

# ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

ノーベルファーマ株式会社

ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

### 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

ノーベルファーマ株式会社

## 略語一覧

略語	内容
ALP	Alkaline phosphatase ; アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase ; アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome ; 急性呼吸窮迫症候群
AST	Aspartate aminotransferase ; アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood Urea Nitrogen ; 血中尿素窒素
CI	Confidential Interval ; 信頼区間
CRP	C-Reactive Protein ; C反応性蛋白
CXR	Chest X-ray ; 胸部 X 線 (写真)
DLST	Drug-Induced Lymphocyte Stimulation Test ; 薬剤誘発性リンパ球刺激試験
FDA	Food and Drug Administration ; 米国食品医薬品局
FAS	Full Analysis Set ; 最大の解析対象集団
5-FU	Trade name of fluorouracil ; フルオロウラシルの販売名 (剤形等を除く共通部分)
h	hour ; 時間
Hb	Hemoglobin ; ヘモグロビン
Ht	Hematocrit ; ヘマトクリット
IL-1	Interleukin-1 ; インターロイキン-1
IL-8	Interleukin-8 ; インターロイキン-8
LDH	Lactate Dehydrogenase ; 乳酸脱水素酵素
NCI	National Cancer Institute ; 米国国立癌研究所
NPC-05	Steritalc の国内での開発コード
NS	Normal Saline ; 生理食塩液
OK-432	ピシバニールの開発コード
PPS	Per Protocol Set ; 治験実施計画書適合集団
PT	Preferred Terms ; MedDRA (ICH 国際医薬用語集) における基本語
PS	Performance Status ; パフォーマンス・ステータス

略語	内容
QOL	Quality Of Life ; クオリティ・オブ・ライフ
SD	Standard Deviation ; 標準偏差
SP	Safety Population ; 安全性解析集団
SpO <sub>2</sub>	Percutaneous Oxygen Saturation ; 経皮的動脈血酸素飽和度
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor- $\beta$ ; トランスフォーミング増殖因子ベータ
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor ; 腫瘍壊死因子アルファ
TP	Talc Poudrage ; タルク噴霧 (法)
TS	Talc Slurry ; タルクスラリー (法)
VAS	Visual Analogue Scale ; 視覚的アナログ尺度

## タルクの用語

用語	説明
タルク	製造元に関係なく、各種タルクの総称
滅菌調整タルク	粒子径を調整することにより、小さい粒子径のものを除いた滅菌タルク
本剤	国内承認申請用製剤で、原薬及び製剤とも国内で一貫製造した滅菌調整タルク ( <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> 社の <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> タルクを輸入し、 <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> を行い、エンドトキシン <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> 及び <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> した後、 <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> に <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> した1バイアル中に4gを含有する胸膜腔内注入用懸濁剤)
Steritalc	Novatech社(仏国)が販売している滅菌調整タルクの商品名 ( <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> タルクを <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> することにより、 <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> した後、 <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">                    </span> をした1バイアル中に4gを含有する胸膜腔内注入用懸濁剤)
NPC-05	国内実施の医師主導治験(治験薬)及び非臨床試験に使用されたSteritalc
その他のタルク	本剤、Steritalc(NPC-05を含む)以外のタルクで、他社製タルク及び製造元等の由来が不明なものを含む

## 目次

2.5 臨床に関する概括評価.....	1
2.5.1 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1 本剤の薬理学的分類.....	1
2.5.1.2 悪性胸水.....	2
2.5.1.3 目標適応症に対して、NPC-05 の国内医師主導治験を行った科学的背景.....	4
2.5.1.4 NPC-05 の国内における臨床開発の経緯及び臨床データパッケージ.....	6
2.5.1.5 対面助言（治験相談）.....	8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	12
2.5.4 有効性の概括評価.....	13
2.5.4.1 国内医師主導治験.....	13
2.5.4.2 国内外の公表論文（臨床報告）.....	16
2.5.4.3 国内医師主導治験と臨床報告との有効性の比較.....	19
2.5.4.4 教科書、ガイドライン及び総説.....	21
2.5.4.5 有効性のまとめ.....	22
2.5.5 安全性の概括評価.....	24
2.5.5.1 タルクが属する薬理学的分類に特徴的な有害作用.....	24
2.5.5.2 国内医師主導治験における安全性の概括評価.....	24
2.5.5.3 国内外の公表論文（臨床報告）における副作用.....	30
2.5.5.4 各試験結果の類似性及び相違点並びに安全性の評価結果に及ぼす影響.....	33
2.5.5.5 有害事象の予防、軽減、管理方法.....	33
2.5.5.6 過量投与、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性.....	36
2.5.5.7 世界における市販後使用経験.....	37
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	38
2.5.7 参考文献.....	42

## 2.5 臨床に関する概括評価

ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤（以下「本剤」と言う）は、粒子径を調整することにより、小さい粒子径のものを除き、XXXXXXXXXXしたタルク製剤（滅菌調整タルク）であり、悪性胸水の治療薬（胸膜癒着剤）として使用される。

外国では、本剤と同じ原料タルクを用い、XXXXXXXXXXが異なるタルク製剤（滅菌調整タルク）が Steritalc の販売名（Novatech 社）で、医療機器として仏国を初めとする欧州主要国及び諸外国で市販されており、15年以上の使用経験を有している。米国では、本剤と粒子径が異なるが、同じ滅菌調整タルクである Sterile Talc Powder（Bryan 社）が公表論文（臨床報告）のみで審査され医薬品として承認されている。本剤を含むタルクは、胸膜癒着剤の中で最も高い有効性を示すと言われており、悪性胸水の治療ガイドラインで標準治療薬として推奨されている（「2.5.4.4」項参照）。

国内では、2007年1月22日開催の第11回未承認薬使用問題検討会議において、滅菌調整タルクの医療上の有用性に鑑み、国内での治験が早期に開始されるべきと結論付けられ<sup>1)</sup>、本剤の承認申請者であるノーベルファーマ株式会社（以下「申請者」と言う）は、厚生労働省より、滅菌調整タルクの開発要請を受けた（2010年5月21日付医政研発0521第1号薬食審査発0521第1号）。

申請者は、当初滅菌調整タルクとして、Novatech社のSteritalcを国内開発する予定であったため、Steritalcをそのまま治験薬（NPC-05）として国内で実施された医師主導治験に提供した。その後、Steritalcから国内製造品（本剤）に切り替えたため（「2.5.1.4(2)」項参照）、本剤にて製造販売承認申請することとした。今回、国内医師主導治験で良好な成績が得られたため、臨床報告とともに臨床データパッケージとしてまとめ、次の内容で承認申請を行うに至った。なお、本剤とNPC-05との間で、相対比較（加速試験）により同等性が確認されている。

申請区分：	(1) 新有効成分含有医薬品
申請品目：	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g（一般名：タルク）
効能・効果案：	悪性胸水の再貯留抑制
薬効分類	その他の腫瘍用薬

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

タルクは、胸膜腔内投与により、胸膜に炎症を惹起し、臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させて胸水の貯留スペースを消失させ、胸水の再貯留を抑制する。

タルクが胸膜癒着を惹起させる作用機序に関しては、十分には解明されていないが、以下のことが考えられている<sup>2)</sup>。

- ① タルクが胸膜を構成する中皮細胞（mesothelial cell）を傷害する。
- ② 細胞の剥離、離脱を引き起こし、炎症状態にする。
- ③ 胸水中にサイトカイン、特に TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-8 などが集積する。

④ コラーゲンの生成、線維芽細胞の活性化が起こり、膠原線維が形成され、胸膜が癒着し、さらに血管が新生され、癒着が強固なものになる。

すなわち、タルクの胸膜腔内投与は、胸膜に炎症状態を惹起し、その回復過程において癒着を生じさせると考えられ、種々の動物試験において、ほぼ 30 日間で強固な胸膜癒着が認められている<sup>3-5)</sup>。

## 2.5.1.2 悪性胸水

### (1) 病態生理

胸水は、壁側胸膜と臓側胸膜に囲まれた胸膜腔に存在し、肺胸郭運動において潤滑油の働きをしている。胸水は、胸膜で産生と再吸収が行われ、1日 5,000~10,000 mL が循環し、通常胸膜腔内には 5~20 mL 存在している<sup>6)</sup>。壁側胸膜で産生された胸水は、胸膜腔内を 0.15 mL/kg/h で循環し、主として横隔胸膜や縦隔胸膜のストーマ（小孔）を通り、リンパ管において吸収される<sup>7)</sup>。しかしながら、何らかの疾患により胸水の産生と吸収のバランスが崩れると、胸膜腔内に胸水が増加し貯留することになる。胸水の異常貯留の原因となる疾患としては、うっ血性心不全、肺炎、悪性腫瘍、肺塞栓、ウイルス感染があり<sup>8)</sup>、このうち悪性腫瘍に伴い胸水が異常に増加する病態を悪性胸水と言う<sup>7)</sup>。悪性胸水の発症機序としては、壁側胸膜に浸潤した腫瘍により惹起された炎症による毛細管の透過性の亢進や、胸膜、縦隔のリンパ管への腫瘍浸潤によるドレナージ（排液）不良などが考えられている<sup>6)</sup>。

悪性胸水の原因疾患としては、肺癌（約 40%）が最も多く、次いで乳癌（約 25%）、リンパ腫（約 10%）とされている<sup>9,10)</sup>（表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2）。また、悪性胸水は、近年アスベスト関連で問題視されている胸膜悪性中皮腫における重要な合併症でもある。悪性胸水患者の多くは癌としての終末期にあり余命は短い<sup>9)</sup>（表 2.5.1-3）、悪性胸水の増加により、呼吸困難、胸痛、咳嗽などの症状をきたし、Quality of Life (QOL) が著しく悪化するため、症状緩和のための治療が必要となる<sup>11,12)</sup>。

米国での悪性胸水患者数は、年間 156,000 人超と推定されている<sup>13)</sup>。国内での処置を要する悪性胸水の患者数は、肺癌の年間死亡 62,058 人（2005 年）などから年間 2 万人程度と推計されるとの報告<sup>1)</sup>がみられる以外は不明である。

表 2.5.1-1 悪性胸水の原因疾患<sup>9)</sup>

腫瘍の種類	患者数 (%)
肺癌	275 (43.4)
乳癌	157 (24.8)
リンパ腫	52 (8.2)
卵巣癌	27 (4.3)
胃癌	18 (2.8)
肉腫	13 (2.1)
大腸癌	9 (1.4)
膵臓癌	7 (1.1)

表 2.5.1-2 悪性胸水の原因疾患<sup>10)</sup>

腫瘍の種類	患者数 (%)
肺癌	282 (34.8)
乳癌	186 (22.9)
リンパ腫/白血病	79 (9.7)
腺癌(原発不明)	95 (11.7)
生殖器官癌	52 (6.4)
消化管癌	38 (4.7)
尿生殖路癌	20 (2.5)
その他	37 (4.6)

腫瘍の種類	患者数 (%)
膀胱癌	7 ( 1.1)
子宮癌、子宮頸癌	6 ( 0.9)
その他	23 ( 3.6)
原発不明癌	40 ( 6.3)
計	634 (100)

腫瘍の種類	患者数 (%)
原発不明癌	22 ( 2.7)
計	811 (100)

表 2.5.1-3 悪性胸水患者の原因疾患別余命<sup>9)</sup>

腫瘍の種類	患者数 (名)	平均生存期間 (ヵ月)
肺癌	275	4
乳癌	157	7.4~15.7
卵巣癌	27	9.4
胃癌	18	5

## (2) 診断

悪性胸水の確定診断には胸水の細胞診、又は胸膜組織診で癌細胞を証明することが必要である。胸腔穿刺による胸水細胞診での陽性率は、1回のみでは50%と高くなく、2回目65%、3回目70%と、検体採取を繰り返すことにより向上する<sup>14)</sup>。胸腔鏡下で行う胸膜生検（組織診）による悪性腫瘍の陽性率は90%以上と言われており<sup>15)</sup>、近年では積極的に行われている。

このような細胞診又は組織診により悪性胸水の確定診断が行われる。

## (3) 治療

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が、悪性胸水は腫瘍の転移、全身化の現れとして捕らえられるため、一般的には胸水のコントロールを主眼とした局所療法が第一選択となる<sup>11)</sup>。特に、非小細胞肺癌や消化器癌の大半は、全身化学療法の奏効率からみて局所療法が第一選択となる<sup>9,11)</sup>。しかしながら、小細胞肺癌では、胸水貯留をきたした症例であっても、全身化学療法に反応し、胸水自体もコントロールされる症例の多いことから、まずシスプラチンやエトポシドなどによる全身の化学療法が考慮される。また、卵巣癌、乳癌、睾丸腫瘍、悪性リンパ腫なども、化学療法の奏効率が高く、胸水があっても全身の化学療法を優先させる。化学療法を先行させる場合、貯留した胸水は、肺への圧迫とともに胸水自体に抗癌剤が高濃度に集積し骨髄抑制が強くなる懸念もあり、可能な限り穿刺排液しておく必要がある<sup>11)</sup>。しかし、化学療法施行例でも薬剤に耐性になった場合は、胸膜癒着術が適応となる。

以上のように、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、全身化学療法が奏功しにくい癌や化学療法に耐性となった場合には、QOL 向上の観点から悪性胸水を除去する緩和治療が必要となる。悪性胸水が増加すると、呼吸困難、胸痛、咳嗽などの症状をきたし、このような症状は、精神的苦痛、体力の消耗などを伴い、日常生活の質を大きく悪化させる。さらに体力低下に伴う感染症などの合併症により、余命が短くなる可能性もある。これらの症状を治療する目的で行われる悪性胸水の排液は、症状が一時的に緩和されるものの、1ヵ月以内に、患者の97%に再貯留が認められる<sup>16)</sup>。再貯留は、肺を圧

迫して呼吸障害などを引き起こすため再度の排液が必要となる。このような再排液は入院治療を要し、タンパク質の喪失に伴う栄養状態の悪化が懸念されるため、通常は排液の後、胸膜癒着剤を使用した胸膜癒着術（胸膜硬化療法とも言われる）が実施される。胸膜癒着術では、胸膜腔内に投与された胸膜癒着剤により、胸膜の炎症が惹起され、臓側胸膜と壁側胸膜が癒着し、胸水の貯留スペースが消失し、胸水の再貯留が抑制される。なお、悪性胸水貯留による呼吸困難等の症状がない症例では、胸膜癒着術の適応とはならないが、多量の胸水が長期間貯留すると、肺は虚脱し、胸水排液後も肺は十分に再膨張せず、その後の胸膜癒着術が失敗に終わることが多いので、排液が必要と判断される場合には胸膜癒着術を早期に実施しなくてはならない。

