目次

略語・略号一覧 3
2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類の特定 4
2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面及び診断 4
2.5.1.2.1 外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸 4
2.5.1.2.2 外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の患者数 5
2.5.1.3 効果が期待される疾患及び現行の主な治療法 6
2.5.1.3.1 外科手術が困難な続発性難治性気胸に対する治療方針 6
2.5.1.3.2 現行の主な治療法の実施割合 8
2.5.1.3.3 国内臨床ガイドライン 9
2.5.1.3.4 外国の臨床ガイドライン 10
2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景..... 10
2.5.1.5 臨床開発計画 11
2.5.1.5.1 臨床開発の経緯と臨床データパッケージ 11
2.5.1.6 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点.... 12
2.5.1.6.1 試験のデザイン、実施、解析に関する標準的方法の有無 12
2.5.1.6.2 規制当局によるガイダンス及び助言 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.4.1 J-TALC2 試験の試験方法..... 17
2.5.4.1.1 試験デザイン 17
2.5.4.1.2 対象被験者 17
2.5.4.1.3 用法・用量 17
2.5.4.1.4 観察期間 17
2.5.4.1.5 被験者数と閾値有効割合 18
2.5.4.1.6 有効性評価項目 18
2.5.4.1.7 主要評価項目の解析方法 19
2.5.4.2 J-TALC2 試験の結果..... 20
2.5.4.2.1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 20
2.5.4.2.2 有効性評価の結果 21
2.5.4.2.3 気胸の再発状況 24
2.5.4.2.4 部分集団での検討 24
2.5.4.3 有効性評価の比較検討 25
2.5.4.4 外国臨床試験の有効性評価の結果 26
2.5.4.5 効果の持続性、耐薬性 27
2.5.4.6 有効性評価のまとめ 27
2.5.4.7 効能又は効果、用法・用量について 27
2.5.4.7.1 効能又は効果（案）の設定根拠 27
2.5.4.7.2 用法・用量(案）の設定根拠 28

2.5.5 安全性の概括評価 29
2.5.5.1 J-TALC2 試験の安全性の評価方法 29
2.5.5.1.1 評価項目及び評価方法 29
2.5.5.1.2 評価期間 30
2.5.5.1.3 用法・用量 30
2.5.5.2 J-TALC2 試験の安全性の結果 30
2.5.5.2.1 本剤の曝露状況 30
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.5.5.2.3 有害事象 32
2.5.5.2.4 臨床検査値の評価 39
2.5.5.2.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 39
2.5.5.3 外国臨床試験の有害事象 39
2.5.5.4 市販後データ 40
2.5.5.4.1 使用成績調査の結果 40
2.5.5.4.2 PMDA に報告した副作用・感染症報告等 40
2.5.5.4.3 その他の適正使用情報 41
2.5.5.5 安全性評価のまとめ 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.6.1 治療の背景 42
2.5.6.1.1 疾患又は症状 42
2.5.6.1.2 現行の治療 42
2.5.6.2 ベネフィット 43
2.5.6.3 リスク 44
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 44
2.5.6.5 補遺 45
2.5.7 参考文献 45

略語・略号一覧

略語･略号	用語又は定義	
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸窮迫症候群
ACCP	American College of Chest Physicians	米国胸部疾患学会
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
BTS	British Thoracic Society	英国胸部疾患学会
DPC	Diagnosis Procedure Combination	診断群包括医療費支払い制度
EWS	-	気管支充填材 EWS
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
J-TALC2 試験	-	第Ⅱ相医師主導治験
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mMRC	modified British Medical Research Council	-
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Terms	MedDRA における基本語
SOC	System Organ Class	MedDRA における器官別大分類名
SP	Safety Population	安全性解析集団
SpO_2	Percutaneous Oxygen Saturation	動脈血酸素飽和度
TGF	Thoracographic Fibrin Glue Sealing Method	胸腔造影下選択的フィブリン糊閉鎖法
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery	ビデオ下胸腔鏡手術
続発性気胸	-	続発性自然気胸

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、又は他社製タルク及び製造元等の由来が不明なもの含む
滅菌調整タルク	粒子径を調整することにより、小さい粒子径を除いた滅菌タルク
本剤	国内実施の医師主導治験（J-TALC2 試験）の治験薬、ユニタルク®胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g
NPC-05	国内実施の医師主導治験（J-TALC2 試験）の治験薬、ユニタルク®胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

ユニタルク®（以下、「本剤」）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、加熱処理したタルク（滅菌調整タルク）で、2013 年 9 月に「悪性胸水の再貯留抑制」の効能又は効果で製造販売承認されている。

粉砕・選別された天然含水ケイ酸マグネシウムであるタルクは、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、胸膜の癒着につながると推測されており、既承認適応症の悪性胸水と、今回医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請す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タルクの作用点は同様である。悪性胸水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不良などによって発生するが、本剤の胸腔内投与により胸膜に炎症を惹起させ、臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させて胸水の再貯留を抑制する。一方、続発性気胸は、基礎疾患の肺気腫による肺胞破壊など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が、本剤の胸膜腔内投与により胸膜に炎症を惹起させ、臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させて、エアリークを消失又は減少させる。

このように、本剤による胸膜癒着術は続発性気胸に対して効果が期待できる治療法である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面及び診断

本剤の治療目標となる疾患は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸である。本疾患の臨床的側面及び診断を以下に記載する。

