

審議結果報告書

平成 25 年 8 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g
[一般名] タルク
[申請者名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 31 日

[審議結果]

平成 25 年 7 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、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、本品目は再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 25 年 7 月 9 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] ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g
- [一 般 名] タルク
- [申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 10 月 31 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中に滅菌調整タルク 4g を含有する胸膜腔内注入用懸濁剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]
タルク (Talc) は粉砕、選別した天然含水ケイ酸マグネシウム (Magnesium Silicate Hydroxide) である。
含水ケイ酸マグネシウムの分子式 : $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$
含水ケイ酸マグネシウムの分子量 : 379.27
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 7 月 9 日

[販 売 名] ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g

[一 般 名] タルク

[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 10 月 31 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の悪性胸水の再貯留抑制に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、急性呼吸窮迫症候群の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 悪性胸水の再貯留抑制

[用法・用量] 通常、成人には、本剤（4g/バイアル）を日局生理食塩液 50mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。

審査報告 (1)

平成 25 年 5 月 24 日

I. 申請品目

[販売名]	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g
[一般名]	タルク
[申請者名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 31 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に滅菌調整タルク 4g を含有する胸膜腔内注入用懸濁剤
[申請時効能・効果]	悪性胸水の再貯留抑制
[申請時用法・用量]	通常、成人には、本剤 (4g/バイアル) を日局生理食塩液 50mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本審査報告 (1) では、下記の各種タルク製剤に関して記載しているが、NPC-05 の有効性、安全性及び薬物動態はユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g（以下、「本剤」）と同様と考えられること（「4. (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）等から、記載を区別する特段の理由が認められる場合を除き、NPC-05 も便宜的に「本剤」として記載する。

- Steritalc（販売名）：
仏国 Novatech 社が販売するタルク製剤。
- Sterile Talc Powder（販売名）：
米国 Bryan 社が販売するタルク製剤。Steritalc とは粒子径等が異なる。
- NPC-05：
評価資料として提出された非臨床試験及び国内臨床試験で使用されたタルク製剤。
- ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g（販売名）：
申請品目であり、原料とするタルクは Steritalc 及び NPC-05 と同一であるが、製造方法（ ）が Steritalc 及び NPC-05（いずれも 後に ■ にて製造される）とは異なり、原料（タルク）を 後、 することによって製造される。

1. 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

(1) 本剤の概要

悪性胸水は、悪性腫瘍に伴い胸水が異常貯留する病態である。悪性胸水が貯留した患者に対しては、症状緩和のために胸水の排液が行われるが、多くの患者で再貯留が認められること（Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)）から、胸水の再貯留を抑制するために、排液の後、胸膜癒着剤を使用した胸膜癒着術が実施される。

本剤は、胸膜腔内投与することにより、胸膜の炎症を惹起し、臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させることで、胸水の再貯留を抑制する胸膜癒着剤である。

(2) 開発の経緯等

海外において、悪性胸水が貯留した患者に対するタルクを用いた治療については、1958

年に最初の報告 (West J Surg Obstet Gynecol 1958; 66: 26-8) がなされて以降、複数の報告 (J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 743-8等) がなされた。EUでは199■年■月に、Steritalcが、当該公表論文等を基に、「Chronic pleurisy, principally malignant. Spontaneous pneumothorax. Other cases in which a pleurodesis is indicated.」を適応とする医療機器として認証された。また、米国では2003年12月に、Sterile Talc Powderが、同様の公表論文等を基に、「Sterile Talc Powder is indicated as a sclerosing agent to decrease the recurrence of malignant pleural effusions in symptomatic patients.」を適応とする医薬品として承認された。

なお、2013年4月時点において、タルクは、悪性胸水の再貯留抑制に関する適応にて、23以上の国又は地域で販売されている。

本邦では、2007年1月に開催された第11回未承認薬使用問題検討会議において、タルクについて、「国内での治験が早期に開始されるべき」と結論付けられ (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/01/dl/s0122-7c.pdf>)、2009年6月から、悪性胸水が貯留した患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (CCT-A-1903試験) が医師主導治験として実施された。今般、当該試験を主要な試験成績として、本剤の承認申請が行われた。

なお、タルクは、2010年4月に開催された第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、同年5月に厚生労働省から申請者に対してタルクの悪性胸水の再貯留抑制に対する開発要請がなされている (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/index.html)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は、粉碎、選別し、滅菌した天然含水ケイ酸マグネシウムである。性状は、白色から灰白色の微細な結晶性の粉末である。

2) 製造方法

原料 (タルク) は、天然の鉱物を出発材料として製造され、日局「タルク」規格に合格し、かつ粒子径分布が調節されたものである。また、日局「タルク」規格においては、アスベストを含まないこととされており、原料 (タルク) の受入規格として、■■■■によりアスベストが管理されている。

原薬は、上記の原料をステンレス製缶に入れ、■■■■にて■■■■することによって製造される。■■■■工程が重要工程として位置付けられ、■■■■条件が工程管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、日局「タルク」規格に加え、粒子径分布 (■■■■)、エンドトキシン試験及び無菌試験が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬は、実生産3ロットが、蓋付きのステンレス製缶にて25°C/60%RHの条件で■カ月間の安定性試験を実施され、原薬のリテスト期間は、ステンレス製の微生物の混入を防ぐことのできる蓋付き気密容器で室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、Steritalcの原薬*は、光安定性試験の結果、光に安定であった。

*: Steritalc は医療機器であるため、「原薬」という位置付けはなく、厳密には「原薬に対応するもの」。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1バイアル中に原薬 4g を含有する胸膜腔内注入用懸濁剤である。原薬以外の成分は含まれない。

2) 製造方法

本剤は、原薬をガラスバイアルに \blacksquare することによって製造される。 \blacksquare 工程が重要工程として位置付けられ、バイアルへの \blacksquare が工程管理されている。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、製剤均一性、粒子径分布（ \blacksquare ）、エンドトキシン試験、無菌試験、不溶性異物検査及び定量法（原子吸光光度）が設定されている。なお、不溶性異物検査は、審査の過程で追加された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験として、本剤及び Steritalc の実生産 3 ロットを用いた長期保存試験及び加速試験、並びに Steritalc の実生産 1 ロットを用いた苛酷試験のデータがそれぞれ提出された。なお、Steritalc は、光安定性試験の結果、光に安定であった。

本剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25°C	60%RH	ガラスバイアル	12 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

Steritalc の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25°C	60%RH	褐色ガラスバイアル +ブリスター包装	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月
苛酷試験	実生産 1 ロット	50°C	—	褐色ガラスバイアル	3 カ月
苛酷試験	実生産 1 ロット	40°C	75%RH	褐色ガラスバイアル (開栓)	3 カ月

以上の本剤及び Steritalc の安定性試験成績より、本剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、ガラスバイアル及びブリスター包装にて室温保存するとき 36 カ月とされた。なお、本剤及び Steritalc の長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 粒子径管理の妥当性について

粒子径の小さなタルク粒子（ \blacksquare μm \blacksquare ）の含有率を低く抑える粒子径管理が設定されていたことから、機構は、当該管理の妥当性及びその方法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由から、当該管理が必要であると考えた。

- タルク投与後に呼吸不全で死亡した症例の剖検で、肺、肝臓、腎臓、心臓及び骨格筋にタルク結晶が認められており、ヒトの胸膜小孔（6.2 μm ）を通過する粒子径の小さなタルク粒子の組織浸透が急性呼吸窮迫症候群（ARDS）発現機序の一つと考えられていること（Chest 2010; 137: 1375-81）。
- 海外臨床試験において、小粒子径タルク（粒子径が 10 μm 未満の粒子が 50%のもの）及び Steritalc（小粒径の微粉末を除去し、粒子径が 20 μm 未満の粒子が 50%未満のもの）を胸膜腔内投与した結果、血中酸素濃度が、小粒子径タルク群では低下するものの、Steritalc 群では低下しないことが報告されていること（Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 377-82）。
- ウサギを用いた非臨床試験において、平均粒子径 8.36 μm のタルク（以下、「NT」）及び平均粒子径 12.00 μm のタルク（以下、「LT」）を胸膜腔内投与した結果、LT 群と比較して NT 群では肺実質により多くのタルク粒子が認められたことが報告されていること（Chest 2002; 122: 1018-27）。

また、粒子径の小さなタルク粒子（ μm ）の含有率を低く抑えるために、鉱山から採取されたタルクをにより粉砕し、による（）で小粒径の微粉末を除去している。さらに、原薬及び製剤ともに、海外で長年の臨床使用実績がある Steritalc と同様の粒子径分布が得られるように規格値を設定している。

機構は、本剤中には依然として粒子径の小さなタルク粒子（ μm ）が含まれるものの、①その含有量は微量であること、並びに②国内第Ⅱ相試験（CCT-A-1903 試験）で使用された NPC-05 及び海外で臨床使用実績のある Steritalc と同様の粒子径分布が得られるように規格値等が設定されていることから、粒子径は適切に管理されていると判断した。

(2) 不溶性異物検査について

機構は、製剤の品質保証の観点から、不溶性異物検査を設定する必要があると考え、製剤の規格及び試験方法として不溶性異物検査を設定するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本剤は用時懸濁して用いる製剤であり、日局注射剤の不溶性異物検査第 2 法の試験方法であれば、試験の実施自体は可能と考える。しかしながら、下記の理由から、本剤に不溶性異物検査を適用することは適当ではないと考える。

- ① 本剤は胸膜腔内に投与するもので、用時懸濁して用いる一般の注射剤に当てはまらないこと。
- ② 本剤の原料（タルク）は鉱山から採掘して得られる天然物であり、純度の高いタルクではあるが、タルク鉱床の形成時など、自然界に存在する不溶性異物が混入する恐れを完全には除外できないこと。
- ③ 不溶性異物検査の操作を実施したとき、大部分のタルクが沈降後も、水層は長時間白濁した状態であり、不溶性異物が水層にタルクと共に浮遊して存在していた場合や沈降してタルクと混在した場合、不溶性異物の確認は困難さを伴うものであること。