胸膜癒着剤としては、外国ではタルクが古くから使用され、以降、テトラサイクリン、硝酸銀、ムスチン、キナクリン、ピブラマイシン、ブレオマイシンなどが使用されてきたが、胸膜癒着効果、利便性等から主にタルク、テトラサイクリン、ブレオマイシンが頻用された。

タルクは、1935年に、Bethune<sup>17)</sup>が気胸の治療として、胸膜腔内への胸腔鏡下タルクの噴霧を行い、タルクによる胸膜癒着を行う方法として初めて紹介し、悪性胸水の治療については、1958年にChambers<sup>18)</sup>が、タルクの懸濁液注入を行い、成功したことを最初に報告した。テトラサイクリンは、1979年に胸膜癒着剤として使用され、以降、複数の無作為化比較試験で有効性及び安全性が確認され、簡便性、副作用の少なさより1980年代を通じて標準治療薬とみなされてきた。しかし、テトラサイクリンは、欧米では1990年代初期に市場経済的な理由により非経口製剤が製造中止となり<sup>19)</sup>、それ以降ブレオマイシンが代替薬のひとつとして使用されてきた。

テトラサイクリン製造中止後、それまでのタルクのテトラサイクリン等を対照とした無作為化比較試験や、新たに実施されたブレオマイシン等を対照とした無作為化比較試験により、タルクの胸膜癒着剤としての価値が再認識され、教科書及び治療ガイドラインでは、現在、標準治療薬として推奨されるようになった。なお、タルクの重篤な副作用として、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）がまれに発現することが知られており、その原因の一つとして小粒子径のタルクが考えられていることから、近年、粒子径を調整することにより、小さい粒子径のものを除いた滅菌調整タルクの使用が推奨されている<sup>20)</sup>。

一方、国内では、悪性胸水に対する胸膜癒着剤として承認され、使用されているのは、ピシバニールのみであり、滅菌調整タルクについては、医師の個人輸入で使用されているのが現状である。

### 2.5.1.3 目標適応症に対して、NPC-05の国内医師主導治験を行った科学的背景

#### (1) 有用性に関する知見

1980年代より、悪性胸水に対する主な治療薬（胸膜癒着剤）として使用されてきたタルク、テトラサイクリン及びブレオマイシンに関する多くの無作為化比較試験が実施され、有効性及び安全性が検討されたが、有効率においてタルクに有意に勝るものはなかった。

また、メタ解析（コクラン共同計画ライブラリーのシステマティックレビュー（以下「コクランレビュー」と言う）を含む<sup>21-23)</sup>、米国及び英国のガイドライン<sup>13, 24, 25)</sup>などでタルクはテトラサイクリンやブレオマイシンなどに比べて有効性で優れた薬剤と高く評価されている。

安全性については、タルク使用時にまれであるが重篤な急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の発現が報告され、原因の一つとして、小さい粒子径のタルクが考えられている<sup>20)</sup>。このため、現在では粒子径を調整することにより小さい粒子径のものを除いた滅菌調整タルクが安全性の高いものとして推奨されている。この滅菌調整タルクの一つである Steritalc を用い、悪性胸水患者 558 例を対象として胸膜癒着術が行われた試験では、ARDS は 1 例も認められず、Steritalc の安全性が確認された（添付資料 5.3.5.4-9 参）。

## (2) 欧米での承認状況及び臨床使用実態

NPC-05 と同じ製剤である Steritalc は、199■年■月に欧州において Novatech 社が、臨床試験を実施することなく、公表されている臨床報告のデータのみで、「慢性胸膜炎、主に悪性」及び「自然気胸」の適応で医療機器として認証を受け、欧州主要国をはじめ諸外国で販売されている滅菌調整タルクである。一方、米国では、Steritalc と粒子径は異なるが、同じ滅菌調整タルクである Sterile Talc Powder（Steritalc とは別品目、Bryan 社）が、同様に既存の臨床報告データに基づき、「悪性胸水の再発抑制」を適応とする医薬品として、2003 年 12 月に米国食品医薬品局（FDA）により承認されている。

このように、滅菌調整タルクは、欧米において新たに臨床試験を実施することなく、既存の臨床報告データに基づき公知扱いとなり、欧州では医療機器として認証され、米国では医薬品として承認されており、既に悪性胸水の標準治療薬として使用されている。

## (3) 国内での臨床使用実態

国内では、悪性胸水の胸膜癒着剤として承認されている薬剤は、OK-432（販売名「ピシバニール」）のみであり、国内で頻用されているが、世界的にみると、日本、韓国及び台湾を除き承認されていない。ピシバニールは、発熱などの副作用発現率が高いことが報告されており<sup>26)</sup>、米国ガイドライン<sup>27)</sup>には、「OK-432（ピシバニール）は 80% に副作用がみられ、この薬剤はもはや使用されていない。」と記載されている。また、ピシバニールは、ペニシリン処理溶連菌製剤であり、添加されているペニシリンによるアナフィラキシーショックのリスクがある。

国内で、タルクは、日本薬局方に収載され、錠剤等の賦形剤、滑沢剤等の医薬品添加物として使用されているが、胸膜腔内に投与する医薬品としては承認されていない。このため、医療機関の一部では、滅菌調整タルクである Steritalc の個人輸入あるいは国内市販品のタルクを加熱滅菌等の処理をして使用している。Steritalc については、国内で医師の個人輸入による臨床研究が既に行われており、その有効性、安全性が報告されている（添付資料 5.3.5.4-11 参）。

上記の背景から、後述するように、欧米において標準的に使用されているタルクの国内への導入が患者団体等から強く望まれ、2007 年 1 月 22 日開催の第 11 回未承認薬使用問題検討会議で取り上げられ、タルクの安全性の観点から、粒子の大きさが調整された滅菌タルクである滅菌調整タルクについて、その医療上の有用性に鑑み、国内での治験が早期に開始されるべきと結論付けられた<sup>1)</sup>。

### 2.5.1.4 NPC-05 の国内における臨床開発の経緯及び臨床データパッケージ

#### (1) 臨床開発の経緯

##### 1) 患者団体からの要望書

2006年10月に特定非営利活動法人日本がん患者団体協議会より、タルクの早期承認についての要望書が、厚生労働大臣及び厚生労働省医薬食品局長に提出された。

##### 2) 未承認薬使用問題検討会議

2007年1月22日開催の第11回未承認薬使用問題検討会議において、滅菌調整タルクの医療上の有用性に鑑み、国内での治験が早期に開始されるべきと結論付けられた<sup>1)</sup>。

##### 3) 国内医師主導治験

国内医師主導治験は、社団法人日本医師会治験促進センターが行う2007年度治験推進研究事業の課題として採択され、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター（以下「名古屋医療センター」と言う）呼吸器科の坂英雄がん総合診療部長が中心となり実施された。治験薬は、Steritalcをそのまま治験薬NPC-05として、申請者より提供された。

治験開始に先立ち、2008年8月■日に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」と言う）との医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談（相談申込者：名古屋医療センター院長堀田知光）（薬機審長発 第■■■■号 受付番号■■■■）が実施され、2009年5月8日には、治験計画届書が機構に提出された。治験終了後には、治験終了届書が2010年7月23日に、機構に提出された。

##### 4) 学会からの要望書及び企業の見解書

厚生労働省からの医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集に対して、2009年8月に日本呼吸器内視鏡学会、日本呼吸器学会及び日本臨床腫瘍学会の3学会より、未承認薬の滅菌調整タルクの開発の要望書が提出された。また、申請者は、厚生労働省からの依頼により、それらの要望書に対して、学会からの要望を支持する旨の企業見解を、2009年11月に厚生労働省に提出した。

##### 5) 厚生労働省からの開発の要請

申請者は、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」と題する医政研発0521第1号薬食審査発0521第1号（2010年5月21日付）にて、滅菌調整タルクの開発要請を受けた。

#### (2) 臨床データパッケージ

国内医師主導治験は、Novatech社より輸入した滅菌調整タルクであるSteritalcをそのまま治験薬（NPC-05）として使用し、実施された。その後、Steritalcの■■■■が、これまで■■■■社（■■■■）から■■■■社（■■■■）に■■■■となったため■■■■社の■■■■。その結果、■■■■  
■■■■滅菌調整タルクの製造を国内一貫製造に変更することにし、国内製造

品（本剤）にて製造販売承認申請を行うこととした。

本剤と治験に使用した NPC-05（■■■■社製造 Steritalc）との間で、相対比較（加速試験）による同等性が確認されたため、本申請資料において、NPC-05 を使用した医師主導治験成績を評価資料とした。

外国臨床試験成績に関しては、評価資料として利用できる Steritalc の外国臨床データはないことから、Steritalc の悪性胸水に対する有効性及び安全性を検討した臨床報告を参考資料とし、併せて Steritalc 以外のその他のタルクに関する多くの臨床報告、並びに教科書・成書（以下「教科書」と言う）、ガイドライン及び総説を調査した内容も参考として示した。

表 2.5.1-4 に臨床データパッケージとして国内医師主導治験及び Steritalc の臨床報告一覧を示した。

表 2.5.1-4 臨床データパッケージ

区分	著者 作成年 又は掲載年 (添付資料番号)	試験の目的	対象 試験デザイン (国内/外国)	薬剤、投与量 投与方法等	例数*	有効性 評価	安全性 評価
評価資料	Saka 2011 (5.3.5.2-1)	滅菌調整タルクの 有効性及び安全性 の検証	悪性胸水患者 プロスペクティブな 非対照試験 (国内)	NPC-05 4 g スラリー法	30	○	○
参考資料	Maskell 2004 (5.3.5.4-1 参)	タルクの粒子径の 違いによるガス交 換能の比較	悪性胸水患者 無作為化比較試験 (外国)	Steritalc 4 g スラリー法 小さい粒子径のタ ルク 4 g スラリー法 テトラサイクリン 20 mg/kg 胸膜腔内投与	46	○	○
	Mohsen 2011 (5.3.5.4-2 参)	タルクとポピドン ヨードとの有効性 及び安全性の比較	悪性胸水患者 無作為化比較試験 (外国)	Steritalc 4 g 噴霧法 ポピドンヨード 10%溶液 20 mL 胸膜 腔内投与	42	× <sup>a</sup>	○
	Prevost 2001 (5.3.5.4-3 参)	高用量のタルクの 長期効果及び忍容 性の検討	悪性胸水患者 プロスペクティブな 非対照試験 (外国)	Steritalc 4 g×2 回 (計 8 g) スラリー法	31	○	○
	Kolschmann 2005 (5.3.5.4-4 参)	タルクの長期の有 効性及び安全性の 検討	悪性胸水患者 レトロスペクティブな 非対照試験 (外国)	Steritalc 平均 8 g 噴霧法	102	× <sup>a</sup>	○
	Gravino 2005 (5.3.5.4-5 参)	ビデオ補助下で実 施するタルク胸膜 癒着術の過程にお ける、二つの鎮痛麻 酔法の副作用の比 較	胸水を有する癌 患者 プロスペクティブな 非無作為化比較 試験 (外国)	Steritalc 3 又は 6 g 噴霧法	65	× <sup>a</sup>	○
	Froudarakis 2006 (5.3.5.4-6 参)	胸腔鏡下タルク噴 霧による胸膜癒着 術において引き起 こされる全身性炎 症反応が、胸腔鏡検	悪性又は良性胸 水患者 プロスペクティブな 非無作為化比較試 験	Steritalc 2 又は 4 g 噴霧法 診断的胸腔鏡検査	35	× <sup>a</sup>	○

区分	著者 作成年 又は掲載年 (添付資料番号)	試験の目的	対象 試験デザイン (国内/外国)	薬剤、投与量 投与方法等	例数*	有効性 評価	安全性 評価
		査によるものかタルク投与によるものかの検討	(外国)				
	Stefani 2006 (5.3.5.4-7 参)	Steritalc の噴霧法とスラリー法の有効性及び安全性の比較	悪性胸水患者 プロスペクティブな 非無作為化比較試験 (外国)	Steritalc 6 g スラリー法又は噴霧法	117	○	○
	Debeljak 2006 (5.3.5.4-8 参)	Steritalc の噴霧法とスラリー法の有効性及び安全性の比較	悪性胸水患者 レトロスペクティブな比較試験 (外国)	Steritalc 3~5 g スラリー法又は噴霧法	71	○	○
	Janssen 2007 (5.3.5.4-9 参)	大粒子径のタルクの安全性の検討	悪性胸水患者 プロスペクティブな コホート研究 (外国)	Steritalc 4 g 噴霧法	558	× <sup>a</sup>	○
	Kelly 2007 (5.3.5.4-10 参)	Steritalc で発現したARDS の1例報告	悪性胸水患者 症例報告 (外国)	Steritalc 4 g 投与方法不明	1	× <sup>b</sup>	○
	北川 2007 (5.3.5.4-11 参)	タルクの有効性及び安全性の検討	悪性胸水患者 レトロスペクティブな 非対照試験 (国内)	Steritalc 4 g スラリー法	26	○	○
	龍華 2011 (5.3.5.4-12 参)	タルクの有効性及び安全性の検討	悪性胸水患者 レトロスペクティブな 非対照試験 (国内)	Steritalc 3~4 g 噴霧法	42	× <sup>a</sup>	○
	Ishida 2011 (5.3.5.4-13 参)	Flexi-rigid thoracoscope を用いた新しい胸腔鏡下胸膜癒着術の検討	症候性胸水患者 プロスペクティブな 非対照試験 (国内)	Steritalc 4 g 噴霧法	9	× <sup>a</sup>	○

\*: 症例数は、対照群を含めた安全性の集計対象母数  
a: 噴霧法のため採用せず、b: 有効性評価データなし

### 2.5.1.5 対面助言（治験相談）

医師主導治験は、試験方法等についての医薬品後期第Ⅱ相臨床試験開始前相談（2008年8月■日実施）で得られた機構の助言を踏まえ、国内の患者を対象としてNPC-05の悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性と安全性を検証することを目的とした非対照、非盲検、多施設共同試験として実施された。

医薬品後期第Ⅱ相臨床試験開始前相談議事録（「1.13.1」項参照）の概要を以下に要約した。

① 相談事項1. [REDACTED]

[根拠]: [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[機構] :

