2024 年 3 月（改訂第 12 版）

日本標準商品分類番号
８７７９９

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領1998年に準拠して作成〔一部2018（2019 年更新版に準拠）〕

禁煙補助薬

ニコチネル TTS 30
ニコチネル TTS 20
ニコチネル TTS 10

Nicotinell TTS

経皮吸収ニコチン製剤

剤形	貼付剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ニコチネルTTS 30　1枚中 ニコチン 52.5mg ニコチネルTTS 20　1枚中 ニコチン 35mg ニコチネルTTS 10　1枚中 ニコチン 17.5mg
一般名	和名：ニコチン 洋名：Nicotine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1998 年 12 月 25 日 薬価基準収載年月日：2006 年 6 月 1 日 （健保等一部限定適用） 販売開始年月日：1999 年 5 月 12 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：　**グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社** （輸入） 販売元：　**アルフレッサ ファーマ株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社 ニコチネル専用ダイヤル　TEL　0120-377-305 受付時間:月～金9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） ニコチネルウェブサイト(医療関係者のみなさま) https://nicotinell.jp/medical2.html

本IFは 2024年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。
2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページにが掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬

企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII．参考資料」、「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する。医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
Ⅰ－1 開発の経緯 …… 1
Ⅰ－2 製品の特徴及び有用性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目 …… 2
Ⅱ－1 販売名 …… 2
(1)和名 …… 2
(2)洋名 …… 2
(3)名称の由来 …… 2
Ⅱ－2 一般名 …… 2
(1)和名（命名法） …… 2
(2)洋名（命名法） …… 2
Ⅱ－3 構造式又は示性式 …… 2
Ⅱ－4 分子式及び分子量 …… 2
Ⅱ－5 化学名（命名法） …… 2
Ⅱ－6 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
Ⅱ－7 CAS登録番号 …… 2

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 3
Ⅲ－1 有効成分の規制区分 …… 3
Ⅲ－2 物理化学的性質 …… 3
(1)外観・性状 …… 3
(2)溶解性 …… 3
(3)吸湿性 …… 3
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 3
(5)酸塩基解離定数 …… 3
(6)分配係数 …… 3
(7)その他の主な示性値 …… 3
Ⅲ－3 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
Ⅲ－4 有効成分の確認試験法 …… 3
Ⅲ－5 有効成分の定量法 …… 3

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 4
Ⅳ－1 剤形 …… 4
(1)投与経路 …… 4
(2)剤形の区別、規格及び性状 …… 4
(3)製剤の物性 …… 5
(4)識別コード …… 5
Ⅳ－2 製剤の組成 …… 5
(1)有効成分（活性成分）の含量 …… 5
(2)添加物 …… 5
Ⅳ－3 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
Ⅳ－4 混入する可能性のある夾雑物 …… 5
Ⅳ－5 溶出試験 …… 6
Ⅳ－6 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
Ⅳ－7 製剤中の有効成分の定量法 …… 6
Ⅳ－8 容器の材質 …… 6
Ⅳ－9 刺激性 …… 6
Ⅳ－10 その他 …… 6

Ⅴ．治療に関する項目 …… 7
Ⅴ－1 効能又は効果 …… 7
Ⅴ－2 効能又は効果に関連する注意 …… 7
Ⅴ－3 用法及び用量 …… 8
Ⅴ－4 用法及び用量に関連する注意 …… 8
Ⅴ－5 臨床成績 …… 8
(1)臨床効果 …… 8
(2)臨床薬理試験：忍容性試験 …… 9
(3)探索的試験：用量反応探索試験 …… 10
(4)検証的試験 …… 10
1)無作為化平行用量反応試験 …… 10
2)比較試験 …… 11
3)安全性試験 …… 11
4)患者・病態別試験 …… 11
(5)治療的使用 …… 11
1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 11
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …… 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 12
Ⅵ－1 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 …… 12
Ⅵ－2 薬理作用 …… 12
(1)作用部位・作用機序 …… 12
(2)薬効を裏付ける試験成績 …… 12

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 13
Ⅶ－1 血中濃度の推移・測定法 …… 13
(1)治療上有効な血中濃度 …… 13
(2)最高血中濃度到達時間 …… 13
(3)通常用量での血中濃度 …… 13
(4)中毒症状を発現する血中濃度 …… 15
Ⅶ－2 薬物速度論的パラメータ …… 15
(1)吸収速度定数 …… 15
(2)バイオアベイラビリティ …… 15
(3)消失速度定数 …… 15
(4)クリアランス …… 15
(5)分布容積 …… 15
(6)血漿蛋白結合率 …… 15
Ⅶ－3 吸収 …… 15
Ⅶ－4 分布 …… 15
(1)血液－脳関門通過性 …… 15
(2)胎児への移行性 …… 16
(3)乳汁中への移行性 …… 16
(4)髄液への移行性 …… 16
(5)その他の組織への移行性 …… 17
Ⅶ－5 代謝 …… 18
(1)代謝部位及び代謝経路 …… 18
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種とその比率 …… 18
(3)初回通過効果の有無及びその割合 …… 18
(4)代謝物の活性の有無及び比率 …… 18
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ …… 18
Ⅶ－6 排泄 …… 18
(1)排泄部位 …… 18
(2)排泄率 …… 19
(3)排泄速度 …… 19
Ⅶ－7 透析等による除去率 …… 19
(1)腹膜透析 …… 19
(2)血液透析 …… 19
(3)直接血液灌流 …… 19

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 20

Ⅷ－1 警告内容とその理由 …… 20
Ⅷ－2 禁忌内容とその理由 …… 20

Ⅷ- 3 効能又は効果に関連する注意とその理由…… 20
Ⅷ- 4 用法及び用量に関連する注意とその理由…… 20
Ⅷ- 5 特定の背景を有する患者に関する注意とその理由…… 21
Ⅷ- 6 重要な基本的注意とその理由…… 23
Ⅷ- 7 相互作用…… 23
(1)併用禁忌とその理由…… 24
(2)併用注意とその理由…… 24
Ⅷ- 8 副作用…… 24
(1)重大な副作用と初期症状…… 24
(2)その他の副作用…… 25
(3)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧…… 26
(4)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度…… 29
(5)薬物アレルギーに対する注意及び試験法… 29
Ⅷ- 9 臨床検査結果に及ぼす影響…… 30
Ⅷ-10 過量投与…… 30
Ⅷ-11 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）…… 30
Ⅷ-12 その他の注意…… 31
Ⅷ-13 その他…… 31

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目…… 32
Ⅸ- 1 一般薬理…… 32
Ⅸ- 2 毒性…… 33
(1)単回投与毒性試験…… 33
(2)反復投与毒性試験…… 33
(3)生殖発生毒性試験…… 33
(4)その他の特殊毒性…… 34

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目…… 35
Ⅹ- 1 有効期間又は使用期限…… 35
Ⅹ- 2 貯法・保存条件…… 35
Ⅹ- 3 薬剤取扱い上の注意点…… 35
Ⅹ- 4 承認条件…… 35
Ⅹ- 5 包装…… 35
Ⅹ- 6 同一成分・同効薬…… 35
Ⅹ- 7 国際誕生年月日…… 35
Ⅹ- 8 製造・輸入承認年月日及び承認番号…… 35
Ⅹ- 9 薬価基準収載年月日…… 35
Ⅹ-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容…… 35
Ⅹ-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 35
Ⅹ-12 再審査期間…… 35
Ⅹ-13 長期投与の可否…… 35
Ⅹ-14 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード…… 36
Ⅹ-15 保険給付上の注意…… 36

Ⅺ. 文献…… 37
Ⅺ- 1 引用文献…… 37
Ⅺ- 2 その他の参考文献…… 37

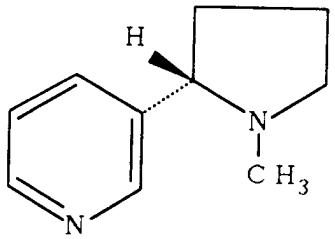
Ⅻ. 参考資料…… 38
Ⅻ- 1 主な外国での発売状況…… 38
(1)外国における使用状況…… 38
(2)主要国の用法・用量、効能・効果等…… 38

XⅢ. 備考…… 41
XⅢ- 1 その他の関連資料…… 41

Ⅰ．概要に関する項目

Ⅰ-1.　**開発の経緯**	ニコチン置換療法は、薬物依存の治療法をニコチン依存に適用したものであり、ニコチンを投与することにより、ニコチンへの渇望、集中困難、易刺激性・欲求不満・怒りなどのニコチン離脱症状を軽減させ、禁煙させうるとの仮説に基づくものである。 ニコチネルTTS（Transdermal Therapeutic System:経皮吸収治療システム）は、1986年LTS Lohmann社（ドイツ）がタバコ葉から抽出したニコチンを経皮的に供給する製剤として開発し、1989年1月にスイス、チバガイギー社（現：ノバルティスファーマ社）が導入した禁煙の補助を目的とした経皮吸収剤である。 国内においては、治療上のニーズなどから「医師により禁煙が必要と診断されたニコチン依存者が医師の指導の下に行う禁煙の補助」を目的として開発され、1998年12月に承認された。また、2008年2月に再審査結果が通知され、効能・効果、用法・用量に変更なく承認された。
Ⅰ-2.　**製品の特徴及び有用性**	ニコチネル TTS は、喫煙時のレベルを超えない範囲のニコチンを放出し、禁煙時の離脱症状を軽減することにより、禁煙を成功に導くことを目的とした経皮吸収製剤で、「支持体」、「薬物貯蔵層」、「マトリックス層」、「粘着層」、「ライナー」の５層からなる新しいシステムである。 ① 禁煙スタート時の離脱症状を抑え、禁煙成功率を向上させる。 ② １日１枚貼付でコンプライアンスがよい。 ③ 使用方法が簡便である。 ④ 長時間安定した血漿中ニコチン濃度が維持できる。 ⑤ 禁煙指導との組み合わせで、高い禁煙成功率が得られる。 ⑥ 副作用は、承認時までの調査 747 例中 334 例(44.7%）に 560 件認められ、全身性の副作用は 140 例(18.7%）、局所性副作用は 248 例(33.2%）であり、主な全身性副作用としては不眠 51 件(6.8%）等、主な局所性副作用としては紅斑 155 件(20.7%）、そう痒 136 件(18.2%）等であった。 また、市販後の使用成績調査では、2,793 例中 542 例(19.4%）に 813 件の副作用が認められ、全身性の副作用は 320 例(11.5%)、局所性副作用は 283 例(10.1%)であり、主な全身性副作用としては不眠 164 件(5.9%)等、主な局所性副作用としては紅斑（かぶれ、発赤等）194 件(6.9%)、そう痒 161 件(5.8%)等であった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計） ⑧ 重大な副作用としてアナフィラキシー様症状が報告されている。

Ⅱ．名称に関する項目

Ⅱ-1.　販売名	
(1) 和名	ニコチネル TTS10、ニコチネル TTS20、ニコチネル TTS30
(2) 洋名	Nicotinell TTS10、Nicotinell TTS20、Nicotinell TTS30
(3) 名称の由来	Nicotine（ニコチン）、nell（null:なし）<”ニコチンがない”の意味> TTS(Transdermal Therapeutic System、一般名称ではなく商標)
Ⅱ-2.　一般名	
(1) 和名（命名法）	ニコチン（慣用名）
(2) 洋名（命名法）	Nicotine（慣用名）
Ⅱ-3.　構造式又は示性式	
Ⅱ-4.　分子式及び分子量	$C_{10}H_{14}N_2$：162.23
Ⅱ-5.　化学名（命名法）	(*S*)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine（IUPAC）
Ⅱ-6.　慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：Ba37142
Ⅱ-7.　CAS登録番号	54-11-5

Ⅲ．有効成分に関する項目

Ⅲ-1.　**有効成分の規制区分**	該当しない
Ⅲ-2.　**物理化学的性質**	
(1) **外観・性状**	無色～黄色又は褐色の液体である。
(2) **溶解性**	水又はエタノール（95）と混和する。
(3) **吸湿性**	吸湿性である。
(4) **融点(分解点)、沸点、凝固点**	沸点：247℃
(5) **酸塩基解離定数**	pKa_1=7.84　pKa_2=3.04
(6) **分配係数**	1-オクタノール：水　15：1（pH7）
(7) **その他の主な示性値**	旋光度　$[\alpha]_D^{20}$：-140～-152°（1g、エタノール(99.5)、50mL、100mm）
Ⅲ-3.　**有効成分の各種条件下における安定性**	該当資料なし
Ⅲ-4.　**有効成分の確認試験法**	赤外吸収スペクトル法（液膜法）
Ⅲ-5.　**有効成分の定量法**	電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸で滴定）

Ⅳ．製剤に関する項目

Ⅳ-1.　剤形

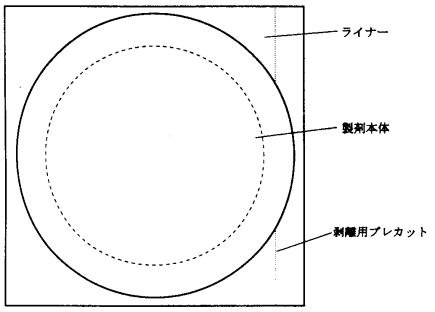
(1) 投与経路

経皮

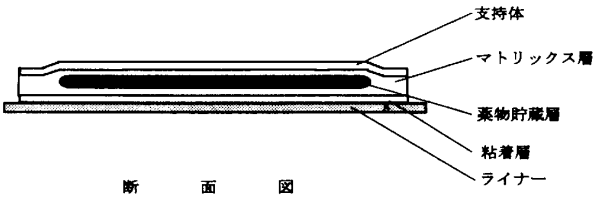
(2) 剤形の区別、規格及び性状

ニコチネルTTS30	成分･含量	１枚（薬物放出有効面積：30cm²）中にニコチン52.5mgを含有する。
	外観・性状	粘着面が微黄色～淡黄色であり、支持体はうすいだいだい色の円形の平板である。
	識別コード	CG EME
	大きさ(約)	直径：62mm　質量：2.0g
ニコチネルTTS20	成分･含量	１枚（薬物放出有効面積：20cm²）中にニコチン 35mgを含有する。
	外観・性状	粘着面が微黄色～淡黄色であり、支持体はうすいだいだい色の円形の平板である。
	識別コード	CG FEF
	大きさ(約)	直径：51mm　質量：1.3g
ニコチネルTTS10	成分･含量	１枚（薬物放出有効面積：10cm²）中にニコチン17.5mgを含有する。
	外観・性状	粘着面が微黄色～淡黄色であり、支持体はうすいだいだい色の円形の平板である。
	識別コード	CG CWC
	大きさ(約)	直径：36mm　質量：0.7g

