

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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] 令和3年7月21日

[審 議 結 果]

令和4年3月3日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年2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 4 g
[一 般 名] タルク
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年7月21日
[剤形・含量] 1 バイアル中に滅菌調整タルク 4 g 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 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R3 薬) 第 517 号、令和3年6月21日付け薬生薬審発 0621 第 6 号)
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する有効性は期待でき、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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○悪性胸水の再貯留抑制

○外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸

(下線部追加)

[用法及び用量]

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。

(変更なし)

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 4 年 1 月 5 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[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] ノーベルファーマ株式会社

[申請年月日] 令和 3 年 7 月 21 日

[剤形・含量] 1 バイアル中に滅菌調整タルク 4 g を含有する胸膜腔内注入用懸濁剤

[申請時の効能・効果] ○悪性胸水の再貯留抑制

○外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] <効能共通>

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。

<外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸>

効果不十分と判断された場合には、7 日間以上の間隔をあけて、本剤 (4 g/バイアル) を同様に 1 回のみ追加注入できる。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 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	15
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	15
10. その他	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g」は、粉碎・選別されたタルク（天然含水ケイ酸マグネシウム）を含有する胸膜癒着剤である。本邦では、本剤は 2013 年 9 月に「悪性胸水の再貯留抑制」の効能・効果で製造販売承認されている。

気胸は、肺を覆う臓側胸膜に瘻孔が生じ肺内の空気が胸腔に漏れ、肺が委縮する疾患である。原因別に自然気胸、外傷性気胸、医原性気胸等に分けられ、自然気胸は大きく原発性と続発性に分類される。続発性気胸は、肺の基礎疾患が原因で発症する気胸であり、原因となる基礎疾患は、COPD や間質性肺炎が多く、気管支喘息重積発作、嚢胞性線維症、塵肺、胸郭内子宮内膜症、嚢胞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患、感染症、腫瘍性疾患、薬剤誘発等、多岐にわたる（日気囊疾会誌 2020; 20: 11-7）。続発性気胸に対しては胸腔ドレナージ等により胸腔内の空気を排出し、肺を再拡張する保存的治療が行われるが、再発を繰り返す又はエアリークが遷延する等の臨床像を示す難治例が認められ、本邦における続発性難治性気胸の患者数は、平成 29 年度の DPC の情報からは 2,277 人¹⁾、厚生労働省平成 29 年度患者調査からは 252 人²⁾と推定されている。

続発性難治性気胸に対する治療としては、肺の病変部を切除する外科手術が実施されるが、心機能の低下等の合併症により全身状態が悪い場合や、肺気腫合併による術後の肺瘻が強く懸念される場合には、外科手術による治療が困難である。外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対しては、気管支の瘻孔部位を物理的に閉塞させる気管支充填術³⁾、胸腔に起炎症性薬剤等を注入し臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させる胸膜癒着術等の実施が検討される。治療方針は瘻孔部位の状態等により異なり、気管支充填術及び胸膜癒着術が単独又は組み合わせて実施されるが（日呼外会誌 2009; 23: 114-9、日気囊疾会誌 2020; 20: 11-7）、気管支の瘻孔部位の同定が困難で気管支充填術の実施が困難な患者が一定数存在する。なお、胸膜癒着術については、タルク、ミノサイクリン、ピシバニール等の起炎症性や接着性を有する薬剤が使用されているが、本邦においては、いずれの薬剤も続発性難治性気胸に係る効能・効果を有していない。一方、欧米では、本剤と同じタルクを用い、滅菌過程が異なる滅菌調整タルク（STERITALC®）が自然気胸、成人における気胸の再発の減少等の効能・効果で承認されており、タルクの混濁液を胸膜腔内に緩徐に注入するスラリー法による胸膜癒着術は欧米のガイドラインにおいて治療選択肢の 1 つとして記載されている（Thorax 2010; 65(Suppl 2): ii18-ii31、Chest 2001; 119: 590-602）。

以上を踏まえ、本剤を用いた外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸を対象とした医師主導治験（J-TALC2 試験）が 2017 年 7 月より実施され、当該試験の成績等に基づき、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は 2021 年 6 月 21 日に「外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（R3 薬）第 517 号〕。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「品質に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ DPC 対象病因データ（<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000479289.xls>）における「その他の気胸」5,745 件中、「気胸 手術なし」かつ「副傷病あり」の 1,234 件を DPC 対象病院における対象患者数とし、全一般病床数に対する DPC 算定病床数の割合 54.2%（令和 2 年 4 月時点見込み数（<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000640465.pdf>））及び 1 件を 1 人と換算して推定された。

²⁾ 「平成 29 年患者調査厚生労働省 2019；報告書非掲載表 表番号 95」における「その他の自然気胸」2,000 人、「気胸、詳細不明」3,000 人に「緊張性自然気胸」及び「その他の気胸」をそれぞれ 1,000 人未満と見積もり、気胸全体の患者数を 7,000 人と推定し、脚注 1) に示される該当症例の割合 3.6%（1,234/34,456 件）から推定された。

³⁾ EWS(シリコーン製充填材)が続発性難治性気胸に係る使用目的又は効果で希少疾病用医療機器として 2013 年 1 月に承認されている。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤は投与後胸膜腔内に局在し、また、胸膜腔内における本薬濃度を測定することは困難であることから、「生物薬剤学試験及び関連する分析法並びに臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する主な評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	J-TALC2 試験	II	続発性難治性気胸患者	28	本剤 4 g を 1 回 (スラリー法)	有効性 【胸膜癒着術後又は再癒着術後 30 日までに胸腔ドレーンを抜去できた患者の割合】 安全性