2.5.1.2.1 外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸

気胸は、臓側胸膜に穿孔が生じ、肺内の空気が臓側胸膜と壁側胸膜の間の胸腔に漏れ、肺が委縮する疾患である。原因別に自然気胸、外傷性気胸及び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。原発性及び続発性ともに、その診断は胸部Ｘ線検査で肺の虚脱を確認することによって行われる。

続発性気胸は、肺に何らかの基礎疾患があり、その基礎疾患が原因として発症する気胸である。気胸の原因となる慢性閉塞性肺疾患（以下、「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、既に呼吸予備能が低下していることが多く、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。また、COPD や間質性肺炎のような高齢者に多い基礎疾患では、年齢や併存疾患のため治療法の選択に苦慮することが多い。

続発性気胸に対する治療を行っても再発を繰り返したり、エアリークの遷延などの臨床像を示す場合に続発性難治性気胸と診断される。続発性難治性気胸では、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こと、及び肺気腫合併により

術後の肺瘻が強く懸念される場合があることから、外科手術による治療が困難である[1)]。このような症例が、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸と捉えられている。

続発性気胸の代表的基礎疾患を表 2.5-1 に示す。続発性気胸に占める各疾患の頻度に関する疫学的データは乏しいが、高齢化社会を背景として COPD や間質性肺炎が多く、その他に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、嚢胞性肺疾患などの慢性呼吸器疾患、感染症、腫瘍性疾患、薬剤誘発などが気胸の原因となり、多岐にわたっている[2)]。

表 2.5-1 続発性気胸の代表的基礎疾患

慢性閉塞性肺疾患	感染
間質性肺炎	後天性免疫不全症（AIDS）
気管支喘息（重積状態）	肺結核
嚢胞性線維症	非結核性抗酸菌症
塵肺	肺アスペルギウス症
胸郭内子宮内膜症	ニューモシスチス肺炎
嚢胞性肺疾患	ノカルジア症
リンパ脈管筋腫症（LAM）	腫瘍性疾患
Birt-Hogg-Dubé 症候群（BHD）	原発性肺癌
ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）	転移性肺癌
シェーグレン症候群	薬剤誘発（分子標的薬）
リンパ増殖性疾患	
マルファン症候群	

2.5.1.2.2 外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の患者数

本剤の治療対象となる外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の患者数は、平成 29 年度の診断群包括医療費支払い制度（以下、「DPC」）の情報から 2,277 人、平成 29 年度厚生労働省患者調査から 252 人と推定した。

以上のことから国内の外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の患者数は、希少疾病用医薬品の指定基準である 5 万人未満である。患者数推定の詳細を以下に示す。

(1) 平成 29 年度の診断群包括医療費支払い制度からの推定

DPC 対象病因データ[3)]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）[4)]から推定した。なお、気胸全体の合計件数は、34,456 件であった。

(2) 平成 29 年度厚生労働省患者調査からの推定

「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」[5)]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、上記(1) に示す該当症例の割合 3.6%（1,234/34,456 件）から推定した。

2.5.1.3 効果が期待される疾患及び現行の主な治療法

2.5.1.3.1 外科手術が困難な続発性難治性気胸に対する治療方針

続発性気胸は背景肺疾患が多様であるため病態や治療上の課題が異なり、標準的管理や治療ガイドラインがないのが実情である。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、一般的に保存的治療の一環として胸腔ドレナージが行われるが、ドレナージチューブの長期留置は、胸腔内感染や皮下気腫のリスクの増大、肺虚脱の持続に伴う肺機能低下等の重篤な合併症を併発する懸念やQOLの低下等を伴うことから、胸腔ドレナージ開始一定期間後もエアリークが持続する場合には新たな治療が必要となる。その治療法として、胸膜癒着術（タルク、自己血、50%ブドウ糖液、ピシバニール、ミノマイシンなど)、胸腔造影下選択的フィブリン糊閉鎖法（Thoracographic Fibrin Glue Sealing Method; TGF*)、気管支充填術などがあるが、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、エアリークの責任気管支を物理的に閉塞させるシリコーン製の「気管支充填材EWS(以下、「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のみである。

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の考え方を瀬山ら[2)]は図2.5-1のように提案し、適切な治療法を選択する上で、エアリーク部位の同定と正確な病態評価が重要であるとしている。エアリーク部位の同定には、イオパミドール（非イオン性造影剤）を用いたＸ線テレビ透視下の胸腔造影法が一般的に行われているが、技術的な習熟が必要であるため気胸治療専門施設以外では実施しがたいとしている。治療法の選択や治療効果を高めるために、上述したエアリーク部位の同定と病態評価が必要であるとして、エアリーク部位の同定ができた場合とできない場合に分けて以下の治療法の選択を提唱している。

- エアリーク部位の同定ができて肺の拡張がある場合：肺が完全拡張ではないが、エアリークサイズが小さい状態では、胸膜癒着術、TGF、EWSが適用
- エアリーク部位の同定ができて肺の拡張がない場合：EWSが適用
- エアリーク部位の同定ができないが肺の拡張がある場合：胸膜癒着術が適用
- エアリーク部位の同定ができず肺の拡張もない場合：ドレナージ継続又はドレナージの追加