ニコチネルTTSの構造



平　面　図



断　面　図

製剤上の解説

① 支持体：アルミ蒸着ポリエステルを使用し、ニコチンの揮発を防止する。また、システム内に水分あるいは異物が入り込むのを防ぐ。

② 薬物貯蔵層：高濃度のニコチンを紙にしみ込ませ蓄えておくことにより、長時間の放出を可能にする。

③ マトリックス層：ニコチンの放出速度を制御し、ニコチンの過剰放出とニコチンの皮膚刺激を抑える。

④ 粘着層：貼付時にはがれにくく、また、はがした時に皮膚に残らないように工夫されている。

⑤ ライナー：シリコン付着アルミ蒸着ポリエステルを使用し、ニコチンの揮発を防止する。また、粘着面を保護する。

(3) **製剤の物性**

粘着力試験：スチールボール法

(4) **識別コード**

ニコチネルTTS30：CG EME
ニコチネルTTS20：CG FEF
ニコチネルTTS10：CG CWC

Ⅳ-2. 製剤の組成

(1) **有効成分（活性成分）の含量**

ニコチネル TTS30、ニコチネル TTS20 及びニコチネル TTS10 はそれぞれ、一枚中にニコチンを 52.5mg、35mg 及び 17.5mg 含有する。

(2) **添加物**

ニコチネル TTS30、ニコチネル TTS20 及びニコチネル TTS10 はそれぞれ添加物として、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、中鎖脂肪酸トリグリセリド及びその他 1 成分を含有する。

Ⅳ-3. 製剤の各種条件下における安定性

ニコチネルTTS10、TTS20、TTS30の各種条件下における安定性試験結果は下表のとおりである。

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH	ｱﾙﾐﾆｳﾑ包装	36ヵ月	類縁物質の経時的でわずかな増加を認めたが、その他の試験項目に変化を認めなかった。
加速試験	40±2℃ 75±5%RH	ｱﾙﾐﾆｳﾑ包装	6ヵ月	類縁物質の増加を認めたが、その他の試験項目に変化を認めなかった。

＜試験項目＞
性状、粘着力試験、放出試験、定量法、類縁物質

＜参考＞旧処方（薬物貯蔵層：不織布）の苛酷試験成績

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	ｺﾝﾄﾛｰﾙ	25℃ 暗所	未包装※	6ヵ月	わずかに着色、含量低下及び類縁物質のわずかな増加、放出量の低下を認めた。
	温度	60℃ 暗所	ｱﾙﾐﾆｳﾑ包装	2ヵ月	わずかに着色傾向を示し、類縁物質のわずかな増加を認めたが、その他の試験項目では変化を認めなかった。
	湿度	25℃・75%RH 暗所 25℃・90%RH 暗所	未包装※	3ヵ月	わずかな着色、含量低下および放出率の低下を認めたが、その他の試験項目に変化を認めなかった。
	光	25℃ 白色蛍光灯 (1000Lux)	未包装※	120万 Lux･hrs	含量低下及び放出率の低下、類縁物質のわずかな増加を認めたが、その他の試験項目に変化を認めなかった。

＜試験項目＞
性状、粘着力試験、放出試験、定量法、類縁物質
※未包装：内袋（アルミニウム製）から薬剤を取り出した状態

Ⅳ-4. 混入する可能性のある夾雑物

ニコチン酸、ニコチン-N'-オキシド、コチニン、ミオスミン

Ⅳ-5. **溶出試験**

回転シリンダー法
条件：液　温　32±0.5℃
　　液　量　1000mL（TTS30）、500mL（TTS10、20）
　　回転数　50rpm
　　試験液　pH7.4 リン酸塩緩衝液

Ⅳ-6. **製剤中の有効成分の確認試験法**

薄層クロマトグラフィー

Ⅳ-7. **製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

Ⅳ-8. **容器の材質**

内袋：アルミラミネート

Ⅳ-9. **刺激性**

健康成人喫煙男子20例にニコチネルTTS30（52.5mg）及びプラセボを腰背部に各1枚ずつ左右に割り付けて24時間貼付し、試験薬剤除去後、それぞれの貼付部位の右側をアルミ箔を入れた黒色布で被い、長波長紫外線（UVA）を5分間照射（3 joules/cm^2）した。
非照射部（アルミ箔を入れた黒色布で被った部分）の最終皮膚判定結果及び皮膚刺激指数は下表のとおりである。本剤の貼付部中央部にニコチンの作用と考えられる比較的強い反応がみられたが、一過性の反応であり、毎回、貼付部位を変えることにより、臨床適用上問題はないと判断された。なお、照射部判定結果では、光の影響については臨床適用上、注意を要することはないと考えられた。

最終判定結果及び皮膚刺激指数

部位			判定結果						被験者総数	評点総和	皮膚刺激指数
			－	±＞	＋＞	++＞	±≦	＋≦			
非照射部	ニコチネル TTS30 (52.5mg)	中央部	4	4	6	4	0	2	20	18.0	90.0
		辺縁部	14	1	1	0	2	2	20	4.5	22.5
	ニコチネル TTS30 プラセボ	中央部	16	2	1	1	0	0	20	4.0	20.0
		辺縁部	12	2	0	1	3	2	20	6.5	32.5

－：0.5及び24時間判定がいずれも（－）
X＞：0.5時間判定（X）が24時間判定より強い
X≦：24時間判定（X）が0.5時間判定より強いまたは両判定同等

〈評価方法〉
○判定基準
判定時期：照射後 0.5 及び 24 時間
判 定 部：中央部及び辺縁部の照射、非照射部
非照射部及び非照射部陰性（－）の場合の照射部・判定基準：
－：反応なし、±：かるい紅斑、+：紅斑、++：紅斑＋浮腫、
+++：紅斑＋浮腫＋丘疹、小水疱、++++：大水疱
非照射部陽性（±以上）の場合の照射部・判定基準：
－：非照射部と同じ強さの反応、±：非照射部よりわずかに強い反応
+：非照射部より 1 ランク強い反応、++：非照射部より 2 ランク強い反応、+++：非照射部より 3 ランク強い反応
○評価方法
非照射部の反応を刺激反応とした。照射部のみ、あるいは非照射部より強い照射部の反応については、照射後 0.5 時間を光毒麻疹反応、照射後 24 時間を光毒性反応とした。判定結果について、以下の評点を与え、非照射部については、2 回の判定のうち高い方の評点総和の、被験者数を分母とした百分率を皮膚刺激指数とした。照射部については、被験者数を分母とした照射後 0.5 時間及び 24 時間の評点総和の百分率をそれぞれ光毒麻疹指数及び光毒指数とした。
－：0、±：0.5、+：1.0、++：2.0、+++：3.0、++++：4.0

Ⅳ-10. **その他**

苛酷試験の結果から、本剤は開封状態においてはニコチンが揮散し、含量及び放出率が低下するため、内袋開封後は速やかに（1 ヵ月以内に）使用する必要がある。

Ⅴ．治療に関する項目

Ⅴ-1.　効能又は効果

4.効能又は効果
循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、代謝性疾患等の基礎疾患を持ち、医師により禁煙が必要と診断された禁煙意志の強い喫煙者が、医師の指導の下に行う禁煙の補助

Ⅴ-2　効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は禁煙意志が強く、循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、代謝性疾患等の基礎疾患を持つ患者であって、禁煙の困難な喫煙者に使用すること。

5.2 心疾患患者に本剤を使用する場合、問診、心電図、血圧測定、運動負荷試験等により症状が安定であることを確認すること。

5.3 本剤の使用は禁煙意志の強い喫煙者の禁煙補助を目的としている。このことを患者に十分説明し、禁煙宣誓書等により禁煙意志の強いことを確認してから使用すること。

5.4 禁煙の成功は、禁煙指導の質及び頻度に依存するので、本剤は、医師等による適切な禁煙指導の下に禁煙計画・指導の補助として用いること。また、本剤使用後も禁煙を維持させるため、禁煙指導を実施すること。

（解説）

5.1 本剤の臨床試験において、本剤は循環器疾患（動脈硬化・虚血性心疾患等）、呼吸器疾患（肺がん・気管支炎・肺気腫等）、消化器疾患（胃・十二指腸潰瘍等）、代謝性疾患（糖尿病、高尿酸血症等）等の喫煙関連疾患を有し、禁煙を必要とする喫煙者の禁煙補助薬として有用であることが確認されている。

5.2 本剤使用中に、急性心筋梗塞を引き起こしたと思われる症例が報告されており、また、ニコチンによるカテコラミン放出促進により血管収縮、血圧上昇をきたすおそれがあることから、本剤使用にあたっては、心疾患のある患者では症状が安定であるかを確認する必要がある。

5.3 本剤の貼付終了時（試験開始 8 週後）の有効率※は、喫煙者の禁煙意志の程度が強いほど有効率が高く、また、試験開始 6 ヵ月後の禁煙率※※は本剤使用群、プラセボ群ともに、禁煙の意志が強いほど禁煙率が高い結果が得られている。

※ニコチネル TTS 群の有効率：禁煙意志が「強い」57.1%、「やや強い」35.2%、弱い 32.1%

※※禁煙率：禁煙意志が「強い」（ニコチネル TTS(T)群 42.0%、プラセボ(P)群 35.7%）、「やや強い」（T 群 23.0%、P 群 29.7%）、「弱い」（T 群 17.9%、P 群 14.5%）

一方、試験開始6ヵ月後の禁煙率は、本剤使用群での禁煙意志の程度が「弱い」群、「やや強い群」が、プラセボ群での禁煙意志が「強い」群より下回る結果であった。これは、禁煙意志の「弱い」、「やや強い」群に本剤を試みてもその禁煙率は、禁煙意志の「強い」群で本剤を貼付しないで禁煙を試みた場合のそれを上回るものではないと推察される。また、貼付終了時の有効率評価では本剤使用群の禁煙意志が「弱い」、「やや強い」喫煙者ではプラセボ群での禁煙意志が「強い」群の有効率（44.6%）を上回らなかった。従って、本剤の使用に際しては、予め喫煙者に「本剤は禁煙意志の強い喫煙者の禁煙補助を目的とする」ことについて十分説明し、禁煙宣誓書等により禁煙意志の強いことを確認する必要がある。

5.4 臨床試験において貼付終了時に禁煙指導を実施した群では、 禁煙が維持できた率が高かったことから、本剤を使用した禁煙の成功をより効果的にするため、貼付終了後も禁煙が継続できるよう禁煙指導を実施することが奨められる。

V-3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

ニコチネル TTS10（ニコチンとして 17.5mg 含有）、ニコチネル TTS20（ニコチンとして 35mg 含有）又はニコチネル TTS30（ニコチンとして 52.5mg 含有）を 1 日 1 回 1 枚、24 時間貼付する。通常、最初の 4 週間はニコチネル TTS30 から貼付し、次の 2 週間はニコチネル TTS20 を貼付し、最後の 2 週間はニコチネル TTS10 を貼付する。なお、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。本剤は 10 週間を超えて継続投与しないこと。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 減量する場合は、予定の貼付期間を変更せず、一段階ニコチン含量の少ない同一製剤を使用すること。

7.2 本剤は 24 時間貼付するため、就寝中に不眠等の睡眠障害があらわれることがあるので、このような場合には本剤を中止すること。

（解説）

7.1 本剤の減量が必要になった場合は、以下のようにスケジュールを組みたてる。

一般的な貼付スケジュール

ニコチネル TTS30	ニコチネル TTS20	ニコチネル TTS10
4 週間	2 週間	2 週間　計 8 週間（最長 10 週間）

減量を必要としたときのスケジュール（例：6 日目より減量したケース）

TTS30	ニコチネル TTS20	ニコチネル TTS20	ニコチネル TTS10
5 日間	2 日間+3 週	2 週間	2 週間　計 8 週間（最長 10 週間）

貼付スケジュールは、最初の用量（ニコチネル TTS30）で 4 週間貼付し、次の用量（ニコチネル TTS20）で 2 週間貼付、最後の用量（ニコチネル TTS10）で 2 週間貼付し、総貼付期間を 8 週（最長 10 週間）とする。

最初のニコチネル TTS30 貼付時に、副作用などの発現により減量の必要が生じた場合は、ニコチネル TTS20 に切り替える。ここで注意すべき点は、本来最初の用量（ニコチネル TTS30）を貼付する最終日までの残余期間にニコチネル TTS20 を貼付し、その後、次の用量（ニコチネル TTS20）で 2 週間貼付、最後の用量（ニコチネル TTS10）で 2 週間貼付し、総貼付期間を 8 週（最長 10 週間）とする。従って、TTS30 から TTS20 に切り替える必要が生じた場合、TTS30 を貼付する期間は 1 日～28 日の間で変動する。

7.2 本剤は24時間連続貼付であることから、体内のニコチン濃度を維持し、日常活動時のニコチン離脱症状を軽減するだけでなく、起床時のニコチン離脱症状の軽減が期待される。一方、ニコチンは中枢に作用し、少量においては覚醒作用を示すため、24時間連続貼付により不眠などの睡眠障害があらわれることがある。従って、睡眠に関連した副作用が発現した場合は、患者への負荷を最小限に抑えるため、本剤の使用を中止することが望ましいと考えられる。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床効果

基礎疾患を有する喫煙者を対象にした二重盲検比較試験を含む臨床試験において効果判定が行われた 329 例について有効率（「完全禁煙」及び「禁煙」）は 52.3%であった。

二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められ、離脱症状、特にニコチンへの渇望の発現頻度がプラセボ群に比較し、有意に低かった。

第Ⅱ相試験以降の 5 試験[1～5]で、本剤が投与された 755 例中、効果評価対象例は 741 例であった。このうち、本効能・効果である基礎疾患を有する喫煙者を対象とした試験の効果評価対象例は 329 例であり、このうち 267 例については試験開始前の喫煙状況が ICD-10・F 17.2[※]の診断基準に合致していた。これら症例における有効率は次表のとおりである。

※WHO の国際疾病分類第 10 版（ICD-10）による「タバコ使用による精神及び行動の障害、依存症候群（F17.2）」

①喫煙関連疾患を有する喫煙者を対象とした試験（329例）における有効率[1,3]