7.1 国内試験（CTD 5.3.5.2-1 : J-TALC2 試験〔2017 年 7 月～2020 年 7 月〕）

外科手術による治療が困難な日本人続発性難治性気胸患者（表 2）（目標例数 30 例⁴⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため非盲検非対照国内試験が実施された。

⁴⁾ 主要評価項目である胸膜癒着術後又は再癒着術後 30 日までに胸腔ドレーンを抜去できた割合の期待値を 63%と仮定し、有意水準片側 2.5%、閾値有効割合 36%⁸⁾の下、検出力が 80%となる必要例数は 27 例と算出され、脱落を考慮し目標例数は 30 例と設定された。

表 2 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 胸部 X 線撮影で気胸と診断された患者
2. 気胸の原因となる基礎疾患がある患者
3. 胸腔ドレーン挿入中で症例登録時にドレーンバッグ中にエアリークが 7 日間以上持続する患者
4. 低肺機能又は他の原因により麻酔・手術のリスクが高く、外科的手術の実施が困難な状態である患者、又は外科的手術によっても再発を繰り返し、再度外科的手術を実施しても治療効果の期待が低い患者
5. 20 歳以上の患者

<主な除外基準>

1. 原発性自然気胸、外傷性気胸、医原性気胸の患者
2. 同時に両側の胸膜癒着が必要と考えられる患者
3. 術後肺癰の患者
4. 症例登録時に全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 10 mg/日以上）が投与されている患者
5. EWS による気管支塞栓療法だけで十分な有効性が期待できる患者

用法・用量は、本剤 4 g を生理食塩液 50 mL に懸濁し、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）こととされた⁵⁾。なお、効果不十分と判断された場合には、7 日間以上の間隔を空け、投与 30 日以内かつ胸腔ドレーン抜去前に 1 回のみ本剤 4 g を追加投与することが可能とされた。

登録された 29 例のうち、本剤が 1 回以上投与された 28 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は、31.0% (9/29 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (17.2% [5/29 例])、併用禁止薬又は併用禁止療法の使用 (6.9% [2/29 例]) であった。

有効性の主要評価項目である胸膜癒着術後又は再癒着術後 30 日までに胸腔ドレーンを抜去できた⁶⁾患者の割合 [95%信頼区間]⁷⁾ は 82.1 [63.1, 93.9] % (23/28 例) であり、事前に設定された閾値 (36.0%⁸⁾) に対して統計的に有意な差が認められた (片側 p 値<0.0001、有意水準片側 2.5%、二項検定)。

有害事象は、92.9% (26/28 例) に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。

死亡は、1 例 (肺炎) に認められ、本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、10.7% (3/28 例 [肺炎、気胸及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例]) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、3.6% (1/28 例) に認められた。

副作用は、60.7% (17/28 例) に認められた。

⁵⁾ 本剤を十分に胸膜腔内に行きわたらせるため、本剤注入後に生理食塩液 50 mL が追加注入され、持続低圧吸引器により本剤が排液されない程度に陰圧がかけられた。また、可能な範囲で 30 分毎に体位を変換し、本剤の注入 2 時間後に -20 cmH₂O を目安として陰圧吸引が行われた。

⁶⁾ 胸膜癒着術後、胸腔ドレーンからのエアリークの消失が確認できなかった 9 例に追加投与が行われ、3 例に胸腔ドレーンの再留置が行われた。胸腔ドレーンの再留置が行われた 3 例を抜去できなかったと判定した場合の胸膜癒着術後又は再癒着術後 30 日までに胸腔ドレーンを抜去した割合 [95%信頼区間] は 71.4 [51.3, 86.8] % (20/28 例) であった。

⁷⁾ Clopper-Pearson 法

⁸⁾ 名古屋医療センターにおいて 2010 年 1 月～2014 年 9 月に外科手術による治療が困難な続発性気胸患者に対して自己血による胸膜癒着術を実施した際の術後 28 日までの胸腔ドレーン抜去割合は 43% (2 回までの注入例 43% [6/14 例]、1 回注入例 43% [3/7 例]) 及び EWS の気管支充填術後 90 日までを評価期間とし、胸腔ドレーン留置例で胸腔ドレーンの抜去及び胸腔ドレーン非留置例で追加治療が可能であった症例を有効と判定した臨床試験における閾値有効割合は 30%であったことから、臨床的意義のある閾値有効割合として両者の平均値である 36%が設定された。

表3 2例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例（28例）	事象名	本剤投与例（28例）
疼痛	8 (28.6)	胸膜痛	3 (10.7)
発熱	7 (25.0)	下痢	2 (7.1)
ドレーン留置部位合併症	4 (14.3)	肺炎	2 (7.1)
便秘	3 (10.7)	背部痛	2 (7.1)
C-反応性蛋白増加	3 (10.7)	低酸素症	2 (7.1)
呼吸困難	3 (10.7)	例数（%）	

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について以下のように説明している。

タルクは、胸膜腔内に注入されると胸膜の上皮を構成する中皮細胞を傷害し、細胞の剥離、離脱による炎症状態を惹起させ、胸膜を癒着させると推測されている。

続発性気胸は基礎疾患の肺気腫による肺泡破壊等を原因とする臓側胸膜の異常によって胸腔にエアリークを起こすことから、本剤の胸膜腔内投与により、既承認効能・効果である悪性胸水の再貯留抑制と同様に胸膜に炎症を惹起させ、臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させることでエアリークの消失又は減少が期待できると考えられ、医師主導による本試験（J-TALC2 試験〔7.1 項参照〕）が実施された。

● 試験デザイン及び対象患者について

気胸に対する治療として、肺を再膨張させ、胸痛、呼吸困難等の症状を改善することを目的に胸腔ドレナージをはじめとした初期治療が行われ、再発を繰り返す又は胸腔ドレナージでエアリークが遷延する等の臨床像を示す難治例には手術療法が考慮されるが、基礎疾患を有する続発性気胸等では外科手術による治療が困難な症例が認められる。