[対応] : 非対照、非盲検、多施設共同臨床試験とすることにした。

② 相談事項 2. 本治験における用法をスラリー法で、用量を 4 g と設定することについて

[根拠] : 用法については、胸膜癒着術でのタルクの投与方法にはスラリー法と噴霧法があるが、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に比べて一般的でなく、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であり、国内では噴霧法が普及していない。また、臨床報告でスラリー法と噴霧法の有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられる。用量については、臨床報告におけるタルクの用量は 4~5 g での検討が多くなされており、当該用量の有効率は、より高用量の有効率と同程度であると考えられる。また、タルクの胸膜癒着術後に懸念される有害事象である ARDS は 10 g 投与で多く発現していることから高用量での安全性が懸念される。以上より一定の有効性が期待できる用量のうち、より安全と考えられる低用量の 4 g が適切と考える。

[機構] : 実施予定の臨床試験における投与方法について、噴霧法よりも一般的と考えてスラリー法を採用することは可能と考える。臨床報告等に基づいて、本剤の用量を 4 g と設定することは可能と考える。

[対応] : 投与方法として「生理食塩液 (NS) 50 mL に懸濁させた治験薬 4 g を、薬液注入用チューブから胸膜腔内に緩徐に注入する。」スラリー法を採用することにした。

③ 相談事項 3. 本治験における評価方法・評価時期を、有効性では胸膜癒着術後 30 日の胸水再貯留の有無とし、安全性では胸膜癒着術後 30 日までの有害事象及び副作用とすることについて

[根拠] : 有効性の評価方法として、CXR で判定する胸水再貯留の有無は、客観的な評価方法であり、多くの臨床報告で採用されている。評価時期については、臨床報告での有効率は、胸膜癒着術後 30 日とそれ以降とで差が僅かであり、また、対象患者の余命が短く、長期間の観察は困難であると考えられる。

タルクに関する主な有害事象及び副作用としては、胸膜癒着術直後の発熱及び疼痛（胸痛）であり、まれに ARDS が発現しており、主な有害事象及び副作用の多くは処置後短期間で発現している。また、滅菌調整タルク (Steritalc) の安



[根拠] : [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[機構] : [redacted]  
[redacted]

[対応] : 前述のとおり、非対照、非盲検、多施設共同臨床試験とすることにした。

なお、国内医師主導治験終了後に引続き調査研究として、滅菌調整タルクの悪性胸水に対する国内医師主導治験終了後の長期的な有効性と安全性を調査する目的で、胸膜癒着術後 60 日及び 90 日の有効性及び安全性の調査がなされた。

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内で実施した非臨床試験及び医師主導治験で使用された製剤は、Novatech 社から入手した製剤である Steritalc をそのまま NPC-05 (国内での開発コード) としたものである。NPC-05 は、原料タルク ( ) し 後 した製剤である(「2.3.S.7.3」項及び「2.3.P.2」項参照)。一方、承認申請製剤(本剤)は、原料タルク ( ) を 、 で 及びエンドトキシン したタルク原薬をバイアルに した製剤である(「2.3.S.2.2」項及び「2.3.P.3.3」項参照)。このように製造工程は異なるものの両製剤とも同じ原料タルクを使用しているため、タルクの粒子径分布等に差異はなく、また NPC-05 と本剤の相対比較(加速試験)により同等性が確認されている(「2.3.P.8.3」項参照)。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の作用部位は本剤が投与された胸膜腔内に限定され、本剤のほとんどは胸膜腔内に局在するため、本剤の有効性及び安全性は血液中濃度に相関することはないと考えたこと並びに局所のタルク濃度及び炎症の程度等を測定、観察、評価することは困難と考えたことから、臨床薬理試験は実施しておらず、バイオアベイラビリティも検討していない。

## 2.5.4 有効性の概括評価

本剤の悪性胸水を対象とした有効性評価については、NPC-05 を用いて国内で実施された医師主導治験の成績を評価資料として示すとともに、NPC-05 と同じ製剤である Steritalc の国内外の臨床報告を参考資料として示した。なお、Steritalc 以外のその他のタルクに関する多くの臨床報告、並びに教科書、総説（コクランレビューを含むメタ解析）及びガイドラインを調査した内容を参考として引用した。

### 2.5.4.1 国内医師主導治験

#### (1) 試験方法

本試験は、治験相談（2008年8月■日実施）での助言を踏まえ、悪性胸水患者に対して、NPC-05 を投与した際の、有効性及び安全性を検討することを目的として、非対照、非盲検法で実施された。

対象患者の年齢は 20 歳以上とし、投与方法としてはスラリー法を採用した。タルクの投与方法には、タルクを NS に懸濁させて胸膜腔内に注入する方法（スラリー法）とタルク粉末をそのまま全身麻酔下胸腔鏡を用いて胸膜腔内に噴霧する方法（噴霧法）とがあり、有効性、安全性に明確な違いはなく<sup>28,29)</sup>、スラリー法は患者に対する負担が小さく、簡便で一般的な方法と考えられている。用量に関しては、これまで実施されたタルクの主な臨床試験における用量（2～10 g）のうち、一定の有効性が期待でき、より安全と考えられる 4 g とした。

胸膜癒着術、評価項目等の試験方法の要約を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1 国内医師主導治験の試験方法の概要

治験の相	第Ⅱ相
時期	2009年6月8日～2010年3月■日
目的	滅菌調整タルク（NPC-05）の悪性胸水に対する胸膜癒着術の有効性と安全性を検証する。
治験デザイン	非対照、非盲検、多施設共同臨床試験
対象	悪性胸水患者
予定被験者数	30例（治験薬投与症例）
治験薬	コード名：NPC-05
	成分名：タルク
	剤型：1バイアル中に粒子径を調整した滅菌タルク（滅菌調整タルク、Novatech社、仏国）4gを充填した製剤
胸水の排液	NPC-05を投与する前に、16F～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、CXRで肺が再膨張し、呼吸困難等の症状の緩和が得られることを確認する。
胸膜癒着術	1. NPC-05懸濁液の調製方法 NPC-05バイアル（1バイアルに滅菌調整タルクとして4g含有）に、シリンジを用いNS50mLを注入し、NPC-05懸濁液を調製する。なお、NPC-05懸濁液の調製は、胸水排液後に肺が再膨張し、呼吸困難等の症状が緩和することを確認した後に行う。 2. 前処置 NPC-05懸濁液の注入前に、疼痛（胸痛）を抑えるために、1%塩酸リドカイン10mLを薬液注入用チューブから胸膜腔内に注入する。 3. 用法・用量 NPC-054gをNS50mLに懸濁させたNPC-05懸濁液をシリンジに採り、薬液注入用チューブから胸膜腔内に緩徐に注入する。 その後、NPC-05懸濁液を胸膜腔内に十分に行きわたらせるために、NS50mLを同様に追加注

	<p>入し、ドレナージチューブをクランプする。                  なお、NPC-05 懸濁液の注入は、被験者本登録後 3 日以内に行うものとする。                  4. 胸膜癒着術及び術後胸水の排液                  NPC-05 懸濁液を胸膜腔内に行きわたらせるように、可能な姿勢の範囲で 15 分ごとに体位を変換する。NPC-05 懸濁液注入 2h 後、クランプを開放し NPC-05 懸濁液を排液する。排液は低圧持続吸引器を用いて陰圧（目安：-10 cm H<sub>2</sub>O）で持続吸引し、1 日の排液量が 150 mL 以下になった時点で抜管する。術後 7 日間経過時点で排液量が 150 mL 以下にならない場合は、無効例として治験を中止する。</p>												
併用禁止薬	<p>①ピシバニール*                  ②抗悪性腫瘍薬**                  ③コルチコステロイド***                  *：治験期間中（同意取得から胸膜癒着術後 30 日まで）は併用禁止とする。                  **：同意取得から胸膜癒着術後 7 日まで併用禁止とし、その後の全身化学療法薬としての使用は可とするものの、胸膜癒着術後 30 日までの胸膜腔内投与は禁止とする。                  ***：同意取得から胸膜癒着術後のドレナージ抜管まで併用禁止とする。ただし、外用剤は使用可とする。</p>												
治験期間	<p>文書同意取得から胸膜癒着術後 30 日まで</p>												
有効性評価	<p>1. 主要評価項目                  有効性判定委員会で評価された「胸膜癒着術後 30 日の胸水再貯留の有無」                  ドレイン抜管直後と胸膜癒着術後 30 日又は中止時の CXR を比較し判定する。判定基準は以下のとおりである。                  「有効」：胸水の再貯留が認められない場合（抜管直後半胸郭の 10%未満の貯留）                  「無効」：胸水再貯留が認められ、有症状の場合。なお、胸水再貯留が抜管直後半胸郭の 10%以上認められるものの、症状がない症例は「部分有効」と判定するが、有効例として取扱わない。                  有効率は、「有効」と評価された例数 / （有効性解析対象例数）より算出する。</p> <p>2. 副次評価項目                  (1) 治験責任（分担）医師判定により評価された「胸膜癒着術後 30 日の胸水再貯留の有無」                  上述の 1 と同じ。                  (2) 胸膜癒着術後 30 日の呼吸困難の程度                  呼吸困難の程度は胸水排液前と胸膜癒着術後 30 日又は中止時の呼吸困難の程度をグレードで比較する。なお、呼吸困難のグレードは、下記の表に従い判定する。</p> <table border="1" data-bbox="475 1265 997 1458"> <thead> <tr> <th colspan="2">呼吸困難のグレード</th> </tr> <tr> <th>グレード</th> <th>症状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード 0</td> <td>呼吸困難なし</td> </tr> <tr> <td>グレード 1</td> <td>活動度高～中</td> </tr> <tr> <td>グレード 2</td> <td>活動度低</td> </tr> <tr> <td>グレード 3</td> <td>寝たきり</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 胸膜癒着術後 30 日の疼痛（胸痛）の程度                  疼痛（胸痛）の程度は、胸水排液前と胸膜癒着術後 30 日又は中止時の疼痛のグレードを比較する。疼痛（胸痛）の程度は Visual Analogue Scale（VAS）により評価する。VAS は 100 mm の直線の目盛りのないスケールであり、直線の左端は「痛みなし：0 mm」、右端は「最大の痛み：100 mm」とする。</p>	呼吸困難のグレード		グレード	症状	グレード 0	呼吸困難なし	グレード 1	活動度高～中	グレード 2	活動度低	グレード 3	寝たきり
呼吸困難のグレード													
グレード	症状												
グレード 0	呼吸困難なし												
グレード 1	活動度高～中												
グレード 2	活動度低												
グレード 3	寝たきり												
安全性の評価	<p>有害事象及び副作用（治験薬投与開始から 30 日後まで）</p>												

## (2) 結果

本登録された悪性胸水患者 30 例全例に NPC-05 4 g 投与による胸膜癒着術が実施された。このうち、治験完了例は 26 例、中止例は 4 例で、中止例の内訳は、併用禁止薬使用による中止 1 例、有害事象発現による中止 1 例及び効果不十分による中止 2 例であった。その結果、安全性解析対象集団 (SP) は治験薬が投与された 30 例、最大の解析対象集団 (FAS) も同様に 30 例、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) は 28 例であった。

FAS の被験者背景を表 2.5.4-2 に示した。性別は、男性が 22 例 (73.3%)、女性が 8 例 (26.7%) で男性患者が多く、悪性胸水の原疾患としては、肺癌が 23 例 (76.7%) と最も多かった。

表 2.5.4-2 被験者背景

項目	分類	例数	%
総例数		30	100.0
性別	男性	22	73.3
	女性	8	26.7
年齢 (歳)	20 歳以上～50 歳未満	7	23.3
	50 歳以上～60 歳未満	3	10.0
	60 歳以上～70 歳未満	11	36.7
	70 歳以上～75 歳以下	9	30.0
	平均値±標準偏差	61.0±12.0	
原因疾患	肺癌	23	76.7
	乳癌	2	6.7
	悪性リンパ腫	1	3.3
	口蓋癌	1	3.3
	胸膜悪性中皮腫	1	3.3
	胃癌	1	3.3
	腎癌	1	3.3

有効性については、以下の結果が得られた。

主要評価項目である有効性判定委員会で評価された「胸膜癒着術後 30 日 (又は中止時) の胸水再貯留の有無」における NPC-05 の有効率は、83.3% (25/30 例、95%信頼区間 (CI) : 0.653～0.944) で、NPC-05 投与により高い胸水再貯留の抑制効果が認められた ( $P < 0.001$ )。

副次評価項目である治験責任 (分担) 医師判定により評価された「胸膜癒着術後 30 日 (又は中止時) の胸水再貯留の有無」における NPC-05 の有効率は、80.0% (24/30 例、95%CI: 0.614～0.923) で、有効性判定委員会評価と同様、高い胸水再貯留の抑制効果が認められた ( $P < 0.001$ )。有効性判定委員会判定と治験責任 (分担) 医師判定の一致率は 92.6% (単純  $\kappa$  係数: 0.571、95% CI: 0.162～0.981) と、両者の判定は良く一致していた。また、呼吸困難の程度 (平均値±SD) は、胸水排液開始前  $1.07 \pm 0.58$  から胸膜癒着術後 30 日 (又は中止時)  $0.27 \pm 0.64$  と NPC-05 投与後に有意な呼吸困難の改善が認められた ( $P < 0.001$ )。同じく、VAS (mm) で評価した疼痛 (胸痛) の程度 (平均値±SD) も、胸水排液開始前  $20.8 \pm 23.9$  から胸膜癒着術後 30 日 (又は中止時)  $14.3 \pm 24.7$  と NPC-05 投与後に有意な疼痛 (胸痛) の改善が認められた ( $P = 0.022$ )。

なお、国内医師主導治験の終了後継続して調査研究 (臨床研究) として行った調査では、胸膜癒着術後 60 日及び 90 日における NPC-05 の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) であり、NPC-05 の胸膜癒着効果の持続が確認された。

### 2.5.4.2 国内外の公表論文（臨床報告）

タルクの有効性に関する国内外の臨床報告については、MEDLINE (1999～2010年) 及び EMBASE (1999～2010年) に登録された論文並びに JMEDPlus (1999～2010年) 及び JAPICDOC (1999～2010年) に登録されている論文から、投与量、評価方法、症例数、結果等が明確になっているなど評価に耐えうると判断したものが選択された。検索式等は「2.7.3.6(1)」項に記載した。

#### (1) Steritalc（スラリー法）

Steritalc をスラリー法で投与した試験は、無作為化比較試験を含むプロスペクティブとして実施された外国の3試験及び国内外のレトロスペクティブな2試験、計5試験であった。Steritalc の試験一覧を表 2.5.4-3 に示した。