また、EWSでエアリークが停止せずともエアリークサイズが減少すれば胸膜癒着術やTGFを追加して集学的治療によりエアリークを停止させられる可能性が高まるともしている。なお、TGFについては、癒着を回避し、エアリーク部位のみを治療標的としているため、エアリーク部位が特定できなければ実施できず、また、技術に習熟を要するため気胸治療専門施設で主に実施されているとしている。

*TGF：胸腔造影によって気漏の部位を同定し、その場所を標的に、胸腔ドレーンからチューブを挿入し、当該部位にフィブリン糊を滴下して気漏を止める方法

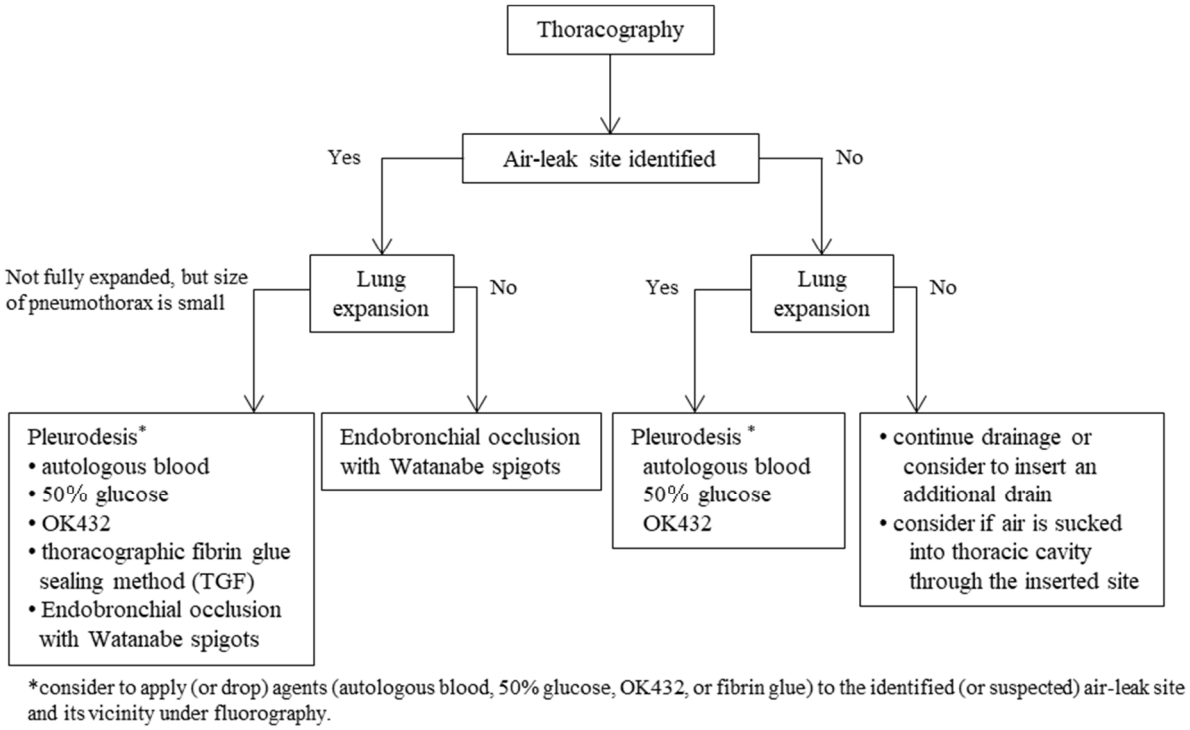


図 2.5-1 外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の治療アルゴリズム

また、本間ら[1)]は気胸保存的治療の基本方針は、肺再拡張と確実な胸膜癒着とする、として、図 2.5-2 に示した治療アルゴリズムを提案した。すなわち、肺再拡張の有無とエアリークの程度に基づき、以下に示した胸膜癒着術を中心とした難治性気胸に対する治療アルゴリズムを提唱している。

- 胸腔ドレナージ 24 時間後にエアリークの程度を観察
- 初発の Stopped（エアリークを認めない）症例は、ドレナージ単独
- Mild（呼気のみエアリークを認める）か再発の Stopped 症例は、胸膜癒着術
- Severe（呼気吸気ともに持続的なエアリークを認める）もしくは再拡張不全例は、気管支充填術を実施し、その後、胸膜癒着術を行う