このような外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対しては、瘻穿孔部位の状態等によって胸膜癒着術及び気管支鏡下気管支塞栓術を単独又は組み合わせた治療が考慮される。本邦では気管支用充填剤として EWS が承認されているが、続発性難治性気胸では、複数の側副換気が生じることにより責任気管支の同定が困難であり、また、責任気管支が上葉のことが多く、解剖学的に EWS の留置が難しい等の課題が指摘されている（気管支学. 2019; 41: 646-51）。特に気管支の瘻孔部位の同定ができない場合には胸膜癒着術が考慮される。

以上を踏まえ、本試験は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸で EWS による気管支塞栓療法だけでは十分な有効性が期待できない患者が対象とされ、また、本剤の臨床的位置付け等を踏まえると適切な対照群の設定は困難と判断され、名古屋医療センターにおける自己血による胸膜癒着術及び EWS の臨床試験における閾値有効割合の平均値である 36%を臨床的意義のある閾値有効割合と設定⁸⁾の上、非盲検非対照デザインとして実施された。

● 有効性評価項目について

胸膜癒着術により瘻孔部位がふさがると、通常ドレーンバッグでもエアリークが認められなくなることから、ドレーンバッグにエアリークが確認されず、気胸の治療目標である胸腔内の空気が除去され、胸部 X 線写真で肺の再膨張が確認された場合に胸腔ドレーンを抜去することとされ、「胸膜癒着術後又は再癒着術後 30 日までに胸腔ドレーンを抜去できた患者の割合」が主要評価項目と設定された。有効性評価は、安全性を確認する観点から設定された 30 日間の観察期間を通じて実施することとされた。

● 用法・用量について

以下を踏まえ、本試験における用量は、1回4gをスラリー法により胸膜腔内に投与することとされ、効果不十分と判断された場合には、7日間以上の間隔を空けて、本剤4gを1回のみ追加投与できると設定された。

<用量について>

- 本邦において本剤の既承認効能・効果である「悪性胸水の再貯留抑制」における用法・用量は1回4g（スラリー法）とされ、日本人における有効性及び安全性が確認されている。
- 欧米で承認されている STERITALC®の「自然気胸」に対する承認用量は1～2g 又は2g とされているものの、欧州の承認申請資料からは用量の設定根拠は明らかではなく、医師の裁量で患者の状態を考慮して累積投与量として10g まで用量を変更することができるとされている。
- 英国胸部疾患学会のガイドラインでは、難治性又は再発の気胸に対して、胸腔鏡手術下では5g の滅菌調整タルクの使用が推奨されており、当該用量におけるARDS等の発現は稀であるとされている（Thorax 2010; 65(Suppl 2): ii18-ii31）。
- 国内外の公表文献においてタルクをスラリー法により自然気胸患者に投与した際の投与量は1～10g であり、試験数や症例数が少ないものの2.5～10g で成功割合が高く、有害事象の胸痛（疼痛を含む）及び発熱は、投与量の増加に伴い発現割合が高くなる傾向が認められた（表6）。
- 1回に5g を超える滅菌調整タルクの使用は避けるべきであるとの報告（MonaldiArch Chest Dis 2004; 61: 35-8）がある。

<追加投与について>

- 対象患者が治療抵抗性であり、他の有用な治療法もないことを考慮し、効果不十分な場合に追加投与可能とすることは臨床使用上有用と考えられた。
- ARDSの発現率は、10g を超えるタルクを投与した場合に高くなるとの報告があり（J Bronchology 2002; 9: 223-7）、追加投与は1回までとすることが適切と考えられた。
- 追加投与までの間隔として、患者状態を慎重に判断するため、7日間以上の間隔を空けることとされた。

<用法について>

- 欧米において、STERITALC®は「自然気胸」に対してスラリー法と噴霧法が承認されている。タルク製剤のスラリー法及び噴霧法の有効性を直接比較した報告はないものの、ほぼ同様な結果が報告されている⁹⁾。
- 投与対象である外科手術による治療が困難である続発性難治性気胸患者は全身状態が悪く、噴霧法では全身麻酔が必要で患者負担が大きくなるが、スラリー法ではベッドサイドでの投与が可能であるため、患者負担を小さくできる。
- 本剤の既承認効能・効果である悪性胸水の再貯留抑制の用法・用量は、スラリー法であり、本邦ではスラリー法が普及している。

⁹⁾ 原発性自然気胸患者に対し、タルク2gを噴霧法で投与した際の再発割合は5%（3/59例）と報告されている（Eur Respir J 2002; 20: 1003-9）。スラリー法による有効性は表6参照。

以上、本剤の本邦での使用状況、欧米等でのタルクによる続発性難治性気胸に対する臨床使用の状況等を踏まえて実施された医師主導による本試験成績から、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

機構は、以上の説明は理解でき、医師主導による本試験成績を中心に、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

● J-TALC2 試験成績について

申請者は、本試験における外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

主要評価項目である胸膜癒着術後又は再癒着術後 30 日までに胸腔ドレーンを抜去できた患者の割合 [95%信頼区間] は 82.1 [63.1, 93.9] % (23/28 例) であり、95%信頼区間の下限値 (63.1%) が予め設定した閾値有効割合 (36.0%) を上回った (7.1 項参照)。また、本試験の主要評価項目に関する患者背景別の部分集団解析結果は表 4 のとおりであり、著しく有効性が欠落する部分集団は認められなかった。

表 4 患者背景別の主要評価項目達成割合 (J-TALC2 試験、FAS)