表 2.5.4-3 Steritalc（スラリー法）を用いた臨床試験一覧

番号	著者 掲載年 (添付資料番号)	試験の目的	試験デザイン
1	Maskell 2004 (5.3.5.4-1 参)	小粒子径のタルク及び大粒子径のタルク (Steritalc) (スラリー法) による胸膜癒着術前後の肺胞気-動脈血酸素勾配の変化によるガス交換能の比較	無作為化比較試験
2	Prevost 2001 (5.3.5.4-3 参)	悪性胸水治療におけるタルク (スラリー法) の長期効果と忍容性の検討	プロスペクティブな非対照試験
3	Stefani 2006 (5.3.5.4-7 参)	悪性胸水治療のための胸膜癒着術におけるタルクの有効性、安全性及び胸膜腔内への適切な投与方法の検討 (タルクスラリー法とタルク噴霧法の比較)	プロスペクティブな非無作為化比較試験
4	Debeljak 2006 (5.3.5.4-8 参)	悪性胸水に対する Steritalc の噴霧法とスラリー法の有効性及び安全性の比較	レトロスペクティブな比較試験
5	北川 2007 (抄録) (5.3.5.4-11 参)	悪性胸水に対するタルク (スラリー法) による胸膜癒着療法の検討	レトロスペクティブな非対照試験

有効性の概略を表 2.5.4-4 に示したが、Steritalc の5試験の胸膜癒着における有効率は、73.0～89.5%であった (複数評価の場合、30日又は1～3ヵ月の評価データで示した)。

これら5試験のうち、Steritalc 4g が投与された試験が2試験、3～5g、6g 又は8g (4g を2日間に2回) が投与された試験が各1試験であり、有効率は4g 投与で85.7% (12/14例) 及び89.5% (17/19例)、3～5g 投与で77.6% (38/49例; スラリー法) 及び77.3% (17/22例; 噴霧法)、6g 投与で73.0% (27/37例; スラリー法) 及び87.5% (63/72例; 噴霧法)、8g 投与で81.5% (22/27例) と用量間に差はみられなかった。

大粒子径 (粒子径が20  $\mu\text{m}$  未満のタルクが50%未満) のSteritalc と小粒子径 (粒子径が10  $\mu\text{m}$  未満のタルクが50%) のタルクの無作為化比較試験 (添付資料 5.3.5.4-1 参) において、有効率は、Steritalc 85.7% (12/14例) 及び小粒子径のタルク 78.6% (11/14例) と例数は少ないものの差はなく、大粒子径のSteritalc と小粒子径のタルクで治療効果に大きな差はないことが示唆された。

Steritalc のスラリー法 (TS) と噴霧法 (TP) の効果をプロスペクティブに比較した非無作

為化比較試験(添付資料 5.3.5.4-7 参)では、胸膜癒着術後 30 日の TS 群及び TP 群の有効率は、それぞれ 73.0% (27/37 例) 及び 87.5% (63/72 例) であり、有意差が認められた (P=0.049)。ただし、この試験では、投与方法の割付や対象患者のパフォーマンス・ステータス (PS) などに偏りがみられ、TS 群で PS が低い症例が多く、比較する上で限界があると考えられた。なお、Steritalc のスラリー法と噴霧法の有効性をレトロスペクティブに比較した試験 (添付資料 5.3.5.4-8 参) では、有効率がそれぞれ 77.6% (38/49 例) 及び 77.3% (17/22 例) であり、両群間に有意差は認められなかった (P=0.979)。

複数の時期に有効性を評価していた試験 (添付資料 5.3.5.4-3 参及び 5.3.5.4-7 参) の有効率の経時的推移から、Steritalc の胸膜癒着効果は持続することが認められた。

以上のことから、悪性胸水に対する Steritalc のスラリー法による胸膜癒着術における胸膜癒着効果及び効果の持続性が確認された。

表 2.5.4-4 Steritalc (スラリー法) を用いた試験における有効性の概略

番号	著者 掲載年 (添付資料番号)	被験薬(投与方法) 対照薬(投与方法)	投与量	評価時期 (術後)	有効率	検定
1	Maskell 2004 (5.3.5.4-1 参)	Steritalc (スラリー法)	4 g	3 カ月	85.7% (12/14 例)	記載なし
		タルク (スラリー法)	4 g		78.6% (11/14 例)	
2	Prevost 2001 (5.3.5.4-3 参)	Steritalc (スラリー法)	4 g+4 g (翌日)、 計 8 g	1~3 カ月	81.5% (22/27 例)	/
				3~6 カ月	100% (20/20 例)	
				6~12 カ月	100% (9/9 例)	
				12 カ月超	100% (3/3 例)	
3	Stefani 2006 (5.3.5.4-7 参)	Steritalc (スラリー法)	6 g	30 日	73.0% (27/37 例)	χ <sup>2</sup> 検定 30 日 : P=0.049 90 日 : P=0.047 追跡終了時 : P=0.023
				90 日	69.6% (16/23 例)	
				追跡終了時	62.2% (23/37 例)	
		Steritalc (噴霧法)		30 日	87.5% (63/72 例)	
				90 日	88.3% (53/60 例)	
				追跡終了時	81.9% (59/72 例)	
4	Debeljak 2006 (5.3.5.4-8 参)	Steritalc (スラリー法)	3~5 g	1 カ月	77.6% (38/49 例) <sup>a</sup>	Pearson χ <sup>2</sup> 検定 P=0.979 <sup>a</sup> P=0.167 <sup>b</sup>
					92.7% (38/41 例) <sup>b</sup>	
		Steritalc (噴霧法)			77.3% (17/22 例) <sup>a</sup>	
					81.0% (17/21 例) <sup>b</sup>	
5	北川 2007 (5.3.5.4-11 参)	Steritalc (スラリー法)	4 g	1 カ月	89.5% (17/19 例)	/

a : 死亡例を除外しない場合、b : 死亡例を除外した場合

## (2) その他のタルク

Steritalc 以外のその他のタルクでも、投与方法の比較等、種々の無作為化比較試験が実施されている。その結果、タルクスラリー法とタルク噴霧法の投与方法の違いにより、有効性に明らかな差は認められず、胸腔ドレナージ単独（胸膜癒着剤を使用しない）に比べてタルクは有意に勝っていた。他の胸膜癒着剤等との比較では、タルクはブレオマイシン、テトラサイクリン等と比較し、いずれも有効率に有意差はなく、タルクに有意に勝るものはなかった。また、タルクスラリー法による胸膜癒着術式に関する検討では、タルク懸濁液投与直後の体位変換の「あり」と「なし」及び胸膜癒着術後の胸腔ドレナージ時間の「24 h」と「72 h」のそれぞれの比較において、いずれも有効率に有意差は認められなかった。

その他のタルクで実施された無作為化比較試験の有効率は、テトラサイクリンの非経口製剤が市場から撤退したため、予定より早く試験を終了した1試験（有効率：42.1%、5.4.2-16 参）を除いた12試験で70.8%～100%と高かった。また、その他のタルクの非無作為化試験（6試験）における有効率は、75.0～91.7%であり無作為化比較試験の成績を支持していた。複数時期に有効性を評価していた試験の有効率の経時的推移から、タルクの胸膜癒着効果は持続することが認められた。これらの結果は、Steritalc 投与で得られた胸膜癒着効果と同様であった。

上述のその他のタルクの無作為化比較試験及び非無作為化試験の有効性の概略については、「2.7.3.6(2)」項、表2.7.3-45及び46に示した。

### 2.5.4.3 国内医師主導治験と臨床報告との有効性の比較

#### (1) 試験全体での有効性の比較

国内医師主導治験及び Steritalc（スラリー法）を用いた 5 つの臨床報告における有効率を表 2.5.4-5 に示した。なお、複数時点で評価している試験では、30 日又は 1～3 ヶ月後の評価を採用した。

NPC-05（Steritalc）4 g が投与された国内医師主導治験における有効率は、83.3%（25/30 例）であり、同用量が投与された Steritalc の臨床報告における有効率が、85.7%（12/14 例）及び 89.5%（17/19 例）であり、類似していた。また Steritalc 4～8 g が投与された 5 試験の有効率は、73.0%（27/37 例）～89.5%（17/19 例）であり、投与量による差異はみられず、5 試験を合わせた有効率は 79.5%（116/146 例）であった。以上より、国内医師主導治験での NPC-05 の有効性は、臨床報告での Steritalc の有効性に匹敵することが確認された。

表 2.5.4-5 国内医師主導治験及び Steritalc（スラリー法）の臨床報告における有効率

番号	試験区分	著者 作成 又は掲載年 (添付資料番号)	被験薬	投与量	評価時期 (術後)	有効率
1	国内医師 主導治験	Saka 2011 (5.3.5.2-1)	NPC-05	4 g	30 日	83.3% (25/30 例)
2	Steritalc 臨床報告	Maskell 2004 (5.3.5.4-1 参)	Steritalc	4 g	3 ヶ月	85.7% (12/14 例)
3		Prevost 2001 (5.3.5.4-3 参)	Steritalc	4 g+4 g (翌日)、計 8 g	1～3 ヶ月	81.5% (22/27 例)
4		Stefani 2006 (5.3.5.4-7 参)	Steritalc	6 g	30 日	73.0% (27/37 例)
5		Debeljak 2006 (5.3.5.4-8 参)	Steritalc	3～5* g	1 ヶ月	77.6% (38/49 例)
6		北川 2007 (5.3.5.4-11 参)	Steritalc	4 g	1 ヶ月	89.5% (17/19 例)
Steritalc 臨床報告 (2～6) の合計						79.5% (116/146 例)

\*: 内訳が不明なため、5 g 投与として集計した。

#### (2) 部分集団における有効性の比較

国内医師主導治験における NPC-05 の有効性に関する層別解析の結果、性別、年齢、身長、体重、原因疾患、合併症、悪性胸水確定診断及び悪性胸水治療目的での穿刺排液の経験に関して、いずれも層別による有効性に違いはみられなかった（「2.7.3.3.3」項参照）。

Steritalc の臨床報告では、原因疾患別有効率を報告したものが 1 報（添付資料 5.3.5.4-8 参）のみあった。国内医師主導治験の原因疾患別有効率と Steritalc の臨床報告における原因疾患別有効率を比べると、前者では肺癌で 82.6%（19/23 例）、乳癌で 100%（2/2 例）、その他で 80.0%（4/5 例）であり、後者では肺癌で 76.9%（10/13 例）、乳癌で 88.9%（8/9 例）、その他（原発部位不明の腺癌を除く）で 68.8%（11/16 例）であり、おおむね同様な傾向を示した。

## (3) ピシバニールとの比較

国内において「消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少」を効能・効果として唯一承認されているピシバニールとタルクを直接比較した試験成績がないことから、両者の有効率を間接的に比較した。

悪性胸水患者を対象としたピシバニールを用いた胸膜癒着術における有効性に関する臨床報告については、MEDLINE (1991～2007年) 及び EMBASE (1991～2007年) に登録された論文並びに JMEDPlus (1991～2007年) 及び JAPICDOC (1991～2007年) に登録された論文から、ピシバニールのプロスペクティブな比較試験を選択し、このうち評価方法、症例数、結果等が明確になっているなど評価に耐え得ると判断した臨床報告について調査し、無作為化比較試験4試験の成績を採用した(「2.7.3.3.4(1)」項、表2.7.3-27参照)。

国内医師主導治験における NPC-05 の有効率は、83.3%であり、ピシバニールの無作為化比較試験4試験を合わせた有効率は、73.7%(84/114例、範囲52.6～88.5%)であり(表2.5.4-6)、国内医師主導治験における NPC-05 の有効率は、ピシバニールとほぼ同様であった。また、Steritalc の無作為化比較試験としては1試験のみであったが、その有効率は85.7%(12/14例)であり、ピシバニールとほぼ同様であった。

以上のことから、NPC-05 (Steritalc) は、ピシバニールと同様に胸膜癒着効果を示し、胸膜癒着剤としての国内における新たな選択肢になりうるものとする。

表 2.5.4-6 ピシバニールの無作為化比較試験における有効率

番号	著者 掲載年	被験薬	投与量	評価時期	有効率
1	Luh 1992 <sup>26)</sup>	ピシバニール	10 KE	4週	88.5% (23/26例)
2	Ishida 2006 <sup>30)</sup>	ピシバニール	5 KE	30日	64.7% (11/17例)
3	Kasahara 2006 <sup>31)</sup>	ピシバニール	10 KE	8日 <sup>a)</sup>	78.9% (15/19例)
		ピシバニール	1 KE		52.6% (10/19例)
4	Yoshida 2007 <sup>32)</sup>	ピシバニール	0.2 KE/kg、 最大10 KE/body	4週	75.8% (25/33例)
合計					73.7% (84/114例)

a: 28日評価は、無効例に8日目と10日目にピシバニール10KE追加投与したものであったため、8日の評価を採用した。

2.5.4.4 教科書、ガイドライン及び総説

タルクを用いた悪性胸水に対する胸膜癒着術に関して、教科書、ガイドライン及び総説（コクランレビューを含むメタ解析）から、タルクスラリー法又はタルク噴霧法について記載のあった代表的なものを選択し、その推奨用法・用量、有効性及び臨床的位置付けを検討し、表 2.5.4-7 に示した。

表 2.5.4-7 教科書、ガイドライン及び総説の一覧

資料の種類	資料名	投与方法	タルク用量	有効性 臨床的位置付け
教科書	Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the IASLC 4 <sup>th</sup> edition. 2010: 901-10. <sup>33)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	2.55~10 g	有効率：70~100% 有効性： タルク≧テトラサイクリン、ブレオマイシン
教科書	Principle and Practice of Oncology 9 <sup>th</sup> edition. 2011: 2205-13. <sup>34)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	5 g (スラリー法) 4~8 g (噴霧法)	有効率：80~100% 有効性： スラリー法≒噴霧法
教科書	肺癌—患者へのアプローチから治療の最前線まで. 改訂第2版. 2003:186-9. <sup>35)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	—	有効率：98% (範囲 72~100%)。
教科書	がん診療レジデントマニュアル. 第4版第1刷. 2007: 254-7. <sup>36)</sup>	タルクスラリー法	5 g	有効性： タルク≧ブレオマイシン、テトラサイクリン  欧米では既に標準的治療の1つ
教科書	新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 改訂第2版. 2009; 763-6. <sup>7)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	—	有効性： スラリー法≒噴霧法
ガイドライン (米国)	Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1987-2001. <sup>24)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	4~5 g (スラリー法) 5 g (噴霧法) 5 gを超えない	有効率：93% (153/165例) タルクは最も効果的な胸膜癒着剤
ガイドライン (米国)	Palliative care in lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007; 132: 368S-403S. <sup>13)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	5 g	有効率：90%超 (範囲 88~100%)  タルクは最も効果的な胸膜癒着剤
ガイドライン (英国)	Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65: ii 32- ii 40. <sup>25)</sup>	タルクスラリー法 (推奨)、又はタルク噴霧法	滅菌調整タルク 4~5 g (スラリー法)	タルクスラリー法の有効率：81~100% タルク噴霧法の有効率：77~100%  有効性： スラリー法=噴霧法  タルクは最も有効な胸膜癒着剤
ガイドライン (日本)	がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン—特定の病態に対する治療— 2011年版：70-3. <sup>37)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	—	有効率：88~100%  タルクは他の胸膜癒着剤より成功率が高い