機構は、以下のように考える。

上記の①については、胸膜腔内投与用の注射剤であることをもって異物が含まれてもよいという理由にはならないと考える。②については、自然界に存在する不溶性異物であっても、異物は安全性に影響を及ぼす可能性があることから、可能な限り排除するべきと考える。③については、不溶性異物検査はタルク以外の異物がたやすく見えるか否かの試験であり、澄明な液体に対してのみ行う試験ではないと考える。

以上を踏まえ、機構は、再度、不溶性異物検査を設定するよう求め、申請者は不溶性異物検査を設定する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験（報告書B100719、B100902）

ラットの左胸膜腔内に本剤400、800及び1,600mg/kgを単回投与した際の胸膜癒着作用が、肉眼的観察によって判定される「胸膜癒着度」を指標として検討された。投与28日後に剖検した結果、本剤が投与された全例で左胸膜腔内に癒着又はフィブリン沈着が認められた（下表）。また、肺周囲部において炎症性細胞浸潤及び線維化が認められた。

さらに、イヌの左胸膜腔内に本剤200及び800mg/kgを単回投与した際の胸膜癒着作用が、ラットと同様の方法で検討された。投与28日後に剖検した結果、本剤が投与された全例で左胸膜腔内に癒着が認められた（下表）。また、肺周囲部において炎症性細胞浸潤及び線維化が認められた。

胸膜癒着作用

胸膜癒着度*	投与量 (mg/kg)						
	ラット (n=17~24)				イヌ (n=3~5)		
	0	400	800	1,600	0	200	800
0	24	0	0	0	3	0	0
1	0	21	8	0	0	0	0
2	0	2	9	15	0	3	2
3	0	0	0	4	0	0	3
4	0	0	0	0	0	0	0

*: 以下の基準で判定された。

0: 癒着がなく、胸膜腔が正常な組織構造、1: 癒着はないが、フィブリン沈着が認められる、2: 部分的な癒着が認められる、3: 全体的に癒着が認められる、4: 癒着により胸膜腔の完全な閉塞が認められる

(2) 安全性薬理試験

申請者は、①本剤に含まれる粒子のうち、粒子径が \blacksquare μm \blacksquare のものは胸膜腔外に漏出する可能性があること（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 吸収及び分布」の項参照）、②タルクが胸膜腔内投与された患者において、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の発現が報告されていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) ARDSについて」の項参照）等を踏まえ、安全性薬理試験を実施した旨を説明している。

1) 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（報告書P100791）

雄性イヌ（各群4例）の胸膜腔内に本剤800mg/kgを単回投与し、血圧、心拍数及び心電図（PQ間隔、QRS群持続時間、QT間隔、QTc間隔）に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤群において、対照（溶媒）群と比較して、拡張期血圧の上昇、心拍数の増加、PQ間隔延長、並びにQRS群持続時間及びQT間隔の短縮が認められた。

2) 呼吸系に及ぼす影響（報告書P100791）

雄性イヌ（各群4例）の胸膜腔内に本剤800mg/kgを単回投与し、呼吸数、1回換気量及び分時換気量に及ぼす本剤の影響が検討された。その結果、本剤群において、対照（溶媒）群と比較して、呼吸数の増加及び1回換気量の減少が認められた。

申請者は、上記の安全性薬理試験で認められた影響について、以下のように説明している。

拡張期血圧の上昇は生理的な変化の範囲内であり、心拍数の増加については、本剤投与による呼吸促進に伴う胸郭の動きに連動したものと考えられる。また、PQ間隔延長及びQRS群持続時間の短縮は、本剤投与前と比較して変化が軽微であることから、偶発的な変化と考えられ、QT間隔の短縮は、QTc間隔に影響が認められないことから、心拍数の増加に伴う変動と考える。

呼吸系に及ぼす影響については、本剤が肺に付着することで呼吸中枢が興奮し、その反射として呼吸数が増加したと考える。また、呼吸数と1回換気量は負の相関関係にあることから、呼吸数の増加に伴い1回換気量が減少したと考える。なお、臨床試験において、本剤投与により呼吸困難が認められていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) ARDS以外の呼吸器関連有害事象について」の項参照）も踏まえ、本剤が呼吸系に及ぼす影響について注意喚起する予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤の胸膜癒着作用は期待できると判断した。

胸膜を癒着する機序について

申請者は、タルクが胸膜を癒着する機序について、以下のように説明している。

下記の公表論文を踏まえると、タルクが胸膜を癒着する機序は、「タルクが胸膜を構成する中皮細胞を傷害することで当該細胞の剥離・離脱が起こり、炎症状態が誘因された結果、胸水中に種々のサイトカイン（トランスフォーミング増殖因子（TGF）- β 、腫瘍壊死因子（TNF）- α 、インターロイキン（以下、「IL」）-1、IL-8等）が分泌され、コラーゲン線維が形成されることで臓側胸膜と壁側胸膜の癒着が起こる。」と推察される。

- Lung 2005; 183: 197-207 :
ウサギの胸膜腔内にタルクを投与した結果、投与 15 分後には胸膜表面の中皮細胞が剥離し、単核炎症細胞が観察された。また、投与 24 時間後には胸膜表面に広く筋線維芽細胞が観察され、投与 7 日後にはコラーゲン線維及び毛細血管の形成が認められた。
- Chest 2004; 125: 2268-77 :
ウサギの胸膜腔内にタルクを投与した結果、血清中乳酸脱水素酵素（LDH）及び白血球数の増加が認められた。また、胸水中に IL-8 が検出され、血清中 IL-8 濃度の上昇が認められた。
- Lung 2007; 185: 343-8 :
in vitro において中皮細胞をタルクで処理した結果、IL-8、血管内皮増殖因子（VEGF）等の発現の増加が認められた。
- Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1441-4 :
ウサギに対して、抗炎症作用を有するコルチコステロイドとタルクを併用投与した結果、タルクの単独投与と比較して、炎症及び胸膜癒着の抑制が認められた。

なお、上記の公表論文で用いられたタルクの粒子径については不明のものもあるが、申請者は、タルクの粒子径は胸膜癒着作用に影響を及ぼさない旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非臨床の薬物動態（以下、「PK」）に関する評価資料として、ラット及びイヌを用いた単回胸膜腔内投与試験成績が提出された。また、参考資料として、タルクを胸膜腔内若し

くは経口投与又はエアロゾル化したタルクを吸入投与した際のPKに関する公表論文等が提出された。

なお、タルクを経口投与又はエアロゾル化したタルクを吸入投与した際の試験成績については、本剤の臨床使用時における投与経路とは異なることから、記載を省略する。

(1) 吸収及び分布

1) 単回投与

雄性ラットに、本剤400mg/kgが左側胸膜腔内に単回投与され、臓器及び血液中のタルク粒子数が投与後1及び7日目に検討された。その結果、タルク粒子は胸腔内臓器（左肺、右肺、左胸壁、右胸壁、横隔膜及び心臓）に認められた（下表）が、胸腔外臓器（脳、肝臓、脾臓、腎臓及び膵臓）及び血液中には認められなかった。また、胸腔内臓器において、投与後1日目と7日目との間でタルク粒子数に明確な差異は認められなかった。

タルク粒子数

測定日	タルク粒子数*	
	投与後1日目	投与後7日目
左肺（投与側）	1.75±0.92 (10)	2.75±2.23 (9)
右肺	0.90±1.10 (5)	0.90±0.77 (7)
左胸壁（投与側）	7.25±7.09 (8)	6.40±1.96 (10)
右胸壁	0.30±0.48 (3)	0
横隔膜	1.50±1.08 (8)	1.20±0.63 (9)
心臓	7.35±3.87 (10)	3.45±2.09 (10)

平均値±標準偏差（タルク粒子が観察された個体数）、n=10

*：偏光顕微鏡（倍率：400倍）を用いて100視野を観察し算出

雄性イヌに、本剤200及び800mg/kgが左側胸膜腔内に単回投与され、臓器及び血液中のタルク粒子数が投与後28日目（左肺、右肺、肝臓及び腎臓）及び約23～24時間（血液中）に検討された。その結果、全例（各群3例）の左右両側の肺にタルク粒子が認められた（下表）が、肝臓、腎臓及び血液中にタルク粒子は認められなかった。また、両投与量間で、左右の肺のタルク粒子数に明確な差異は認められなかった。

タルク粒子数

投与量 (mg/kg)	タルク粒子数*	
	200	800
左肺（投与側）	2.2±0.8	3.3±1.5
右肺	2.3±0.6	2.0±1.5

平均値±標準偏差、n=3

*：偏光顕微鏡（倍率：400倍）を用いて100視野を観察し算出

以上のラット及びイヌを用いた検討結果から、申請者は以下のように説明している。

胸膜腔内に投与された本剤の多くは胸膜腔内に留まり、一部は胸腔内臓器に移行すると考えられる。また、ラット及びイヌに本剤を左側胸膜腔内に投与した際、右肺、右胸壁及び心臓にタルク粒子が認められたことから、本剤は縦隔及び心嚢を通過すると考えられる。

平均粒子径8.36µmのタルク（以下、「NT」）及び平均粒子径12.00µmのタルク（以下、「LT」）をウサギ右側胸膜腔内に単回投与した結果、LT群と比較してNT群では肺実質により多くのタルク粒子が認められ、また、肝臓についてはNT群のみタルク粒子が認められた。組織中に認められたタルク粒子の多くは粒子径が10µm以下であった（Chest 2002; 122: 1737-41）。

また、小粒子径タルク（平均粒子径：4.2µm、粒子径の範囲：1.6～7.3µm、6.41µm以下の粒子を50%含有）及び混合粒子径タルク（平均粒子径：25.4µm、粒子径の範囲：6.4～50.5µm、6.66µm以下の粒子を10%含有）をウサギ右側胸膜腔内に単回投与した結果、混合粒子径タ