試験の区分	第Ⅱ相試験[1]		第Ⅲ相試験 二重盲検試験[3]		合計	
喫煙関連疾患名	評価対象例数	有効例数（%）	評価対象例数	有効例数（%）	評価対象例数	有効例数（%）
循環器疾患	27	14（51.9）	175	101（57.7）	202	115（56.9）
呼吸器疾患	8	3（37.5）	69	34（49.3）	77	37（48.1）
消化器疾患	25	12（48.0）	108	61（56.5）	133	73（54.9）
代謝性疾患	9	3（33.3）	67	34（50.7）	76	37（48.7）
その他の疾患	5	2（40.0）	13	8（61.5）	18	10（55.6）
喫煙関連疾患ありの合計	53	25（47.2）	274	146（53.3）	327	171（52.3）

②ICD-10・F17.2の診断基準に合致する喫煙関連疾患を有する喫煙者（267例）における有効率[1,3]

試験の区分	第Ⅱ相試験[1]		第Ⅲ相試験 二重盲検試験[3]		合計	
喫煙関連疾患名	評価対象例数	有効例数（%）	評価対象例数	有効例数（%）	評価対象例数	有効例数（%）
循環器疾患	23	10（43.5）	156	91（58.3）	179	101（56.4）
呼吸器疾患	6	3（50.0）	49	29（59.2）	55	32（58.2）
消化器疾患	13	5（38.5）	95	57（60.0）	108	62（57.4）
代謝性疾患	8	3（37.5）	60	34（56.7）	68	37（54.4）
その他の疾患	3	1（33.3）	12	8（66.7）	15	9（60.0）
喫煙関連疾患ありの合計	36	15（41.7）	231	130（56.3）	267	145（54.3）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1）単回貼付試験[6]

〈試験方法〉

健康喫煙成人男子 12 例(20～23 歳)を対象に、第Ⅰ期～第Ⅲ期の 3 期でニコチネル TTS10（17.5mg）、TTS20（35mg）、TTS30（52.5mg）及び各製剤のプラセボを 1 枚ずつ腰背部の左右に割り付けて 24 時間単回貼付した。第Ⅳ期には、喫煙（ニコチン 1.1mg 含有紙巻タバコを 1 時間に 1 本を 9 回）を行った。

〈試験結果〉

自覚症状として TTS30 貼布時に気分不良、嘔気等の消化器症状が 3 例に認められ、うち 1 例が嘔吐のため脱落したが、TTS 除去後に速やかに消失した。これらの消化器症状はニコチンの作用から予測されるものであり、個人的な耐性の範囲を超える過量投与による可能性も考えられた。その他の自覚症状として貼付部位のそう痒感が 3 例にみられたがいずれも軽度であり、皮膚判定、臨床検査値、心電図、血圧、脈拍数及び診察所見にも忍容性が問題となる所見は認められなかった。

浦江明憲ほか：臨床医薬 10(S3),3-34,1994　〔NICJ00001〕

2）反復貼付試験[7)]

〈試験方法〉

健康喫煙成人男子 6 例（21～23 歳）を対象にニコチネル TTS20（35mg）及びプラセボを腰背部に 24 時間ごとに貼り換え、連続 5 日間貼付した。

〈試験結果〉

自覚症状として貼付部位のそう痒感が 3 例に認められたが何れも軽度であり、反復貼付による影響は認められなかった。皮膚判定では反復貼付による影響は認められず、臨床検査値、心電図、血圧、脈拍数及び診察所見にも異常は認められず、忍容性は良好であった。

浦江明憲ほか：臨床医薬 10(S3),35-51,1994 〔NICJ00004〕

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

1）喫煙関連疾患を有する喫煙者における試験[1)]

〈試験方法〉

循環器疾患、呼吸器疾患等の基礎疾患を有する喫煙者 56 例を対象に導入期としてニコチネル TTS20（35mg）を 2 週間貼付後、治療期として、導入期の禁煙状況により、禁煙成功例には TTS20 を継続、禁煙不成功例には TTS30 に増量し、各４週間貼付した。また、治療終了後に離脱期として TTS20 を 2 週間貼付後、TTS10 を 2 週間貼付した。

〈試験結果〉

効果評価対象 55 例中禁煙以上（完全禁煙＋禁煙）は 26 例（47.3%）であり、解析対象 56 例中 24 例が TTS30 まで増量され、その効果（禁煙以上）は 33.3%（8 例）であった。副作用は 56 例中 29 例（51.8%）にみられたがほとんどが軽～中等度であり、TTS30 による特徴的な症状はみられず、発現頻度の著明な増加は認められなかった。

以上より TTS30 が必要とされ、効果がみられたこと、及び安全性の面からも臨床使用が可能であることが確認されたことから、試験開始時より TTS30 を使用するスケジュールとすることで有用性が高まることが示唆された。

五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(S3),91-116,1994 〔NICJ00006〕

2）ニコチネル TTS30 の初期用量での安全性の検討[2)]

喫煙関連疾患を有さない喫煙者 79 例を対象に、ニコチネル TTS30（52.5mg）を 4 週間貼付した結果、貼付終了時の効果（禁煙以上）は効果評価対象 72 例中 34 例（47.2%）であった。副作用は安全性評価対象 75 例中 42 例（56.0%）にみられたが、ほとんどが軽～中等度であり、主な症状は貼付部位の紅斑、かゆみであった。また、初回より TTS30 を使用しても 1 日喫煙本数が少ない喫煙者で副作用が増加することはなく、有用以上は 58.9%であった。以上より、初期用量として TTS30 が妥当であると考えられた。

五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(S3),117-141,1994 〔NICJ00007〕

注）本剤の承認用法･用量は「TTS30、TTS20 又は TTS10 を 1 日 1 回 1 枚、24 時間貼付し、通常最初の 4 週間は TTS30、次の 2 週間は TTS20、最後の 2 週間は TTS10 を貼付する」である。

(4) 検証的試験

本剤は投与期間を固定して使用される薬剤であり、長期投与試験は行っていない。

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) **比較試験**	ⅰ)喫煙関連疾患を有する喫煙者における比較試験[3)] 試験開始からニコチネル TTS30(52.5mg)を 4 週間、その後 TTS20(35mg)、TTS10(17.5mg)をそれぞれ 2 週間貼付する漸減法にて、プラセボ群と比較した結果、ニコチネル TTS 群は喫煙関連疾患を有する喫煙者に対し、効果及び有用性の面でプラセボ群より有意に優れており、禁煙補助剤として有用であると判断された。有効率はニコチネル TTS 群 53.3%(146/274 例)、プラセボ群 36.3%(93/256 例)であり、ニコチネル TTS 群で有意に優れていた。また、試験開始 6 ヵ月(24 週)後の禁煙率では、有意差はみられなかったものの、ニコチネル TTS 群で 30.7%（84/274 例）、プラセボ群で 26.2%（67/256 例）であり、ニコチネル TTS 群がプラセボ群を上回る結果であった。副作用はニコチネル群 39.4%（108/274 例）、プラセボ群 25.0%（64/256 例）であり、ニコチネル群で有意に高かったが。主な症状は貼付部位の紅斑（発赤）、そう痒（そう痒感、かゆみ）であった。 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(8),1801-1830,1994 〔NICJ00008〕 ⅱ)喫煙関連疾患を有さない喫煙者における比較試験[4)] 喫煙関連疾患を有する喫煙者における比較試験と同様の用法・用量でプラセボ群と比較した結果、ニコチネル TTS 群はプラセボ群を上回る有用性は実証されなかった。 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(9),2023-2059,1994 〔NICJ00009〕
3) **安全性試験**	該当資料なし（本剤は長期使用を目的としていない）
4) **患者・病態別試験**	該当資料なし
(5) **治療的使用**	
1) **使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験**	〔使用成績調査〕1999 年 5 月～2003 年 9 月まで実施。 収集された 3,168 例のうち有効性解析対象例は 2,600 例、安全性解析対象例は 2,793 例であった。 1.患者背景 性別は男性 81.4%、女性 18.6%で、年齢は 65 歳未満の症例が 86.7%であった。また、基礎疾患は呼吸器疾患 31.7%、循環器疾患 25.7%の比率が高く、喫煙期間は 20 年以上の症例が 76.6%を占め、ファガストローム依存度指数を実施した症例の 87.6%が 4 以上であった。 2.有効率・安全性 有効例は 2,600 例中 1,823 例（70.1%）、副作用は 2,793 例中 542 例（19.4%）に 813 件認められた。 〔特定使用成績調査〕 下記 2)を参照。 〔製造販売後臨床試験〕 未実施。
2) **承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**	承認条件である「禁煙指導のためのプログラムを使用した場合の本剤の有効性及び安全性を確認するため市販後調査を実施し、その結果を報告すること。」に基づき特定使用成績調査を実施した。 承認用法・用量に従い、8 週間の貼付終了時の臨床判定で完全禁煙、禁煙例について 16 週間追跡調査を行い、この全 24 週間所定の「禁煙指導プログラム」に従って禁煙指導を実施し、禁煙状況を確認評価した。 禁煙指導時プログラム使用における TTS 貼付終了時の有効例は 216 例中 175 例(81.0%)であり、追跡症例 159 例中 125 例(78.6%)は 16 週後も禁煙が継続されていた。副作用は安全性解析対象 306 例中 60 例（19.6%）に 95 件認められた。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

Ⅵ-1. **薬理学的に関連のある化合物又は化合物群**	ニコチン製剤
Ⅵ-2. **薬理作用**	ニコチンには脳波覚醒、学習行動における正確さの上昇などの中枢興奮作用、攻撃行動の減少といった精神安定作用が確認されている。（Ⅸ-1.一般薬理の項参照）
(1) **作用部位・作用機序**	直接的な作用：脳・脳波、血小板凝集能亢進、気管支収縮、心筋収縮力増強 間接的な作用：副交感神経系 交感神経系：コリン作動性神経終末
(2) **薬効を裏付ける試験成績**	本剤は、タバコ中に含まれるニコチンを経皮的に吸収させ、禁煙時の離脱症状を軽減することを目的とした禁煙補助剤である。本剤の効果は臨床試験によって裏付けされている（Ⅴ．治療に関する項目参照）。本剤の成分であるニコチンはサルで強化作用を有することが報告されている[9,10]。身体依存性については、動物では明確になっていない[11]ので、動物を用いた薬効薬理試験は実施しなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

Ⅶ-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

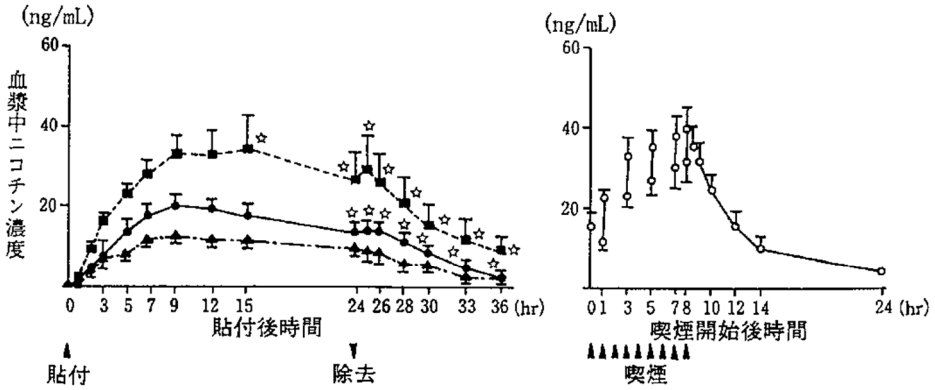
(2) 最高血中濃度到達時間

7～24時間[6)]

(3) 通常用量での血中濃度

1)単回投与

健康成人喫煙者にニコチネルTTS10、20、30を単回24時間貼付したとき、血漿中ニコチン濃度は貼付7～24時間後に最高濃度に達し、用量依存的であった。ニコチネルTTS30の血漿中ニコチン濃度推移は、1時間ごとに1本タバコを喫煙したときの各喫煙直前濃度推移と同様であった。本剤除去後の血漿中ニコチン濃度の消失半減期は6～7時間であった[6)]。



ニコチネルＴＴＳ貼付時ならびに１時間ごと１本喫煙時の血漿中ニコチン濃度推移
▲：ニコチネルＴＴＳ10（17.5mg）、●：ニコチネルＴＴＳ20（35mg）、
■：ニコチネルＴＴＳ30（52.5mg）、○：喫煙
（平均±S.E.、n=6、☆：n=5）

ニコチネルTTS単回24時間貼付時の血漿中ニコチン及びコチニン濃度から求めた薬物動態学的パラメータ

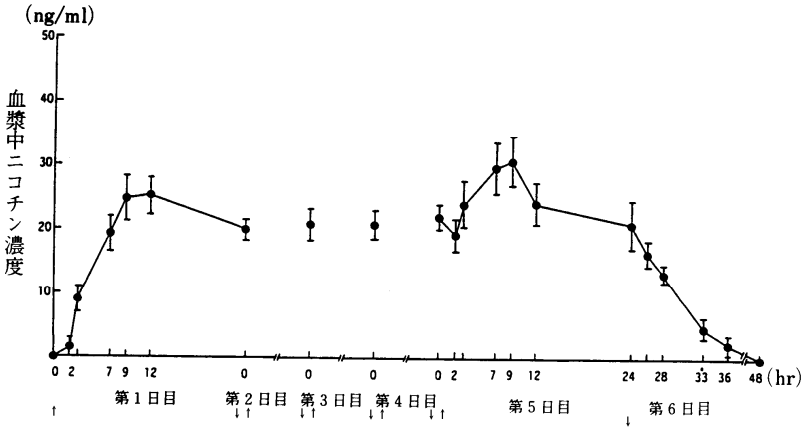
		AUC_{0-36} (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Cp24[1)] (ng/mL)	Tmax[2)] (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ニコチン	TTS10(17.5mg)	298.9±59.0	13.4±1.5	9.9±1.8	12	－
	TTS20(35mg)	474.9±86.7	21.9±3.0	13.9±2.3	9	5.6±0.5
	TTS30(52.5mg)	866.4±202.8	37.5±7.2	26.7±7.0	15	6.7±0.9
コチニン	TTS10(17.5mg)	3052.8±979.0	－	92.3±23.9	－	18.2±2.4
	TTS20(35mg)	3745.8±281.4	－	125.9±8.8	－	17.2±0.9
	TTS30(52.5mg)	5238.7±1383.5	－	181.4±56.4	－	25.2±4.2