		評価例数	抜去例数	抜去割合 [95%信頼区間] ^{a)} (%)
性別	男	26 例	22 例	84.6 [65.1, 95.6]
	女	2 例	1 例	50.0 [1.3, 98.7]
年齢	75 歳未満	15 例	12 例	80.0 [51.9, 95.7]
	75 歳以上	13 例	11 例	84.6 [54.6, 98.1]
基礎疾患	COPD	22 例	19 例	86.4 [65.1, 97.1]
	その他	6 例	4 例	66.7 [22.3, 95.7]
SpO ₂ 測定時の酸素供給量	なし	18 例	15 例	83.3 [58.6, 96.4]
	0.4 L/分以上	10 例	8 例	80.0 [44.4, 97.5]
今回の気胸に対する前治療 自己血癒着術の有無	あり	7 例	6 例	85.7 [42.1, 99.6]
	なし	21 例	17 例	81.0 [58.1, 94.6]
胸腔ドレーンバッグにおける エアリークの程度	軽度	8 例	6 例	75.0 [34.9, 96.8]
	中等度	11 例	10 例	90.9 [58.7, 99.8]
	高度	9 例	7 例	77.8 [40.0, 97.2]
mMRC 呼吸困難スケールによる 呼吸困難の程度	グレード 0	5 例	4 例	80.0 [28.4, 99.5]
	グレード 1	4 例	3 例	75.0 [19.4, 99.4]
	グレード 2	6 例	5 例	83.3 [35.9, 99.6]
	グレード 3	7 例	7 例	100 [59.0, 100]
	グレード 4	6 例	4 例	66.7 [22.3, 95.7]
投与回数	1 回	19 例	18 例	94.7 [74.0, 99.9]
	2 回	9 例	5 例	55.6 [21.2, 86.3]

a) Clopper-Pearson 法

副次評価項目であるエアリークの程度の経時推移は表 5 のとおりであり、本剤による胸膜癒着術後の期間が経過するにつれ、評価例数に占めるエアリークの程度が高度又は中等度の患者割合が減少する傾向が示唆された。なお、胸膜癒着術前と比較した胸腔ドレーン抜去時の呼吸困難の程度の変化は、1 段階改善 21.7% (5/23 例)、不変 69.6% (16/23 例)、1 段階悪化 4.3% (1/23 例)、2 段階悪化 4.3% (1/23 例) であり、当該結果は COPD や間質性肺炎等の基礎疾患による呼吸困難が持続していることが主な原因と考えられた。また、胸腔ドレーンを抜去できた症例の 21.7% (5/23 例) に胸腔ドレーン抜去後から胸膜癒着術後 30 日までに再発が認められたが、うち 2 例は胸腔ドレーンの再挿入が必要とは判断されなかった。

表5 各時点での胸腔ドレーンバッグにおけるエアリークの程度の分布 (FAS)

時点	評価例数 ^{a)}	消失	軽度	中等度	高度
胸膜癒着術前	28		28.6 (8)	39.3 (11)	32.1 (9)
胸膜癒着術後 1 日	27	44.4 (12)	25.9 (7)	22.2 (6)	7.4 (2)
胸膜癒着術後 2 日	22	59.1 (13)	13.6 (3)	18.2 (4)	9.1 (2)
胸膜癒着術後 3 日	19	57.9 (11)	21.1 (4)	10.5 (2)	10.5 (2)
胸膜癒着術後 4 日	16	50.0 (8)	25.0 (4)	25.0 (4)	0
胸膜癒着術後 5 日	14	35.7 (5)	50.0 (7)	14.3 (2)	0
胸膜癒着術後 6 日	13	53.8 (7)	38.5 (5)	7.7 (1)	0
胸膜癒着術後 7 日	7	42.9 (3)	42.9 (3)	14.3 (1)	0
胸膜癒着術後 14 日	2	0	100 (2)	0	0
胸膜癒着術後 21 日	1	100 (1)	0	0	0
胸膜癒着術後 30 日	0	0	0	0	0
胸腔ドレーン抜去時	11 ^{b)}	100 (11)	0	0	0

% (例数)

a) エアリークの程度は、胸腔ドレーン未抜去の患者で評価された。

b) 胸腔ドレーンの抜去ができた 23 例中 12 例は、胸腔ドレーン抜去時にクランプテスト実施中であったことから、エアリーク消失の観察ができなかったが、当該 12 例中 9 例で前日にエアリークの消失が確認されていた。

以上より、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する本剤による胸膜癒着術の有効性は期待できると考える。

● 公表文献における報告

申請者は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する本剤の文献情報について、以下のよう説明している。

PubMed、MEDLINE、Cochrane Library 及び EMBASE を用いて、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸患者に対するタルク製剤の使用成績について 1979～2020 年までの文献調査¹⁰⁾を行った (2020