資料の種類	資料名	投与方法	タルク用量	有効性 臨床的位置付け
総説	Cochrane Database of Syst Rev 2004; Issue 1. Art. No. : CD002916 (Issue 9, 2010). <sup>21)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	—	有効性： タルク $\geq$ テトラサクリン、ブレオマイシン等  タルクを胸膜癒着剤として選択することを支持
総説	Eur J Cardiothorac Surg: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2006; 29: 829-38. <sup>22)</sup>	タルクスラリー法、又はタルク噴霧法	—	有効性： タルク $\geq$ テトラサクリン、ブレオマイシン  タルクを胸膜癒着術の選択薬剤にすべき
総説	Chin J Lung Cancer 2009; 12: 222-6. <sup>23)</sup>	—	—	有効性： タルク $>$ ブレオマイシン

教科書（5編）では、他の胸膜癒着剤と比べてタルクの胸膜癒着効果における優位性が高く、より有効であること、欧米では既に標準的治療の1つと位置付けられていること及び投与方法が異なるタルクスラリー法とタルク噴霧法の胸膜癒着効果はほぼ同等であることが示されていた。米国及び英国のガイドライン（3報）では、タルクが最も効果的な胸膜癒着剤であること及びタルクの推奨用量は4～5 gであることが示され、特に英国のガイドライン（2010年）では、滅菌調整タルク4～5 gをNS 50 mLに懸濁し胸膜腔内に注入する方法が詳細に記載されていた。日本のガイドライン（1報）では、主にコクランレビューを引用し、タルクが他の胸膜癒着剤より成功率が高いことが示されていた。また、総説（コクランレビューを含むメタ解析3報）では、ブレオマイシン、テトラサイクリン等とのメタ解析による比較において、タルクがより有効であることが記載されていた。

上記の如く、タルクは悪性胸水の標準治療薬であり、特に滅菌調整タルクの使用が推奨されている。

#### 2.5.4.5 有効性のまとめ

評価資料の国内医師主導治験成績及び参考資料の Steritalc の試験成績（臨床報告）並びにタルクの参考文献（教科書、ガイドライン、総説及び臨床報告）から、NPC-05 及び Steritalc の有効性において、以下の結論が導かれた。

- ① 国内医師主導治験では、NPC-05 の悪性胸水に対する胸水再貯留抑制効果における有効率が83.3%（25/30例）であり、高い有効率が認められ、その効果はNPC-05投与による胸膜癒着術後60日及び90日も持続することが確認された。また同時に、胸水排液開始前に比べてNPC-05投与後には、有意な呼吸困難の改善及び疼痛（胸痛）の改善が認められた。
- ② 悪性胸水を対象として Steritalc 4～8 gを投与した国内外の臨床報告5試験において、有効率は73.0～89.5%であり、投与量による差異はみられなかった。また、有効性を経時的に評価した試験における有効率の経時的推移から、Steritalc の胸膜癒着効果は、持続することが認められた。なお、Steritalc 以外のその他のタルクの臨床報告では、胸腔ドレーナ-

ジ単独に比べて有意に優れ、ブレオマイシンなどの他剤等に比べ劣ることなく、その有効率は、70.8～100%と Steritalc の有効率と類似していた。

- ③ Steritalc におけるスラリー法と噴霧法の投与方法の比較を行った試験において、有効率に差が認められた報告と差が認められなかった報告があったが、有効率に差がみられた臨床試験では、患者背景に偏りがみられたことより、比較する上で限界があった。Steritalc 以外のその他のタルクの臨床報告では、胸膜癒着効果においてスラリー法と噴霧法とで明らかな差異は認められなかった。
- ④ 教科書、ガイドライン及び総説では、タルクの胸膜癒着効果における有効率は高く、他剤と比べてより有効であることより、タルクが最も効果的な胸膜癒着剤であり、欧米では既に標準的治療の1つと位置付けられていること、また、タルクスラリー法とタルク噴霧法の胸膜癒着効果はほぼ同等であることなどが示された。
- ⑤ タルクの投与量に関しては、教科書及びガイドラインにおいて、タルクあるいは滅菌調整タルクの推奨用量は4～5 g としていること、NPC-05 と同一製剤である Steritalc の添付文書での推奨用量が3～6 g となっていること、安全性の面を考慮してタルクの投与量としては5 g 超を避けるべきとの報告<sup>6,38)</sup>があることより、4～5 g が妥当であると考えられた。また、Steritalc 4～8 g 投与された臨床報告において、有効率は投与量間で差異がなく、NPC-05 4 g が投与された国内医師主導治験の有効率と類似していた。従って、NPC-05 の投与量は4 g が適切であると判断した。

以上のことから、NPC-05 4 g をスラリー法で投与した際の高い胸膜癒着効果と効果の持続性が確認され、本剤は、悪性胸水の治療薬（胸膜癒着剤）として有効な薬剤であり、国内における悪性胸水治療の新たな治療選択肢となり、当該領域の薬物治療選択肢を広げることのできる薬剤であると考ええる。

以下に、本剤の「悪性胸水の再貯留抑制」に対する推奨用法・用量を記載する。

**【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 50 mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 タルクが属する薬理学的分類に特徴的な有害作用

タルクを胸膜腔内に投与した時、胸膜が癒着を引き起す作用機序は明確になっていないが、「2.5.1.1」項に示したとおり、タルク投与により胸膜に炎症が惹起され、その回復過程において胸膜の癒着が生じると考えられている。これは、ほかの胸膜癒着剤でも同様であり、胸膜の炎症に伴い胸痛や発熱が胸膜癒着剤に共通して生じ、時期としては投与後初期に起こるとされている。

また、タルクにはまれであるが重篤な有害事象として、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が知られている。本事象は、呼吸機能が低下している患者にタルクの過量投与（10 g 以上）や小粒子径のタルクを投与すると起こりやすいと言われており、小粒子タルクの全身播種に伴う炎症が原因の一つとして考えられている<sup>39)</sup>。

2.5.5.2 国内医師主導治験における安全性の概括評価

滅菌調整タルクである Steritalc と同じ製剤である NPC-05 の国内医師主導治験における安全性の評価は、一般的な観察、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）に加え、対象疾患の特性より SpO<sub>2</sub> 及び酸素供給量を測定し行った（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1 国内医師主導治験における観察・検査項目

治験期間 項目	排液前 (仮登録)	排液 直後 (本登録)	治験薬 懸濁液 注入	胸膜癒着術 直後 (0日) ～術後7日	胸膜癒着術 後 6±1日	抜管直後 及び 退院時	術後 30日 (±2日) 又は中止時
呼吸困難の程度	●	●					●
疼痛（胸痛）の程度	●	●					●
バイタルサイン	●	●		●		●	●
SpO <sub>2</sub>	●	●		●		●	●
酸素供給量	●	●		●		●	●
血液学的検査	●				●		●
血液生化学的検査	●				●		●
尿検査（定性）	●						●
有害事象			←				→

(起算日：胸膜癒着術日=0日)

2.5.5.2.1 国内医師主導治験の対象となった被験者集団の特徴及び暴露の程度

(1) 被験者集団の人口統計学的特徴

被験者の平均年齢は 61.0 歳、性別は男性が 73.3% (22/30 例) と多く、原因疾患は単独あるいはほかの癌と合併している例を含めて、肺癌 76.7% (23/30 例) が最も多く、次いで乳癌 6.7% (2/30 例) で、その他、悪性リンパ腫、口蓋癌、胸膜悪性中皮腫、胃癌及び腎癌がそれ

ぞれ 3.3% (1/30 例) であった (表 2.5.4-2 参照)。

## (2) NPC-05 の暴露の程度

NPC-05 4 g は懸濁液 (NS 50 mL) として、胸水排液で十分な肺の再膨張が認められた悪性胸水患者に対して、胸膜腔内に投与された。本登録された 30 例全例に、NPC-05 4 g が投与された。

### 2.5.5.2.2 比較的良くみられる有害事象と副作用

#### (1) 有害事象及び副作用

国内医師主導治験における有害事象発現率は 96.7% (29/30 例)、副作用発現率は 90.0% (27/30 例) であった (表 2.5.5-2)。

発現頻度 10%以上の有害事象の種類「器官分類」は、CRP 増加、Hb 減少等の「臨床検査」、発熱、倦怠感の「全身障害および投与局所様態」、便秘、悪心等の「胃腸障害」、癌疼痛の「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」、頭痛の「神経系障害」、呼吸困難の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、食欲減退の「代謝および栄養障害」及び潮紅の「血管障害」と多岐にわたっていた(「2.7.4.1.4」項、表 2.7.4-3 参照)。この中で特に発現率が高かった有害事象は、CRP 増加 80.0% (24/30 例)、発熱 60.0% (18/30 例) であり、いずれも、NPC-05 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。しかしながら、同様な機序で発現することが知られている胸痛については、発現率が 6.7% (2/30 例) と低かった。副作用も同様な発現傾向を示した(「2.7.4.1.4」項、表 2.7.4-4 参照)。なお、本治験では、ARDS は認められなかった。

有害事象の重症度別では、生命を脅かす高度は 3.3% (1/30 例)、高度は 13.3% (4/30 例)、中等度は 63.3% (19/30 例)、軽度は 93.3% (28/30 例) と多くが軽度又は中等度であった。生命を脅かす高度と判定された心不全の 1 例及び高度と判定された呼吸困難、心嚢液貯留及び心不全を併発した 1 例が重篤な有害事象とされたが、いずれも NPC-05 との因果関係は否定された。また、本治験で、有害事象の発現により治験中止に至った症例は、ドレイン挿入部の感染(皮膚感染)により中止せざるを得なかった 1 例のみであった。

表 2.5.5-2 有害事象及び副作用発現例数集計

有害事象/副作用	有害事象		副作用	
対象例数	30 例			
総発現例数/発現率 (%)	例数	%	例数	%
	29	96.7	27	90.0

#### (2) 有害事象発現時期

NPC-05 投与後に発現した有害事象を時期別にみると、総発現例数では投与後 1~7 日までの発現率が 90.0% (27/30 例) と高頻度で発現し、その後は半減した。個々の有害事象でも、発熱及び CRP 増加を含む臨床検査値異常が投与後 1~7 日までに高頻度で発現したが、それ以降は

半減した。一方、悪心、便秘などの胃腸障害においては、投与後8日以降により高い頻度で発現がみられた。他の有害事象では特に期間別の発現に特徴ある傾向はみられなかった（「2.7.4.1.4.1.1.3」項、表2.7.4-5参照）。副作用も有害事象と同様で、特に、発熱及びCRP増加は投与後1～7日に集中して発現がみられた（「2.7.4.1.4.1.1.3」項、表2.7.4-6参照）。

このことから、NPC-05投与後1～7日に高頻度で発現した発熱とCRP増加は、NPC-05投与により胸膜癒着を惹起するために必要な胸膜炎に起因するものと考えられた。

### (3) 年齢別有害事象と副作用

年齢を50歳未満、50～59歳、60～69歳、及び70歳以上に層別して有害事象発現状況をみると、表2.5.5-3に示したように、どの年齢層も高頻度で有害事象が発現し、個別症状でも、発熱及びCRP増加は全年齢層で高頻度に発現した。また、下痢が50歳未満で、便秘が60歳以上の年齢層で比較的高頻度で発現した以外、特定の年齢層で多く発現した有害事象は認められなかった（「2.7.4.1.4.1.1.4」項、表2.7.4-7参照）。副作用は、有害事象とほぼ同じ傾向を示した（「2.7.4.1.4.1.1.4」項、表2.7.4-8参照）。

表 2.5.5-3 年齢別有害事象及び副作用

年齢(歳)	50 未満		50～59		60～69		70 以上	
対象例数	7 例		3 例		11 例		9 例	
有害事象発現例数/% (発現例数/対象例数)	7	100.0	3	100.0	11	100.0	8	88.9
副作用発現例数/% (発現例数/対象例数)	6	85.7	3	100.0	11	100.0	7	77.8

### (4) 性別有害事象と副作用

男女別の有害事象及び副作用の発現率を表2.5.5-4に示したが、男女とも高頻度で発現した。個別有害事象及び副作用でも、発熱及びCRP増加はともに高頻度で発現したが、女性での発現率が高かった。便秘、悪心、倦怠感及び食欲減退は男性に高頻度で認められたが、対象例数が男性22例、女性8例と男性が多く偏りがあったため、これら性別により違いがみられた有害事象、副作用の臨床的意義については不明であった（「2.7.4.1.4.1.1.5」項、表2.7.4-9及び表2.7.4-10参照）。

表 2.5.5-4 性別有害事象及び副作用

性別	男		女	
対象例数	22 例		8 例	
有害事象発現例数/% (発現例数/対象例数)	21	95.5	8	100.0
副作用発現例数/% (発現例数/対象例数)	19	86.4	8	100.0

### 2.5.5.2.3 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

#### (1) 死亡例

国内医師主導治験では治験期間（NPC-05 投与後 30 日間）中の死亡例は認められず、治験期間終了後に 3 例の死亡が確認されたが、いずれの症例も、それぞれ原疾患の増悪、抗癌剤による間質性肺炎及び原疾患に起因すると判断され、NPC-05 との因果関係は否定された。

#### (2) 重篤な有害事象

NPC-05 投与後に発現した重篤な有害事象は、表 2.5.5-5 に示したように 2 例に認められ、治験期間（治験薬投与後 30 日）以降ではあるが、心不全を発現した 1 例（No. 10）及び治験期間中に呼吸困難、心嚢液貯留、心不全を併発した 1 例（No. 19）であった。いずれも NPC-05 との因果関係は否定された。