(平均±S.E.　TTS10：n=6、TTS20：n=5、TTS30：n=5)
1)：貼付24時間後の血漿中濃度、2)：中央値、　－：評価せず

2)反復投与

喫煙習慣のある健康成人男子6名を36時間禁煙させた後、同一被験者にニコチネルTTS30（52.5mg）を24時間ごとに貼り替え、連続5日間（5回）貼付した。[12] 血漿中ニコチンは、第2日目以降の各貼付前濃度（第6日目：除去前濃度）に有意差を認めず（分散分析）、第2日目には定常状態に達していると考えられた。

(ng/mL)



ニコチネルTTS30 5日間反復貼付時の血漿中ニコチン濃度推移
（平均±S.E.、n=6、↑：薬剤貼付、↓：薬剤除去）

ニコチネルTTS20[7]又はニコチネルTTS30[12]を5日間反復貼付時の血漿中ニコチン及びコチニン濃度から求めた薬物動態学的パラメータ

ニコチネルTTS20		ニコチン	コチニン
第1日目	AUC_{0-24}(ng・hr/mL)	315.4±44.8	2698.5±397.7
	C_{max}(ng/mL)	17.6± 2.3	—
	Cp24(ng/mL) *1)	12.1± 1.3	133.4± 17.4
	T_{max}(hr)*2)	12	—
第5日目	AUC_{0-24}(ng・hr/mL)	427.0±73.0	4179.4±605.2
	AUC_{0-36}(ng・hr/mL)	517.7±91.7	6178.6±882.0
	C_{max}(ng/mL)	22.2± 4.2	—
	Cp24(ng/mL) *1)	12.8± 1.4	182.0± 25.2
	T_{max}(hr)*2)	9	—
	$T_{1/2}$(hr)*2)	—	23.0± 5.3 *3)

ニコチネルTTS30		ニコチン	コチニン
第1日目	AUC_{0-24}(ng・hr/mL)	451.9±51.7	4058.9±472.7
	C_{max}(ng/mL)	27.2± 3.0	—
	Cp24(ng/mL) *1)	19.9± 1.6	203.6± 18.7
	T_{max}(hr)*2)	12	—
第5日目	AUC_{0-24}(ng・hr/mL)	584.7±81.4	6331.4±585.6
	AUC_{0-36}(ng・hr/mL)	708.1±100.2	9160.3±807.9
	AUC_{0-48}(ng・hr/mL)	721.6±107.7	11451.5±988.9
	C_{max}(ng/mL)	31.2± 3.9	—
	Cp24(ng/mL) *1)	21.0± 3.7	266.5± 23.6
	T_{max}(hr)*2)	9	—
	$T_{1/2}$(hr)*2)	5.3± 0.4*3)	35.7± 2.9 *4)

(平均±S.E.、n=6)

*1)：貼付24時間後の血漿中濃度、*2)：中央値、*3)：n=4、*4)：n=5

3)腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）
喫煙習慣のある軽度～中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：10～40mL/min）6名と健康成人（クレアチニンクリアランス：70～100mL/min）6名にニコチネルTTS30（52.5mg）を単回24時間貼付した。腎機能障害患者における血漿中ニコチン濃度の AUC_{0-48}、C_{max} は健康成人喫煙者と同様であった[8]。

健康成人及び腎機能障害患者にニコチネルTTS30(52.5mg)を単回24時間貼付したときの血漿中ニコチン濃度*)から求めた薬物動態学的パラメータ

	例数	AUC_{0-48} (nmol・hr/L)	C_{max}	T_{max}(hr)
腎機能障害患者	6	1,422±211	73±11	9～24
健常人	6	1,268±253	70±14	9～20

＊)：1nmol/L＝0.16223ng/mL　　(平均±S.E.)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

外国人データ：重水素標識ニコチンの24時間持続静脈内投与とニコチネルTTS30を24時間貼付で得られたAUCから求めた絶対生物学的利用率は 82%[13] であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし
＜参考：外国人データ＞
0.86L/h/Kg[14]（健康喫煙者に重水素ラベルニコチンを0.5μg/kg/分で30分間かけて静脈内投与）

(5) 分布容積

該当資料なし
＜参考：ニコチン静脈内投与時の外国人データ＞
2.5L/kg[14]（試験条件はⅦ-2(4)クリアランスの項参照）

(6) 血漿蛋白結合率

<in vitro >外国人データ
4.9%（ヒト血漿、平衡透析法）[15]

Ⅶ-3. 吸収

吸収部位：皮膚
吸収率：バイオアベイラビリティの項参照

Ⅶ-4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし
[参考]
ラット及びウサギに^{3}H-ニコチンを持続投与したときの脳/血漿中濃度比は下表のとおりであった。

組織	組織/血漿中濃度比		
	ラット[a)]	ラット[b)]	ウサギ[c)]
脳	1.4±0.1	2.8	3
動脈血	1	1	1
静脈血	1	1	1

(n=6)

a) ^{3}H-ニコチン 0.20mg/kg/hr　6時間動脈内投与終了時
b) ^{3}H-ニコチン 0.168mg/kg/hr 72時間皮下持続投与終了時
c) ^{3}H-ニコチン 0.15mg/kg/hr 24時間静脈内持続投与終了時

(2) **胎児への移行性**

該当資料なし

［参考］

喫煙女性の妊娠後期の羊水、胎盤組織、出産時の臍帯血におけるニコチン並びにコチニン濃度は下表のとおりであり、これら組織においてニコチン濃度は血清中濃度より高値を、また、コチニン濃度は血清中濃度と匹敵、あるいは若干低値を示し、ニコチン及びコチニンの移行が認められた。（外国人データ）[16)]

喫煙女性の妊娠時の羊水、胎盤、出産時の臍帯血清におけるニコチン及びコチニン濃度

	例数	時期	濃度(ng/mL)		母体血中濃度に対する比	
			ニコチン	コチニン	ニコチン	コチニン
羊水	29	妊娠16～24週目	1.5-23	5-188	1.5 ±0.27※	0.72±0.15※
胎盤組織	3	妊娠10週目	2 -10	40-100	1.5	0.6
胎盤組織	17	出産時	3.3-28	10-131	2.6 ±1.3※	0.74±0.21※
臍帯血清	27	出産時	0.5-25	15-233	1.12±0.30※	1.05±0.27※

※平均±S.D.

(3) **乳汁中への移行性**

該当資料なし

［参考］　（外国人データ）

授乳中の喫煙者（5～40本/日）の最終喫煙後0.25～4時間における乳汁中のニコチン濃度は血清中濃度の約３倍、乳汁中コチニン濃度は血清中濃度の約0.8倍であった。乳汁中ニコチンの消失半減期は97分であり、血清中ニコチンの半減期81分をわずかに上回った[16)]。

喫煙女性の出産後の乳幼児血清及び尿並びに乳汁におけるニコチン及びコチニン濃度

	例数	時期	濃度(ng/mL)		母体血中濃度に対する比	
			ニコチン	コチニン	ニコチン	コチニン
母乳	23	出産後1週～3ヵ月目	2-62	12-222	2.9±1.1[a)]	0.8±0.2[a)]
乳児血清	8	出産後3～6日目	＜0.2-1.6	5-30	0.06	0.15
乳児尿	12	出産後3～6日目	0.5-6.0	10-87	0.002[b)]	0.03[b)]

a）：平均±S.D.

b）：母体尿中濃度に対する比

(4) **髄液への移行性**

該当資料なし

(5) **その他の組織への移行性**

該当資料なし

［参考］

アカゲザルに ^{3}H-ニコチン 0.1mg/kg を静脈内投与したとき、投与 5 分後のニコチン濃度は副腎髄質（血清中濃度の 20 倍、以下同様）、副腎皮質（10 倍）、腎臓（10 倍）で高く、中枢神経系（5 倍）も他の組織に比べ高かった。投与 30 分後では、いずれの組織とも投与 5 分後の濃度の約 1/2 であった。また、0.5mg/kg 静脈内投与時も同様の分布を示した[17]。

アカゲザルに ^{3}H-ニコチン0.1及び0.5mg/kg静脈内投与したときの各組織内ニコチン濃度　（平均±S.E.）

	ニコチン濃度(ng/g組織)		
	投与量：0.1mg/kg		投与量：0.5mg/kg
	時間(分)		
組織	5	30	5
大脳皮質	310± 28(7)	151±18(3)	1572± 394(3)
白質	101± 13(7)	79±11(3)	609± 98(3)
視床下部	182± 15(7)	89± 9(3)	1082± 204(3)
視床	218± 21(7)	97± 9(3)	1123± 214(3)
橋	141± 14(7)	78± 7(3)	796± 86(3)
延髄	143± 14(7)	80±10(3)	720± 24(3)
脳下垂体	342± 69(7)	119±14(3)	3590±1037(3)
小脳	221± 23(7)	113±11(3)	1055± 323(3)
脊髄	114± 11(7)	77± 6(3)	596± 102(3)
副腎髄質	1163±137(4)	429±21(3)	5824± 379(3)
皮質	556±140(4)	209±20(3)	3013± 193(3)
唾液腺	156± 20(7)	148±28(3)	1465± 727(3)
肺	245± 48(7)	133± 3(3)	2116± 642(3)
胃粘膜	159± 17(4)	89±23(3)	590± 137(3)
筋層	60± 6(4)	42± 5(3)	316± 49(3)
腸粘膜	199± 13(4)	175± 9(3)	774± 217(3)
筋層	138± 23(4)	88± 9(3)	469± 116(3)
腎臓	550± 59(7)	301±55(3)	3380± 878(3)
心臓	84± 6(7)	47± 6(3)	530± 32(3)
脾臓	300± 31(7)	185±15(3)	1130± 260(3)
膵臓	247± 38(7)	187±10(3)	1399± 78(3)
骨格筋	80± 11(7)	74± 8(3)	346± 56(3)
大網	35± 6(7)	27± 2(3)	293± 86(3)
皮下脂肪	38± 8(4)	24± 2(3)	227± 23(3)
肝臓	37± 4(7)	22± 3(3)	133± 26(3)
血清	56± 5(7)	23± 4(3)	329± 32(3)

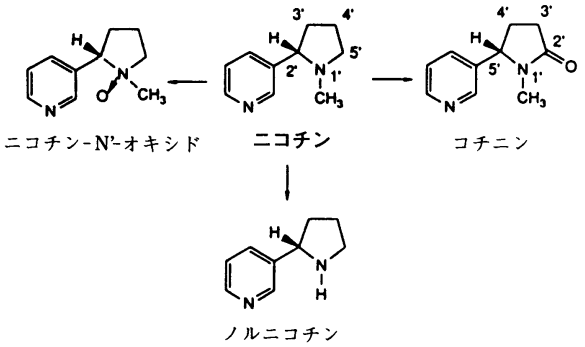
(　)内の数字は例数

Ⅶ-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ニコチンの主な代謝部位は肝臓であり、主にコチニンに代謝された後、更に広範に代謝を受ける。

哺乳類における主な代謝物の構造及び代謝経路[18)]



ニコチンの主代謝経路

ニコチンの代謝系には、主代謝経路であるC-酸化の他、N-脱メチル化、ピロリジン環開裂並びに過酸化が存在し、一部の代謝物はさらに抱合化を受ける[19)]。

＜参考＞
血中ニコチン及びコチニン濃度から算出したニコチンのコチニンへの代謝率は、ヒトでは70%と報告されている。（外国人データ）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種とその比率

ニコチンの主な代謝酵素は CYP2A6 であり、ニコチン C-酸化酵素活性は CYP2B6 と CYP2D6 にも弱いながら認められるが、CYP2A6 に最も強い活性が認められている。一方、コチニン 3'-水酸化酵素活性は CYP2A6 にのみ認められたとの報告がある[20)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物活性の有無及び比率

リスザルにニコチンを投与し、生理食塩液との弁別訓練を行い、代謝物（ノルニコチン、コチニン）について弁別反応をみた実験ではノルニコチン、コチニンの相対効力比はそれぞれニコチンの1/29、1/2000であった[21)]。

ニコチン及び代謝物の弁別反応におけるED_{50}と力価比較

薬物	ED_{50}（μmol/kg）	効力比
ニコチン	0.09	1.0
ノルニコチン	2.83	0.034
コチニン	177.44	0.0005

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ-1.(3)通常用量での血中濃度」の項参照

Ⅶ-6. 排泄

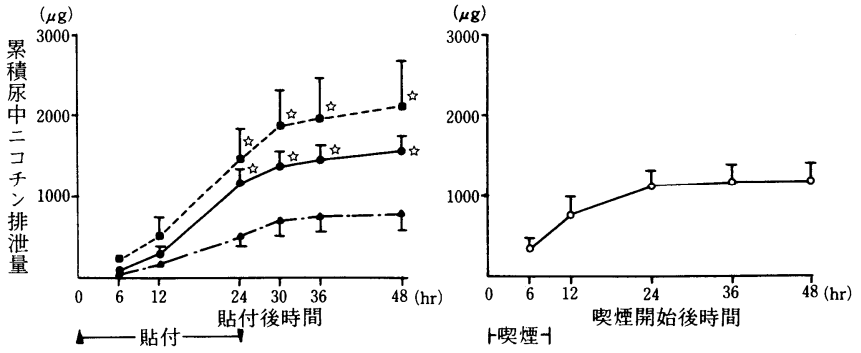
(1) 排泄部位

ニコチン並びに代謝物は大部分が尿中に排泄される。

(2) 排泄率

＜単回貼付＞[6)]

喫煙健康成人男子 6 例を 36 時間禁煙させた後に、ニコチネル TTS10、TTS20 及び TTS30を単回24時間貼付した場合の尿中ニコチン排泄量は、用量依存的に増加し、放出量に対する貼付後 48 時間の累積尿中ニコチン排泄率は、いずれの用量とも 8～10%であった。また、タバコ（ニコチン　1.1mg 含有）を 9 本（1 本/1 時間）喫煙時の尿中ニコチン排泄は、タバコ煙中のニコチン量（1.1mg×9 本）がすべて吸収されたと仮定すると、喫煙開始後 48 時間の累積尿中ニコチン排泄率は約 11%と算出された。



