまい (6603 件)、頭痛 (3273 件)、嘔吐 (2890 件)、不眠症 (2524 件)、異常な夢 (2010 件)、発疹 (1792 件)、そう痒症 (1567 件)、心拍数増加 (1560 件) 等であった。重篤であると判断された 101 例のうち、報告が多かったものは呼吸困難 (17 件)、胸痛 (15 件)、投与部位の反応及び悪心 (各 11 件)、浮動性めまい、過敏症 (各 9 件)、無力症および嘔吐 (各 8 件)、心筋梗塞 (7 件)、感覚減退、意識消失、痙攣、下痢、腹痛 (各 6 件)、疲労、疼痛、頭痛、不安、うつ病、そう痒症、心拍数増加、喘息、動悸、過量投与 (各 5 件) であった。

マリオン・メレル・ダウ社が収集した症例のうち重篤とされた 165 例、グラクソ・スミスクライン社が収集した症例のうち医療関係者が確認し重篤とされた 101 例について、医療関係者も含めた評価判定が行われており、その結果、薬剤との因果関係が否定できずたぶん関連あり、あるいは関連ありとされた症例はそれぞれ 35 例、合計 70 例であった。申請者はこれらのうち死亡、心筋梗塞・狭心症・脳虚血発作などの心血管障害、アレルギー反応・アナフィラキシー反応等の免疫系障害の有害事象を発現した症例、複数枚貼付により有害事象を発現した症例を特記すべき重篤な有害事象として検討している。

死亡 4 例のうち、1 例は、心血管疾患、糖尿病、呼吸器疾患などの既往症又は合併症を有するにもかかわらず喫煙を続けていた患者が本剤処方後に心不全の悪化により死亡した症例、2 例目は高血圧、高脂血症、喘息の既往又は合併症を有し、ニコチンパッチを使用していた患者が子宮摘出手術のため入院し、手術当日ニコチンパッチ貼付中に喫煙し、翌日脳梗塞を発現し、尊厳死を求める遺書に従い、生命維持装置をはずし死亡した症例、3 例目は呼吸器系の障害のため、本剤を処方された患者で、使用翌日に原因不明で死亡した症例であった。4 例目はたばこの消費量を減らすことなくニコチンパッチを複数枚使用していた症例で、急性腎不全等の代謝機能異常をきたし血漿中ニコチン濃度の異常な上昇により心停止、突然死した症例である。申請者は、死亡例はいずれも既往症、合併症を有している例であり、適切な使用の推進のために注意喚起が必要と考察している。

心血管系障害の因果関係が否定できない有害事象は 12 例であり、このうち 2 例は上記死亡例と重複している。申請者はこれらの多くが冠動脈疾患、高血圧等の既往又は合併症がある症例であり、これらの消費者が本剤を使用することを防ぐために十分な注意喚起が必

要としている。

過敏症・アナフィラキシー反応等については、因果関係が否定できない症例が 11 例であり、多くは薬物等のアレルギーを有している例であったとしている。また、申請者は局所のみならず全身性のアレルギー反応を発現する可能性があることから、使用上の注意にアナフィラキシー様症状を記載して注意喚起するとともに、起こった場合の対処方法に関する情報を提供するとしている。

複数枚の貼付により有害事象を発現した症例のうち、因果関係が否定できないとされた症例は 1 例であり、約 2 年の長期にわたりニコチンパッチを使用し、意図的に 5~7 枚を使用したために失神、錯乱などを発現し、精神科医による治療が必要になった症例であった。申請者は適正使用推進を図るため、使用上の注意に「1 回に 2 枚以上貼らないこと」と記載し、過量に使用した場合に発現する可能性のある有害事象をわかりやすい言葉で記載し、対処方法を明記するとしている。

総合機構は副作用症状について、症状が見られた場合すぐに使用中止し相談すべきものと症状の継続・増強があった場合に使用中止し相談すべきものに分けて記載されていたことに対し、書き分けている根拠と妥当性の説明を求めたところ、記載が整理され、「かゆみ、刺激感、便秘、口のかわき」のみが後者の欄に記載された。申請者は頻繁に見られる局所反応のうち、かゆみ、刺激感については軽微なものがほとんどであるとしており、貼付を継続できる例も多いこと、便秘、口のかわきについても一過性のものが多いと考えられ、4 症状の記載は妥当であると判断した。また、海外での調査から得られた有害事象のうち記載すべき症状をどのように選択したのかを照会したところ、企業の中核データシート（マスターデータシート）に記載のある重要な警告、使用上の注意、有害作用を参考としたとの回答があった。この回答に対し、総合機構は提出された副作用の情報では多数例報告されている有害事象であっても、狭心症などの心臓障害、意識消失、血圧上昇など記載がないものがあることにつき、記載の必要性を検討するよう照会した。申請者はこれに対し、見直しを行った結果、血圧上昇を「血圧が高くなる」として記載するとともに、口内炎、味覚異常を追加すると回答した。また、心臓障害、意識消失等については、既往歴のある人で多く起こっていること、急性の心筋系事象などの心臓障害や卒中は喫煙者には一般的な事象で、本剤の投与によりこれらの事象を増加させるという因果関係は報告されていないこと、本剤については「してはいけないこと」の項に重い心臓病を有する人、急性期脳血管障害と診断された人を記載して禁忌としていること、「相談すること」の項に心臓病、脳血管障害と診断された人を記載して慎重投与としていること、また万一既往歴のない人が狭心症、脳血管発作などを発現した場合、患者が認識できる代表的症状である「胸痛、頭痛、めまい、はきけ、嘔吐」を記載していること、意識消失などについては医療関係者により確認された報告がなく因果関係が明確でないこと、などから現段階では追記の必要はないとの回答があり、これを了承した。