¹⁰⁾ 検索条件は以下のとおり。

- ① PubMed 及び MEDLINE で用いた検索式 ;
(Steritalc or Talc or Unitalc or Sterile graded talc) and Pleurodesis and (Secondary intractable pneumothorax or Secondary spontaneous pneumothorax or Intractable pneumothorax or Refractory pneumothorax)
- ② Cochrane Library で用いた検索式 ;
#1 [mh Talc] or Talc* or (French near/4 (Chalk or Chalks)) or Soapston* or Steatit* or Talcum or Unitalc or Steritalc*
#2 [mh Pneumothorax] or Pneumothorax* or (Air next Leakag*)
#3 [mh Pleurodesis] or Pleurodes*
#4 #1 and #2 and #3
#5 #4 in Trials
#6 #4 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special Collections
- ③ EMBASE で用いた検索式 ;
【臨床】
S1 emb.x(TALC) OR ti,ab,su(TALC OR STERITALC OR UNITALC)
S2 emb.#(PLEURODESIS) OR ti,ab,su(PLEURODES* OR PLEUROSCLEROS*)
S3 S1 AND S2
S4 emb.#("spontaneous pneumothorax") or ti,ab,su((REFRACTORY OR INTRACTABLE* OR SECONDARY OR SPONTANEOUS*) p/1 (PNEUMOTHORA* OR HEMATOPNEUMOTHORA* OR HAEMATOPNEUMOTHORA*))
S5 S3 AND S4 AND la(english)
S6 emb.#("PRACTICE GUIDELINE")
S7 S5 AND S6
S8 emb.#(REVIEW) OR dtype(REVIEW)
S9 (S5 AND S8) NOT S7
S10 emb.#("CLINICAL TRIAL")
S11 (S5 AND S10) NOT (S7 OR S9)
S12 HUMAN(YES)
S13 (S5 AND S12) NOT (S7 OR S9 OR S11)
【臨床試験】
S1 emb.x(TALC) OR ti,ab,su(TALC OR STERITALC OR UNITALC)
S2 emb.#(PLEURODESIS) OR ti,ab,su(PLEURODES* OR PLEUROSCLEROS*)
S3 S1 AND S2
S4 emb.#("spontaneous pneumothorax") or ti,ab,su((REFRACTORY OR INTRACTABLE* OR SECONDARY OR SPONTANEOUS*) p/1

年 9 月 8 日時点)。該当した公表文献のうち、スラリー法によりタルクを気胸患者に投与している文献を精査した結果、国内症例として 4 報のべ 24 例、海外症例として 7 報のべ 213 例の本剤の使用経験が確認され、主な公表文献の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 気胸患者へのタルク投与に関する公表文献の概略

試験 デザイン	対象 患者	用量・用法	例数	有効性の 結果の概略	安全性の 結果の概略	出典
海外文献						
無作為化	自然気胸（原 発性／続発 性）	①タルク 5 g ②テトラサイクリン 550 mg ③胸腔ドレナージ	①29 ②33 ③34	再発割合（平均追跡期間 4.6 年）： ①8% (2/24 例) ②13% (3/23 例) ③36% (9/25 例) 平均入院日数：①6.60 ②6.00 ③ 6.80 胸腔ドレナージ日数：①4.21 ② 3.10 ③4.35	軽度の疼痛： ①14 例（58%） ②17 例（74%） ③18 例（69%） 遷延性気胸：①9 例、②4 例、③10 例 肺炎：各群 3 例	Thorax 1989; 44: 627-30
無作為化	気胸（原発性 ／続発性）	①化粧用タルク 5 g ②ポピドンヨード 10%溶 液 20 mL	①15 ②20	①、②ともに再発例なし	胸痛：全例に発現（前処置としてトラマ ドールを静注） 発熱：①5 例（14.7%、全例治療せず回復）、 ②4 例（10.3%） 膿胸：各群 1 例	Respirology 2011; 16: 1064-9
プロスペ クティブ	原発性／続 発性気胸	①タルク 5 g ②自家血 50 mL ③テトラサイクリン 20 mg/kg	①19 ②20 ③11	成功割合（72 時間を超える気漏 が認められない場合）： ①84.2% ②75.0% ③63.6%	発熱： ①12 例（63.2%、パラセタモール投与で 全例 24 時間以内に消失）、②なし、③ 81.8% 疼痛： ①8 例（42.1%、前処置としてプリロカ インを胸腔内に投与、パラセタモール投 与で全例 24 時間以内に消失） ②なし ③90.9% 呼吸困難：①11 例（57.9%）、②③なし	Ann Thorac Med 2009; 4: 182-6
レトロ スペク ティブ	続発性気胸	①タルク 2.5～5.0 g ②ミノサイクリン 300 mg	①64 ②121	入院期間中の再発割合： ①28.1% (18/64 例) ②21.5% (26/121 例)	疼痛： ①37.5% (24/64 例)（5 g 47.6% [20 例]、 5 g 未満 18.2% [4 例]、鎮痛剤にて処置） ②44.6% (54/121 例) 発熱： ①1.6% (1/64 例) ②4.1% (5/121 例)	Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 1342-6
レトロ スペク ティブ	続発性気胸	①タルク（スラリー法/投 与量不明） ②ビデオ補助胸腔鏡手術 +タルク（噴霧法 2 g）	①39 ②22	再発割合： ①30.7% (12/39 例) ②4.5% (1/22 例)	①びまん性間質性肺疾患の急性増悪、 COPD 進行で各 1 例死亡 ②なし	Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 44: 225-8
無作為化 プロスペ クティブ	原発性自然 気胸	①ビデオ補助胸腔鏡手術 ② ①+デキストロース 20%溶液 200 mL ③ ②+タルク 2 g 混合液	①50 ②49 ③42	再発割合： ①6% (3/50 例) ②2% (1/49 例) ③2% (1/42 例)	発熱： ①10% (5/50 例) ②22% (11/49 例) ③52% (22/42 例)	J Korean Med Sci 2008; 23: 284-7
レトロ スペク ティブ	嚢胞性線維 症による続 発性気胸	タルク 10 g	5	成功割合（胸部 X 線撮影による 完全な気胸消失の確認）： 100% (5/5 例)	タルク投与後 10 日で 1 例死亡	Ann Thorac Surg 1989; 47: 204-7
国内文献						
レトロ スペク ティブ	難治性続 発性気胸	①ピシバニール 2～4 KE ②タルク 2 g	①11 ②2	成功率(十分な癒着効果)： ①63.6% (7/11 例)、不成功の 4 例 に追加注入し成功 ②50% (1/2 例)、不成功の 1 例に 追加注入し成功	疼痛： ①33.3% (5/15 回) ②33.3% (1/3 回) 発熱： ①33.3% (5/15 回) ②100% (3/3 回)	基礎と臨床 1983; 17: 171-7