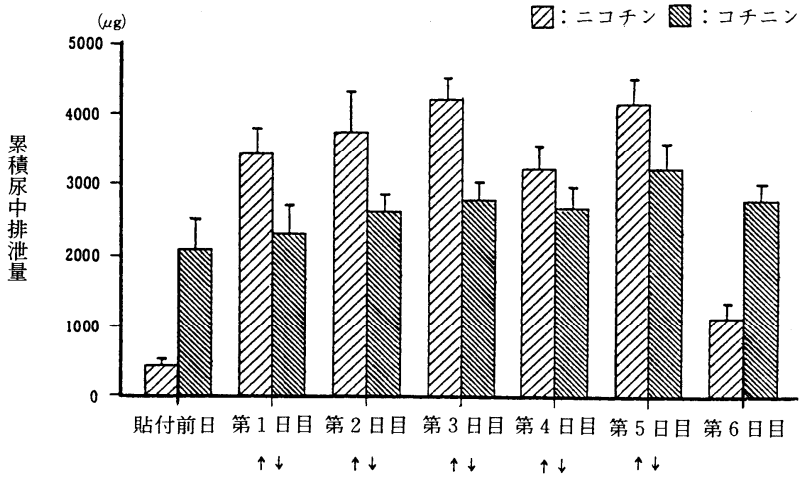
ニコチネルTTS貼付時並びに１時間ごとに１本喫煙時の累積尿中ニコチン排泄量

▲：ニコチネルTTS10（17.5mg）、●：ニコチネルTTS20（35mg）、
■：ニコチネルTTS30（52.5mg）、○：喫煙

（平均±S.E.、☆印：ｎ=5）

＜反復投与＞[12,22)]

喫煙健康成人男子 6 例を 36 時間禁煙させた後にニコチネル TTS30（52.5mg）を 24 時間ごとに貼り換え、連続5日間（5回）貼付した場合の尿中ニコチン排泄量は、第 2 日目から有意差を認めず、第 1 日目に対する第 5 日目の比は 1.24 であった。尿中コチニン排泄量の第 1 日目に対する第 5 日目の比は 1.49 であった。



ニコチネルTTS30（52.5mg）5日間反復貼付時の１日あたりの尿中ニコチン及びコチニン排泄量　（平均±S.E.、ｎ=6、↑：薬剤貼付、↓：薬剤除去）

(3) 排泄速度

該当資料なし

Ⅶ-7.　透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅷ-1.	**警告内容とその理由**	なし
Ⅷ-2.	**禁忌内容とその理由**	**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）** 2.1 非喫煙者〔本剤の使用が不必要であるため。また、副作用があらわれやすい。〕 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦〔動物で催奇形性及びヒトで乳汁中移行が報告されている。〕 2.3 不安定狭心症、急性期の心筋梗塞（発症後３ヵ月以内）、重篤な不整脈のある患者又は経皮的冠動脈形成術直後、冠動脈バイパス術直後の患者〔カテコラミン放出促進による血管収縮､血圧上昇をきたし症状が悪化するおそれがある。〕 2.4 脳血管障害回復初期の患者〔脳血管の攣縮･狭窄を起こし症状が悪化するおそれがある。〕 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （解説） 2.1 本剤は喫煙者に対する禁煙補助を目的としており、非喫煙者への使用は不要と考えられる。また、非喫煙者ではニコチンに対する耐性が形成されていないため、少量でも中毒症状があらわれやすいと考えられる。 2.2 胎児及び新生児に対する安全性の面から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦への使用は禁忌となる。（「Ⅷ-5. 特定の背景を有する患者に関する注意とその理由」の項参照） 2.3 本剤の貼付あるいは本剤貼付中の喫煙により心筋梗塞、不整脈、狭心症等の冠動脈疾患が発症したとの報告があり、心筋梗塞直後或いは不安定狭心症、重篤な不整脈等の心疾患を有する患者への使用は症状が悪化するおそれがあるため禁忌となる。 ニコチンは主として交感神経に作用し、交感神経末端等からカテコラミンの分泌を促進し、血管収縮、血圧上昇、心悸亢進をもたらす。このため、ニコチンは心臓に基礎疾患のある患者には、増悪因子として働く可能性がある。 2.4 ニコチンパッチ貼付後に脳血管の攣縮による脳梗塞、脳動脈狭窄を起こしたとの報告があり、脳血管障害回復初期の患者では症状が悪化する可能性がある。喫煙が脳血管障害の危険因子の一つであることは、確立された疫学的事実として受け入れられている。喫煙がどのようにして脳血管障害の発症に関与しているか、詳細は明らかではないが、ニコチンが主な原因の一つとして考えられている。禁煙により脳血管障害のリスクが減少することが考えられるが、禁煙を目的として本剤を使用する場合においては、喫煙同様にニコチンによる影響を考慮する必要がある。 2.5 ニコチン貼付剤の継続貼付あるいは再貼付により、貼付局所のみでなく全身性のアレルギー性皮膚炎が発現したとの報告がある。ニコチンや粘着剤に対するパッチテスト陽性例もあり、貼付剤中止後に他のニコチン製剤を投与して同様の症状が再発した例も報告されている。従って、本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者への使用は禁忌となる。
Ⅷ-3.	**効能又は効果に関連する注意とその理由**	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
Ⅷ-4.	**用法及び用量に関連する注意とその理由**	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

Ⅷ-5. 特定の背景を有する患者に関する注意とその理由	**9. 特定の背景を有する患者に関する注意** **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 心筋梗塞、狭心症（異型狭心症等）の既往歴のある患者、又は狭心症で症状の安定している患者** 症状が再発又は悪化するおそれがある。 **9.1.2 高血圧、不整脈、脳血管障害、心不全、末梢血管障害（バージャー病等）のある患者** 症状が悪化するおそれがある。 **9.1.3 甲状腺機能充進症、褐色細胞腫又はパラガングリオーマ等の内分泌疾患のある患者** 症状が悪化するおそれがある。 **9.1.4 糖尿病（インスリンを使用している）患者** 症状が悪化するおそれがある。また、本剤の使用にかかわらず、禁煙によりインスリンの皮下吸収が増加することが知られているので、インスリンの用量調節が必要となる場合がある。 **9.1.5 消化性潰瘍のある患者** 症状が悪化するおそれがある。 **9.1.6 アトピー性皮膚炎あるいは湿疹性皮膚炎等の全身性皮膚疾患の患者** 症状が悪化するおそれがある。 **9.1.7 てんかん又はその既往歴のある患者** 痙攣を引き起こすおそれがある。 **9.1.8 神経筋接合部疾患（重症筋無力症、イートン・ランバート症候群）又はその既往歴のある患者** 筋力低下等の症状が悪化するおそれがある。 **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 腎機能障害のある患者** 症状が悪化するおそれがある。 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 肝機能障害のある患者** 症状が悪化するおそれがある。 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。ニコチンでは、動物実験で、マウスにおいて、催奇形作用(四肢の骨格異常)、胎児死亡増加、胎児体重減少、ラットにおいて、胎児死亡増加、胚の発育遅延、着床遅延、分娩開始遅延、出生児発育遅延、出生児の行動異常等が報告されている。 **9.6 授乳婦** 使用しないこと。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。 **9.8 高齢者** 一般に生理機能が低下しているので、注意すること。

（解説）

9.1.1 本剤の貼付あるいは本剤貼付中の喫煙により心筋梗塞、不整脈、狭心症等の冠動脈疾患が発症したとの報告があることから、心筋梗塞既往、狭心症の既往又は症状の安定している狭心症患者には慎重に使用する必要がある。

9.1.2 ニコチンは交感神経節や副腎のニコチン性コリン受容体に作用し、交感神経末端からカテコラミンを避離させ、急性効果として、カテコラミンの末梢血管収縮作用により、血圧上昇、心拍数増加等をもたらす。さらに、末梢血管収縮による手指、足趾への血流量を減少させる。このため、本剤使用により、基礎疾患として高血圧症、不整脈、脳血管障害、末梢血管障害等がある場合はこれら疾患の症状が悪化する可能性がある。（脳血管障害については、「Ⅷ-2. 禁忌」2.4 の項参照）

9.1.3 ニコチンによる交感神経系の刺激は甲状腺機能亢進症の動悸、頻脈、発汗過多等の症状をさらに悪化させることが考えられる。
褐色細胞腫又はパラガングリオーマは副腎髄質等のクロム親和性組織から発生する腫瘍で、カテコラミンの過剰分泌が起こるため、高血圧、発汗過多等の症状を示す。褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者では、ニコチンによる交感神経刺激によりこれらの症状が悪化することが考えられる。

9.1.4 インスリンを使用している糖尿病患者では、ニコチンによる交感神経刺激により、カテコラミンや成長ホルモンなどの分泌が増加し、インスリン抵抗性を増大させる可能性がある。また、インスリンを使用している糖尿病患者では、喫煙がインスリンの皮下吸収を遅らせるとの報告がある[23]。本剤の使用にかかわらず、禁煙によりインスリンの皮下吸収が増加することが考えられ、インスリンの用量調節が必要となる可能性がある。

9.1.5 ニコチンは動物実験において胃潰瘍の治癒に対して抑制的に作用する傾向が認められている。また、ニコチンは胃・十二指腸の粘膜血流を低下させ粘膜防御機構の低下をもたらすとされており、消化性潰瘍のある患者に本剤を使用した場合、症状が更に悪化するおそれがある。また、ニコチンには膵臓の重炭酸分泌を抑制し、十二指腸における胃酸の中和能力を低下させ、十二指腸潰瘍の原因となることが示唆されている。

9.1.6 本剤貼付による投与部位の副作用発現頻度は承認時までの調査で33.2%と高く、アトピー性皮膚炎等の全身性皮膚疾患がある患者では、皮膚への過敏反応を示し、症状を悪化させることが考えられるので慎重に投与する必要がある。

9.1.7 本剤貼付による痙攣発作あるいはてんかん発作の発現症例の中にてんかん又はその既往歴のある患者が含まれていることから、これらの患者には慎重に投与する必要がある。

9.1.8 重症筋無力症やイートン・ランバート症候群の患者において、本剤使用後、筋力低下等の症状悪化がみられたとの報告がある。機序として、ニコチン貼付による神経筋伝達の脱分極性ブロック等が考えられている。

9.2 腎機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

ニコチンは肝で代謝を受け、尿中に速やかに排泄されるが、肝機能障害、腎機能障害のある患者では、ニコチン及びその代謝物の排泄が遅延し、ニコチンの作用が増強する結果、症状が悪化するおそれがある。

9.5 妊婦

マウスの器官形成期に25mg/kgのニコチンを皮下投与したとき、胎児死亡の増加及び四肢の骨格異常が発現したとの報告がある。ラット(妊娠0～5日間1日2回ニコチン5mg/kgを皮下投与。妊娠14日以降0.1mg/kg/日及び1mg/kg/日のニコチンを皮下投与、妊娠期間中6mg/kg/日を2回に分けて皮下投与）においては、胎児死亡増加、胚の発育遅延、着床遅延、分娩開始遅延、出生児発育遅延、出生児の行動異常等が報告されている。(「Ⅷ-2.禁忌2.2」の項参照)

9.6 授乳婦

本剤貼付によるデータはないが、貼付後の血中濃度の推移から通常用量で乳汁中へ移行する可能性がある。授乳中の喫煙者(5～40本/日）の最終喫煙後0.25～4時間における乳汁中ニコチン濃度は血清中濃度の約3倍、乳汁中コチニン濃度は血清中濃度の約0.8倍であった。乳汁中ニコチンの消失半減期は97分であり、血清中ニコチンの半減期81分をわずかに上回った。また、喫煙者の母乳を飲んだ新生児にニコチン中毒症状（不隠、不眠、喘吐、下痢、頻脈等）がみられ、母乳と児の尿中からニコチンが検出されたとの報告がある。(「Ⅷ-2.禁忌2.2」の項参照)

9.8 高齢者

承認時までの調査での副作用発現率は、高齢者(65歳以上)では29.6%(16/54例）、65歳未満では45.9%(318/693例)であり、高齢者に特異な症状はみられなかった。副作用発現により中止に至ったものは、高齢者では7.4%(4/54 例)、65歳未満では12.8%(89/693例)であった。また、臨床検査値異常として1例に血色素量及びヘマトクリット値の異常変動がみられたのみであった。
使用成績調査での副作用発現率は、高齢者17.52%(65/371例）であり、65歳未満の19.69%(477例/2,422例）に比べて低かったが有意差は認めなかった。

Ⅷ-6.　重要な基本的注意とその理由

8.　重要な基本的注意

8.1 本剤使用中の喫煙により循環器系等への影響が増強されることがあるので、本剤使用中は喫煙させないこと。

8.2 本剤の使用開始にあたって、本剤の使用に関する説明書を患者に与えること。

（解説）

8.1 本剤使用中の禁煙での血中ニコチン濃度は、通常の喫煙時の血中濃度を上回らないと考えられるが、本剤使用中に喫煙すると、喫煙のみの場合に比べてニコチンの血中濃度が高くなると考えられるので、循環器系への影響が増強されることがある。（「Ⅷ-5. 特定の背景を有する患者に関する注意とその理由」9.1.1の項参照）

8.2 本剤を使用する際には、禁煙成功を支援する説明書として、すべての患者に「禁煙ガイドブック」を手渡すこと。（「XⅢ-1. その他の関連資料」の項参照）

Ⅷ-7.　相互作用

10.相互作用

喫煙により肝代謝酵素CYP1A2が活性化されることが知られている。

喫煙中に下記薬剤を服用している場合、本剤を使用して禁煙を開始後、下記薬剤の作用が増強するおそれがある。

フェナセチン、カフェイン、テオフィリン、イミプラミン、ペンタゾシン、フロセミド、プロプラノロール、ロピニロール、クロザピン、オランザピン

（解説）

喫煙により体内に摂取されたニコチンやタバコの煙に含まれている多環式芳香族炭化水素と呼ばれる一群の化学物質により、肝臓の薬物代謝酵素であるチトクローム P450（CYP）が誘導されるといわれている。喫煙中はこの酵素を経由する一部薬物の代謝や排泄速度が亢進する結果、薬剤の血中濃度が低下し、治療効果、作用時間などに影響を及ぼすと考えられている。

ニコチンの主な薬物代謝酵素はCYP450のサブタイプ2A6（CYP2A6）といわれているが、ニコチン以外のタバコの成分により誘導される薬物代謝酵素としては、CYP1A2 が知られている。この酵素はカフェイン、テオフィリン、フェナセチン、プロプラノロール、イミプラミン、ペンタゾシン、ロピニロール、クロザピン、オランザピン等の代謝に関与するため、喫煙者ではこれらの薬剤の代謝が亢進され、クリアランスの増大、血中濃度の低下、効果の減弱が引き起こされることがあり、このため非喫煙者に比し多くの投与量が必要とされる。