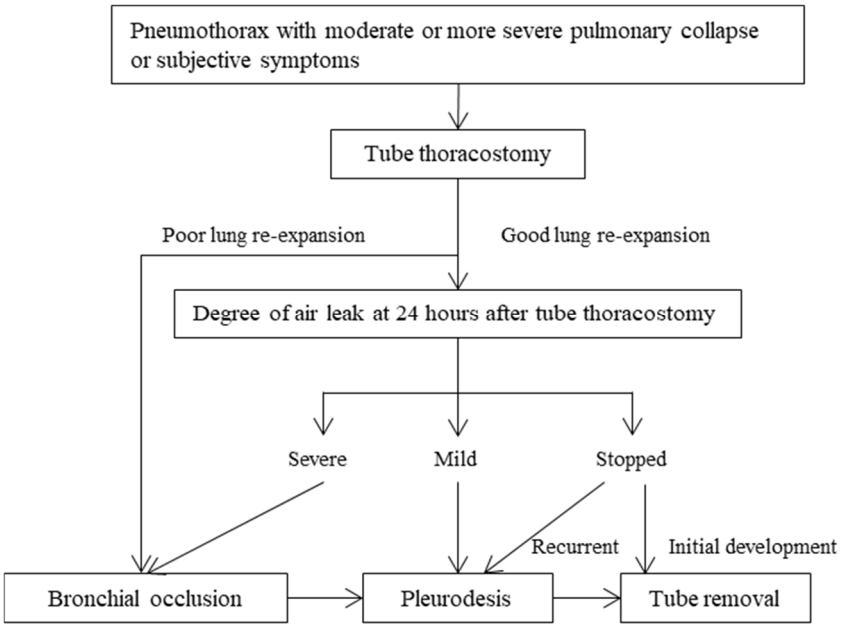


図 2.5-2 外科手術による治療が困難な難治性気胸の治療アルゴリズム

以上のことから、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が、EWS、TGF はエアリーク部位が特定されなければ実施できない。肺の拡張がない場合は EWS で治療を行う、又は EWS で肺を拡張した後に、胸膜癒着術を行い治療の成功率を高める。

2.5.1.3.2 現行の主な治療法の実施割合

前述したように、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、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が、木田ら[6)]は、続発性難治性気胸は側副換気が発達し、また複数存在することから責任気管支同定が困難な場合が多いこと、責任気管支は上葉のことが多く、解剖学的に EWS 留置が難しいため技術を要するなどをあげ、続発性難治性気胸は、最も難度が高い EWS 適応病態であるとして、実施施設が少ない、成績にばらつきがある、手技手法が確立していないなどの課題を指摘している。

そこで国内の臨床現場で EWS がどの程度実施されているかを調査したが、EWS の実施割合に関する文献は見当たらなかった。しかし、EWS を考案、開発した故 渡辺洋一医師が所属されていた岡山赤十字病院のホームページに EWS の実施例が公開[7)]されており、2003 年 1 月～2012 年 12 月までに自然気胸（主に続発性気胸）の入院例は 263 例、同期間の EWS 実施例は 99 例（当該ホームページに掲載されているグラフに記載されている当該期間の実施症例数を合計)、年間 10～15 例に対し EWS を実施との記載から、約 10 年間での当該施設での EWS 実施割合は続発性気胸患者の 37.6%（99/263 例）と算出された。これは EWS の考案、開発者である渡辺医師が所属されていたことからその実施例が多かったと考えられる。続発性難治性気胸の責任気管支の同定は、側副換気の発達や責任気管支が複数存在することから困難なことが多く、技術的な習熟が必要であることから、続発性難治性気胸における EWS の実施割合は、■～■%程度と推定した。また、

TGF も実施にあたっては技術的な習熟が必要であるとされており、その実施割合は EWS と同程度と考えた。一方、胸膜癒着術は責任気管支の同定などの必要はなくその実施割合は、EWS や TGF よりも高くなると考えられる。

また、EWS による気管支充填術の成否を左右する重要なポイントは責任気管支の同定であることから、責任気管支の同定割合を調査した。

患者での責任気管支の同定割合についての文献は少ないが、渡辺ら[8)]によって 131 例についての同定割合が報告されていた。疾患の内訳は、外科手術による治療が困難な難治性気胸 80 例、有瘻性膿胸 30 例、術後肺瘻 16 例、その他の疾患 5 例であり、バルーンテストなどによる責任気管支の同定割合は 55.7%（73/131 例）と報告している。疾患別の同定割合は示されていないが、有瘻性膿胸、術後肺瘻などは責任気管支が明確であると報告していること及び上述したように難治性気胸での同定は困難なことが多いとされていることを踏まえると、当該疾患の責任気管支の同定割合は 50%を超えることはないと思われる。

以上のことから、続発性難治性気胸に対する EWS の実施割合は限定的であり、当該疾患での新しい治療法が望まれる。

2.5.1.3.3 国内臨床ガイドライン

国内において、自然気胸に対する治療については、医師の経験や医療機関の治療方針に基づいて行われているのが現状であり、その治療法の選択が EBM に基づいているかどうかは疑問であるといわれている。このような状況下で、統一した治療と成績の評価を論じ合うために医師や医療従事者・研究者による情報の共有化の一助となるための指針を目指すものとして、我が国で初めてのガイドラインである「自然気胸治療ガイドライン」[9)]（2009 年版）が作成されている。

当該ガイドラインでは、自然気胸全般に対しての初期治療、保存的治療及び手術療法が示されており、その中で胸膜癒着術を含む保存的治療では、以下に示す胸腔ドレナージ、胸膜癒着術、気管支鏡下気管支塞栓術の 3 つの治療法について記述されているが、初回のガイドラインであるため、詳細な記述は避けて枠組みだけとし、今後詳細なガイドラインを作成する、とされている。

保存的治療：

胸部単純Ｘ線写真と臨床所見を総合的に判断し、肺虚脱の改善を目的とする治療方法で、以下の 3 つの治療法が一般的である。

(1) 胸腔ドレナージ

胸腔ドレナージとは、胸腔内にチューブを留置して肺虚脱を改善する治療方法である。エアリークが消失し、肺の再膨張を胸部単純Ｘ線写真で確認できればチューブを抜管する。すなわち深呼吸や咳嗽でもエアリークがないことを確認後、半日以上ドレーンをクランプして、胸部単純Ｘ線写真で虚脱がなければ抜管する。可能な場合にはさらに半日後に胸部単純Ｘ線写真で再虚脱のないことを確認する。