表 2.5.5-5 国内医師主導治験における重篤な有害事象一覧

番号	年齢・性別	有害事象 (PT 名)	処置	因果関係	転帰	重篤な有害事象コメント
10	71・男	心不全	投薬、入院の延長 (集中治療室管理)	関連なし	回復	DLST において併用薬「5-FU」が陽性であったことから、当該有害事象は「5-FU」に起因するものと考え、治験薬との因果関係はないと判断した。
19	65・男	呼吸困難、心嚢液貯留、心不全	入院 (酸素投与、ドレナージ、投薬)	関連なし	死亡 (NPC-05 投与後 40 日)	呼吸困難は心嚢水、胸水貯留のため、心嚢液貯留はがん性心嚢水の再貯留、心不全はがん性心嚢水の再貯留による

#### (3) その他の重要な有害事象

国内医師主導治験において有害事象により治験中止に至った症例は、本剤投与 5 日後にドレイン挿入部の感染が発現し、膿胸に至った皮膚感染の 1 例（No. 17）のみで、NPC-05 との因果関係は「おそらく関連なし」とされた。

### 2.5.5.2.4 臨床検査、バイタルサイン

#### (1) 臨床検査

国内医師主導治験で発現した臨床検査値異常変動の症例数及び発現頻度を表 2.5.5-6 に示した。発現した臨床検査値異常変動は、CRP 増加 (80.0%)、Hb 減少 (20.0%)、ALT 増加 (20.0%)、AST 増加 (16.7%)、血中 ALP 増加 (16.7%)、血中 LDH 増加 (16.7%)、Ht 減少 (13.3%)、血中カリウム増加 (13.3%)、白血球数減少 (10.0%)、血小板数減少 (10.0%) 及びアルブミン減少 (10.0%) 等であった。発現頻度が 80% と高かった CRP 増加は、胸膜癒着術 (NPC-05 投与) によって惹起された胸膜の炎症によるものと考えられた。

表 2.5.5-6 臨床検査値異常変動の有無

対象例数	30 例			
	異常変動の内訳			
検査項目	区分	例数	%	
白血球数	H	1	3.3	
	L	3	10.0	
赤血球数	H	0	0.0	
	L	2	6.7	
Hb	H	0	0.0	
	L	6	20.0	
Ht	H	0	0.0	
	L	4	13.3	
血小板数*1	H	2	6.7	
	L	3	10.0	
AST	H	5	16.7	
	L	0	0.0	
ALT	H	6	20.0	
	L	0	0.0	
血中 ALP	H	5	16.7	
	L	0	0.0	
血中 LDH	H	5	16.7	
	L	0	0.0	
アルブミン	H	0	0.0	
	L	3	10.0	
BUN	H	1	3.3	
	L	0	0.0	
血中ナトリウム	H	0	0.0	
	L	1	3.3	
血中カリウム	H	4	13.3	
	L	1	3.3	
CRP	H	24	80.0	
	L	0	0.0	
尿検査 (定性)	糖	あり	0	0.0
	蛋白	あり	0	0.0
	潜血	あり	1	3.3

H:臨床検査基準値上限を上回る異常変動

L:臨床検査基準値下限を下回る異常変動

\*1:H と L の両方の異常変動を有する例が 1 例あり

(2) バイタルサイン

国内医師主導治験で NPC-05 が投与された 30 例のうち、バイタルサイン（血圧、呼吸数、脈拍、体温）、SpO<sub>2</sub> 及び酸素供給量に関連した有害事象が発現した症例は、血圧上昇 1 例 (3.3%)、起立性低血圧 1 例 (3.3%)、頻脈 1 例 (3.3%)、発熱 18 例 (60.0%)、呼吸困難 3 例 (10%) であり、そのうち、起立性低血圧 1 例 (3.3%)、発熱 16 例 (53.3%) 及び呼吸困難 2 例 (6.7%) が治験薬との因果関係が否定できない副作用と判定された（「2.7.4.1.4」項、表 2.7.4-3 及び表 2.7.4-4 参照）。発現頻度の高かった発熱は、CRP 増加と同様、本剤投与によって惹起された

胸膜の炎症によるものと考えられた。

また、経時的推移では、収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数は胸水排液開始前に比べて胸膜癒着術後 5～7 日まで継続して有意な低下が認められた。体温（平均値）は胸水排液開始前（36.6 °C）に比べ、胸膜癒着術後 1 日（37.0 °C）のみ有意に高く、発熱は胸膜癒着術直後に一過性に発現することが認められた（「2.7.4.1.6」項、表 2.7.4-15 参照）。

#### 2.5.5.2.5 まとめ

悪性胸水患者に対して NPC-05 4 g をスラリー法で胸膜腔内投与し、胸膜癒着術を実施した国内医師主導治験の結果から、胸膜癒着効果を発揮するための炎症惹起に伴う発熱及び CRP 増加は投与後初期に高頻度で起こるものの、臨床検査、バイタルサインを含め、安全性は比較的良好であった。重篤な有害事象は 2 例に認められたが、いずれも NPC-05 との因果関係は否定された。また、年齢及び性別による大きな差異も認められなかった。有害事象は NPC-05 投与後初期に発現していることより、この時期は安全性に対する観察が特に重要になると考えた。胸膜癒着剤投与で発現することが知られている胸痛は、事前に 1%塩酸リドカインを投与することにより発現を最小に抑えることができると考えられた。また、タルク投与でまれではあるが、重篤な有害事象として知られている ARDS の発現は、本治験では認められなかったことより、小粒子径のタルクを除いた滅菌調整タルクである NPC-05 を用い、呼吸機能が著しく低下している患者を避ける等、対象患者の選択を慎重に行えば、発現するリスクは非常に小さいと考えられた。

以上より、悪性胸水患者に対して NPC-05 4 g をスラリー法で胸膜腔内投与する際の安全性は、比較的良好であり、呼吸機能等から対象患者の選択を慎重に行えば、ARDS の発現は防止でき、また、投与後初期の観察を注意深く行うことにより、より安全に胸膜癒着術が実施できるものと考えられる。

### 2.5.5.3 国内外の公表論文（臨床報告）における副作用

外国臨床報告におけるタルクの副作用については、MEDLINE（1990～2000年）、EMBASE（1990～2000年）及びBIOSIS（1990～2000年）に登録された論文及び学術会議録（学会予稿集）から選択し、70報を対象とした（「2.7.4.2.1」項参照）。70報のうちNPC-05と同一製剤であるSteritalcが投与された臨床報告は10報で、無作為化比較試験が2報、非無作為化試験が8報であった。

国内臨床報告についても、JMEDPLUS（1990～2000年）及びJAPICDOC（1990～2000年）に登録された論文から、タルクの安全性に関する記載のある8報を対象とした（「2.7.4.2.1」項参照）。8報のうち、Steritalcが投与された臨床報告は3報であった。

これら選択された国内外の臨床報告を対象として、以下の検討を行った。

#### 2.5.5.3.1 Steritalcの安全性評価

国内医師主導治験で使用されたNPC-05と同じ製剤であるSteritalcを、スラリー法で投与する際の安全性を評価するために、(1) Steritalcとその他のタルクの副作用の比較、(2) Steritalcのスラリー法と噴霧法投与時の副作用の比較、(3) Steritalcのスラリー法による投与時の投与量別副作用の比較及び(4) Steritalc 4gのスラリー法による投与時の副作用の検討を行った。

##### (1) Steritalcとその他のタルクの副作用の比較

タルクは製造会社により粒子径が異なり、安全性も異なることが知られているため<sup>40)</sup>、Steritalcとその他のタルクの副作用を比較した。胸膜癒着剤投与で発現することが知られている胸痛は、Steritalcとその他のタルクでその発現に差はなく、発熱はSteritalcでやや低かった。呼吸器系の副作用は、Steritalcが、他社製タルクより少ない傾向を示した（「2.7.4.2.2.1」項参照）。ARDSは、Steritalcでは国内の臨床報告で認められた3例及び外国臨床報告で認められた1例の計4例（0.4%：4/1,086例）のみであり、他社製のタルク投与の29例（1.5%：29/1,950例）と比較し発現率は低く、製造元不明を含めた46例（0.8%、46/6,010例）との比較でも同様に低かった。この原因としては、Steritalcの粒子径が他社製タルクと比較して大きいことが考えられた（「2.7.4.2.3.2」項参照）。

以上より、Steritalcはその他のタルクと比較して、胸痛や発熱の発現頻度に大差はなく、ARDSの発現リスクが小さく、呼吸器系への影響が少ないと考えられた。

##### (2) Steritalcのスラリー法と噴霧法投与時の副作用の比較

Steritalcをスラリー法で投与した場合と噴霧法で投与した場合の副作用を比較すると、胸痛は噴霧法で発現率がやや高く、発熱は逆にスラリー法で高かった。ARDSはスラリー法で1例（0.6%）、噴霧法で2例（0.2%）発現した\*。その他の副作用については特に大きな差異は認められなかった（「2.7.4.2.2.2」項参照）。以上より、Steritalcのスラリー法と噴霧法の投与による副作用には、大きな差異はないと考えられた。

\*：Steritalc投与によるARDSは、このほかに、投与方法不明で1例発現している。

### (3) Steritalc のスラリー法による投与時の投与量別副作用の比較

Steritalc がスラリー法で投与された際の投与量は 4~8 g であり、10 g 以上投与された症例はなかった。胸痛は 4~5 g 投与時の発現率がほかの投与量と比較して低く、悪心が 8 g 投与で 5 例と多かった以外に、投与量の増大とともに新たな発現若しくは発現例数が増加する傾向は認められなかった。ARDS は 4 g 投与で 1 例発現したが、5~8 g 投与では発現しなかった（「2.7.4.2.2.3」項参照）。

以上より、Steritalc 4~8 g をスラリー法で投与した場合、用量に相関して副作用が増加するといった傾向は認められなかった。

### (4) Steritalc 4 g のスラリー法による投与時の副作用の検討

国内医師主導治験では Steritalc 4 g がスラリー法で投与されたため、同じ投与方法、投与量で実施された国内外の 2 報の臨床報告と副作用の比較検討を行った。国内外の臨床報告における副作用は、ARDS を除き、副作用が詳細に報告された国内医師主導治験と同じであった（「2.7.4.2.2.4」項参照）。国内の臨床報告で発現した ARDS が国内医師主導治験で発現しなかった理由としては、国内医師主導治験では、PS が 0~2 である患者を選択し、高度な肺気腫や線維化を認めている患者、又は胸水排液後の SpO<sub>2</sub> が 90%未満の患者を除外し、呼吸器能が著しく低下している患者や全身状態の良くない患者を除いたためと考えられた。

### (5) まとめ

国内外の臨床報告を検討した結果、Steritalc とその他のタルクは、胸膜癒着剤投与で発現することが知られている胸痛や発熱の発現率に大差なかったが、ARDS の発現リスク及び呼吸器系への影響は Steritalc が、その他のタルクより小さい結果が得られた。また、Steritalc をスラリー法で投与する際の安全性を、噴霧法で投与した場合と比較したところ、副作用発現に両者で明確な差異は認められず、スラリー法で投与することに対して安全性上の懸念はないと考えられた。さらに、Steritalc をスラリー法で投与した際の投与量別安全性を検討したところ、用量に相関して増加する副作用は認められず、4~8 g で安全性上問題になることはないと考えられたが、最小投与量である 4 g を選択することは安全性上の観点から、妥当と判断した。なお、Steritalc 4 g がスラリー法で投与された国内医師主導治験で発現した副作用と、Steritalc を用いて同様の投与方法、投与量の国内外の臨床報告の副作用を比較したところ、ARDS を除き、副作用が詳細に報告された国内医師主導治験で発現した副作用以外に、国内外の臨床報告で示された副作用はなかった。

以上より、Steritalc はその他のタルクと比較し安全性に優れていること、スラリー法と噴霧法で安全性に相違がなかったこと、Steritalc 4 g はこれまで投与された最小用量であり、特に安全性上の問題がなかったこと、及び国内医師主導治験において Steritalc 4 g をスラリー法で投与した際の安全性は比較的良好であったことより、悪性胸水の胸膜癒着術に Steritalc 4 g をスラリー法で投与することは、安全性上の観点からも適切であると考えられる。ただし、国内外の臨床報告において Steritalc 4 g 投与で ARDS が発現していることより、対象患者の選択には十分に注意する必要があると考える（「2.5.5.3.2」項参照）。

### 2.5.5.3.2 急性呼吸窮迫症候群（ARDS）

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おり、表 2.5.5-7 に国内外における発現率を示した。ARDS を報告している臨床報告の概略は「2.7.4.2.3.1」項に示した。

国内では、引用した臨床報告におけるタルク総投与症例数 160 例のうち、ARDS は Steritalc が投与された 3 例（1.9%）に発現したが、外国症例（添付資料 5.3.5.4-10 参）と同様、いずれの症例も呼吸予備能が小さく、全身状態が不良な患者であったことが推察された。

外国の臨床報告では、無作為化比較試験での発現はなく、非無作為化試験では総投与例数 5,886 例中 47 例に ARDS が発現し、発現頻度は 0.8%であった。この発現頻度は、Sahn が 1958～2001 年の文献を検討し、悪性胸水を呈し、タルク胸膜癒着術を受けた患者での急性呼吸不全の発現頻度は 1.0%であると報告した結果<sup>40</sup>と類似していた。

タルク投与による ARDS の発現機序は、明確に解明されていないが、これまでに多くの臨床、非臨床試験成績が報告され、タルクの用量、粒子径が原因とする説が有力であり、生体側の呼吸機能、全身状態が重要な因子となると考えられている。発現機序の詳細は「2.7.4.2.3.2」項に示した。

表 2.5.5-7 タルク投与後に発現した急性呼吸窮迫症候群の発現頻度

	国内				外国（臨床報告）			
	国内医師主導治験		臨床報告*		無作為化比較試験		非無作為化試験*	
薬剤	NPC-05		タルク		タルク		タルク	
解析対象 症例数	30 例		160 例		1,050 例		5,886 例	
ARDS 発現	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
例数/%	0	0	3	1.9	0	0	47	0.8

\*：症例報告を含む

### 2.5.5.3.3 その他のタルクの安全性評価

悪性胸水患者を対象としたその他のタルクの安全性を、ほかの胸膜癒着剤、機械的胸膜癒着術又はドレナージ単独と比較した無作為化比較試験において、検討した。

その結果、タルクはブレオマイシン、テトラサイクリン、硝酸銀、ムスチン、キナクリン、又はビブラマイシンと比較した時、タルクが他剤より副作用が多い傾向は示されなかった。

また、機械的胸膜癒着術又はドレナージ単独と比較した結果、機械的胸膜癒着術（胸膜の乱切法）との比較では、その他のタルク投与で副作用発現率が高い傾向を示したが、ドレナージ単独との比較では、差は認められなかった。