また、ニコチンは下垂体後葉からの抗利尿ホルモンの分泌を増加させるため、喫煙により利尿が抑制され、フロセミドの利尿作用が減弱すると考えられる。さらに、ニコチンは血中コルチゾール及びカテコラミン量を増加させ、プロプラノロールのβ遮断作用による降圧効果を減弱する。

喫煙者が禁煙目的で本剤を使用した場合、喫煙時に摂取されていたニコチン及びニコチン以外の成分の影響を受けなくなるため、喫煙時の用量で投与されていたフェナセチン、カフェイン、テオフィリン、イミプラミン、ペンタゾシン、フロセミド、プロプラノロール、ロピニロール、クロザピン、オランザピン等の薬剤の作用が増強するおそれがある。従って、喫煙中にこれらの薬剤を服用している場合は、本剤を使用して禁煙を開始後、必要により併用薬剤の投与量を減量するなど用量に注意する必要がある。

(1) 併用禁忌とその理由

なし

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン遮断薬	本剤との併用により、アドレナリン遮断性の薬剤の作用を減弱させるおそれがある。 必要に応じてアドレナリン遮断性の薬剤を増量するなど用量に注意すること。	ニコチンにより血中コルチゾール、カテコラミンの量が増加する。
アドレナリン作動薬	本剤との併用により、アドレナリン作動性の薬剤の作用を増強させるおそれがある。 必要に応じてアドレナリン作動性の薬剤を減量するなど用量に注意すること。	

（解説）

ニコチンには副腎髄質刺激作用があり、副腎髄質からカテコラミンを遊離し、自律神経中枢、末梢神経に作用して、末梢血管収縮、血圧上昇、心拍数増加をもたらす。本剤使用開始以前（喫煙時）にアドレナリン作動薬あるいはアドレナリン遮断薬を服用している場合は、本剤使用開始（禁煙開始）により体内のニコチン濃度が変動する可能性があり、その結果、アドレナリン作動薬あるいはアドレナリン遮断薬の効果が変化する可能性がある。従って、喫煙中にこれらの薬剤を服用している場合は、本剤を使用して禁煙開始後、必要に応じてアドレナリン作動薬の減量、アドレナリン遮断薬の増量を行うなど用量に注意する必要がある。

Ⅷ-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー様症状（頻度不明）

低血圧、頻脈、呼吸困難、蕁麻疹、血管浮腫等の全身症状を伴うアナフィラキシー様症状があらわれることがある。

（解説）

11.1 本剤によるアナフィラキシー様症状の発現機序は明らかではないが、一般にアナフィラキシーは、IgE 抗体を介する即時型の抗原抗体反応（Ⅰ型アレルギー）であり薬剤などの抗原によって感作された個体に同一抗原が再曝露された時にみられ、主な症状としては血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等がある。

一方、アナフィラキシー様症状は、起因物質が IgE 抗体を介さずに種々のメディカルケミエーターを遊離することによって惹起され、アナフィラキシー症状と類似の臨床症状を示す。アナフィラキシー様症状の処置としては通常、抗原の除去、気道確保、酸素吸入、輸液、エピネフリン投与、ステロイド投与等が行われる。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	—	一次刺激性の接触皮膚炎(紅斑、そう痒)	一次刺激性の接触皮膚炎（丘疹、腫脹、小水疱、刺激感)、皮膚剥離、色素沈着	一次刺激性の接触皮膚炎（熱感等）
精神神経系	神経過敏、錯感覚、振戦、不安、抑うつ気分	不眠	頭痛、めまい、けん怠感、異夢、悪夢、集中困難	疲労、しびれ、眠気、易刺激性、感情不安定
消化器	—	—	嘔気、嘔吐、腹痛、口内炎、下痢、食欲不振	胸やけ、便秘、消化不良
肝臓	—	—	ALT（GPT）、LDH、γ-GTP、総ビリルビン値の上昇	AST（GOT）上昇
循環器	—	—	血圧上昇、動悸	不整脈
自律神経系	—	—	口渇、ほてり、多汗	顔面蒼白、唾液過多
感覚器系	霧視	—	味覚倒錯（口中苦味感、味覚異常）	耳鳴
呼吸器系	咳嗽	—	—	息苦しさ、咽頭違和感
筋・骨格系	背部痛	—	—	筋肉痛、肩こり、関節痛
過敏症	—	—	そう痒、発疹、アレルギー性接触皮膚炎、全身性蕁麻疹	粃糠疹（ふけの増加）
その他	—	—	疼痛、ニコチン臭、トリグリセリド上昇、不快感	胸痛、浮腫、寒気、無力症、貼付上肢の重感

(3) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧

ニコチネルＴＴＳ30･20･10の副作用種類別発現状況（再審査終了時まで）

	承認時迄	使用成績調査	合計
調　査　施　設　数	122	256	378
調　査　症　例　数	747	2793	3540
副作用発現症例数	334	542	876
副作用発現件数	560	813	1373
副作用等の発現症例率	44.71%	19.41%	24.75%

副作用の種類	承認時迄（%）	使用成績調査（%）	合計（%）
代謝および栄養障害	0(0.00)	6(0.21)	6(0.17)
食欲不振	0(0.00)	4(0.14)	4(0.11)
糖尿病	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
食欲減退	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
精神障害	56(7.50)	178(6.37)	234(6.61)
異常な夢	5(0.67)	3(0.11)	8(0.23)
早朝覚醒	10(1.34)	0(0.00)	10(0.28)
不眠症	36(4.82)	164(5.87)	200(5.65)
易刺激性	0(0.00)	3(0.11)	3(0.08)
気力低下	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
中期不眠症	2(0.27)	0(0.00)	2(0.06)
悪夢	2(0.27)	18(0.64)	20(0.56)
睡眠障害	3(0.40)	0(0.00)	3(0.08)
感情不安定	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
精神症状	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
神経系障害	41(5.49)	49(1.75)	90(2.54)
注意力障害	1(0.13)	3(0.11)	4(0.11)
浮動性めまい	11(1.47)	17(0.61)	28(0.79)
体位性めまい	0(0.00)	2(0.07)	2(0.06)
味覚異常	3(0.40)	1(0.04)	4(0.11)
頭痛	26(3.48)	25(0.90)	51(1.44)
感覚減退	2(0.27)	0(0.00)	2(0.06)
嗅覚錯誤	2(0.27)	2(0.07)	4(0.11)
傾眠	0(0.00)	3(0.11)	3(0.08)
眼障害	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
眼痛	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
耳および迷路障害	1(0.13)	3(0.11)	4(0.11)
耳閉感	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
耳鳴	1(0.13)	1(0.04)	2(0.06)
回転性眩暈	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
心臓障害	2(0.27)	10(0.36)	12(0.34)
不整脈	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
動悸	2(0.27)	9(0.32)	11(0.31)
血管障害	5(0.67)	2(0.07)	7(0.20)
蒼白	2(0.27)	1(0.04)	3(0.08)
ほてり	4(0.54)	1(0.04)	5(0.11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.27)	3(0.11)	5(0.14)
咽喉頭疼痛	1(0.13)	1(0.04)	2(0.06)
呼吸窮迫	1(0.13)	2(0.07)	3(0.08)
胃腸障害	39(5.22)	73(2.61)	112(3.16)
腹部不快感	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
腹部膨満	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
腹痛	1(0.13)	2(0.07)	3(0.08)
上腹部痛	1(0.13)	2(0.07)	3(0.08)
便秘	0(0.00)	2(0.07)	2(0.06)
下痢	1(0.13)	4(0.14)	5(0.14)
口内乾燥	0(0.00)	3(0.11)	3(0.11)
消化不良	1(0.13)	2(0.07)	3(0.08)
おくび	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
歯肉痛	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
舌炎	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
悪心	30(4.02)	53(1.90)	83(2.34)

副作用の種類	承認時迄(%)	使用成績調査(%)	合計(%)
口腔内不快感	2(0.27)	0(0.00)	2(0.06)
流涎過多	1(0.13)	1(0.04)	2(0.06)
胃不快感	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
口内炎	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
嘔吐	6(0.80)	8(0.29)	14(0.40)
頬粘膜のあれ	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
皮膚及び皮下組織障害	12(1.61)	75(2.69)	87(2.46)
冷汗	2(0.27)	4(0.14)	6(0.17)
皮膚炎	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
接触性皮膚炎	0(0.00)	54(1.93)	54(1.53)
剥脱性皮膚炎	4(0.54)	0(0.00)	4(0.11)
薬剤性皮膚炎	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
皮膚乾燥	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
紅斑	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
発疹	2(0.27)	2(0.07)	4(0.11)
顔面浮腫	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
多汗症	2(0.27)	2(0.07)	4(0.11)
寝汗	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
粃糠疹	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
痒疹	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
そう痒症	3(0.40)	5(0.18)	8(0.23)
皮膚潰瘍	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
蕁麻疹	0(0.00)	4(0.14)	4(0.11)
全身紅斑	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
全身性そう痒症	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
色素沈着障害	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	4(0.54)	2(0.07)	6(0.17)
関節痛	2(0.27)	0(0.00)	2(0.06)
筋固縮	2(0.27)	1(0.04)	3(0.08)
筋痛	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
全身障害および投与局所様態	258(34.54)	262(9.38)	520(14.69)
投与部位知覚消失	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
投与部位皮膚炎	0(0.00)	23(0.82)	23(0.65)
投与部位紅斑	155(20.75)	116(4.15)	271(7.66)
投与部位刺激感	2(0.27)	2(0.07)	4(0.11)
投与部位疼痛	5(0.67)	8(0.29)	13(0.37)
投与部位色素沈着変化	2(0.27)	4(0.14)	6(0.17)
投与部位そう痒感	136(18.21)	161(5.76)	297(8.39)
投与部位熱感	0(0.00)	2(0.07)	2(0.06)
無力症	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
胸部不快感	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
胸痛	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
不快感	0(0.00)	4(0.14)	4(0.11)
疲労	1(0.13)	1(0.04)	2(0.06)
異常感	6(0.80)	12(0.43)	18(0.51)
熱感	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
倦怠感	3(0.40)	9(0.32)	12(0.34)
浮腫	1(0.13)	1(0.04)	2(0.06)
疼痛	3(0.40)	0(0.00)	3(0.08)
悪寒	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
口渇	5(0.67)	5(0.18)	10(0.28)
投与部位小水疱	14(1.87)	7(0.25)	21(0.59)
投与部位灼熱感	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
投与部位丘疹	24(3.21)	3(0.11)	27(0.76)
投与部位湿疹	0(0.00)	5(0.18)	5(0.14)
投与部位腫脹	18(2.41)	9(0.32)	27(0.76)
臨床検査	3(0.40)	3(0.11)	6(0.17)
血圧上昇	3(0.40)	1(0.04)	4(0.11)
血中尿素増加	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
脈圧低下	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)

※MedDRA/J Ver7.1

＜参考＞投与部位の副作用等の種類別発現状況

	承認時迄	使用成績調査	合計
調 査 施 設 数	122	256	378
調 査 症 例 数	747	2793	3540
副作用発現症例数	248	283	531
副作用発現件数	361	399	760
副作用等の発現症例率	33.20%	10.13%	15.00%

副作用の種類	承認時迄(%)	使用成績調査(%)	合計(%)
皮膚および皮下組織障害	4(0.54)	55(1.97)	59(1.67)
接触性皮膚炎	0(0.00)	54(1.93)	54(1.53)
剥脱性皮膚炎	4(0.54)	0(0.00)	4(0.11)
痒疹	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
皮膚潰瘍	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
蕁麻疹	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
全身障害および投与局所様態	246(32.93)	235(8.41)	481(13.59)
投与部位知覚消失	0(0.00)	1(0.04)	1(0.03)
投与部位皮膚炎	0(0.00)	23(0.82)	23(0.65)
投与部位紅斑	155(20.75)	116(4.15)	271(7.66)
投与部位刺激感	2(0.27)	2(0.07)	4(0.11)
投与部位疼痛	5(0.67)	8(0.29)	13(0.37)
投与部位色素沈着変化	2(0.27)	4(0.14)	6(0.17)
投与部位そう痒感	136(18.21)	161(5.76)	297(8.39)
投与部位熱感	0(0.00)	2(0.07)	2(0.06)
異常感	6(0.80)	1(0.04)	7(0.20)
投与部位小水疱	14(1.87)	7(0.25)	21(0.59)
投与部位灼熱感	1(0.13)	0(0.00)	1(0.03)
投与部位丘疹	24(3.21)	3(0.11)	27(0.76)
投与部位湿疹	0(0.00)	5(0.18)	5(0.14)
投与部位腫脹	18(2.41)	9(0.32)	27(0.76)

※MedDRA/J Ver7.1

※MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology）は、医薬品に関連する国際間の情報交換を迅速かつ的確に行うための医学用語集で、MedDRA/J（ICH国際医薬用語集日本語版）はMedDRAの英語版とそれに対応する日本語が対になったもの。

＜参考＞ニコチネルTTSに関連すると判定された臨床検査値異常及び心電図異常変動発現率（承認時まで）

項目		前後実施例数	発現例数（%）
血液検査	白血球数増加	629	2(0.3)
	赤血球数減少	631	2(0.3)
	血色素量減少	629	1(0.2)
	ヘマトクリット値減少	628	2(0.3)
	血小板数減少	605	1(0.2)
血清生化学検査	AST（GOT）上昇	643	3(0.5)
	ALT（GPT）上昇	644	7(1.1)
	γ-GTP上昇	629	4(0.6)
	AL-P上昇	627	1(0.2)
	LDH上昇	624	6(1.0)
	総ビリルビン上昇	619	5(0.8)
	総コレステロール上昇	638	1(0.2)
	HDL-コレステロール低下	520	1(0.2)
	トリグリセライド上昇	604	5(0.8)
	K低下	617	1(0.2)
尿検査	蛋白陽性	574	1(0.2)
	糖陽性	573	1(0.2)
心電図異常		510	1(0.2)