(2) 胸膜癒着術

胸膜癒着剤を胸腔に注入して、胸膜の癒着を図り気胸再発を防止する。胸膜癒着剤として保険適応が認められていないが、テトラサイクリン系薬剤、OK-432（ピシバニール）、自己

血、フィブリン糊などが臨床的に多くの施設で使用されている。一般には肺尖部分を中心に胸膜癒着剤が胸腔に広がるように体位変換することが重要である。エアリークがあるのでクランプはせず、薬液がすぐに排出されないようにチューブを身体より高い位置にする。一般的には poor risk 例や手術非適応症例に施行する。

(3) 気管支鏡下気管支塞栓術

破裂したブラ・ブレブに通じる責任気管支を塞栓することによりエアリークをなくす手技である。気管支ファイバースコープ下にバルーンカテーテルにより責任気管支を同定し、区域、亜区域気管支に塞栓子を充填する。塞栓物質として、フィブリン糊が一般的であるがコラーゲン製止血剤も用いられている。一般には poor risk 例や手術非適応症例に施行する。（当ガイドライン作成時（2009 年）では「気管支充填材 EWS」は未承認である）

2.5.1.3.4 外国の臨床ガイドライン

欧米のタルクを用いた自然気胸に対する治療において、「British Thoracic Society（BTS：英国胸部疾患学会）のガイドライン（2010 年)」[10]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り、また、ビデオ下胸腔鏡手術（Video-Assisted Thoracic Surgery:VATS）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%の成功割合に達しており、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。また、「American College of Chest Physicians（ACCP：米国胸部疾患学会）のガイドライン（2001 年)」[11]では、続発性気胸の再発を防止するために、胸膜癒着のためにタルク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を用いた治療は国際的に確立している治療方法である。

2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

ラットに胸膜腔内投与したタルクによって、投与後 28 日に全例で胸膜癒着又はフィブリン沈着を認めた[12]。同様の方法で検討されたイヌにおいても投与 28 日後に全例で胸膜癒着を認め、いずれも、肺周囲部において炎症性細胞浸潤及び線維化を認めた[13]。また、ウサギに胸膜腔内投与したタルクによって、用量に依存して胸膜癒着、線維化、炎症反応の増加を認めた[14]。これらのことから、続発性難治性気胸に対して本剤の胸膜腔内投与により胸膜に炎症を惹起させ、臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させて、エアリークを消失又は減少させることが期待された。

欧州では本剤と同じ原料を使用する STERITALC®（Novatech 社、仏国）が 1996 年 10 月に「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」で医療機器として認証・販売されている。また、米国では 2017 年 5 月に「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」で医薬品として承認されている。

続発性気胸に対するタルクによる胸膜癒着術の有効性及び安全性は、外国で実施された無作為化比較試験などで確認されている（2.5.4.4）。また、BTS（2010 年）[10]及び ACCP（2001 年）[11]のそれぞれのガイドラインでもタルクの使用が推奨されており(2.5.1.3.4)、続発性を含む自然気胸に対するタルクを用いた治療は国際的に確立した治療方法である。

以上のことから、本剤による胸膜癒着術は臨床的有用性が高い治療法になると考えられ、本剤による胸膜癒着術の有効性及び安全性を検討するため第Ⅱ相医師主導治験を実施するに至った。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 臨床開発の経緯と臨床データパッケージ

（1）臨床開発の経緯

気胸に対するタルクを用いた胸膜癒着治療は、外国の臨床ガイドラインでその使用が推奨されており、続発性を含む自然気胸に対する治療として国際的に確立している治療（2.5.1.3.4）であるが、国内では気胸に対する胸膜癒着剤として製造販売承認を取得しているものはない（2.5.1.3.1）。

このような状況から、国内において、坂（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」））らは、本剤の新たな効能として外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸を取得するための開発が必要と判断し、当該疾患患者を対象とした本剤の医師主導治験を計画した。

医師主導治験の開始に先立ち、[redacted]及び[redacted]など、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）と[redacted]相談（受付番号[redacted]）を行い、その際の指導・助言を基に第Ⅱ相医師主導治験（以下、「J-TALC2 試験」）を実施した。治験薬は、ノーベルファーマ株式会社（以下、申請者）が本剤を NPC-05 として「自ら治験を実施する者」に提供した。

J-TALC2 試験は、臨床試験実施基準（GCP）に則り実施され、良好な結果が得られたため、申請者はこれら試験成績の提供を受け、また、坂らの PMDA との[redacted]相談で[redacted]との助言を踏まえ、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。

（2）臨床データパッケージ

臨床データパッケージは、本剤を用いた J-TALC2 試験（5.3.5.1)を評価資料とした（表 2.5-2)。また、外国の続発性気胸を対象とした臨床試験の文献 5 報を有効性及び安全性評価の参考資料として引用した。