なお、タルクとピシバニールを直接比較した臨床報告がないため、タルク及びピシバニールが、それぞれ他剤を対照とした無作為化比較試験における副作用を間接的に比較したが、副作用の種類は異なるものの、タルク投与で副作用が多くなる傾向は示されなかった。

これらの結果の詳細は、「2.7.4.6.2」項の付表 1～10 に示した。

#### 2.5.5.4 各試験結果の類似性及び相違点並びに安全性の評価結果に及ぼす影響

Steritalc を含むタルクの安全性評価は、国内医師主導治験以外に治験成績がないため、他はすべて国内外の臨床報告で行った。国内医師主導治験では副作用が詳細に報告されたが、国内外の臨床報告ではタルク投与により発現することが知られている胸痛、発熱、及び ARDS 等の呼吸器系の副作用に絞られていることが多かった。これら副作用に関しては共通しているが、その他の副作用に関しては各試験で異なり、また、必ずしもすべて報告されるとは限らないため、頻度に関しては十分な信頼性が得られない可能性があった。Shaw らのコクランレビューでも、有害事象の報告に高い均一性を得るために、今後実施する試験では、米国国立癌研究所 (NCI) の共通毒性基準 (common toxicity scale) のような標準毒性基準を胸膜癒着術の試験に採用することを奨励する必要があると述べている<sup>21)</sup>。

従って、国内外の臨床報告の副作用発現率算出にあたっては、全発現例数を解析対象母数で除して発現率を求める通常の算出法の場合、安全性が過大評価されるおそれがあることから、試験ごとの副作用発現率を求めることはしないこととした。また、個々の副作用ごとの発現率算出にあたっては、タルク投与で発現すれば報告されると考えられる ARDS 及び報告される可能性が高い胸痛及び発熱のみ発現率を示した。

#### 2.5.5.5 有害事象の予防、軽減、管理方法

悪性胸水治療のためにタルクを始めとする胸膜癒着剤を胸膜腔内に投与すると、胸膜に炎症が惹起され、その回復過程で胸膜の癒着が生じ、胸水の貯留スペースが消失することにより、胸水の再貯留を抑制するが、一方で胸膜の炎症に伴い必然的に胸痛や発熱が生じることが知られている。また、タルクにはまれであるが、重篤な有害事象として ARDS の発現が知られている。そのため、これら有害事象を予防、軽減するための対応措置をとることは重要であり、また、タルクを悪性胸水患者に対して胸膜腔内投与する際の安全を確保する方策も必要であり、添付文書(案)への記載と併せて以下に示した。

##### (1) 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)

タルク投与で最も注意の必要がある有害事象(副作用)は、ARDS である。タルクによる ARDS 発現機序として、小粒子径のタルクの全身への播種に基づく炎症反応が考えられており、それを避けるために、以下の対応が必要となる<sup>6)</sup>。

##### ① 大粒子径のタルクを投与する。

人の胸膜小孔は 6.2  $\mu\text{m}$  であり、小粒子径のタルクは胸膜を通過できると考えられ、実際、タルク投与後に呼吸不全で死亡した症例の剖検結果で、肺、肝、腎、心及び骨格筋にタルク結晶がみられたことが挙げられている。ウサギを用いた動物試験でも大粒子径のタルクは、小粒子径のタルクと比較して、全身への沈着が非常に少なかったことが認められている<sup>41)</sup>。

##### ② タルクの使用量を 5 g 以内に制限する。

タルク 10 g 投与時の ARDS 発現率が高い結果が得られている(「2.7.4.2.3.1」項参照)。

このことから、本剤の添付文書(案)の用法・用量を「通常、成人には、本剤(4 g/バイア

ル) を日局生理食塩液 50 mL で懸濁して、胸膜腔内に注入する。」と設定した。

③ 両側肺同時のタルク胸膜癒着術を実施しない。

Sahn らによる文献調査で、タルク投与後に ARDS を発現した症例では、両側にタルク散布が行われていた症例が存在した<sup>40)</sup>。

そのため、添付文書の《用法・用量に関連する使用上の注意》1. の項において、「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。」を設定し、注意喚起を行うこととした（「2.5.5.5(4) ①」項参照）。

④ タルクを用いた胸膜癒着術中に胸膜生検を併せて行わない。

胸膜生検と同時又は直後にタルクの胸膜腔内投与を行うと、タルクの全身への播種が増加するおそれがある。

添付文書の【使用上の注意】2. 重要な基本的注意の項において、「胸膜生検と同時又は直後に本剤を胸膜腔内に注入することは避けること。〔呼吸不全等が発現するおそれがある。〕」を設定し、注意喚起することとした。

⑤ 肺機能障害（肺線維症及び肺気腫等）のある患者又は心機能障害のある患者に対して、本剤の投与は慎重に行う。

肺線維症や肺気腫等の肺機能障害のある患者又は心機能障害のある患者に対して本剤を投与すると、呼吸状態が悪化するおそれがあるため、本治療のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する等、当該症例への適応は慎重に判断すべきである。

そのため、添付文書の【使用上の注意】1. 慎重投与の項において、「肺機能障害のある患者又は心機能障害のある患者〔呼吸不全等が発現するおそれがある。〕」を設定し、注意喚起することとした。

## (2) 胸痛

胸膜癒着剤による胸膜癒着術後に胸痛が比較的高頻度で発現するが<sup>40)</sup>、直前に 1%塩酸リドカインを胸膜腔内注入することで、軽減される可能性のあることが、タルク（NPC-05）の国内医師主導治験等で示されている。

また、胸膜癒着術を行う際、従来、大口径（24～32 F）の胸腔ドレナージチューブが留置されてきたが、不快感があるため、最近では効果も同等であると確認され、生じる不快感も少ないとされる小口径（10～14 F）の胸腔ドレナージチューブを最初の選択肢とすることが推奨されている<sup>25)</sup>。

## (3) 発熱

胸膜癒着剤による胸膜癒着術直後に一過性の発熱が高頻度で発現するが、胸膜癒着剤による胸膜の炎症に基づく薬理学的作用の結果によることが知られている（添付資料 5.3.5.4-6 参）。通常、発熱は軽度であり、解熱剤投与で軽減する。

#### (4) タルクを胸膜腔内に投与する際の安全確保

##### ① 両側悪性胸水患者に対するタルク投与

両側悪性胸水患者に対して、ARDS の発現を避けるために、本剤を両側肺に同時投与することは避けるよう注意を促している（「2.5.5.5 (1)③」項参照）。また、同時投与ではないが、片側癒着療法後の対側への癒着療法を施行する際の安全性に関しても、対側への癒着療法の安全性あるいは妥当な時期に関するエビデンスがなく、両側悪性胸水は片側悪性胸水と比較すると症状がより重症と考えられることから、本剤をより安全に使用するため以下の対応をとることとした。すなわち、添付文書案の《用法・用量に関連する使用上の注意》1.の項において、「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。」を設定し、注意喚起を行うこととした。

##### ② タルクの再注入又は再投与

American Thoracic Society のガイドライン（2000年）では、「胸腔チューブドレナージ開始後 48～72 時間経過しても排液量が過剰（250 mL 超/24 h）のままの場合、最初に使用したと同じ投与量のタルクを再注入する」と、チューブドレナージ期間中の再注入時期を含めて記載されている<sup>24)</sup>。臨床報告でも、スラリー法によりタルクが投与された患者 49 例中 11 例で、胸腔チューブドレナージによる排液量が 100 mL/24 h にならなかったため、タルク 3～5 g を 2 回注入したとの報告がある（5.3.5.4-8 参）。

一方、British Thoracic Society のガイドライン（2010年）における悪性胸水の管理アルゴリズムによれば、タルクによる胸膜癒着術で失敗した場合には、「留置胸膜カテーテル又は再度の胸膜癒着術を検討」となっているが、その時期については記載されておらず、また、その有効性及び安全性に関する記述もない<sup>25)</sup>。

このように、一部のガイドラインでは、タルク投与後の排液量が過剰のままの場合、再注入することが記載されているが、胸膜癒着失敗の原因がタルク投与前に行うドレナージによる排液後の肺の再膨張不全が原因である場合には、再注入しても失敗する可能性が高く、また、安全性の観点からは、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ことから再注入することは勧められない。

また、タルクによる胸膜癒着術で失敗した場合の対応についても、効果的な二次的手技は明らかになっておらず<sup>25)</sup>、癒着療法を施行した同側肺の胸膜腔内に、チューブドレナージ終了後タルクを再投与した場合の有効性、安全性は確立されていないため、当該手段は推奨できない。

そのため、タルクを投与した同側肺の胸膜腔内への再注入、再投与は推奨できず、添付文書案の《用法・用量に関連する使用上の注意》2.の項において、「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。」を設定し、注意喚起することとした。

##### ③ 他剤との併用投与

タルクは胸膜腔内投与されてもほとんど吸収されず、ごく一部が吸収されてもタンパク結合

されることがないと考えられる。そのため、薬物相互作用の主因となる薬物代謝酵素系への作用及びたんぱく結合が変動する可能性は極めて低いと推察され、タルクは併用される他剤の有効性及び安全性には影響しないと考えられる（「2.6.4.7 項」参照）。ただし、タルクと他の胸膜癒着剤が併用投与された場合の有効性及び安全性は不明であり、タルク単独投与の有効性が高いことから、他の胸膜癒着剤が併用投与されるベネフィットは少ないと考えられること、及び併用投与により安全性の懸念が増大すると考えられることから、併用投与（混合を含む）することは勧められない。従って、タルクと他の胸膜癒着剤が併用投与された場合の有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起する必要があると考え、《用法・用量に関連する使用上の注意》3の項において、「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。」を設定し、注意喚起することとした。

#### ④ 誤投与の防止

本剤は胸膜腔内注入用製剤であることから、他の投与経路への誤投与を防止するため、採液針（ツートック®）及び50 mL用 シリンジ（青色の内筒）を本剤に添付することとした。また、添付文書案の7. 適用上の注意（1）投与（注入）経路の項において「本剤は胸膜腔内注入のみに使用し、他のいかなる注射経路（静脈内、筋肉内、皮下、皮内等）にも投与しないこと。」を設定し注意喚起した。更に、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、添付文書案の《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こと。」を設定し、併せて注意喚起することとした。

### 2.5.5.6 過量投与、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性

#### 2.5.5.6.1 過量投与

タルクの10 g以上の過量投与は、重篤なARDSが発現するリスクが高くなる。

タルク2～8 g投与時のARDS発現率は、0～0.9%（0/94例～12/1,373例）であったが、10 g投与時では4.3%（12/279例）と高かった。またSahnは、文献で報告されたARDSに関して、タルク胸膜癒着術で発現するARDSの原因の一つとしてタルクの過量投与（10 gを超えるか又は両側同時施行）を挙げている<sup>40)</sup>。

#### 2.5.5.6.2 反跳現象

反跳現象を検討する臨床試験は実施されておらず、これらに関する情報は得られていない。

#### 2.5.5.6.3 薬物依存性、乱用

タルクが胸膜癒着術に使用される際の薬物依存性又は乱用に関する情報は得られていない。

なお、覚醒作用を有する経口剤（リタリン）を粉砕した上で、静脈内投与するなど乱用した際、含まれるタルクによる呼吸器障害が生じたとの報告がある<sup>42,43)</sup>。

### 2.5.5.7 世界における市販後使用経験

#### (1) 世界での使用状況

Steritalc は 2012 年 9 月現在、以下の 23 カ国で販売されている。

仏国、英国、独国、アンドラ、イタリア、インド、オーストラリア、オーストリア、オランダ、ギリシャ、コスタリカ、スイス、スペイン、チリ、チュニジア、トルコ、ニュージーランド、ハンガリー、フィンランド、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、ルクセンブルク

#### (2) 市販後安全性情報

Steritalc は、外国では医療機器として市販されており、市販後の安全性情報がないため、市販後の重篤な有害事象は、Steritalc を使用した臨床報告中で報告されている。

### 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、悪性胸水に対する胸膜癒着剤であり、NS で本剤を懸濁し胸膜腔内に注入することにより、胸膜癒着を惹起し胸水貯留を抑制する滅菌調整タルクである。

悪性胸水は、肺癌や乳癌などの悪性腫瘍でしばしば認められ、近年アスベスト関連で問題視されている胸膜悪性中皮腫においても重要な合併症である。悪性胸水の確定診断は、胸水の細胞診又は胸膜組織診で癌細胞を証明することで行われる。胸水が増加すると、呼吸困難、胸痛、咳嗽などの症状をきたし、精神的苦痛、体力の消耗などを伴い、QOL を著しく悪化させる。悪性胸水症例の多くは、癌としての終末期にあり、余命は短い。上述の症状を緩和し、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。胸水の増加による上述の症状を緩和するために、胸水の排液が行われるが、1 ヶ月以内に患者の 97% に再貯留が認められるため<sup>16)</sup>、通常、胸膜癒着剤により胸膜を癒着させることで再貯留を抑制する治療が行われる。胸膜癒着剤には、高い胸膜癒着効果と安全性が求められる。

治療の現状として、胸膜癒着剤は、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）、プレオマイシンが主に使用されてきた。なかでもタルクは、多くの無作為化比較試験等の豊富なエビデンスがあり、テトラサイクリン、プレオマイシンと比較し胸膜癒着効果が高いことより、欧米でのガイドラインや教科書などでは悪性胸水の標準治療薬（胸膜癒着剤）として位置付けられている。タルクの中では、タルクの投与後にまれにみられる ARDS の発現が少ないと考えられている、滅菌調整タルクの使用が推奨されている<sup>20)</sup>。一方、国内では、ピシバニールが唯一胸膜癒着剤として承認、使用されているが、以下の理由により滅菌調整タルクの国内への導入が患者団体及び学会から望まれ、また、未承認薬使用問題検討会議の結論<sup>1)</sup>を受け、申請者は厚生労働省より開発要請を受けた。すなわち、ピシバニールの胸膜癒着剤としての有効率は 52.6~88.5% であるが、胸膜刺激痛や発熱の発現頻度が高く、また、ピシバニールの有効成分は溶連菌の乾燥菌体であるため、添加されているペニシリンによるアナフィラキシーのリスクがあると報告されている<sup>1)</sup>。

なお、現在、ピシバニールが市販されているのは、日本、韓国及び台湾の 3 カ国であり、欧米では承認されていない。

#### (1) ベネフィット

① 本剤は粒子径を調整した滅菌調整タルクであり、安全性が高い。

一部の臨床報告でタルク使用時に ARDS の発現が認められたが、粒子径を調整することにより小さい粒子径のものを除いた滅菌調整タルクでは発現が少ないことが明らかとなり、現在では、滅菌調整タルクが安全性の高いものとして推奨されている<sup>20)</sup>。滅菌調整タルクである NPC-05 を使用した国内医師主導治験において ARDS の発現はみられなかった。