(4) **基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度**

ニコチネルTTSの使用成績調査（再審査終了時までの集計）での特別な背景を有する患者における副作用発現頻度は下表のとおりである。

特別な患者群における副作用発現頻度

対象	収集例数	副作用症例数	発現頻度
妊婦	2	0	0%
腎障害患者	14	4	28.6%
肝障害患者	67	14	20.9%
長期使用例（57日以上）	173	25	14.5%
高齢者（65歳以上）	371	65	17.5%

(5) **薬物アレルギーに対する注意及び試験法**

「Ⅷ-2. 禁忌」の項参照

Ⅷ-9. **臨床検査結果に及ぼす影響**

該当資料なし

Ⅷ-10. **過量投与**

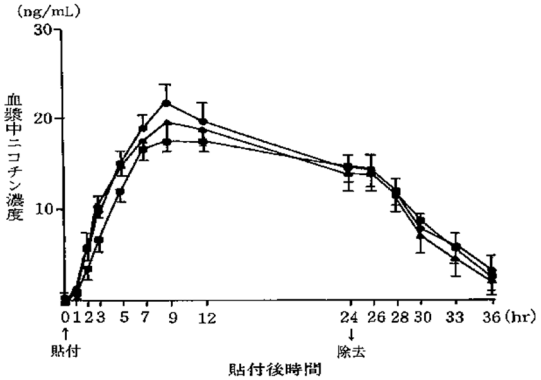
13. 過量投与
症状及び徴候は、急性ニコチン中毒の症状及び徴候と同様である。
13.1 徴候・症状
蒼白、発汗、嘔気、流涎、嘔吐、腹部痙攣、下痢、頭痛、めまい感、聴覚障害、視覚障害、振戦、精神錯乱、筋脱力感、全身痙攣、疲憊、神経反応の喪失、呼吸不全。致死量では、全身痙攣、死亡につながる末梢性及び中枢性呼吸麻痺、非常にまれに心不全（非喫煙者において）。
13.2 処置
ニコチネル TTS を直ちにはがし、石鹸等を使用せずに、その皮膚表面を水で洗い乾燥させる。急性ニコチン中毒に対する処置として、呼吸麻痺に対しては人工呼吸を行う。また、正常体温を維持し､低血圧、心血管虚脱には対症療法を行う。

（解説）
アメリカの添付文書（PDR）には過量投与の際の処置として「過量症状が見られた場合は速やかにパッチを除去し、直ちに医療機関を受診すべきである。皮膚表面を洗い流して乾燥させるが、石鹸はニコチンの吸収を増大させる可能性があるので使用すべきでない。」との記載がある。

Ⅷ-11. **適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）**

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与時の注意
14.1.1 貼付部位
(1) 貼付部位は、上腕部、腹部あるいは腰背部とする。
(2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。なお、入浴後に貼付する場合は、水分を十分に取り除き、乾燥させてから貼付すること。
(3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変え、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。

（解説）
(1) 本剤は上腕部、腹部、腰背部のいずれかに貼付する。本剤（TTS20）を喫煙習慣のある健康成人男子の腰背部、腹部及び上腕部に単回貼付したとき、検討した3つの貼布部位間でのバイオアベイラビリティ及び皮膚刺激性に差は認められなかった。



ニコチネル TTS20 を異なる部位に貼付したときの血漿中ニコチン濃度推移[24]
（●：腰背部、■：腹部、▲：上腕部、平均±S.E、n=12）

(2) 本剤は皮膚への貼付を確実にするため、貼付場所がぬれているときはタオルなどでよく拭いて乾燥させる。
(3) 同一部位への反復使用により皮膚刺激が増大する可能性があるため、毎回貼付部位を変えることが望ましいと考えられる。

Ⅷ-12.　**その他の注意**

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で類薬の長期使用により、ニコチン依存性が製剤に引き継がれ、離脱が困難になる症例が報告されている。

15.1.2 以下の療法を行うときは、前もって本剤を除去すること。

(1)電気的除細動（DC 細動除去等）〔本剤の支持体と類似するアルミニウムが使用されている製剤で、除細動器と接触した場合、製剤の支持体（アルミニウム箔）が破裂したとの報告がある。〕

(2)ジアテルミー（高周波療法）〔本剤の温度が上昇するおそれがある。〕

(3)MRI（核磁気共鳴画像法）〔本剤の貼付部位に火傷を引き起こすことがある。〕

15.1.3 サウナの使用や激しい運動を行うときは、前もって本剤を除去すること。〔ニコチンの吸収量が増加し、過量摂取時の症状があらわれることがある。〕

15.1.4 発熱している患者では、ニコチンの吸収量が増加し、過量摂取になるおそれがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに皮下投与した実験で、精子形成の低下が起こることが報告されている。

（解説）

15.1.1　海外において他のニコチン製剤で禁煙に成功して 1 年後も使用された例で、ニコチン依存性が製剤に引き継がれ、離脱が困難になった症例が報告されている。本剤は貼付剤であり、喫煙に比べ血漿中ニコチン濃度がほぼ一定であること、使用頻度が 1 日 1 枚であり、投与期間も 10 週間を超えないこと、また本剤は漸減法において用量を減量し、中止する用法・用量であることから、ニコチン依存性が製剤に引き継がれ、離脱が困難になることは少ないと考えられる。

15.1.2 1)支持体にアルミニウム箔を使用しているニトログリセリン製剤使用中に電気的除細動を行った際、アルミニウムに電流が走り、発熱（電気アーク）による貼付部位の火傷の例が報告されている。本剤の支持体にも類似のアルミニウム蒸着ポリエステルが使用されていることから、同様の事象を生じる可能性が考えられる。

2)本剤と類似の支持体を持つニトログリセリン製剤貼付では、支持体にアルミニウム箔を使用しているニトログリセリン製剤に高周波数を照射した場合、ある種の周波数で著明な温度上昇が認められている。本剤の支持体にも類似のアルミニウム蒸着ポリエステルが使用されていることから、同様の事象を生じる可能性が考えられる。

3)海外で本剤を貼付したまま MRI 検査を受けた患者が、火傷を起こしたとの文献報告がある。MRI 検査前には検査の妨げにならないように金属類をはずすよう注意喚起されているが、本剤は支持体にアルミニウム蒸着ポリエステルが使用されているため MRI 施行前に除去する必要がある。

15.1.3 ニコチン経皮吸収剤貼付後の血漿中ニコチン濃度をコントロール期とサウナ入浴期で比較した結果、サウナ入浴期の AUC、Cmax 及びニコチン吸収濃度はコントロール期に比べそれぞれ 1.4 倍、1.5 倍及び 1.1 倍に有意に上昇し、これは皮膚血流量増加によるものと考えられたとの報告がある。

15.1.4 ニコチン経皮吸収剤貼付後、20 分間の運動負荷時と 20 分間の安静時の血漿中ニコチン濃度を比較した結果、運動後の平均血漿中ニコチン濃度は運動前より有意に上昇したが、安静時では有意な変動はなく、運動時の血漿中ニコチン濃度の上昇は経皮吸収剤貼付部位の血流量増加によるものと考えられたとの報告がある。

15.2.1 カテコラミンがラットにおけるニコチン誘発性の精子形成の変化にどの程度の影響を及ぼすか検討した結果、ニコチン 0.1mg/kg/日の 45 日間皮下投与では、精子形成抑制作用が認められ、その抑制作用は、α受容体遮断剤であるフェントラミンにより阻害されたことから、ニコチンによる精子形成の低下は副腎髄質のカテコラミン活性の増加による二次的なものと考えられている。

Ⅷ-13.　**その他**

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 一般薬理作用

ニコチネル TTS での試験は実施していない。以下はニコチンの一般薬理作用に関する報告に基づき記載した。

(1)単回投与

試験項目によって 2 相性あるいは 3 相性、又は抑制性のみ、あるいは興奮性のみの反応がみられた。

［中枢神経系］

ウサギ自発脳波では、ニコチン 1.5～2.0mg/kg（i.v.）で投与後初期に発作波発現などの興奮、ついで電気的活動静穏化及び行動上の抑制作用がみられた。1.0～1.5mg/kg（i.v.）では脳波上は発作波、行動上は間代性・強直制痙攣が惹起され、1.0mg/kg（i.v.）以下の用量では脳波の脱同期化のみがみられた[25)]。

［呼吸・循環器系］

イヌの呼吸及び血圧においてニコチン 0.3～0.5mg/kg（i.v.）投与後初期に短時間の無呼吸ならびに血圧下降がみられ、次に呼吸数及び呼吸深度の著明な亢進とともに急激な血圧上昇が起こった。その後、再び呼吸は無呼吸状態となり、血圧は上昇したままプラトーとなった[26)]。

［消化器系］

ラットの胃運動は、ニコチン 12.2μg/kg 以上で抑制作用が認められた[27)]。ネコ胃液分泌量に対しても 0.4mg/kg/h で抑制した[28)]。ラット摘出結腸のオキソトレモリン収縮が 10^{-7}から 10^{-4}M で抑制された（IC_{50}：2.7×10^{-6}M）[29)]。

［血液系］

抗血小板凝集作用に対し、ニコチン 2×10^{-7}M までの濃度では影響を及ぼさず、6×10^{-7}M 以上の濃度で用量依存的な抑制を示した。抑制作用の IC_{50} は 2×10^{-5}M であった[30)]。

(2)反復投与

マウス痙攣作用及びラット摘出結腸の収縮について、投与期間の経過に伴い耐性が発現し、ニコチンの影響が減少した。自発運動量は反復投与後第 1 日目に抑制を示したが、第 2 日目以降、耐性が成立し抑制率が減少した。

［中枢神経系］

ラット自発運動量において、ニコチン 1.6mg/kg（s.c.）を 1 日 2 回、8 日間又は 7 日間反復投与すると、1 日目には減少がみられたが、2 日目以降には 1 日目に対し有意な増加を示し、8 日目又は 7 日目まで持続した[31)]。

［消化器系］

ラット摘出結腸のオキソトレモリン収縮に対し、ニコチンは弛緩作用を示し、単回投与での IC_{50} は 2.7×10^{-6}M であったが反復投与すると耐性が発現し、IC_{50} には変化がなかったが、弛緩の極大値が小さくなり、7 回の反復適用後は投与初期の IC_{50} 量ではほとんど弛緩しなくなった[29)]。

Ⅸ-2.　毒性

(1) 単回投与毒性試験

ニコチネル TTS10(17.5mg) 又は TTS30（52.5mg）の１枚を 24 時間貼付したラットにおける単回経皮投与毒性試験では、呼吸深大、触発運動の低下、眼瞼下垂、振戦、自発運動の低下、間代性痙攣、体重減少等がみられ、TTS30 群の 10 匹中一匹が死亡した。ニコチネル TTS30 を用いたウサギにおける単回経皮投与毒性試験では、4 枚貼付群において体重増加量（雄）及び摂餌量の低下が投与 1 日目にみられたが、2 日目以後に影響は認められなかった。また、一般状態及び剖検に異常は認められなかった。
なお、ニコチンの急性毒性に関して以下の LD_{50} 値が報告されている[32]。

ニコチンの急性毒性　　LD_{50}値（mg/kg）

動物種	経　口	皮　下	静脈内	経皮
マウス	3.3～35	16～45	0.55～7.1	
ラット	50～188	36.5～48	2.8	140
ウサギ		30	5.9～9.4	50
イヌ	9.2		5	

(2) 反復投与毒性試験

ニコチネル TTS10（17.5mg）をウサギの背部皮膚に 1 日 1 枚、28 日間反復貼付した試験では、投与部位の組織学的変化として表皮の水腫様変化及び軽微な炎症細胞浸潤が認められたが、一般状態及び剖検等に異常はみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラットの妊娠初期（妊娠 0～5 日）にニコチン 5mg/kg を１日２回皮下投与した実験で、胚の発育及び着床の遅延、並びに妊娠期間の延長がみられた[33]。

2) マウスの器官形成期にニコチン 25mg/kg を皮下投与した実験で、胎児死亡の増加、同腹児数の減少、四肢の異常がみられた[34]。

3) マウスの器官形成期（妊娠 6～15 日）にニコチン 0.5、1.5、5mg/kg/日を１日１回皮下投与した実験において、5mg/kg 群で胎児体重の低下が、1.5mg/kg 以上の群で胎児の発育遅延を示唆する骨格変異の増加が認められた[35]。

4) ラットの妊娠中期から授乳期（妊娠 14 日～分娩 12 日）にニコチン 0.1 及び 1mg/kg/日を皮下投与した結果、1mg/kg 群で同腹児数の減少及び死亡児数の増加が認められた。出生後の発達について検査した 0.1mg/kg 群では、生後 12 日の体長、体重、並びに心臓及び肺重量の低下がみられた[36]。

5) 交配前１週間から分娩まで、雌ラットにニコチン 1.5、3.0mg/kg を皮下投与した実験において、出生児の反射及び学習能力の低下が認められた[37]。

6) 雄ラットにニコチン 0.1mg/kg を 45 日間皮下投与した実験で、精子形成の低下が認められた[38]。

(4) **その他の特殊毒性**

1. 依存性

ラットを用いた静脈内自己投与試験において、1 回のニコチン摂取量が 0.01 mg/kg 以上の群でレバー押し回数の増加がみられ、ラットにおける強化作用が示唆された [39]。アカゲザルを用いた静脈内自己投与試験では、1 回のニコチン摂取量 0.2mg/kg 群でレバー押し回数が軽度に増加し、ニコチンの弱い強化因子としての作用が認められた [40]。

2. 遺伝毒性

細菌を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞株及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、遺伝毒性を示唆する結果はみられなかった [41~43]。細菌を用いた DNA 修復試験では、10μg／disc で DNA 損傷性が認められた [44]。マウスの骨髄を用いた染色体異常試験では、0.07μg/匹から異数体（低二倍体）の増加がみられた [43]。チャイニーズハムスター細胞株を用いた姉妹染色分体交換試験では、5000μg/mL の高濃度において姉妹染色分体交換数の軽度の増加がみられた [45]。

3. がん原性

マウスの飲水投与[46] 及びラットの腹腔内投与[47] による生涯投与試験において、ニコチンのがん原性は認められなかった。

4. 皮膚刺激性

ウサギの背部皮膚にニコチネル TTS30 及び TTS30 プラセボの各 1 枚を 24 時間貼付し、除去後貼付部位を観察した結果、6 例中 3 例にごく軽度から明らかな紅斑が認められた。プラセボ投与部位との皮膚反応の差はみられず、いずれの投与部位においても浮腫及び痂皮は認められなかった [48]。