表 2.5-2 臨床データパッケージ

資料区分 [試験名] (添付資料番号)	試験対象	試験の目的	試験デザイン	被験薬(対照薬)/用量/投与方法	対象例数 (続発性気胸)	観察期間
評価資料 [J-TALC2 試験] (5.3.5.2-1)	外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸	有効性 安全性	非盲検/非対照/多施設共同	NPC-05/4 g/スラリー法	28 (28)	30 日間
外国の臨床試験（公表文献）						
参考資料 [Almind1989] (5.4.4-1)	自然気胸（原発性・続発性）	有効性 安全性	無作為化/既存治療同時対照	・タルク/5 g/スラリー法 ・テトラサイクリン/550 mg/スラリー法 ・胸腔ドレナージ	96 (25)	4.6 年 (平均)
参考資料 [Agarwal2011] (5.4.4-2)	気胸(原発性・続発性)、胸水	有効性 安全性	無作為化/既存治療同時対照	・化粧用タルク/5 g/スラリー法 ・ポピドンヨード 10%溶液 20 mL/スラリー法	35* (25) *気胸のみ	13.9 ヵ月 (気胸のみ)
参考資料 [Cobanoglu2009] (5.4.4-3)	原発性・続発性気胸	有効性 安全性	プロスペクティブ 既存治療対照	・タルク/5 g/スラリー法 ・自家血/50 mL/スラリー法 ・テトラサイクリン/20 mg/kg/スラリー法	50 (31)	-
参考資料 [Ng2010] (5.4.4-4)	続発性気胸	有効性 安全性	レトロスペクティブ/既存治療対照/多施設	・タルク/2.5～5.0 g/スラリー法 ・ミノサイクリン/300 mg/スラリー法	185 (185)	-
参考資料 [Kim2011] (5.4.4-5)	続発性気胸	有効性 (転帰)	レトロスペクティブ/既存治療対照	・タルク投与量不明/スラリー法 ・タルク/2 g/噴霧法(ビデオ下胸腔鏡手術)	61 (61)	-

2.5.1.6 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点

2.5.1.6.1 試験のデザイン、実施、解析に関する標準的方法の有無

本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請での申請効能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ついては、標準的管理方法や治療ガイドラインなどがないといわれており、試験のデザイン、実施、解析に関する標準的方法も同様に設定されていない。

2.5.1.6.2 規制当局によるガイダンス及び助言

坂（名古屋医療センター）らは、医師主導治験を開始するにあたり、[redacted]などについて PMDA との治験相談を[redacted]相談（受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により実施した。助言及び検討内容の概略を以下に示す。

(1) [redacted]

1) [redacted]

i）PMDA の意見

[redacted]

ⅱ）対応

[redacted]

2) [redacted]

ⅰ）PMDA の意見

[redacted]

ⅱ）対応

[redacted]

3) [redacted]

ⅰ）PMDA の意見

[redacted]

ⅱ）対応

[redacted]

4) [redacted]

ⅰ）PMDA の意見

[redacted]

ⅱ）対応

[redacted]

(2) [redacted]

1) [redacted]

ⅰ）PMDA 意見

[redacted]

ⅱ）対応

[redacted]

(3) その他

1) [redacted]

ⅰ）PMDA 意見

[redacted]

ⅱ）対応

[redacted]

2) [redacted]

ⅰ）PMDA 意見

[redacted]

ⅱ）対応

[redacted]

3) [redacted]

ⅰ）PMDA 意見

[redacted]

ⅱ）対応

[redacted]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

今回の承認申請は、2013 年 9 月に「悪性胸水の再貯留抑制」の効能又は効果で製造販売承認された本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（新効能、新用量医薬品）であり、新たに添付する資料はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

今回、新たに提出する資料はない。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤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、評価資料である J-TALC2 試験の試験結果に基づき評価した。また、続発性気胸に対するタルクのスラリー法による外国での比較試験など 5 試験を有効性評価の参考として概括した。

上記 6 試験の試験結果の要約を表 2.5-3 に示す。

表 2.5-3 有効性評価に用いた臨床試験の要約

資料区分 [試験名/文献] (添付資料番号)	試験対象	試験 デザイン	薬剤/用量	対象例数 (続発性気胸)	結果概要
評価資料 [J-TALC2 試験] (5.3.5.2-1)	外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸	非盲検/非対照/多施設共同	NPC-05/4 g	28 (28)	・胸腔ドレーンの抜去の割合:82.1%(23/28 例) ・エアリーク消失・改善、呼吸困難改善傾向、初回癒着術日からドレーン抜去まで初回癒着術日から 10 日間（中央値） ・再発割合：21.7%(5/23 例)
外国の臨床試験（公表文献）					
参考資料 [Almind1989] (5.4.4-1)	自然気胸（原発性・続発性）	無作為化/既存治療同時対照	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	96 (25)	・再発率(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：①6.6 ②6.0 ③6.8 ・胸腔ドレナージ日数：①4.21 ②3.10 ③4.35
参考資料 [Agarwal2011] (5.4.4-2)	気胸(原発性・続発性)、胸水	無作為化/既存治療同時対照	①化粧用タルク/5 g ②ポビドンヨード 10%溶液 20 mL	35* (25) *気胸のみ	気胸：全例再発なし
参考資料 [Cobanoglu2009] (5.4.4-3)	原発性・続発性気胸	プロスペクティブ/既存治療対照	①タルク/5 g ②自家血/50 mL ③テトラサイクリン/20 mg/kg	50 (31)	成功率：①84.2% ②75.0% ③63.6% （処置失敗：72 時間を超える気漏が認められる場合）
参考資料 [Ng2010] (5.4.4-4)	続発性気胸	レトロスペクティブ/既存治療対照/多施設	①タルク/2.5～5.0 g ②ミノサイクリン/300 mg	185 (185)	入院期間中の再発率：①28.1%(18/64 例) ②21.5%(26/121 例)
参考資料 [Kim2011] (5.4.4-5)	続発性気胸	レトロスペクティブ/既存治療対照	①タルク投与量不明/スラリー法 ②タルク/2 g/噴霧法(VATS)	61 (61)	再発率：①30%(12/39 例)②4.5%(1/22 例)