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日本人において血中濃度が高値を示す傾向がみられたが、本剤（CQ14を6週間貼付、その後CQ7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および日本における一般臨床試験成績（上記⑧。承認予定の初期用量であるCQ14より高用量のCQ21を用いた試験）から、評価し得ると考えられる。一方、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考えられるとされている。（M.A.H.Russell, In:The Pharmacologic Treatment of Tobacco dependence: Proceedings of th 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 $30.5 \pm 15.8 \text{ ng/mL}$ 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 $8 \sim 12 \text{ ng/mL}$ 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、本剤を開発したアルザ社は製剤設計の段階で $10 \sim 12 \text{ ng/mL}$ 以上の血中濃度を得ることを目標としたと説明されており、日本人においては本剤の初期用量である CQ14 を 1 枚貼付時の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 19.1 ng/mL （PM とと思われる例を除くと 16.5 ng/mL ）、平均血中濃度（ C_{ave} ）が 14.5 ng/mL （PM とと思われる例を除くと 12.2 ng/mL ）、反復投与時についてはシミュレーション値であるが、 C_{\max} が平均 26.4 ng/mL 、平均血中濃度（ C_{ave} ）が 17.1 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、CQ14 を 6 週間、その後 CQ7 を 2 週間の使用を基本とするが、CQ14 貼付終了後、禁煙に自信が持てる場合などは CQ7 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。

使用上の注意は一般用ニコレット（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、審査の過程で使用上の注意の副作用症状の記載の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った場合も用法・用量に定められた8週間を超えて用いない旨が使用上の注意案として記載されている。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(24.5本→2本以下)、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。申請者は海外で開発済みの禁煙支援プログラムを運用した経験から得た知見を参考に、日本の文化や風習、禁煙に関するニーズを把握した上で利用しやすいプログラムを提供する予定であるとし、具体的には消費者向け説明書、薬剤師向け消費者指導用店頭資材、薬局向け製品解説書その他、ガム剤であるニコレットの販売時に消費者向けに提供されるCD-ROMに倣い禁煙を成功に導くためのツールとして説明用CD-ROMを提供すること、インターネットやモバイルの普及を踏まえてこれらによる禁煙支援プログラムを提供すること、これとは別に消費者や薬局からの質問、相談に対応するためのコールセンターを設置する予定であることなどを回答し、これらの情報提供資料の案を提出した。また、提供する説明資料や禁煙支援プログラムの中で本剤が嫌煙剤などとは異なり、強い禁煙の意志がないと効果をもたら

さないこと、習慣的にニコチンを求めてしまう体質から抜け出すことの必要性をわかりやすく解説するとの説明があった。専門協議では、本剤を用いれば禁煙できるという安易な思い込みを避けるために、喫煙習慣がニコチン依存（身体依存）のみならず心理依存から成るものであることなどの説明が重要であるとの指摘があり、この点が強調されるように情報提供資料を工夫するよう求めたところ、この点を改めた情報提供資料案が提出され、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。これに対し申請者からは、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、喫煙した日の副作用発現率が喫煙しない日の副作用発現率より高い傾向はあったが、全身症状が発現した場合、使用した本人がすぐ判断できるため、薬剤の貼付をやめるなどの処理により速やかに症状が回復するものと考えられ、対処方法について情報提供を徹底することにより適切に処置が可能であると考え、また添付文書等では使用中あるいは直後にたばこを吸わないことなどの記載をして、適正使用の推進に努める旨の回答があった。一般臨床試験においては試験中に喫煙した例でのめまい、吐き気、気分不快などが見られているが、いずれも持続することなく回復していることなどから、総合機構は申請者の回答を了承した。

◎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。また、万一、小児が誤飲した場合に重大な副作用を起こす可能性があること及びその際の対処法についても記載がされている。

総合機構は、小児の誤用対策として使用後の廃棄方法について記載を検討するよう求めたところ、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

旨、またパッチが入っていたアルミ袋やはがしたフィルムも同様に注意する旨の添付文書の記載がなされた。また、添付文書に二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「小児が誤飲した場合、重度の急性ニコチン中毒症状を生じ、死に至るおそれがある」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] 胸、背中、腕のいずれかを選び、1日1回1枚を起床時に貼付し、就寝前にはがす。最初の6週間はシガノン CQ14 を貼り、次の2週間はシガノン CQ7 を貼る。なお、貼付部位は毎日変える。

ただし、シガノン CQ14 を6週間貼付後、禁煙時のイライラなどの症状がなくなり、禁煙継続に自信がある場合は、シガノン CQ7 を使用しなくてもよい。

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。