(PNEUMOTHORA* OR HEMATOPNEUMOTHORA* OR HAEMATOPNEUMOTHORA*))
S5 S3 AND S4 AND la(english)
S6 emb.#("PRACTICE GUIDELINE")
S7 S5 AND S6
S8 emb.#(REVIEW) OR dtype(REVIEW)
S9 (S5 AND S8) NOT S7
S10 emb.#("CLINICAL TRIAL")
S11 (S5 AND S10) NOT (S7 OR S9)

試験 デザイン	対象 患者	用量・用法	例数	有効性の 結果の概略	安全性の 結果の概略	出典
症例報告	特発性肺線維症による難治性気胸	胸腔鏡下肺瘻閉塞術+タルク 2 g 8 回繰返し投与	1	タルクによる胸膜癒着療法と局所麻酔下に行った胸腔鏡下肺瘻閉鎖術の併用で改善（肺の膨張及びエアリーク消失）	重篤な合併症は発症しなかった	日呼吸会誌 2005; 43: 117-22
レトロスペクティブ	COPD 合併続発性気胸	タルク	スラリー法 7 噴霧法 2	成功割合（エアリーク消失）： スラリー法：100% (7/7 例) 噴霧法：100% (2/2 例)	発熱：全例 フィブリン分解産物の一過性上昇：2 例	日臨外会誌 2006; 67（増刊号）970
レトロスペクティブ	原発性／続発性気胸	①ビシパニール 5 又は 10 KE+ミノサイクリン 100 又は 200 mg（初回ビシパニール 10 KE+ミノサイクリン 200 mg） ②タルク 1 g	①3 ②14	初回治療成功割合（エアリーク消失）： ①66.7% (2/3 例) ②35.7% (5/14 例)	発熱： ①80% (4/5 回) ②76.5% (13/17 回) 疼痛： ①60% (3/5 回) ②47.1% (8/17 回)	名寄市病誌 2007; 15: 19-21

機構は、以下の理由から、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、副次評価項目である呼吸困難の程度に、基礎疾患の影響が否定できないとの申請者の見解には、一定の理解は可能と考える。

- ・ 本試験は非盲検非対照試験ではあるものの、本剤投与による胸膜癒着術により、ドレーンバッグ中のエアリークが消失し、82.1% (23/28 例) の患者で胸膜癒着術後又は再癒着術後 30 日までに胸腔ドレーンを抜去でき、事前に設定した閾値に対して統計的に有意な差が認められたこと。
- ・ 胸腔ドレーンが抜去できた患者のうち 78.3% (18/23 例) で、本試験期間中に気胸の再発が認められなかったこと。
- ・ 複数の国内外の公表文献において続発性難治性気胸に対して本剤が有効であったとの報告があること。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する本剤の安全性について、本試験並びに悪性胸水が貯留した患者を対象に実施された CCT-A-1903 試験及び使用成績調査（以下、「既承認成績」）の成績に基づき、以下のように説明している。

本剤の対象疾患別の安全性の概要は表 7 のとおりであり、100 人・年当たりの有害事象発現例数に試験間で差異が認められたが、両疾患に対する本剤の作用点は同様であり、対象疾患の違いにより本剤の安全性プロファイルが相違するとは考え難く、臨床試験と使用成績調査の試験方法の違いや検討例数の違い、患者背景の違い等によるものと考えられ、対象疾患間で本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。なお、タルク製剤で最も注意を要する有害事象は、添付文書においても注意喚起を行っている ARDS であるが、粒子径を調整し、小さい粒子径を除いた本剤のような滅菌調整タルクでは、ARDS の発現が少ないことが示唆されており（Eur Respir J. 2007; 29: 619-21）、本試験及び既承認成績においても ARDS は認められていない。

また、本試験において、本剤を追加投与した患者における有害事象及び副作用の発現割合は 88.9% (8/9 例) 及び 55.6% (5/9 例) であり、追加投与を行わなかった患者の結果（94.7% [18/19 例] 及び 63.2% [12/19 例]）と比べて大きな違いは認められなかった。

表 7 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患	外科手術による治療が 困難な続発性難治性気胸	悪性胸水	
試験	J-TALC2 試験	CCT-A-1903 試験 ^{a)}	使用成績調査 ^{b)}
例数	28 例	30 例	354 例
観察期間（人・年）	2.2	2.3	41.4
有害事象の概略			
有害事象	26 (92.9) 1,188.3	29 (96.7) 1,270.3	137 (38.7) 330.7
重篤な有害事象	3 (10.7) 137.1	2 (6.7) 87.6	70 (19.8) 169.0
死亡	1 (3.6) 45.7	0	50 (14.1) 120.7
中止に至った有害事象	1 (3.6) 45.7	1 (3.3) 43.8	0
副作用	17 (60.7) 777.0	27 (90.0) 1,182.7	67 (18.9) 161.7
注目すべき有害事象			
ARDS	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	1 (0.3) 2.4
ショック、アナフィラキシー ^{c)}	0	0	0
胸膜癒着の炎症惹起に伴って発現し得る事象	疼痛 ^{d)}	11 (39.3) 502.7	3 (10.0) 131.4
	発熱	7 (25.0) 319.9	18 (60.0) 788.4
	CRP 増加	3 (10.7) 137.1	24 (80.0) 1,051.2

上段：例数（%）、下段：観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 塩酸リドカインの胸腔内投与による前処置が全例に実施された。

b) 悪性胸水が貯留した患者を対象とした使用成績調査（2014 年 4 月～2017 年 3 月）

c) ショック及びアナフィラキシーショック（いずれも PT）について集計

d) 胸痛、疼痛、非心臓性胸痛及び胸膜痛（いずれも PT）について集計

機構は、本剤の作用機序、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、以下の観点から本剤の安全性について詳細な検討を行った。