ルク群と比較して小粒子径タルク群では、肺（左右）、肝臓及び腎臓により多くのタルク粒子が認められた（Respir Med 2009; 103: 91-7）。

さらに、粒子径未調整のタルクをラット左側胸膜腔内に単回投与した場合は、脳にタルク粒子が認められた（Chest 1999; 115: 190-3）が、粒子径を調整したタルク（平均粒子径：33.6 μ m）を左側胸膜腔内に単回投与した場合は、胸腔外臓器（脳、肝臓、脾臓及び腎臓）中にタルク粒子は認められなかった（Chest 2002; 122: 1737-41）。

以上のウサギ及びラットを用いた検討結果から、申請者は以下のように説明している。

胸膜腔内投与した際のタルクの吸収及び組織分布には、タルクの粒子径（粒子径分布）が影響を及ぼすことが示唆された。胸膜には胸膜腔とリンパ管をつなぐリンパ管小孔が分布しており、リンパ管小孔を介して、粒子径の小さなタルク粒子はリンパ及び血液中に吸収され、全身に分布すると考えられる。

2) 胎盤通過性及び胎児移行性

タルクの胎盤通過性及び胎児移行性に関する検討は実施されていない。

申請者は、タルクの胎盤通過性及び胎児移行性について、以下のように説明している。

胸膜腔内投与した場合、粒子径の小さな一部のタルク粒子は吸収され、組織中に分布する可能性があることを踏まえると、タルクの胎盤通過及び胎児移行は否定できないと考える。

しかしながら、ラットを用いた本剤の胚・胎児発生に関する試験において、胎児に対する毒性所見は認められていないこと（「3. (iii) <提出された資料の概略> (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験」の項参照）から、本剤が胎児に移行した場合においても、胎児の安全性に本剤が影響を与える可能性は低いと考える。

(2) 代謝

タルクの代謝に関する検討は実施されていない。

申請者は、タルクは天然含水ケイ酸マグネシウムであることから、胸膜腔内投与されたタルクが胸膜腔から吸収された場合、タルクは体液中においてオルトケイ酸モノマー等のケイ酸化合物とマグネシウムイオンに分解された後、尿中に排泄されると推測される、と説明している。

(3) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

雄性ラットに、本剤 400mg/kg を左側胸膜腔内に単回投与した結果、投与後 1 及び 7 日目において尿中及び糞中へのタルク粒子の排泄は認められなかった。

2) 乳汁中排泄

タルクの乳汁中排泄に関する検討は実施されていない。

申請者は、タルクの乳汁中排泄について、以下のように説明している。

胸膜腔内投与した場合、粒子径の小さな一部のタルク粒子は吸収され、組織中に分布する可能性があることを踏まえると、タルクの乳汁中への移行は否定できないと考える。

しかしながら、タルクが乳汁中に移行する場合、授乳児に経口摂取されたタルクは胃内でケイ酸化合物とマグネシウムイオンに分解された後に消化管から吸収される可能性があるが、乳汁中へ移行するタルクは極少量であると考えられることから、授乳児の安全性に本剤が影響を与える可能性は低いと考える。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、胸膜腔内投与した際の本剤に関する吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験に関する評価資料として、単回胸膜腔内投与による1カ月毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験の成績が提出された。また、参考資料として、GLP非適用下で実施された単回胸膜腔内投与毒性試験等が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回胸膜腔内投与毒性試験

雄性ラット(Wistar、対照群10例、本剤群24例)にペントバルビタール麻酔下で本剤400mg/kg及び溶媒のみを左側胸膜腔内に単回投与した試験において、本剤群の1例で、投与直後に一過性の呼吸停止、緩徐呼吸及び不整呼吸が認められたものの、死亡は認められなかった。

2) ラット単回胸膜腔内投与による1カ月毒性試験

ラット(Wistar、雌雄各12例/群)にペントバルビタール麻酔下で本剤400、800、1,600mg/kg及び溶媒のみが左側胸膜腔内に単回投与され、投与1カ月後まで毒性が評価された。

なお、400mg/kg群の雌1例、800mg/kg群の雄4例及び雌3例、並びに1,600mg/kg群の雌5例は、剖検時に本剤が胸膜腔外に投与されていたことが判明したため、毒性評価から除外された。

剖検所見として、左側胸膜腔内において胸膜及び臓器の表面へのタルク粒子の付着(本剤群の全例)、胸膜の癒着又は胸膜へのフィブリン沈着(本剤群)、右側胸膜腔内において胸膜及び臓器の表面へのタルク粒子の付着(400、800及び1,600mg/kg群のそれぞれ雌雄各1例)、心臓と心嚢の癒着(400mg/kg群の雄2例及び雌1例)が認められた。病理組織学的所見として、左肺、左横隔膜及び左胸壁の胸膜におけるタルク粒子の沈着、炎症性細胞浸潤及び線維化(本剤群の全例)、左肺周囲部、左横隔膜周囲部及び胸腺における同様の炎症性変化が認められた(本剤群)。また、右肺(本剤群)、右横隔膜(400mg/kg群の雄1例)及び右胸壁(800mg/kg群の雄1例及び1,600mg/kg群の雌雄各1例)の胸膜、右肺周囲部(本剤群)、並びに心外膜(本剤群)におけるタルク粒子の沈着、炎症性細胞浸潤及び線維化が認められた。

本試験で認められた炎症性変化は本剤の薬理作用に起因した変化と考えられることから、無毒性量は1,600mg/kgと判断された。

3) イヌ単回胸膜腔内投与毒性試験

雄性イヌ(ビーグル、各3例/群)にチオペンタール麻酔下で本剤200、800mg/kg及び溶媒のみを左側胸膜腔内に単回投与した試験において、死亡は認められなかった。

4) イヌ単回胸膜腔内投与による1カ月毒性試験

雄性イヌ(ビーグル、対照群及び200mg/kg群:3例/群、800mg/kg群:5例/群)にチオペンタール麻酔下で本剤200、800mg/kg及び溶媒のみが左側胸膜腔内に単回投与され、投与1カ月後まで毒性が評価された。

剖検所見として、左側胸膜腔内において胸膜及び臓器の表面へのタルク粒子の付着、胸膜の癒着(本剤群の全例)、右胸膜腔内において胸膜及び臓器の表面へのタルク粒子の付着(本剤群の全例)、胸膜の癒着(800mg/kg群の全例)が認められた。病理組織学的所見として、左右の肺、横隔膜及び胸壁の胸膜、胸腺の被膜、胸部大動脈の外膜、肺周囲部、並びに左横隔膜周囲部におけるタルク粒子の沈着、炎症性細胞浸潤及び線維化が認められた(本剤群の全例)。また、左右の肺実質内にもタルク粒子の沈着及び炎症性細胞浸潤が認められた(800mg/kg群の4例)。

本試験で認められた胸膜における炎症性変化は本剤の薬理作用に起因した変化と考えられるものの、肺実質においても炎症性変化が認められたことから、無毒性量は 200mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は実施されていない。

(3) 遺伝毒性試験

ラット胸膜中皮細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験及び *in vitro* 姉妹染色分体交換試験において、3 種類のタルク（平均粒子径：2.6～4.0 μ m）は遺伝毒性を示さなかったことが報告されている（Toxicol In Vitro 1993; 7: 7-14）。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。

申請者は、タルクを含む鉱物粒子をラットの胸膜に埋植した結果、発がん性の強さは粒子の線維形状と相関したとの報告（J Nat Cancer Inst 1981; 67: 965-75）を踏まえると、線維形状ではない本剤ががん原性を有する可能性は低い、と説明している。

なお、マウス及びラットを用いたエアロゾル化したタルクの吸入投与によるがん原性試験に関する報告（National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of talc (CAS No.14807-96-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). NTP TR-421 1993; NIH Publication No.93-3152.）が提出されたが、検討された投与経路が本剤とは異なり、当該試験成績を基に臨床使用時における本剤のがん原性を評価することは困難であること等から、当該試験成績の記載は省略する。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、ラット及びイヌ単回胸膜腔内投与による 1 カ月毒性試験において、生殖器の臓器重量測定及び病理組織学的検査で毒性所見は認められなかったことから、本剤の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する毒性学的懸念は少ないと考えられる、と説明している。

2) 胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（Wistar、24 例/群）にペントバルビタール麻酔下で本剤 200、800mg/kg 及び溶媒のみが妊娠 6 日に左側胸膜腔内に単回投与され、妊娠 20 日に帝王切開され、胚・胎児発生に対する毒性が評価された。

母動物では、剖検所見として、胸膜腔内においてタルク粒子の胸膜及び臓器表面への付着（本剤群の全例）、並びに胸膜の癒着（本剤群）が認められたものの、一般状態、体重、摂餌量、黄体数及び着床数に異常は認められなかった。

胚・胎児では、着床後死亡率、生存胎児数、性比、胎児体重及び胎児検査（外表、内臓及び骨格）に本剤投与に起因した異常は認められなかった。

以上より、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 800mg/kg と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

申請者は、ラット及びイヌ単回胸膜腔内投与による 1 カ月毒性試験において、生殖器の臓器重量測定及び病理組織学的検査で毒性所見は認められなかったことから、本剤の出生

前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する毒性学的懸念は少ないと考えられる、と説明している。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。

(7) その他の毒性試験

1) ウサギ胸膜腔内投与による肺の病理組織学的変化

ウサギにタルク（平均粒子径：25.4 μ m）を単回胸膜腔内投与した試験において、投与後1～12カ月に経時的な変化を伴わない胸膜癒着が認められ、肺の病理組織学的所見として、肺胞虚脱、細胞浸潤、肺の出血及び浮腫が認められたことが報告されている（Chest 2002; 122: 2122-6）。