2.5.4.1 J-TALC2 試験の試験方法

2.5.4.1.1 試験デザイン

J-TALC2 試験は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸患者を対象に、胸腔ドレーンの抜去の有無を主要評価項目として、非盲検、非対照、多施設共同で実施した。

気胸の保存的治療では、胸腔ドレナージ、胸膜癒着術、気管支鏡下気管支塞栓術があるが、本剤の投与対象である外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の患者に胸腔ドレナージ単独の治療は効果不十分であり、続発性難治性気胸に係る効能又は効果を有した胸膜癒着剤は国内では承認されていない。また、気管支鏡下気管支塞栓術は気管支にシリコーン製充填材などを充填する方法であり、胸膜癒着術とは基本的に異なる治療法である。以上のことから、いずれも対照群としては不適当であり、適切な対照群を設定することは困難と考え、非盲検、非対照の試験デザインとした（2.7.3.1.2）。

2.5.4.1.2 対象被験者

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患者を対象とすることから、胸腔ドレナージでは効果不十分と判定された患者を対象とした試験を実施する必要がある。そのため、胸腔ドレナージによる効果が不十分であることを適切に判定するためにエアリーク持続期間を規定する必要があることから、選択基準に「胸腔ドレナージにもかかわらずエアリークが 7 日間以上持続する患者」を設定し、対象患者を明確にした。また、本剤の想定される臨床的位置付けを考慮して、EWS による治療が可能な患者が本試験に組み入れられないように、「EWS による治療で十分な有効性が期待できる患者」は試験対象から除外した（2.7.3.1.2）。

2.5.4.1.3 用法・用量

本剤の投与対象となる患者は全身状態が不良であることから、患者への負担が少なく、かつ、ベットサイドでの投与が可能であること、また、国内では噴霧法ではなくスラリー法が普及していることなどから、用法は、スラリー法とした。

用量は、国内外の公表文献などに基づき本剤の既承認用法・用量と同様に本剤 4 g と設定、日局生理食塩液で懸濁して、胸腔内に注入した。また、本試験の対象となる患者は、日常診療で本剤が効果不十分であった場合、追加投与される可能性がある。10 g を超えるタルクを投与した場合には、急性呼吸窮迫症候群（以下、「ARDS」）の発現率が高くなることが報告されているが、効果不十分な場合に 7 日間以上の間隔を空けて、4 g を 1 回のみの追加投与する設定は、10 g を超さない投与量であることから、可能であると判断し、1 回のみ追加投与を可能とした（2.7.3.1.2）。

2.5.4.1.4 観察期間

タルクの続発性気胸に対する国内外の臨床試験では、胸腔ドレーン留置日数は、1～5 日間[15]、5 日間以内[16]との報告があり、有効性の評価においては最大 1 週間を超える程度で評価可能と考

えた。一方、本剤の悪性胸水を対象とした医師主導治験[17]の副作用の発現割合は、胸膜癒着術後1～7 日 86.7%（26/30 例）、8～14 日 27.6%（8/29 例）、15～21 日 18.5%（5/27 例）、22～30 日 23.1%（6/26 例）、30 日以降 0%であった。副作用は、胸膜癒着術後 1～7 日で高頻度であり、それ以降は 30%以下に低下し、30 日以降には認められなかったことから、安全性評価の観点から観察期間を胸膜癒着術後 30 日までと設定した。また、本剤の追加投与により再度の胸膜癒着術を実施した場合には、再胸膜癒着術後 30 日までとした（2.7.3.1.2）。

気胸の再発状況は、胸腔ドレーン抜去後から胸膜癒着術後 30 日までの再発状況を調査する計画とした。また、観察期間終了後の臨床転帰は、胸腔ドレーンが未抜去の被験者について退院日又は最長 6 ヵ月のどちらか短い期間で臨床研究として調査する計画とした（2.7.6.1.1）。

2.5.4.1.5 被験者数と閾値有効割合

外科手術による治療が困難な続発性気胸に対する治療成績はこれまでにまとまって公表されていない。そこで名古屋医療センターにおいて、2010 年 1 月から 2014 年 9 月に当該疾患に自己血癒着を実施して退院した患者を調査した。対象患者数は 30 人、延べ 35 人であり、複数回注入（注入回数の中央値は 2 回、範囲は 1～10 回）や EWS 併用（4 例）など様々な治療方針がとられていた。J-TALC2 試験の試験対象に類似する集団として、自己血注入が 2 回までの症例に限定すると、対象者数は 14 人となる。自己血単独による 28 日あたりのカテーテル抜去割合は、2 回までの注入例では 43%（6/14 例）、1 回注入例では 43%（3/7 例）であり、この 43%が閾値有効割合と考えられたが、少数例の検討であることから EWS の承認申請時の臨床試験における閾値有効割合である 30%と自己血 43%との平均値である 36%を閾値有効割合と設定した。設定した閾値有効割合は、当該疾患において臨床的に経験している有効割合に一致している。期待有効割合は、20%以上の向上を見込んで 63%と設定した。以上から、期待有効割合 63%、閾値有効割合 36%としたとき、有意水準を片側 2.5%、検出力を 80%の設定により、二項分布で必要症例数を計算すると 27 例となり、脱落を考慮し 30 例と設定した。また、本試験で本剤の有効割合の 95%信頼区間の下限が閾値有効割合 36%を上回るとき、本剤は有効と判定することとした（2.7.3.1.2）。