7.R.3.1 胸膜癒着の炎症惹起に伴って発現し得る事象について

申請者は、本剤投与時の胸膜癒着の炎症惹起に伴って発現し得る事象（疼痛、発熱及び CRP 増加）の発現状況について、以下のように説明している。

● 疼痛について

本試験及び既承認成績で認められた疼痛（胸痛、疼痛、非心臓性胸痛及び胸膜痛）の発現状況は表 8 のとおりであり、本試験では既承認成績と比較して多かった。本試験では、疼痛管理を目的にリドカイン、キシロカインの胸腔内投与による前処置も一部で行われていたものの、理由は不明ながら、前処置ありの部分集団で疼痛の発現頻度が高く認められた。本試験で認められた疼痛の大部分は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも非重篤であり、大部分の症例で投与後 7 日以内に発現し、アセトアミノフェン、NSAIDs 等の鎮痛剤の処置により回復した。

表 8 疼痛の発現状況

対象疾患		外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸	悪性胸水	
試験		J-TALC2 試験	CCT-A-1903 試験 ^{a)}	使用成績調査 ^{b)}
例数		28 例	30 例	354 例
治験薬との因果関係を問わない疼痛		11 (39.3)	3 (10.0)	17 (4.8)
治験薬との因果関係が否定されない疼痛		9 (32.1)	3 (10.0)	15 (4.2)
追加投与の有無別の疼痛の発現状況	なし	6/19 (31.6)	3/30 (10.0)	17/354 (4.8)
	あり	5/9 (55.6)	0	0
前処置の有無別の疼痛の発現状況	あり	7/11 (63.6)	3/30 (10.0)	12/209 (5.7)
	なし	4/17 (23.5)	0	5/145 (3.4)
発現部位	胸部	7 [63.6]	2 [66.7]	10 [58.8]
	胸膜	3 [27.3]	0	1 [5.9]
	非心臓性	1 [9.1]	0	0
	部位不明	0	1 [33.3]	6 [35.3]
重症度	軽症	1 [9.1]	1 [33.3]	10 [58.8]
	中等症	7 [63.6]	2 [66.7]	4 [23.5]
	重症	3 [27.3]	0	1 [5.9]
	不明	0	0	2 [11.8]
重篤度	重篤	0	0	1 [5.9]
	非重篤	11 [100]	3 [100]	16 [94.1]
発現時期	7 日以内	10 [90.9]	2 [66.7]	17 [100]
	8 日以上	1 [9.1]	1 [33.3]	0
転帰	回復・消失・軽快	9 [81.8]	3 [100]	16 [94.1]
	未回復	2 [18.2]	0	1 [5.9]
処置 ^{c)}	あり	9 [81.8]	3 [100]	
	なし	2 [18.2]	0	

例数 (%)、〔治験薬との因果関係を問わない当該事象を発現した患者に対する割合 (%) 〕

a) 塩酸リドカインの胸腔内投与による前処置が全例に実施された。

b) 悪性胸水が貯留した患者を対象とした使用成績調査 (2014 年 4 月～2017 年 3 月)

c) 悪性胸水の再貯留抑制における使用成績調査では有害事象に対する処置の情報は収集されていない。

● 発熱について

本試験及び既承認成績で認められた発熱の発現状況は表 9 のとおりであり、大部分の事象は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、多くは非重篤で投与後 7 日以内に発現していた。本試験及び CCT-A-1903 試験で認められた多くの発熱はアセトアミノフェン、NSAIDs 等の解熱剤の処置により回復した。

表 9 発熱の発現状況

対象疾患		外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸	悪性胸水	
試験		J-TALC2 試験	CCT-A-1903 試験	使用成績調査 ^{a)}
例数		28 例	30 例	354 例
治験薬との因果関係を問わない発熱		7 (25.0)	18 (60.0)	51 (14.4)
治験薬との因果関係が否定されない発熱		6 (21.4)	16 (53.3)	44 (12.4)
追加投与の有無別の発熱の発現状況	なし	5/19 (26.3)	18/30 (60.0)	51/354 (14.4)
	あり	2/9 (22.2)	0	0
重症度	軽症	5 [71.4]	12 [66.7]	49 [96.1]
	中等症	2 [28.6]	6 [33.3]	1 [2.0]
	重症	0	0	1 [2.0]
重篤度	重篤	0	0	1 [2.0]
	非重篤	7 [100]	18 [100]	50 [98.0]
発現時期	7 日以内	5 [71.4]	17 [94.4]	47 [92.2]
	8 日以上	2 [28.6]	1 [5.6]	4 [7.8]
転帰	回復・消失・軽快	7 [100]	18 [100]	49 [96.1]
	未回復	0	0	2 [3.9]
処置 ^{b)}	あり	7 [100]	14 [77.8]	
	なし	0	4 [22.2]	

例数 (%)、〔治験薬との因果関係を問わない当該事象を発現した患者に対する割合 (%)〕

a) 悪性胸水が貯留した患者を対象とした使用成績調査 (2014 年 4 月～2017 年 3 月)

b) 悪性胸水の再貯留抑制における使用成績調査では有害事象に対する処置の情報は収集されていない。

● CRP 上昇について

本試験及び CCT-A-1903 試験で認められた CRP 上昇の発現状況は表 10 のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかったが、すべて非重篤であった。