2) モルモット反復静脈内投与による器官の病理組織学的変化

モルモットにタルク（粒子径5 μ m未満）83mg/kgを週1回、3週間静脈内投与した試験において、タルク投与群では、8/32例が2及び3回目の投与直後に死亡した。

剖検所見として、肝臓の限局性退色、腹部リンパ節、気管及び気管支リンパ節の肥大、並びに肺のうっ血が認められた。病理組織学的所見として、肝臓の混濁腫脹及び洞様毛細血管のうっ血、門脈三管部位における少数のタルク粒子の沈着、肝細胞索の腫大、中心静脈周囲におけるタルク粒子の凝集、クッパー細胞の顕著化、洞様毛細血管におけるタルク粒子の散在、中心静脈周囲の退行変性及び壊死、肺のうっ血、肺胞中隔の多形核球の浸潤、肺胞中隔毛細血管内におけるタルク粒子の散在、リンパ球及びマクロファージを含む小結節、肺の血管内皮細胞の増殖、腹部リンパ節の皮質洞におけるタルク粒子の沈着及びマクロファージ反応、腰リンパ節の髄質におけるタルク粒子の限局性集積、並びに髄質のリンパ洞における顕著な複屈折するマクロファージ及び類上皮細胞の限局性集塊が認められたことが報告されている（Toxicology 1977; 7: 197-206）。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤を複数回投与した場合の安全性は不明である旨を注意喚起した上で、本剤の臨床使用は可能と判断した。

複数回投与の安全性について

機構は、本剤を同側胸膜腔内に複数回投与した場合の安全性を検討する非臨床試験を実施しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

社内の予備的検討では、ラット及びイヌに本剤を胸膜腔内投与すると、臓側胸膜と壁側胸膜の癒着が認められたことから、複数回投与した場合の安全性を検討することは技術的に困難と考えた。また、複数回投与した場合の非臨床試験は実施していないものの、①胸膜腔内単回投与試験で認められた毒性所見は本剤の薬理作用に基づく変化であること、②投与された本剤の大部分は投与部位に貯留することを踏まえると、複数回投与時にはより高用量を単回投与した場合と同様の変化が生じる可能性があり、複数回投与により新たな毒性所見が生じる可能性は低いと考えた。

以上を踏まえ、複数回投与の非臨床試験を実施しなかった。なお、同側胸膜腔内に本剤を再投与した場合の安全性は確立しておらず、推奨されないことから、当該内容を注意喚起する予定である（「4. (iii) <審査の概略> (5) 3) ②同側胸膜腔内への再投与について」の項参照）。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本承認申請において、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する試験成績は提出されていない。

なお、評価資料として提出された非臨床試験及び臨床試験で使用されたNPC-05は、本剤と同一の原料から製造され、滅菌方法のみが異なる製剤であること、及び両製剤の品質は加速試験の結果に基づき同等と判断されていることから、NPC-05及び本剤における有効性、安全性及び薬物動態は同様と考える、と申請者は説明している。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

本承認申請において、臨床薬理試験成績は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第II相試験1試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CCT-A-1903	II	悪性胸水が貯留した患者	30	本剤 4g を生理食塩液 50mL に懸濁し、胸膜腔内に緩徐に注入	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

<評価資料>

国内第II相試験 (5.3.5.2.1 : CCT-A-1903<2009年6月~2010年3月>)

悪性胸水が貯留した患者（目標症例数：30例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内6施設で実施された。

用法・用量は、胸水を排液した後^{*1}、本剤 4g を生理食塩液 50mL に懸濁し、胸膜腔内に緩徐に注入することとされた。なお、本剤の懸濁液を十分に胸膜腔内に行きわたらせるために、本剤の懸濁液を注入後に生理食塩液 50mL を同様に追加注入し、ドレナージチューブを閉鎖し、可能な範囲の姿勢で15分ごとに体位を変換した後、本剤の懸濁液を注入した2時間後にドレナージチューブを開放し、本剤の懸濁液を排液することとされた。

本試験に登録された30例全例に本剤が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた「胸膜癒着術後30日^{*2}の胸水再貯留の有無」（有効性判定委員会判定^{*3}）を指標とした有効^{*4}率 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は 83.3% [65.3%, 94.4%]（25/30例）であった（ $p < 0.001$ ^{*5}）。

安全性について、本剤投与後30日以内の死亡は認められなかった。

*1：本剤を投与する前に、16~24Fのダブルルーメン胸腔ドレナージチューブを胸腔に留置する。目安として1日1,000mL以下の速度で排液し、排液量が1,000mLを超える場合は2日以上かけて排液する。胸水は可能な限り排液し、排液後、胸部X線写真で肺が再膨張し、呼吸困難等の症状が緩和することを確認した後に本剤の投与を行うこととされた。

*2：胸膜癒着術後30日より前に試験が中止された場合には、中止時に評価された。

*3：判定は3名の医師が独立して実施し、判定が不一致な場合等においては、事前に規定されていた判定基準に従って有効性の総合判定が実施された。

*4：ドレナージチューブ抜管直後と胸膜癒着術後30日又は中止時の胸部X線写真を比較し、胸水再貯留が認められない（抜管直後半胸郭の10%未満の貯留）場合に「有効」と判定された。

*5：観察された有効率に基づいて「真の有効率が、無効と判断する閾値有効率（40%）以下である」という帰無仮説の検定は二項分布を用いて行うこととされた。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

悪性胸水の原因疾患としては、肺癌（35%）が最も多く、次いで乳癌（23%）、悪性リンパ腫（10%）とされている（*Semin Oncol* 1985; 12: 54-75）。悪性胸水の治療は、その原因疾患に応じて治療方針が決定される。原因疾患が全身化学療法に反応する場合には、悪性胸水の治療に先立ち全身化学療法が優先されるが、全身化学療法が奏効しない又は化学療法に耐性となった場合には、悪性胸水を管理する緩和治療が必要となる。悪性胸水が貯留した患者の多くは癌としての終末期にあるが、悪性胸水の増加により、呼吸困難、胸痛、咳嗽等の症状を来し、生活の質（Quality of life、以下、「QOL」）が著しく悪化するため、当該症状を緩和し、患者の QOL 改善を図ることは終末期の緩和医療として重要であり医療上の価値が高いと考える。

悪性胸水を除去するために、胸腔ドレナージが行われるが、排液後に症状が一時的に緩和されるものの、1 カ月以内に患者の 97% に再貯留が認められる（*Cancer: principles & practice of oncology*, 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA)）ため、通常、胸膜癒着剤を使用した胸膜癒着術が実施される。

胸膜癒着剤として、欧米ではタルク、テトラサイクリン（1990 年代初期に製造中止）及びブレオマイシン塩酸塩（以下、「ブレオマイシン」）が主に使用されてきた。このうち、タルクは、欧米の教科書や診療ガイドライン等で、標準的な胸膜癒着剤として位置付けられている（*Chest* 2007; 132: 368S-403S, *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001, *Thorax* 2010; 65: ii32-ii40）。なお、粒子径の小さいタルク投与後には、急性呼吸窮迫症候群（以下、「ARDS」）の発現が多く認められることから、小さい粒子径のものを除くことにより粒子径を調整したタルク（以下、「滅菌調整タルク」）の使用が推奨されている（*Eur Respir J* 2007; 29: 619-21）。

一方、本邦において悪性胸水に対する胸膜癒着剤として承認されているものは、ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型）Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末（以下、「ピシバニール」）のみであり、ペニシリンアレルギーを有する患者には使用できない。

以上より、本剤は、治療選択肢が極めて限られる悪性胸水に対する新たな治療選択肢の一つとなるものと考ええる。

機構は、国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン等におけるタルクの記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

<教科書>

- **Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the IASLC 4th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2010, PA, USA) :**
最もよく用いられる胸膜癒着剤は、タルク、ブレオマイシン及びドキシサイクリン塩酸塩水和物（以下、「ドキシサイクリン」）であり、タルクの有効率は 70~100% である。
- **Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :**
報告されている他の胸膜癒着剤とタルクとの無作為化比較試験成績等から、テトラサイクリン、ドキシサイクリン又はブレオマイシンと比較して、タルクがより有効な胸膜癒着剤である。
- **新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第 3 版（南江堂、2012 年） :**
胸膜内に投与する癒着剤には、テトラサイクリン、ドキシサイクリン等の刺激性の高い抗生物質、ブレオマイシン、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤、タルク、ピシバニール等があるが、それぞれの有用性についてエビデンスはない。欧米では主にタルクが

使用されているが、本邦ではタルクが承認されていないため、ピシバニールが使用されることが多い。

<診療ガイドライン等>

- Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1987-2001 :
様々な胸膜癒着剤が使用されているが、ブレオマイシン及びテトラサイクリンと比較して、タルクが最も有効な胸膜癒着剤である。
- Chest 2007; 132: 368S-403S :
タルクが最も有効な胸膜癒着剤である。
- Thorax 2010; 65: ii32-ii40 :
タルクと他の胸膜癒着剤を比較した臨床試験報告は限られるものの、タルクが最も有効な胸膜癒着剤である。
- がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版（金原出版、2011年）：
再発率の低さ、副作用の少なさ、費用対効果等の点で、タルクは有用である。タルクは10件の無作為化比較試験（308例）のメタアナリシスで、他の胸膜癒着剤よりも有効率が高い（Response Rate : 1.34、95%CI [1.16, 1.55]）と報告されている。本邦ではタルクが承認されていないため、ピシバニールが使用されることが多い。

機構は、上記の国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン等の記載、並びに以下の項における検討結果を踏まえ、本剤は悪性胸水に対する胸膜癒着剤の一つとして有用であると判断した。

