目次

略語・略号一覧 2
2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験概略 3
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2 副次的薬理試験 4
2.4.2.3 安全性薬理試験 4
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.3.1 吸収 4
2.4.3.2 分布 4
2.4.3.3 代謝 5
2.4.3.4 排泄 5
2.4.3.5 薬物相互作用 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.4.1 単回投与毒性試験 5
2.4.4.2 反復投与毒性試験 5
2.4.4.3 遺伝毒性試験 5
2.4.4.4 がん原性試験 5
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 5
2.4.4.6 局所刺激性試験 5
2.4.4.7 その他の毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 5
2.4.6 引用文献 6

略語・略号一覧

略語･略号	内容	
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部疾患学会
BTS	British Thoracic Society	英国胸部疾患学会
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
VATS	Video-Assisted Thoracic Surgery	ビデオ下胸腔鏡手術

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験概略

タルク製剤（商品名：ユニタルク®、以下、「本剤」）は、粒子径を調整した滅菌調整タルク 4g（1 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ことによる胸膜癒着製剤である。本申請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効能追加である。

本剤は、欧州では、Steritalc®（Novatech 社、仏国）が「慢性胸膜炎、主に悪性」、「自然気胸」及び「胸膜癒着術が適応とされるその他の症例」の効能・効果で医療機器として 1996 年に承認され、製造販売されている。また、米国では「胸水の最大ドレナージ後の症候性患者における悪性胸水の再発の減少」及び「成人における気胸の再発の減少」で医薬品として 2017 年 5 月に承認されている。国内において本剤は、2013 年 9 月に医薬品として「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が、本剤の自然気胸に対する効能・効果は承認取得されていない。なお、本剤は欧州の Steritalc®と同じ原料タルクを使用している。

気胸は、臓側胸膜に穴が開き、肺内の空気が臓側胸膜と壁側胸膜の間のスペースに漏れてしまう疾患である。原因別に自然気胸、外傷性気胸、医原性気胸などに分けられ、自然気胸には、原発性及び続発性の 2 つがある。続発性自然気胸では、気胸の原因となる慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺がん、間質性肺炎、その他の疾患などの基礎疾患が存在するため、原発性自然気胸とは異なり、既に呼吸予備能が減少していることが多い。また、気胸の罹患によってさらなる肺機能の低下を引き起こすため、原発性自然気胸よりも症状が重症である。

続発性自然気胸患者では、高齢者の割合も高く、肺機能の低下に加えて心機能低下や他の合併症などにより全身状態が悪いために手術施行が困難である場合や、高度の癒着、肺気腫合併により術後の肺瘻が強く懸念される場合があり、これらの患者は難治性気胸と診断される[1)]。このような手術非適応症例及び poor risk 症例は、胸膜癒着剤を胸腔に注入する胸膜癒着術や気管支鏡下気管支塞栓術などの対象となる[2)]。

気胸の治療法として、国内では「外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸」に対して、シリコン製の「気管支充填材 EWS」が 2013 年 1 月に医療機器として製造販売承認されている。一方で、薬剤治療に関しては、ミノサイクリンやピシバニールなどが日常臨床において胸膜癒着を目的として適応外使用されているが、これらの薬剤は気胸に対する効能・効果に対し承認取得されていない。従って、胸膜癒着剤として製造販売承認されている薬剤はないのが現状である。

続発性難治性気胸の治療目的は、単にエアリークを気管支充填材などで止めるのではなく、手術によるブラの切除や胸膜癒着によりエアリークの箇所を閉鎖することで治癒させることから、胸膜癒着作用のある本剤の早期承認取得が期待されている。

欧米のタルク製剤を用いた自然気胸に対する治療において、英国胸部疾患学会（British Thoracic Society：BTS）のガイドライン（2010 年）[3)]では、胸膜癒着剤による胸膜癒着術は難治性又は再発の気胸で手術不能例が対象である。現在、VATS（video-assisted thoracic surgery:ビデオ下胸腔鏡手術）の普及により薬剤による胸膜癒着治療の実施件数は減少したものの、VATS を介したタルク投与（噴霧法）では 87%の成功率に達しており、また、VATS を望まない患者又は全身状態が悪く VATS が実施できない患者にはタルクの胸腔ドレーンを介する胸膜癒

着術（スラリー法）は好まれる選択肢である、と記述されている。米国胸部疾患学会（American College of Chest Physicians：ACCP）のガイドライン（2001 年）[4]では、続発性自然気胸の再発を防止するために、胸膜癒着のためにタルク製剤の噴霧法が容認できる治療法であるが、胸腔ドレーンを通して注入する方法としてはタルク製剤のスラリー法が好まれる薬剤である、と記述されている。これらのガイドラインから、続発性を含む自然気胸に対するタルク製剤を用いた治療は国際的に確立している治療方法である。

本申請は新規効能追加であるが、本剤の胸膜癒着作用における薬効を裏付ける試験については、「悪性胸水の再貯留抑」の申請資料として提出した薬効試験成績にて説明可能であることから、新たな試験を計画しなかった。

これ以外の本剤の非臨床試験に関しては、その他の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験は、本剤の「悪性胸水の再貯留抑制」の効能・効果での初回承認申請時において提出済みであり、また、用法・用量に大きな変更がないことから新たな非臨床試験は実施していない。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

該当資料なし。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

該当資料なし。

2.4.3.2 分布

該当資料なし。

2.4.3.3 代謝

該当資料なし。

2.4.3.4 排泄

該当資料なし。

2.4.3.5 薬物相互作用

該当資料なし。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.4 がん原性試験

該当資料なし。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.6 局所刺激性試験

該当資料なし。

2.4.4.7 その他の毒性試験

該当資料なし。

2.4.5 総括及び結論

該当なし。

2.4.6 引用文献

1) 本間崇浩,他.難治性気胸に対する治療戦略-気管支充填術と 50cmH_2O 陰圧下に行う胸膜癒着療法の併用-.　日呼外会誌 2009;23:114-9
2) 日本気胸・嚢胞性肺疾患学会編. 気胸・嚢胞性肺疾患 規約・用語・ガイドライン 2009 年度版, 金原出版, 2009;43-7
3) Andrew M, et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii18-ii31
4) Baumann MH, et al. Management of spontaneous pneumothorax* An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Chest 2001;119:590-602