② 本剤は胸水再貯留を明らかに抑制し、1 回の投与でその効果は持続する。

国内医師主導治験における NPC-05 の胸膜癒着術後 30 日（又は中止時）の有効率は、83.3%（25/30 例）と高く、また、本効果は、術後 60 日及び 90 日でも持続することが認められた。NPC-05 と同じ製剤の Steritalc を使用した 5 つの臨床試験での有効率は、73.0~89.5% であり、

継続観察された一部の試験成績から、その胸膜癒着効果は持続することが認められた。また、その他のタルクでも、プレオマイシンなどの他剤と比較して劣ることはなく、その有効性と持続性が示された。本剤の胸膜癒着術による明らかな胸水再貯留の抑制は、再排液のための入院治療を不要とし、さらにはタンパク質の喪失に伴う栄養状況の悪化や体力低下に伴う感染症等の合併症の発現を抑制することが可能になると考えられる。なお、プレオマイシンは、メタ解析により胸膜癒着効果で他剤に勝る有効性はなく、消化器系の副作用がタルク、テトラサイクリンと比較して高いと報告されている<sup>21)</sup>。

③ 悪性胸水に随伴する呼吸困難及び疼痛（胸痛）を改善する。

国内医師主導試験において NPC-05 投与により、悪性胸水の随伴症状である呼吸困難及び疼痛（胸痛）が有意に改善した。このように悪性胸水に随伴する諸症状の改善により、患者の QOL の向上が図られることになり、本剤による胸膜癒着術は、緩和治療の一つとして医療上の有用性は高いものと考えられる。

④ スラリー法による投与は、患者の負担軽減と利便性の向上につながる。

本剤の投与方法である懸濁液として投与するスラリー法は、胸腔鏡下で行う噴霧法と有効性及び安全性はほぼ同じであるが、全身麻酔が不要であるため患者への負担が小さく、また利便性が高いため、より多くの悪性胸水患者に対して投与することが可能である。

⑤ 欧米の標準治療が国内でも行えるようになる。

現在、国内で使用できる胸膜癒着剤は、ピシバニールのみであるが、前述のとおり胸膜刺激痛や発熱の発現頻度が高く、また、ピシバニールの有効成分は溶連菌の乾燥菌体であるため、添加されているペニシリンによるアナフィラキシーのリスクがある。欧米において悪性胸水の標準治療薬である本剤が、国内患者に使用できれば、欧米の標準治療が国内でも行うことができる。

## (2) リスク

### ① ARDS の発現

まれにタルク投与により ARDS の発現が認められるが、粒子径を調整することにより小さい粒子径のものを除いた滅菌調整タルクでは発現が少ないと考えられており、安全性の高いものとして推奨されている<sup>20)</sup>。しかし、重症肺疾患（肺に高度の気腫や線維化を認める場合など）の併発など呼吸予備能が低下した患者及び全身状態（PS）の不良な患者では、ARDS の発現を否定できないため、本治療による有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する等、本剤を使用する際には十分な注意が必要である。また、ARDS の発現を避けるために、タルクの両側同時処置、肺生検の同時施行、1 回 5 g 超のタルクの使用は避けるべきであるとの報告がある<sup>6, 38)</sup>（「2.5.5.5(1)」項参照）。

### ② 発熱及び胸痛の発現

胸膜癒着剤で共通に認められる発熱及び胸痛は、本剤でも同様に投与直後に高頻度で認められるが、比較的軽度のものが多く、それぞれ解熱剤及び鎮痛剤でコントロールが可能である。

また、あらかじめ塩酸リドカインなどの局所麻酔剤を使用することにより、胸痛を抑制、軽減することができる（「2.5.5.5(2)」項参照）。

### ③ 胸膜癒着剤投与の一般的制約

胸膜癒着剤の投与は、一般に以下の患者背景により制約を受けることが知られている。貯留した胸水の排液後に肺の再膨張が不十分な患者では、良好な胸膜癒着効果が期待できないことが多く<sup>9)</sup>、また、コルチコステロイドの全身投与中の患者では、胸膜癒着効果が減弱することがある<sup>12, 25)</sup>。

そのため、添付文書の7. 適用上の注意 (3) 投与 (注入) 方法 1) の項において「十分な胸水のドレナージを行い、十分な肺の再膨張を認めた後に本剤を胸膜腔内に注入すること。」及び【使用上の注意】の8. その他の注意の項において、「コルチコステロイドを全身投与されている患者では、胸膜癒着が起こりにくいことが報告されている。」を設定し、注意喚起することとした。

### ④ 胸膜診断、肺移植のための切除術が不可能になるおそれ

胸膜癒着術を行うことにより、その後、治療を行った側（同側）の胸膜における診断が不可能になるおそれがあり、移植を目的とした肺切除術等の同側肺切除術が困難あるいは不可能になるおそれがある。

### ⑤ 抗腫瘍作用がないこと

本剤には抗腫瘍作用がないため、全身化学療法に反応し、胸水のコントロールが可能な患者では、全身化学療法を優先することを考慮すべきである。

### ⑥ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への投与

ラットの妊娠6日目にNPC-05 (200、800 mg/kg) を胸膜腔内に単回投与した際に、母動物、胚及び胎児に異常は認められなかったが (添付資料 4.2.3.5.2-1)、妊婦及び授乳婦に対する本剤の安全性は確立していない。

添付文書の【使用上の注意】の4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項において、「(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕、(2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕」を設定し、注意喚起することとした。

### ⑦ 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。添付文書の【使用上の注意】の5. 小児等への投与の項で、「小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕」を設定し、注意喚起することとした。

## (3) まとめ

タルク及び滅菌調整タルクは、多くの無作為化比較試験等の豊富なエビデンスにより、1回の投与で高い胸膜癒着効果とその持続が確認されており、教科書、ガイドライン、総説等にお

いて、悪性胸水に対する標準治療薬として位置付けられ、欧米の標準治療となっている。その際、安全性の観点より、粒子径を調整することにより小粒子径のものを除いたより安全性が高い滅菌調整タルクの使用が推奨されている。

表 2.5.6-1 に、胸膜癒着剤としてのタルク、滅菌調整タルク、ブレオマイシン及ピシバニールの特徴を示した。

表 2.5.6-1 タルク、滅菌調整タルク、ブレオマイシン及ピシバニールの特徴

	タルク	滅菌調整タルク	ブレオマイシン	ピシバニール
悪性胸水治療における使用状況	欧米の標準治療		テトラサイクリンの代替として使用	日本、韓国、台湾の3ヵ国で使用
胸膜癒着効果(%)	42.1~100	73.0~89.5	62.5~87.6	52.6~88.5
安全性上の問題点	まれにARDSの発現	まれにARDSの発現(大幅に軽減)	消化器症状の発現頻度が高い	① 発熱、胸痛の発現頻度が高い ② 添加されているペニシリンによるアナフィラキシーショックの潜在的リスクがある
エビデンス	豊富		豊富	少ない

国内で胸膜癒着剤として承認を受けているのはピシバニールのみであるが、ピシバニールにはいくつかの問題があり、滅菌調整タルクの国内への導入が患者団体、学会及び厚生労働省より求められている。悪性胸水に対する欧米の標準治療である滅菌調整タルクの本剤は、新たな治療選択肢として医療に貢献する有用な薬剤と考える。

## 2.5.7 参考文献

番号	添付資料	資料番号
1	第11回未承認薬使用問題検討会議の速記録（抜粋）及びワーキンググループ検討結果報告書 平成19年1月22日.	5.4.1-1 参
2	Marchi E, Vargas F. S, Acencio M. M. P, et al. Talc and silver nitrate induce systemic inflammatory effects during the acute phase of experimental pleurodesis in rabbits. Chest 2004; 125: 2268-77.	5.4.1-2 参 (4.2.1.1-4 参と同一資料)
3	Cohen R. G, Shely W. W, Thompson S. E, et al. Talc pleurodesis: talc slurry versus thoracoscopic talc insufflation in a porcine model. Ann Thorac Surg 1996; 62: 1000-4	5.4.1-3 参
4	Bresticker M. A, Oba J, LoCicero III J and Greene R. Optimal pleurodesis: a comparison study. Ann Thorac Surg 1993; 55: 364-7.	5.4.1-4 参
5	Colt H. G, Russack V, Chiu Y, Konopka R. G, Chiles P. G, Pedersen C. A and Kapelanski D. A comparison of thoracoscopic talc insufflation, slurry, and mechanical abrasion pleurodesis. Chest 1997; 111: 442-8.	5.4.1-5 参
6	奥村武弘. 悪性胸水に対するタルク散布術 新癌の外科—手術手技シリーズ9. 肺癌(メジカルビュー社)2005: 132-5.	5.4.1-6 参
7	一瀬幸人. がん性胸膜炎 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために. 日本臨床腫瘍学会改訂第2版 2009: 763-6.	5.4.1-7 参
8	濱口俊一、磯部威. 悪性胸水のマネジメント. 臨床と研究 2009; 86: 882-5	5.4.1-8 参
9	坂英雄, 下方薫. 癌性胸膜炎・心膜炎治療の“State of the art”. 癌と化学療法 1997; 24SⅢ: 418-25.	5.4.1-9 参
10	Hausheer FH, Yarbrow JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. Semin Oncol 1985; 12(1): 54-75.	5.4.1-10 参
11	横山晶. 心嚢水・胸水 . CURRENT THERAPY. 1998;16 : 1230-4.	5.4.1-11 参
12	長尾啓一. 癌性胸水 -内科の立場から- 日本胸部臨床 2008; 67(11): 903-11.	5.4.1-12 参
13	Kvale PA, Seleky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007; 132: 368S-403S.	5.4.1-13 参
14	Salzer WR et al. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. Chest 1975; 67; 536-9.	5.4.1-14 参

番号	添付資料	資料番号
15	Sakuraba M, Sagara Y, Komatsu H. Usefulness of thoracoscopic pleural biopsy for carcinomatous pleurisy under local anesthesia. 気管支学 2006; 28: 95-8.	5.4.1-15 参
16	Pass HI. Treatment of malignant pleural and pericardial effusions. Cancer: principles & practice of oncology. 1993; 4: 2246-55.	5.4.1-16 参
17	Bethune N. A new technic for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. J Thorac Surg. 1935; 4: 251-61.	5.4.1-17 参
18	Chambers JS. Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. West J Surg Obstet Gynecol. 1958; 66(1): 26-8.	5.4.1-18 参
19	Heffner JE, Unruh LC. Tetracycline plerodesis. Adios, farewell, adieu. Chest 1992; 101: 5-7.	5.4.1-19 参
20	Noppen M. Who's (still) afraid of talc? Eur Respir J 2007; 29: 619-21.	5.4.1-20 参
21	Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 1: CD002916. (Issue 9, 2010)	5.4.1-21 参
22	Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 829-38.	5.4.1-22 参
23	Wei Y, Yu Q, Luo H. A systematic review of talc compared with bleomycin for patients with malignant pleural effusions. Chin J Lung Cancer 2009; 12: 222-6.	5.4.1-23 参
24	Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1987-2001.	5.4.1-24 参
25	Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. BTS Pleural Diseases Guideline Group, Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65: ii 32- ii 40.	5.4.1-25 参
26	Luh KT, Yang PC, Kuo SH, et al. Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. A randomized trial. Cancer 1992; 69(3): 674-9.	5.4.1-26 参
27	Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. Chest 2003; 123(suppl.): 284s-311s.	5.4.1-27 参
28	Yim AP, Chan AT, Lee TW, et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. Annals of Thoracic Surgery 1996; 62(6): 1655-8.	5.4.1-28 参
29	Dresler CM, Olak J, Herndon JE, et al. Phase III Intergroup Study of Talc Poudrage vs Talc Slurry Sclerosis for Malignant Pleural Effusion. Chest 2005; 127: 909-15.	5.4.1-29 参

番号	添付資料	資料番号
30	Ishida A, Miyazawa T, Miyazu Y, et al. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non-small cell lung cancer. Respirology 2006; 11(1): 90-7.	5.4.1-30 参
31	Kasahara K, Shibata K, Shintani H, et al. Randomized phase II trial of OK-432 in patients with malignant pleural effusion due to non-small cell lung cancer. Anticancer Res. 2006; 26: 1495-9.	5.4.1-31 参
32	Yoshida K, Sugiura T, Takifuji N, et al. Randomized Phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515. Lung Cancer 2007; 58: 362-8.	5.4.1-32 参
33	Donington JS. Management of malignant pleural effusion. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al, editors. Principles and Practice of Lung Cancer : The Official Reference Text of the IASLC 4th edition 2010; 901-10.	5.4.1-33 参
34	Kwong KF, Nguyen DM. Malignant effusions of the pleura and the pericardium. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition 2011; 2205-13.	5.4.1-34 参
35	樋田豊明、杉浦孝彦. 癌性胸膜炎、癌性心膜炎. 福岡正博、西條長宏、編. 肺癌－患者へのアプローチから治療の最前線まで改訂第2版 2003; 186-9.	5.4.1-35 参
36	中尾栄男. がん性胸膜炎. 国立がんセンター内科レジデント編. がん診療レジデントマニュアル 第4版 第1刷 2007; 254-7.	5.4.1-36 参
37	儀賀理暁. 悪性胸水. 緩和医療ガイドライン作成委員会編. 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 2011: 70-3.	5.4.1-37 参
38	Janssen JP. Is thoracoscopic talc pleurodesis really safe? Monaldi Arch Chest Dis. 2004; 61: 35-8.	5.4.1-38 参
39	Gonzalez AV, Bezwada V, Beamis JF, et al. Lung injury following thoracoscopic talc insufflation: experience of a single North American center. Chest 2010; 137(6): 1375-81.	5.4.1-39 参
40	Sahn SA. Is Talc Indicated for Pleurodesis? Pro: Talc should be used for pleurodesis. J Bronchology 2002; 9: 223-7.	5.4.1-40 参
41	Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. Chest 2002; 122(3): 1018-27.	5.4.1-41 参

番号	添付資料	資料番号
42	中野寛行、岩田康、鐘ヶ江秀明、他. メチルフェニデート静注後に発症した肺タルク肉芽腫症の1例 日本呼吸器学会雑誌 1998; 36(1): 111-5.	5.4.1-42 参
43	Schmidt RA, Glenny RW, Godwin JD, et al. Panlobular emphysema in young intravenous Ritalin abusers. Am Rev Respir Dis 1991; 143(3): 649-56.	5.4.1-43 参