(2) 有効性について

CCT-A-1903試験の主要評価項目とされた「胸膜癒着術後30日又は中止時の胸水再貯留の有無」（有効性判定委員会判定）を指標とした有効率は、83.3%（25/30例）であった（ $p < 0.001$ ）。なお、CCT-A-1903試験終了後、継続して実施した臨床研究では、胸膜癒着術後60及び90日における胸水再貯留抑制の有効率はそれぞれ83.3%（20/24例）、及び77.3%（17/22例）であった。

申請者は、CCT-A-1903試験の主要評価項目の設定理由について、以下のように説明している。

胸膜癒着術の目的は、呼吸困難等の臨床症状を持続的に緩和し、患者のQOLを改善することである。

「胸膜癒着術後30日」については、①公表論文（臨床報告）における胸膜癒着術後30日とそれ以降との間の有効率の差はわずかであること（下表）、及び②悪性胸水が貯留した患者の余命は短く長期間の観察は困難であることから設定した。

評価時期別のタルクの有効率

評価日	有効率 % (例数)	投与量 (g)	評価方法	公表論文
30日	97 (32/33)	3~6	胸水再貯留の有無 (胸部 X 線写真による抜管前との比較、再貯留なしを有効と判定)	J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 743-8
90日	95 (20/21)			
30日	87 (13/15)	5	胸水再貯留の有無 (胸部 X 線写真による抜管直後との比較、ドレナージを要する新たな胸水貯留又は胸水貯留が抜管直後と比べ胸腔の 33%以上を占めるものを無効、無効以外を有効と判定)	Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1445-9
90日	87 (13/15)			
180日	87 (13/15)			
30日	90*	4	胸水再貯留の有無 (臨床上及び胸部 X 線写真による比較、胸水再貯留なし及び再穿刺を必要としない少量の再貯留があるが症状のない場合を有効と判定)	World J Surg 2004; 28: 749-54
60日	85*			
180日	73*			
30日	84 (21/25)	5	胸水再貯留の有無 (胸部 X 線写真による抜管直後との比較、再貯留なしを有効と判定)	Chest 2005; 128: 684-9
60日	100 (13/13)			
90日	89 (8/9)			
120日	100 (4/4)			

*: タルク投与例数は 37 例であったが、各評価日の例数は記載なし

「胸部 X 線写真による胸水再貯留の有無」については、有効性の評価方法として客観的な評価方法であり複数の臨床報告で有効性評価に用いられていること、及び Steritalc の臨床試験における有効性評価においても胸部 X 線写真による胸水再貯留の有無が有効性の評価方法として用いられたこと (Oncol Rep 2001; 8: 1327-31、Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30: 827-32、J BUON 2006; 11: 463-7) から設定した。なお、胸部 X 線写真による半胸郭に対する割合の計測等の胸水貯留の計測方法は単純ではなく必ずしも容易ではないこと、並びに胸膜癒着術直後及び胸膜癒着術後 30 日に立位で胸部 X 線写真を撮影することは困難な場合も多いことから、有効性判定委員会において経験豊富な熟練した 3 名の医師による目視により胸水貯留の判定を行うこととした。

また、「抜管直後半胸郭の 10%未満の貯留」を「胸水再貯留が認められない」に含めた理由については、胸膜癒着術後の胸膜肥厚は不可避であり、胸部 X 線写真での胸膜肥厚と胸水との判別が困難なこと、及び「有効」の基準を「癒着術前 (肺再膨張確認時) と比較して 10%未満の胸水貯留」としている報告 (Chest 1997; 112: 430-4) も認められることから、半胸郭の 10%未満の胸水貯留は許容範囲と考え、「有効」の判定基準を「抜管直後半胸郭の 10%未満の貯留」と設定した。

機構は、以下のように考える。

CCT-A-1903 試験において設定された主要評価項目は判定者によって影響を受ける可能性があるにも係らず、非盲検非対照試験として実施されたことから、当該試験成績を基に有効性の評価を行うには限界があると考え。一方、タルクは、悪性胸水に対する胸膜癒着剤の一つとして海外では有効性が確立されていること、並びに CCT-A-1903 試験において、胸膜癒着術後 30 日及びより長期の胸水再貯留の有無について有効例が確認されたことから、悪性胸水の再貯留に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤の使用にあたって注意すべき有害事象は、ARDS、発熱、胸痛及び C 反応性タンパク (以下、「CRP」) 増加であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、悪性胸水の外科的処置に十分な知識と経験を有する医師によって、胸膜癒着剤として適切に使用され、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能と判断した。ただし、日本人に対する本剤の投与経験は極めて限られ

ていることから、製造販売後も安全性情報の収集を行い、新たに得られた安全性情報について、適切に提供する必要があると考える。

1) 安全性プロファイルについて

CCT-A-1903 試験において、有害事象は 29/30 例 (96.7%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 27/30 例 (90.0%) に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 5%以上の有害事象 (CCT-A-1903 試験)

器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	例数 (%) 30 例	
		全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象		29 (96.7)	5 (16.7)
心臓障害	心不全	2 (6.7)	2 (6.7)
胃腸障害	便秘	10 (33.3)	0
	悪心	9 (30.0)	0
	下痢	4 (13.3)	0
	上腹部痛	2 (6.7)	0
	嘔吐	2 (6.7)	0
全身障害及び投与局所様態	発熱	18 (60.0)	0
	倦怠感	6 (20.0)	0
	胸痛	2 (6.7)	0
	胸部不快感	2 (6.7)	0
感染症及び寄生虫症	皮膚感染	2 (6.7)	0
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	2 (6.7)	0
臨床検査	CRP 増加	24 (80.0)	0
	ヘモグロビン減少	6 (20.0)	0
	ALT 増加	5 (16.7)	1 (3.3)
	AST 増加	4 (13.3)	0
	血中カリウム増加	4 (13.3)	0
	血中 LDH 増加	4 (13.3)	0
	ヘマトクリット減少	4 (13.3)	0
	血中 ALP 増加	4 (13.3)	0
	体重減少	3 (10.0)	0
	白血球数減少	3 (10.0)	0
	血中アルブミン減少	3 (10.0)	0
	赤血球数減少	2 (6.7)	0
	血小板数増加	2 (6.7)	0
	血小板数減少	2 (6.7)	0
代謝及び栄養障害	食欲減退	8 (26.7)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	癌疼痛	4 (13.3)	1 (3.3)
神経系障害	頭痛	3 (10.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	3 (10.0)	2 (6.7)

器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	例数 (%) 30 例	
		全 Grade	Grade 3 以上
	咳嗽	2 (6.7)	0
	しゃっくり	2 (6.7)	0
	口腔咽頭痛	2 (6.7)	0
皮膚及び皮下組織障害	発疹	2 (6.7)	0
血管障害	潮紅	3 (10.0)	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH : 乳酸脱水素酵素、ALP : アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は 2/30 例 (6.7%) に認められ、内訳は、心不全及び呼吸困難・心嚢液貯留・心不全が各 1 例 (3.3%) であった。心不全の 1 例は本剤投与後 43 日に認められたもので、本剤投与後に併用された抗悪性腫瘍剤に起因する事象であるとされ、本剤との因果関係は否定された。呼吸困難・心嚢液貯留・心不全の 1 例は、本剤投与後 24 日に発現し、本剤投与後 40 日に死亡したが、心嚢液貯留は癌性心嚢液であり、呼吸困難及び心不全についても心嚢液貯留が原因と判断され、本剤との因果関係は否定された。

治験の中止に至った有害事象は 1/30 例 (3.3%) に認められ、事象は皮膚感染であり、本剤投与後 5 日にドレーン挿入部感染が発現し膿胸に至った症例で、本剤との因果関係は否定されなかった。

特に発現率が高かった事象は、CRP 増加 24/30 例 (80.0%) 及び発熱 18/30 例 (60.0%) であり、申請者は、いずれも本剤投与による胸膜癒着効果を発揮するための炎症惹起に伴うものと考えられたと説明している。

重症度では、Grade 3 以上の事象は 5/30 例 (16.7%) であり、多くの事象が Grade 2 以下であった。タルク投与後に重篤な ARDS が発現することが知られているが、CCT-A-1903 試験では認められなかった。

機構は、以下のように考える。

①CCT-A-1903 試験において発現率が高かった CRP 増加、発熱等は、本邦で悪性胸水の胸膜癒着剤として承認されているピシバニールを含め、胸膜癒着剤の投与による炎症反応として発現が認められる事象であること、②その他の事象についても殆どが Grade 2 以下であること、及び③治験の中止に至った事象が 1 例のみであったことを踏まえると、悪性胸水の外科的処置に十分な知識と経験を有する医師によって、胸膜癒着剤として適切に使用され、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると考えられる。

2) ARDS について

申請者は、本剤投与による ARDS の発現について、以下のように説明している。

ARDS は、CCT-A-1903 試験では認められなかったが、タルク投与後にまれではあるが、比較的短時間で重篤な ARDS が発現することが知られている。CCT-A-1903 試験及び国内外の臨床報告における ARDS の発現状況は下表のとおりであった。

国内外におけるタルク投与後の ARDS 発現状況

	国内		海外
	CCT-A-1903 試験 (30 例) 例数 (%)	臨床報告*1 (8 報) (160 例) 例数 (%)	臨床報告*2 (70 報) (6,936 例) 例数 (%)
ARDS	0	3 (1.9)	47 (0.7)

*1 : JMEDPLUS (19■■～20■■年■月) 及び JAPICDOC (19■■年～20■■年■月) に登録された論文を、検索式「(タルク or talc or talcum) and (悪性胸水 or 癌性胸水 or 癌胸水 or ガン性胸水 or ガン胸水)」

等により検索した 79 報から調査した。その結果、タルクを投与し、安全性について記載があった臨床報告 11 報のうち、3 報は同じ施設での使用経験を経時的に発表したものであり、症例が重複していたため、症例数が多い最新の臨床報告を採用した。また他の 2 報も同様であったため同じ対応を行った。従って、臨床報告数は 8 報となった。