5. 皮膚感作性

モルモットにおける Maximization test 変法を用いて、ニコチン含有 TTS（27、30、46mg）の皮膚感作性について検討した結果、感作性を示唆する皮膚反応は認められなかった [49)~51)]。

X．取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	**有効期間又は使用期限**	使用期限：3 年（包装に表示の使用期限内に使用すること。使用期限内であっても内袋開封後は 1 ヵ月以内に使用すること。）
X-2.	**貯法・保存条件**	室温保存
X-3.	**薬剤取扱い上の注意点**	1）本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されている。本剤を使用するときは、内袋裏面の点線に沿って、貼付剤を傷つけないようハサミで切って取り出すよう患者に指示すること。 2）治療中の成人喫煙者が耐えられるニコチンの投与量であっても、幼児には重度の中毒症状を生じ、死亡に至るおそれがある。ニコチネル TTS は使用前後とも相当な量のニコチンを含有している。未使用及び使用済みニコチネル TTS はいずれも、絶対に小児の手に入ることのないように、取り扱い及び廃棄には注意するよう患者に指導すること。
X-4.	**承認条件**	再審査終了に伴い、承認条件とされていた「禁煙指導のためのプログラムを使用した場合の本剤の有効性及び安全性を確認するため市販後調査を実施し、その結果を報告すること。」が満たされたと判断されたことから、本承認条件は削除された。 (V-5.(5)2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要の項参照)
X-5.	**包装**	ニコチネル TTS30（分包品）　14 枚 ニコチネル TTS20（分包品）　14 枚 ニコチネル TTS10（分包品）　14 枚
X-6.	**同一成分・同効薬**	同一成分：ニコチネルパッチ、ニコレット（一般薬） 同 効 薬：バレニクリン
X-7.	**国際誕生年月日**	1990 年 3 月 19 日
X-8.	**製造・輸入承認年月日及び承認番号**	輸入承認年月日：1998 年 12 月 25 日 承認番号：ニコチネル TTS30：21000AMY00293000 ニコチネル TTS20：21000AMY00292000 ニコチネル TTS10：21000AMY00291000
X-9.	**薬価基準収載年月日**	2006 年 6 月 1 日
X-10.	**効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容**	該当しない
X-11.	**再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**	再審査結果通知：2008 年 2 月 26 日
X-12.	**再審査期間**	6 年（1998 年 12 月 25 日～2004 年 12 月 24 日）
X-13.	**長期投与の可否**	厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に規定する 14 日の投薬期間制限は適用されない。（本製剤は、ニコチン依存症管理料の算定に伴い、「禁煙治療のための標準手順書」に基づく医師の指導及び管理の下、12 週間に 5 回行われる禁煙指導に用いられる取扱いとされていることから、特例的に 14 日の投与期間制限には服しないものとみなして取り扱う）

X-14.	**厚生労働省薬価基準収載医薬品コード**	ニコチネル TTS30：7990712S3025 ニコチネル TTS20：7990712S2029 ニコチネル TTS10：7990712S1022
X-15.	**保険給付上の注意**	1. 本製剤の薬剤料については、ニコチン依存症管理料の算定に伴って処方された場合に限り算定できることとする。また、処方せんによる投薬の場合においては、処方せんの「備考」欄に「ニコチン依存症管理料の算定に伴う処方である。」と記載すること。 2. 1. にかかわらず、ニコチン依存症管理料を算定する禁煙治療を行っている患者が、何らかの理由により入院治療を要することとなった場合、ニコチン依存症管理料の施設基準を届け出ている保険医療機関に入院し、患者本人の強い禁煙意志に基づき禁煙治療を継続した場合に限り、当該禁煙治療に要した本剤の薬剤料を、入院している保険医療機関において算定して差し支えない。 当該薬剤料の算定に当たっては、外来で実施されていた禁煙治療の内容を十分に踏まえ、継続して計画的な禁煙指導を行うために本剤が処方された場合に算定が認められるものであり、突然の休薬等に伴う単なる離脱症状への対応等として本剤が処方された場合には、算定は認められないこと。 また、診療報酬請求の際には、診療報酬明細書の摘要欄に、「外来においてニコチン依存症管理料を算定する患者に対し、禁煙治療を継続するために処方した。」と記載すること。 なお、入院の期間は、ニコチン依存症管理料の算定期間である12週間には含めないものとし、また、当該入院中の処方については、ニコチン依存症管理料を算定できる治療回数である5回には含めない。

ＸＩ．文献

ＸＩ-1.　引用文献

	社内文献No.
1) 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(S3),91-116,1994	〔NICJ00006〕
2) 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(S3),117-141,1994	〔NICJ00007〕
3) 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(8),1801-1830,1994	〔NICJ00008〕
4) 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(9),2023-2059,1994	〔NICJ00009〕
5) 五島雄一郎ほか：臨床医薬 10(8),1773-1799,1994	〔NICJ00010〕
6) 浦江明憲ほか：臨床医薬 10(S3),3-34,1994	〔NICJ00001〕
7) 浦江明憲ほか：臨床医薬 10(S3),35-51,1994	〔NICJ00004〕
8) Brookman LJ.et al.：社内資料,1992	〔NICU00015〕
9) 安藤　潔ほか：Psychopharmacology 72,117-127,1981	〔NICS00034〕
10) 柳田知司ほか：(財)喫煙科学研究財団「喫煙と健康に関する助成研究報告書」昭和62年度報告書 P.55-62,1987	〔NICS00037〕
11) 柳田知司：最新医学 44(7),1359-1363,1989	〔NICS00036〕
12) 浦江明憲ほか：社内資料,1993	〔NICU00014〕
13) Benowitz NL.et al.：Clin.Parmacol.Ther. 50(3),286-293,1991	〔NICM00052〕
14) Benowitz NL.et al.：Clin.Parmacol.Ther. 53(3),316-323,1993	〔NICS00061〕
15) Benowitz NL.et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther. 221(2),368-372,1982	〔NICS00067〕
16) Luck W.et al.：Br.J.Clin.Pharmac. 18,9-15,1984	〔NICS00065〕
17) Tsujimoto A.et al.：Toxicol.Appl.Pharmacol. 32,21-31,1975	〔NICS00062〕
18) Benowitz NL.et al.：J.Pharmcol.Exp.Ther. 268(1),296-303,1994	〔NICM00196〕
19) Kyerematen GA.et al.：Drug Metabolism Rev. 23(1,2),3-41,1991	〔NICS00095〕
20) 中島美紀ほか：薬物動態 10(S),293,1995	〔NICJ00012〕
21) Takada K.et al.：Psychopharmacology 99,208-212,1989	〔NICS00043〕
22) 浦江明憲ほか：臨床医薬 10(S3),63-82,1994	〔NICJ00002〕
23) Klemp P, et al. ：BMJ. 284,237,1982	〔NICS00110〕
24) 浦江明憲ほか：臨床医薬 10(S3),53-62,1994	〔NICJ00003〕
25) Silverstrini B.：Arch.int.pharmacodyn. 116,71-85,1958	〔NICS00044〕
26) Domaye A.：Jpn.J.Pharmacol.5,1-10,1955	〔NICS00049〕
27) Nagata M.et al.：Jpn.J.Pharmacol.52,397-403,1990	〔NICS00050〕
28) Konturek SJ.et al.：P.S.E.B.M. 138,674-677,1971	〔NICS00051〕
29) Romano C.：J.Pharmacol.Exp.Ther. 217,828-833,1981	〔NICS00053〕
30) Sonnenfeld T.et al.：Br.J.Pharmac. 71,609-613,1980	〔NICS00054〕
31) Knapp DE.et al.：Int.J.Neuropharmacol. 2,51-55,1963	〔NICS00040〕
32) Holmstedt B.et al.：The Pharmacology of Nicotine. ICSU Symposium 9,IRL Press pp.61-88,1988	〔NICS00001〕
33) Hammer R.et al.：Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 162,333-336,1979	〔NICS00009〕
34) Nishimura H.et al.：Science 127,877-878,1958	〔NICS00011〕
35) Epstein DL.et al.：社内資料	〔NICU00024〕
36) Hamosh M.et al.：Biol.Neonate 35,290-297,1979	〔NICS00012〕
37) Wang NS.et al.：Journal of Pathology 144,89-100,1984	〔NICS00014〕
38) Patra PB.et al.：Andrologia 11,273-278,1979	〔NICS00010〕
39) Cox B.M.et al.：Br.J.Pharmac. 83,49-55,1984	〔NICS00018〕
40) Yanagita T.et al.：Psychopharmacol.Bulletin 19,409-412,1983	〔NICS00017〕
41) Florin I.et al.：Toxicology 18,219-232,1980	〔NICS00019〕
42) 石館 基：チャイニーズハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験データ集　リアライズ社　1983年	〔NICS00020〕
43) Bishun NP.et al.：Acta Biol.Acad.Sci.Hung. 23,175-180,1972	〔NICS00021〕
44) Riebe M.et al.：Mutat.Res. 101,39-43,1982	〔NICS00248〕
45) Riebe M.et al.：Mutat.Res. 124,281-286,1983	〔NICS00022〕
46) Toth B.：Anticancer Research 2,71-74,1982	〔NICS00024〕
47) Schmaehl D.et al.：Z.Krebstorsch. 86,77-84,1976	〔NICS00026〕
48) 和田 博ほか：社内資料	〔NICU00004〕
49) Maurer TH.：社内資料	〔NICU00005〕
50) Maurer TH.：社内資料	〔NICU00006〕
51) Maurer TH.：社内資料	〔NICU00007〕

ＸＩ-2.　その他の参考文献

特になし

ⅩⅡ．参考資料

ⅩⅡ-1.　主な外国での発売状況

(1) 外国における使用状況

2012年4月現在、アメリカ、イギリス、スウェーデン、ドイツ、フランス、スイス、オーストラリア、デンマーク、ニュージーランド等60ヵ国以上で承認されている。
なお、この内アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ、スウェーデンオーストラリアなど40ヵ国以上で非処方せん薬（OTC）として発売されている。

主要国における承認年

国　名	承認年	国　名	承認年
アメリカ	1991年	スウェーデン	1991年
イギリス	1992年	デンマーク	1991年
イタリア	1992年	ニュージーランド	1990年
オーストラリア	1993年	ドイツ	1990年
オランダ	1992年	ブラジル	1992年
カナダ	1991年	フランス	1992年
スイス	1990年	ベルギー	1992年

(2) 主要国の用法・用量、効能・効果等

国　　名	アメリカ
販　売　名	Habitrol
許　可　年	1991年
剤型・含量	貼付剤　Step1：　52.5mg/30cm^2 Step2：35mg/20cm^2 Step3：17.5mg/10cm^2
効能・効果	ニコチン離脱症状の軽減による禁煙補助
用法・用量（要約）	＜１日の喫煙本数が10本を超える喫煙者＞ １週目から４週目まで１日１枚のStep1パッチを貼付する。5週目から6週目まで１日１枚のStep2パッチを貼付する。７週目から8週目まで１日１枚のStep 3パッチを貼付する。 ＜１日の喫煙本数が10本以下の喫煙者＞ １日１枚のStep2パッチを6週間貼付した後、１日１枚のStep 3パッチを2週間貼付する。 ・24時間毎に使用済みのパッチを剥がし、新しいパッチを貼付する。 ・悪夢をみる場合には就寝前にパッチを剥がし、翌朝新しいパッチを貼付する。

国　　名	ドイツ
販　売　名	Nicotinell TTS
許　可　年	1990年
剤型・含量	貼付剤　52.5mg/30cm^2 35mg/20cm^2 17.5mg/10cm^2
効能・効果	禁煙補助
用法・用量 （要約）	＜１日の喫煙本数が20本を超える喫煙者＞ ニコチネル52.5mgを3～４週間貼付後、ニコチネル35mgを3～4週間貼付する。次いでニコチネル17.5mgを3～4週間貼付する。 ＜1日の喫煙本数が20本以下の喫煙者＞ ニコチネル35mgを6～8週間貼付後、ニコチネル17.5mgを3～4週間貼付する。 ・１日１回１枚を24時間貼付する。 ・毎日異なる場所に貼付すること。

国　　名	イギリス
販　売　名	Nicotinell TTS
許　可　年	1992年
剤型・含量	貼付剤　30：52.5mg/30cm^2 20：35mg/20cm^2 10：17.5mg/10cm^2
効能・効果	禁煙補助
用法・用量 （要約）	＜１日の喫煙本数が20本を超える喫煙者＞ ニコチネルTTS 30を3～4週間貼付後、ニコチネルTTS 20を 3～4週間貼付する。その後、ニコチネルTTS10を3～4週間貼付する。 ＜１日の喫煙本数が20本以下の喫煙者＞ ニコチネルTTS 20を3～4週間貼付後、ニコチネルTTS10を3～4週間貼付する。必要に応じ、さらに3～4週間ニコチネルTTS 10を使用してもよい。 ・早期の喫煙に対する強い欲求の克服には終日パッチを貼付することが重要。 ・新しいパッチを毎日、ほぼ同じ時間（朝が望ましい）に貼付する。 ・新しいパッチは違った場所に貼ること。 3ヵ月の治療の終了時に禁煙できない場合には、医師による患者のモチベーションを再評価した後に以後の治療が推奨される。

国　　名	スイス
販　売　名	Nicotinell TTS
許　可　年	1990年
剤型・含量	貼付剤　Nicotinell 1：52.5mg / 30cm^2 Nicotinell 2：35mg / 20cm^2 Nicotinell 3：17.5mg / 10cm^2
効能・効果	禁煙補助
用法・用量 （要約）	＜１日の喫煙本数が20本を超える喫煙者＞ ニコチネル１を4週間貼付後、ニコチネル2を4週間貼付する。その後、ニコチネル3を4週間貼付する。 ＜１日の喫煙本数が20本以下の喫煙者＞ ニコチネル2を8週間貼付後、ニコチネル3を4週間貼付する。 ・１日１回１枚を24時間貼付する。 ・毎日異なる場所に貼付すること。

XⅢ. 備考

XⅢ-1. **その他の関連資料**	1. 本剤の使用にあたって、禁煙成功を支援するための患者に与える本剤使用に関する説明書 ○ 患者用禁煙ガイドブック（医師が、禁煙指導開始時に与える） 2. 薬剤を患者に処方する際の使用説明書 ○ 禁煙補助薬ニコチネル TTS30、20、10 の使い方（包装中に同封されている）