表 10 CRP 上昇の発現状況

対象疾患		外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸	悪性胸水
試験		J-TALC2 試験	CCT-A-1903 試験
例数		28 例	30 例
治験薬との因果関係を問わない CRP 上昇		3 (10.7)	24 (80.0)
治験薬との因果関係が否定されない CRP 上昇		3 (10.7)	24 (80.0)
追加投与の有無別の CRP 上昇の発現状況	なし	3/28 (10.7)	24/30 (80.0)
	あり	0	0
重症度	軽症	3 [100]	23 [95.8]
	中等症	0	1 [4.2]
	重症	0	0
重篤度	重篤	0	0
	非重篤	3 [100]	24 [100]
発現時期	7 日以内	1 [33.3]	21 [87.5]
	8 日以上	2 [66.7]	3 [5.5]
転帰	回復・消失・軽快	3 [100]	21 [87.5]
	未回復	0	2 [8.3]
	不明	0	1 [4.2]
処置	あり	0	1 [4.2]
	なし	3 [100]	23 [95.8]

例数 (%)、〔治験薬との因果関係を問わない当該事象を発現した患者に対する割合 (%)〕

機構は、以下のように考える。

本試験において胸膜癒着術に伴う有害事象が多く認められているものの、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸患者における本剤投与時の安全性プロファイルは、既承認効能・効果である悪性胸水の再貯留抑制における既承認成績の安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかに異なる傾向は

認められていないことから、本剤のリスクは許容可能と考え、既承認効能・効果である悪性胸水の再貯留抑制と同様の安全対策を実施することで管理可能であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する承認を有する EWS との使い分けについて、以下のように説明している。

EWS を用いた気管支充填術は、肺の拡張によらず、エアリーク部位が特定されれば実施可能である一方、胸膜癒着術は、肺の拡張がある場合にはエアリーク部位特定の有無にかかわらず実施可能である。また、EWS の留置により肺の瘻孔が完全に閉鎖できなくとも、胸膜癒着術を実施することで、続発性難治性気胸に対する治療成功率を高めることができる例もあり、瘻孔部位の状態等によって気管支充填術及び胸膜癒着術が単独又は組み合わせて実施される。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、本剤を外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸患者に対する治療選択肢として位置付け、効能・効果は申請の通り、「外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

本試験では、既承認効能・効果と同様の用法・用量に加え、効果不十分と判断された場合には、7 日間以上の間隔を空けて、本剤 4 g を 1 回のみ追加投与できると設定された。本試験の結果から、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸患者に対する本剤による胸膜癒着術の有効性が期待でき、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸患者に対する新たな安全性上の懸念は認められていない（7.R.3 項参照）ことから、本申請効能・効果に対しても既承認用法・用量を設定することは可能と判断した。

なお、追加投与に関しては、検討例数は限られているものの、本試験では追加投与が 9 例に行われ、うち 5 例で術後 30 日以内に胸腔ドレーンの抜去がなされ（表 4）、追加投与の有無で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかったこと（7.R.3 参照）を踏まえ、用法及び用量に関連する使用上の注意の項において、効果不十分と判断された場合については 7 日間以上の間隔をあけて 1 回のみ追加注入できる旨を記載することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.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。

既承認効能・効果である悪性胸水の再貯留抑制と本申請効能・効果において、安全性プロファイルは大きく異なるものではないことから、追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動として本剤の安全性情報の収集・確認・分析に基づく安全対策を実施する。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能であり、本申請効能・効果と既承認効能・効果である悪性胸水の再貯留抑制との間に安全性プロファイルの明確な差異は認められていないことに加え、本剤の作用機序、使用方法等から、本申請効能・効果に対して、新たな追加の医薬品安全性監視活動を行う必要性は乏しいと判断した。なお、引き続き実施される通常の医薬品安全性監視活動を適切に実施し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供することは必要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する有効性は期待でき、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。本剤は外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対し、新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
胸腔ドレーンバッグにおけるエアリークの程度	軽 度：咳嗽時にのみエアリークを認める 中等度：呼気時にのみエアリークを認める 高 度：呼気時及び吸気時共に持続的なエアリークを認める
mMRC 呼吸困難スケールによる呼吸困難の程度	グレード 0：激しい運動をした時だけ息切れがする グレード 1：平坦な道を早足で歩く又は緩やかな上り坂を歩く時に息切れがする グレード 2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い 又は平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることもある グレード 3：平坦な道を約 100 m 又は数分歩くと息切れのために立ち止まる グレード 4：息切れがひどく家から出られない又は衣服の着替えをする時にも息切れがある

以上

審査報告（2）

令和4年2月9日

申請品目

[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] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年7月21日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性及び製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に関する判断は専門委員から支持されるとともに、間質性肺疾患を基礎疾患とする続発性気胸患者ではARDSの発症リスクが高いことが示唆されている（Respirology 2018; 23: 55-9）ことから、本剤投与の要否は慎重に検討されるべきであるとの意見が出された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、間質性肺疾患を基礎疾患とする続発性気胸患者への本剤投与時のARDS発症リスクに関する注意喚起の検討を申請者に求め、申請者は添付文書等で適切に注意喚起すると回答した。

また、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表11に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表12に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 急性呼吸窮迫症候群 - 間質性肺疾患 - ショック、アナフィラキシー	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
該当なし	該当なし	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布（外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

- 悪性胸水の再貯留抑制
- 外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸

（申請時より変更なし）

[用法及び用量]

＜効能共通＞

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。

＜外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸＞

~~効果不十分と判断された場合には、7 日間以上の間隔をあけて、本剤（4 g/バイアル）を同様に 1 回のみ追加注入できる。~~

（申請時より取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸窮迫症候群
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive Protein	C-反応性蛋白
EWS	Endobronchial Watanabe Spigot	気管支充填材 EWS
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
mMRC	modified British Medical Research Council	—
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド系抗炎症薬
PT	Preferred Terms	MedDRA における基本語
本剤	—	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g
本試験	—	第Ⅱ相医師主導治験（J-TALC2 試験）
本薬	—	滅菌調整タルク