*2: MEDLINE (19■■年~20■■年■月)、EMBASE (19■■年~20■■年■月) 及び BIOSIS (19■■年から 20■■年■月) に登録された論文及び学会議録を、検索式「(TALC+NT/CT OR TALC OR TALCUM OR STERTALC?) AND (PLEURAL? (2A) EFFUS? (2A) MALIGNAN? OR PLEURALEFFUSION, MALIGNANT+NT/CT)」等により検索した 965 報から、Steritalc が投与された試験成績、ARDS の記載がある臨床報告、無作為化比較試験成績、又は症例数が 50 例以上の試験成績が報告されている 70 報を対象とした。

機構は、Steritalc 投与による ARDS の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の国内外の臨床報告におけるタルク投与後に ARDS を発現した患者のうち、Steritalc 投与後に ARDS を発現した患者は国内報告 3 例、海外報告 1 例であった(下表)。国内報告の 3 例については、いずれも呼吸障害が急速に悪化し ARDS と診断され、ARDS 発現後に死亡に至っており、死亡と Steritalc との因果関係は否定できないと考えられた。なお、Steritalc は、海外では EU を中心に 23 の国又は地域で医療機器として販売されているが、ARDS に関する製造販売後の安全性情報は公表論文以外では得られていない。

Steritalc 投与後に ARDS を発現した症例

	年齢性	投与方法	重篤度	ARDS の重症度	発現時期 (投与後日数)	転帰	転帰日 (投与後日数)	Steritalc との因果関係	論文
国内	74 男	スラリー法*	重篤	重症	7	死亡	25	否定できない	肺癌 2007; 47: 462
	64 男	噴霧法†	重篤	重症	9	死亡	26	否定できない	気管支学; 第 34 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会抄録集 2011; 33: S210
	76 男	噴霧法†	重篤	重症	4	死亡	16	否定できない	
海外	66 女	不明	重篤	重症	翌日	死亡	5	記載なし	Eur J Intern Med 2007; 18: 611

*: ドレナージチューブから胸膜腔内に注入する方法、†: 胸腔鏡下でタルク粉末を噴霧する方法

機構は、タルク投与による ARDS 発現のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

タルク投与による ARDS の発現機序は、明確には解明されていないが、公表論文 (Eur Respir J 2007; 29: 619-21、J Bronchology 2002; 9: 223-7、Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 337-82、Lancet 2007; 369: 1535-9、Chest 2010; 137: 1375-81) では、①タルク側の因子として粒子径が小さいこと及び投与量が多いこと、②生体側の因子として全身状態不良及び重症肺疾患 (肺線維症、肺気腫等) 等の合併による呼吸予備能の低下が記載されている。また、呼吸不全の存在と広範ながん転移が ARDS の高い発現率と関係していることから、小さい粒子径のものを除くことにより粒子径を調整した Steritalc を使用する時でさえ、特に呼吸不全を伴う進行癌の患者では注意が必要であるとする報告 (Eur J Intern Med 2007; 18: 611) もある。

CCT-A-1903 試験では、肺に高度の気腫や線維化を認める患者及び胸水排液後の経皮的動脈血酸素飽和度 (以下、「SpO₂」) が 90% 未満の患者を除外し、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の身体機能評価 (Performance Status、PS) が 0~2 の患者のみを対象とし、ARDS が認められなかったこと、並びに同様の対象患者の選択基準及び除外基準を設定して実施された海外の無作為化比較試験においても ARDS が認められなかったことから、生体側のリスク因子として、全身状態不良及び重症肺疾患 (肺線維症、肺気腫等) 等の合併による呼吸予備能の低下が関連していると考えるのは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

ARDS については、本剤を投与した CCT-A-1903 試験では認められなかった。しかしながら、①CCT-A-1903 試験の投与例数は極めて限られていること、②国内外の臨床報告では、タルクの投与により ARDS の発現が認められていること、及び③粒子径を調整した Steritalc を用いた国内臨床報告においても因果関係が否定できない ARDS が 3 例発現し、いずれも死亡に至っていることから、本剤投与による ARDS の発現には十分な注意が必要と考える。したがって、本剤投与による ARDS の発現については、添付文書の警告欄等において注意喚起する必要があると判断した。また、CCT-A-1903 試験における除外基準等について適切に情報提供した上で、本剤投与後は、胸部 X 線、SpO₂ 測定等の検査を実施し、呼吸不全症状が認められた場合には、適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると判断した。

3) 胸膜癒着の炎症に伴って発現し得る事象について

申請者は、本剤投与により生じる炎症反応に伴って発現し得る事象について、以下のよう

に説明している。
臨床報告等で、タルク投与で比較的高頻度に発現することが知られている事象として胸痛及び発熱が挙げられる（Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) 等）。

胸痛は、副作用として、CCT-A-1903 試験では、2/30 例（6.7%）に発現し、国内臨床報告 8 報では 37/86 例（43.0%）、海外臨床報告 70 報では 812/2,637 例（30.8%）であった。なお、CCT-A-1903 試験では、疼痛（胸痛）を抑えるために、本剤懸濁液の注入前に、1% リドカイン塩酸塩 10mL を胸膜腔内に注入することとされた。

また、発熱は、副作用として、CCT-A-1903 試験では、16/30 例（53.3%）に発現し、国内臨床報告 8 報では 55/136 例（40.4%）、海外臨床報告 70 報では 1,013/3,567 例（28.4%）であった。発熱の国内外の差異の理由は不明であった。

CCT-A-1903 試験における本剤投与後の期間別有害事象発現状況では、投与後 1～7 日に 50% 以上の高頻度で発現した有害事象は、CRP 増加 22/30 例（73.3%）及び発熱 17/30 例（56.7%）であり、これらは、投与後 1～7 日に集中して一過性に発現が認められ、本剤投与により胸膜癒着を惹起するために必要な胸膜炎症に起因するものと考えられた。胸痛も同様に、2 例が投与後 1～7 日に発現していたが、それ以降は認められなかった。

以上より、本剤投与後早期に胸痛、発熱及び CRP 増加が比較的高頻度に発現することから、当該時期には注意が必要と考える。なお、胸痛及び発熱の発現率はブレオマイシン、テトラサイクリン等の他の胸膜癒着剤と比較して差異がないことが、海外無作為化比較試験において確認されている。

機構は、以下のように考える。

CCT-A-1903 試験において、本剤投与後早期に高頻度で発現した発熱及び CRP 増加の発現状況については、適切に情報提供を行う必要があると考える。また、申請者は、胸痛の発現率が CCT-A-1903 試験で低かった理由として、1% リドカイン塩酸塩が前投与されたことを挙げていることから、CCT-A-1903 試験における胸痛の発現状況及び前投与に関する規定の内容を情報提供し、注意喚起する必要があると考える。

4) ARDS 以外の呼吸器関連有害事象について

機構は、本剤投与による ARDS 以外の呼吸器関連有害事象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CCT-A-1903 試験で発現した呼吸器関連有害事象は、呼吸困難 3/30 例（10%）、咳嗽、しゃっくり及び口腔咽頭痛各 2/30 例（6.7%）、並びに肺炎、喀血及び胸水各 1/30 例（3.3%）であり、このうち呼吸困難の 1 例が重篤な事象であった。因果関係が否定されなかった事

象は呼吸困難 2 例、肺炎及び口腔咽頭痛各 1 例であった。Grade 3 以上の事象は、呼吸困難の 2 例（いずれも Grade 3）であった。呼吸困難及び胸水各 1 例は死亡に至ったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。肺炎及び呼吸困難は注意すべき事象であり、呼吸困難が主症状の一つである呼吸不全及び ARDS も含め、本剤投与により呼吸困難等の呼吸器関連有害事象が生じること及び発現した場合には直ちに適切な処置を行うよう注意喚起する。

機構は、CCT-A-1903 試験において、本剤投与により重篤な ARDS 以外の呼吸器関連有害事象が認められていること、及び死亡に至った副作用は認められなかったものの、Grade 3 以上の呼吸困難の発現も認められていることから、ARDS 以外の呼吸器関連有害事象についても、適切に注意喚起する必要があると考える。

5) 心臓関連有害事象について

機構は、本剤投与による心臓関連有害事象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CCT-A-1903 試験で発現した心臓関連有害事象は、心不全 2/30 例（6.7%）、並びに心嚢液貯留及び頻脈各 1/30 例（3.3%）であり、頻脈 1 例を除き、いずれも重篤な事象であった。重症度は心不全の 1 例が Grade 4、残る 1 例が Grade 3 で、それぞれ併用された抗悪性腫瘍剤又はがん性心嚢液貯留に起因するものであった。また、心嚢液貯留の 1 例（Grade 3）は、心不全 2 例のうち、がん性心嚢液貯留に起因する心不全を発現した症例と同一症例であった。頻脈の 1 例（Grade 1）は不安神経症及び術後ストレスによるものと判定された。いずれの心臓関連有害事象も本剤との因果関係は否定された。なお、Steritalc の海外臨床報告では、うっ血性心不全が 1 例報告されていることから、うっ血性心不全が発現することについて注意喚起する。

機構は、申請者の回答を了承した。

6) その他

①胃腸障害について

申請者は、CCT-A-1903 試験で発現した胃腸障害は 15/30 例（50%）であり、投与後 8 日以降により高い頻度で発現していると説明している。機構は、当該理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CCT-A-1903 試験では、抗悪性腫瘍剤の投与を、同意取得から本剤投与による胸膜癒着術後 7 日まで禁止した。そのため、抗悪性腫瘍剤投与を要する 16/30 例（53.3%）は、胸膜癒着術後 8 日以降に抗悪性腫瘍剤の投与を受けた。胸膜癒着術後 8 日以降に発現した胃腸障害に関する有害事象は抗悪性腫瘍剤の投与例で認められていること、及び抗悪性腫瘍剤投与を受けた 11/16 例（68.8%）で胃腸障害が発現したことから、悪心、便秘等の胃腸障害が、本剤投与後 8 日以降により高頻度で発現した理由として、抗悪性腫瘍剤の影響が考えられる。

②感染症について

機構は、CCT-A-1903 試験では、治験の中止に至った有害事象として、膿胸に至った皮膚感染 1 例が認められていることから、本剤投与による感染症に関連した有害事象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CCT-A-1903 試験で発現した感染に関連した有害事象は、皮膚感染（いずれもドレーン感染）2/30 例（6.7%）及び尿路感染 1/30 例（3.3%）であり、いずれも Grade 2、非重篤であり、投薬処置により症状は消失した。このうちドレーン挿入部の感染から膿胸に至った 1 例が、治験中止となった。尿路感染の 1 例は偶発的な事象として、本剤投与との因果関係が否定されたが、皮膚感染 2 例の因果関係は否定されなかった。

本剤の投与により、皮膚感染が生じること、及び皮膚感染が発現した場合には症状に応じて適切な処置を行うことについて注意喚起する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 効能・効果について

申請者は、本剤の申請効能・効果を「悪性胸水の再貯留抑制」と設定した理由について、以下のように説明している。

下記の理由から、本剤は悪性胸水が貯留した患者に対して、胸水を排液した後に本剤を胸膜腔内投与することにより、胸水の再貯留を抑制する効果が期待できると考え、効能・効果を「悪性胸水の再貯留抑制」と設定した。

- 国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン等では、タルクは悪性胸水の再貯留に対する効果的な胸膜癒着剤であり、標準的な治療の一つとして位置付けられていること（「(1) 臨床的位置付けについて」の項参照）。
- 悪性胸水が貯留した患者を対象に実施された CCT-A-1903 試験において、本剤の胸膜腔内投与により、83.3%の有効率が認められ、その効果は胸膜癒着術後 60 日及び 90 日後も持続したこと（「(2) 有効性について」の項参照）
- CCT-A-1903 試験における癌腫別の有効率は、肺癌 82.6% (19/23 例)、乳癌 100% (2/2 例)、及びその他の癌 80% (4/5 例)であったこと、並びに Steritalc を使用した公表論文 (J BUON 2006; 11: 463-7) における有効率は、肺癌 76.9% (10/13 例)、乳癌 88.9% (8/9 例)、及びその他の癌 68.8% (11/16 例)であったことから、タルクの悪性胸水に対する有効性について、癌腫による差異は認められないと考えること。

また、ピシバニールの効能・効果が「消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少」であることを踏まえ、本剤が腹水再貯留の抑制を目的として使用されることに関する注意喚起が必要であると考え、「効能・効果に関連する使用上の注意」に「腹水の減少を目的として本剤を使用しないこと」を記載する。

機構は、「(1) 臨床的位置付けについて」、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討の結果を踏まえ、申請者の上記の説明を了承し、本剤の効能・効果を申請どおり「悪性胸水の再貯留抑制」と設定することが適切と判断した。

(5) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、「通常、成人には、本剤 (4g/バイアル) を日局生理食塩液 50mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。」と設定されていた。

機構は、以下の検討の結果から、本剤の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、本剤 (4g/バイアル) を日局生理食塩液 50mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、下記の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 両側胸水に対し、同時投与は行わないこと。

1) 用法・用量の設定について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、以下のように説明している。

CCT-A-1903 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、CCT-A-1903 試験における本剤の用法・用量に基づき、申請用法・用量を設定した。また、CCT-A-1903 試験における本剤の用法・用量については、下記の点を踏まえ設定した。

<用法について>

- タルクの用法には、CCT-A-1903 試験で用いたスラリー法と噴霧法があり、①スラリー法と比較して噴霧法が有効である旨 (Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 829-38、Chest 2000; 118: 131S、Ann Thorac Surg 1996; 62: 1655-8)、及び②両者の有効性に差異はない旨 (Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)、新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第2版(南江堂、2009年)、Chest 2005; 127: 909-15) が記載されていること。
- Steritalc を使用してスラリー法と噴霧法を比較した公表論文において、①噴霧法がスラリー法と比較して優れている旨 (Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30: 827-32)、及び②両者の有効性に差異はない旨 (J BUON 2006; 11: 463-7) が記載されていること。
- Steritalc が投与された 13 報の公表論文を検討した結果、スラリー法と噴霧法との間に安全性に関する特段の差異はないこと (Oncol Rep 2001; 8: 1327-31 等)。
- 噴霧法は全身麻酔下で胸腔鏡を用いる必要があるため、スラリー法と比較して一般的ではない。また、他の胸膜癒着剤は、スラリー法と同様に胸腔チューブから薬液を注入する方法により投与されるため、国内では噴霧法が普及していなかったこと。

<用量について>

- 公表論文におけるタルクの投与量は 2~10g と幅広いが、国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン等では、タルク又は滅菌調整タルクとして 4~5g を推奨しているものが多いこと (Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)、Chest 2007; 132: 368S-403S、Thorax 2010; 65: ii32-ii40)。
- タルク投与で発現することが知られている ARDS は、10g 以上で発現率が高く、安全性を考慮し、5g を超えるタルクの投与は避けるべき旨の報告 (J Bronchology 2002; 9: 223-7、Monaldi Arch Chest Dis 2004; 61: 35-8) があること。
- Steritalc をスラリー法で投与した公表論文では、Steritalc の用量は 4~8g であり、有効率に投与量による差異は認められておらず、安全性については投与量の増大とともに新たに発現又は発現例数が増加する傾向の有害事象は認められていないこと (Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 377-82 等)。
- 海外で販売されている Steritalc の推奨用量は、3~6g であること。

なお、懸濁に使用する日局生理食塩液の量については、CCT-A-1903 試験において本剤 4g に対して 50mL と設定したことから、申請用法・用量においても 50mL と設定した。

機構は、本剤の用法・用量の設定について、申請者の説明を了承した。

2) 抗悪性腫瘍剤の投与について

機構は、本剤投与後の抗悪性腫瘍剤の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CCT-A-1903 試験においては、胸膜癒着術後 7 日は抗悪性腫瘍剤の投与は禁止されていた。なお、胸膜癒着術後 8 日以降は 16/30 例 (肺癌 11 例、乳癌 2 例、並びに胃癌、胸膜悪性中皮腫及び腎癌各 1 例) で抗悪性腫瘍剤が投与された。

また、公表論文 (Int J Oncol 1996; 8: 183-90) では、「悪性胸水を治療する目的は症状の緩和であり、呼吸困難を軽減して、胸水の再発及び機能状態の低下を予防することである。この目的が達成されれば、生存期間の延長又は QOL の改善のための全身療法をさらに効果的に行うことができる。」旨が記載されており、実臨床では、呼吸困難等の症状を伴う悪性胸水が貯留した患者に対して、原疾患に対する抗悪性腫瘍剤の投与と悪性胸水の再貯留に対する本剤の投与が同時投与される可能性はあると考える。

一方、タルクは胸膜腔内投与されても殆ど吸収されず、ごく一部が吸収された場合でもタルクは抗悪性腫瘍剤と薬物動態学的相互作用を起こさないと推察されることから、同時

投与される抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性には影響を及ぼさないと考える。なお、タルクと抗悪性腫瘍剤の同時期の投与について、Steritalc の Instruction for Use 及び Sterile Talc Powder の添付文書において注意喚起はなされておらず、また、悪性胸水管理に関する米国及び英国の診療ガイドライン（Thorax 2010; 65: ii32-ii40、Chest 2007; 132: 368s-403s）にも記載されていない。

機構は、以下のように考える。

CCT-A-1903 試験において、約半数の患者で胸膜癒着術後 8 日以降に、抗悪性腫瘍剤が投与されており、発現した有害事象は、抗悪性腫瘍剤投与によって一般的に認められる事象の範囲内であることから、がん薬物療法及び悪性胸水の外科的処置に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象や合併症の観察及び管理、併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、胸膜癒着術後 8 日以降に抗悪性腫瘍剤を投与することは可能と判断した。ただし、胸膜癒着術後 8 日までの抗悪性腫瘍剤投与の安全性は不明であることから、CCT-A-1903 試験における抗悪性腫瘍剤の投与禁止期間については、適切に情報提供する必要があると判断した。

3) 再投与について

①ドレーナージチューブ抜管前の同側胸膜腔内への再注入について

機構は、American Thoracic Society の診療ガイドライン（Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1987-2001）では、胸腔ドレーナージ開始後 48～72 時間経過しても排液量が過剰（250mL 超/24 時間）の場合には、最初に使用した量と同量のタルクを再注入する旨が記載されていることから、本剤を同側胸膜腔内に再注入した場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

スラリー法によりタルクが投与された患者 11/49 例（22.4%）で、胸腔ドレーナージによる排液量が 100mL/24 時間以下にならなかったため、タルク 3～5g を 2 回注入した旨が報告されている（Journal of BUON 2006; 11: 463-7）。一方、British Thoracic Society の診療ガイドライン（Thorax 2010; 65: ii32-ii40）では、タルクによる胸膜癒着術で失敗した場合には、胸膜へのカテーテルの留置又は再度の胸膜癒着術を検討する旨が記載されているが、具体的な判断時期については記載されておらず、有効性及び安全性についても記載されていない。

以上より、一部の診療ガイドラインでは、タルク投与後でも排液量が過剰の場合には、本剤を同側胸膜腔内に再注入することが記載されているが、安全性の観点から、再注入することにより投与量が 2 倍となり ARDS 発現のリスクが高くなると考えることから、再注入は推奨できないと考える。

機構は、申請者の回答を了承し、本剤を同側胸膜腔内に再注入した場合の有効性及び安全性は不明であり、再注入は推奨できないことについて適切に注意喚起する必要があると判断した。

②同側胸膜腔内への再投与について

機構は、本剤による胸膜癒着術が奏効しなかった場合又は悪性胸水が再発した場合に、胸膜癒着術を施行した同側胸膜腔内に本剤を再投与した場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

British Thoracic Society の診療ガイドライン（Thorax 2010; 65: ii 32-ii40）では、タルクによる胸膜癒着術が失敗した場合には、留置胸膜カテーテル又は再度の胸膜癒着術を検討する旨が記載されている。

一方、胸膜癒着術が奏効しなかった患者に再度胸膜癒着術を施行すべきか否か又は症候性の胸水再発を繰り返し胸腔穿刺によって管理すべきか否かについては、①現在明らかに

されていない旨（Cochrane Database Syst Rev. 2004; 1: CD002916. (Issue 9, 2010)）、及び②American College of Chest Physicians の診療ガイドラインでは、化学的胸膜癒着術に抵抗性の悪性胸水を管理するために胸膜腹膜シャントが代替手段として検討される旨（Chest 2007; 132: 368S-403S）が記載されている。

以上より、胸膜癒着術を施行した同側胸膜腔内にタルクを再投与した場合の有効性及び安全性は確立されていないと考えることから、本剤の同側胸膜腔内への再投与は推奨できないと考える。

機構は、申請者の回答を了承し、本剤を同側胸膜腔内に再投与した場合の有効性及び安全性は不明であり、再投与は推奨できないことについて適切に注意喚起する必要があると判断した。

4) 両側胸膜腔内への投与について

機構は、両側悪性胸水に対する本剤による胸膜癒着術の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外の代表的な診療ガイドライン等では、片側胸水を前提に治療法が記載されており、両側胸水に対する具体的な治療法の記載はない。

本剤を両側に同時に投与した場合、片側に 4g 投与すると計 8g を投与することになり、タルクの全身吸収に伴う ARDS の発現リスクが高まると考えること（J Bronchology 2002; 9: 223-7、Eur Respir J 2007; 29: 619-21）から、本剤の両側同時投与は推奨できないと考える。

また、本剤の片側胸膜腔内投与から一定期間後における対側胸膜腔内への本剤投与については、①当該投与の有効性及び安全性は不明であること、並びに②両側悪性胸水は片側悪性胸水と比較して症状がより重いと考えられることから、患者の状態を考慮した上で、実施すべきベネフィットがリスクを上回ると判断されない限り投与しないことが望ましいと考える。

機構は、申請者の回答を了承し、当該内容について適切に注意喚起する必要があると判断した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握することを目的として、悪性胸水の再貯留抑制のために本剤が投与された患者を対象とした中央登録方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

重点調査項目は、CCT-A-1903 試験においては発現していないものの、国内外の臨床報告においてタルク製剤の投与により発現が認められており、致死率が高い事象であると考えられた、ARDS を設定した。

目標症例数は、タルクに関する国内の臨床報告における ARDS の発現率が 1.9%（3/160 例）であったことから、1.0%の頻度で発現する副作用を 95%の確率で少なくとも 1 例検出可能な例数として、300 例と設定した。なお、調査予定施設数は約 ■■■ 施設であり、登録期間は 2 年を予定している。

観察期間は、①観察期間が本剤投与 30 日後までと設定された CCT-A-1903 試験において、本剤投与初期（投与後 7 日まで）は有害事象が 90.0%（27/30 例）に認められたものの、投与後 2 週以降は半減したこと、②CCT-A-1903 試験の観察期間を超えた本剤投与後 31 日以降に認められた有害事象（4 例 5 件）は、本剤投与後 30 日までの期間においても発現が認められている事象であり、かつ本剤との因果関係はすべて否定されていること、及び③ CCT-A-1903 試験終了後に 25 例に対して継続して実施した臨床研究では、本剤投与 90 日後までに重篤な副作用が認められなかったことを踏まえ、1 カ月と設定した。

機構は、以下のように考える。

CCT-A-1903 試験において本剤投与により認められた主な有害事象は、他の胸膜癒着剤で認められる事象である（「(3) 安全性について」の項参照）ものの、Steritalc を用いた国内外の臨床報告において ARDS による死亡例が認められていること及び日本人患者に対して本剤を投与した際の安全性情報は十分に蓄積されているとは言えないことから、本邦での使用実態下における本剤の安全性等を把握することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。なお、本調査の重点調査項目、目標症例数及び観察期間は申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の悪性胸水の再貯留に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は胸膜の炎症を惹起することで、臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させ、胸水の再貯留を抑制する薬剤であり、悪性胸水の再貯留に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 5 日

I. 申請品目

[販売名] ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g
[一般名] タルク
[申請者名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 31 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

なお、ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g（以下、「本剤」）は、Steritalc（仏国 Novatech 社）及び国内臨床試験で使用された NPC-05 と、原料とするタルクは同一であるものの、製造方法（ ）が異なり、原料（タルク）を 後、 することによって製造される（Steritalc 及び NPC-05 は 後に にて製造される）。本審査報告 (2) では、審査報告 (1) と同様に、各種タルク製剤に関して記載しているが、NPC-05 も便宜的に「本剤」として記載する（審査報告 (1) 「II. 提出された資料の概略及び審査の概略」の項参照）。

(1) 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「(1) 臨床的位置付けについて」及び「(2) 有効性について」の項における検討の結果、①国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン等の記載内容、並びに②悪性胸水が貯留した患者を対象とした国内第 II 相試験（以下、「CCT-A-1903 試験」）において、胸膜癒着術後 30 日及びより長期の胸水再貯留の有無について有効例が確認されたことを踏まえると、本剤は、悪性胸水の再貯留に対して有効性が期待でき、胸膜癒着剤の一つとして有用であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「(3) 安全性について」の項における検討の結果、本剤の使用にあたって注意すべき有害事象は急性呼吸窮迫症候群（以下、「ARDS」）、発熱、胸痛及び C 反応性タンパク増加であると判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考えられるものの、悪性胸水の治療に十分な知識と経験を有する医師によって、胸膜癒着剤として適切に使用され、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「(4) 効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の効能・効果を申請どおり「悪性胸水の再貯留抑制」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本剤は悪性胸水の再貯留

抑制のために使用し、腹水の減少を目的として本剤を使用しない旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

悪性胸水の再貯留抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤は悪性胸水の再貯留抑制のために使用し、腹水の減少を目的として本剤を使用しないこと。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「(5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、本剤(4g/バイアル)を日局生理食塩液 50mLで懸濁して、胸膜腔内に注入する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、下記の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 両側胸水に対し、同時投与は行わないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本剤と他の胸膜癒着剤との併用投与は避けるべきと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤と他の胸膜癒着剤を併用投与した場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

タルクと他の胸膜癒着剤との併用投与については、臨床報告が2件(Surgery 1967; 62: 1000-6、Chest 2003; 124: 2229-38)あるものの、米国及び英国における悪性胸水管理に関する診療ガイドライン(Thorax 2010; 65: ii32-ii40、Chest 2007; 132: 368s-403s)には記載されておらず、有効性及び安全性は確立していないと考える。したがって、本剤と他の胸膜癒着剤との併用投与は推奨できないと考えるが、当該併用投与が行われる可能性は否定できないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、タルクと他の胸膜癒着剤を併用投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、下記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人には、本剤(4g/バイアル)を日局生理食塩液 50mLで懸濁して、胸膜腔内に注入する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 両側悪性胸水に対して、両側肺の胸膜腔内に本剤を同時投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。また、片側胸膜腔内に本剤を投与した後、本剤を対側胸膜腔内に投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 同側肺の胸膜腔内に本剤を追加投与（ドレナージチューブ抜管前）又は再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤と他の胸膜癒着剤との併用投与に関する有効性及び安全性は確立していない。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本邦での使用実態下における本剤の安全性等を把握することを目的として、悪性胸水の再貯留抑制のために本剤が投与された患者を対象に、目標症例数 300 例、症例あたりの観察期間を 1 カ月、重点調査項目を ARDS とした製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「(6) 製造販売後の検討事項について」の項での検討を踏まえ、本邦での使用実態下における本剤の安全性等を把握することを目的とした本調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の目標症例数、観察期間及び重点調査項目については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

専門協議において、機構の判断は専門委員により支持され、目標症例数については以下のような意見が出された。

- タルクに関する国内の臨床報告における ARDS の発現率 1.9% (3/160 例) に基づいて目標症例数を設定することも一案と考える。
- 本邦において本剤の適応となる患者数は相当数いると想定されること等から、目標症例数をより多く設定することも一案と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤が投与された CCT-A-1903 試験において ARDS は発現しておらず、日本人における本剤投与時の ARDS 発現率を予測することは困難である。したがって、Steritalc 及び本剤と異なるタルクに関する国内の臨床報告における ARDS の発現率である 1.9% を参考に、より多くの症例で検討するために 1.0% の発現率に基づいて目標症例数を設定することは受け入れ可能と考える。

以上より、本調査の目標症例数は申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の追記

機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守、中止基準の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、

機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	下9	ガラスバイアル及びブリスター包装にて	ガラスバイアルにて
17	下3	外科的処置	治療
19	下8		
25	9		

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性胸水の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 悪性胸水の再貯留抑制
 [用法・用量] 通常、成人には、本剤 (4g/バイアル) を日局生理食塩液 50mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。

[警告] 本剤の投与により急性呼吸窮迫症候群があらわれ、死亡に至った例も報告されている。急速に進行する呼吸困難等の臨床症状に注意するとともに、胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

[禁忌] 本剤又はタルクに対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] 本剤は悪性胸水の再貯留抑制のために使用し、腹水の減少を目的として本剤を使用しないこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 両側悪性胸水に対して、両側肺の胸膜腔内に本剤を同時投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。また、片側胸膜腔内に本剤を投与した後、本剤を対側胸膜腔内に投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. 同側肺の胸膜腔内に本剤を追加投与 (ドレナージチューブ抜管前) 又は再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤と他の胸膜癒着剤との併用投与に関する有効性及び安全性は確立していない。