2.5.4.1.6 有効性評価項目

2.5.4.1.6.1 主要評価項目

気胸の治療目標は胸膜腔内の空気を除去することである。胸腔ドレーンによりエアリークが消失し、肺の再膨張が確認できれば胸腔ドレーンを抜去するため、「胸腔ドレーンの抜去の有無」を主要評価項目と設定した。

「胸腔ドレーンの抜去の有無」は、胸膜癒着術後又は再胸膜癒着術後 30 日の間に胸腔ドレーンが抜去できた場合に「有」と判定した。胸腔ドレーンの抜去の判断基準は、胸腔ドレーンからのエアリークの消失とし、胸部 X 線写真により肺の再膨張を確認した。効果不十分のため本剤の追加投与による再度の胸膜癒着術を実施した場合には、再胸膜癒着術後における評価を行った。な

お、胸腔ドレーンを観察期間中に複数回留置、抜去した場合には、初回の抜去を「有」と判定し、2 回目以降は判定しなかった。

2.5.4.1.6.2 副次評価項目

（1）エアリークの消失・減少

エアリークの程度について、胸膜癒着術前(7 日以内)と胸膜癒着術後（又は再胸膜癒着術後）胸腔ドレーン抜去時 （又は中止時あるいは終了時）に以下のグレードで比較した。

軽度：咳嗽時のみエアリークを認める
中等度：呼気時にエアリークを認める
高度：呼気時及び吸気時ともに持続的なエアリークを認める

（2）呼吸困難の程度

呼吸困難の程度について、胸膜癒着術前(7 日以内)と胸膜癒着術後（又は再胸膜癒着術後）胸腔ドレーン抜去時（又は中止時あるいは終了時）の呼吸困難の程度を以下の mMRC スケールで比較した。

0：激しい運動をした時だけ息切れがする
1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがする
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、あるい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がある
3：平坦な道を約 100 m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる
4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

（3）胸腔ドレーン抜去までの日数

胸膜癒着術日から初回の胸腔ドレーン抜去までの日数とした。胸腔ドレーン抜去がされない場合は最終観察時点で打ち切りとした。

2.5.4.1.7 主要評価項目の解析方法

有効性評価の解析対象例は、治験薬が投与されたすべての症例（最大の解析対象集団（Full Analysis Set：以下、「FAS」）とした。また、FAS のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、治験実施計画規定を満たし、有効性の評価が可能な解析対象集団を治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：以下、「PPS」）とした。

本試験は、FAS を主たる解析対象集団とした。

主要評価項目である「胸腔ドレーンの抜去の有無」の有効割合を算出した。有効割合の区間推定には、Clopper-Pearson 法による二項分布の正確な区間推定を用いた。

観察された有効割合に二項分布を仮定し、その分布の閾値有効割合（36.0%）以下である確率を計算した。これは、有意水準片側 2.5%で有効割合が閾値有効割合（36.0%）以下であるという帰無仮説を検定することである。

2.5.4.2 J-TALC2 試験の結果

2.5.4.2.1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5-4 に示す。性別では男性（92.9%）が多く、年齢の平均は 72.3±10.5 歳（45～90 歳）で、75 歳以上と 75 歳未満の被験者はほぼ同じあった。気胸の原因となる基礎疾患の多くは COPD（78.6%）であり、次いで間質性肺炎（14.3%）であった。外科手術困難な主な理由は、低肺機能（75.0%）が最も多く、次いで高齢（21.4%）、その他臓器障害（10.7%）であった。これらの被験者の背景は、高齢者の割合が高く、肺機能の低下に加えて他の合併症などにより全身状態が悪いこと及び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ることにより外科手術による治療が困難であることを示しており、2.5.1.2.1 項で述べたように、外科手術による治療が困難である続発性難治性気胸の臨床的特性を示した。また、被験者の前治療は、自己血癒着術（25.0%）、EWS（10.7%）であった。

なお、Ng2010（2.7.6.2.4）及び Kim2011（2.7.6.2.5）では、レトロスペクティブに続発性気胸 185 例及び 61 例について検討されたが、患者背景は両試験ともに J-TALC2 試験と同様に性別、年齢、基礎疾患で続発性気胸の臨床的特性を示した。

表 2.5-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（J-TALC2 試験）

項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	最小値	中央値	最大値
解析対象例数		28					
性別	男性	26	92.9				
	女性	2	7.1				
年齢(歳)		28	72.3	10.5	45.0	73.0	90.0
	75 歳未満	15	53.6				
	75 歳以上	13	46.4				
気胸の原因となる基礎疾患	COPD	22	78.6				
	陳旧性肺結核	0	0.0				
	肺がん	1	3.6				
	間質性肺炎	4	14.3				
	気管支喘息	1	3.6				
	リンパ脈管筋腫症	0	0.0				
	Birt-Hogg-Dubé 症候群	0	0.0				
	その他	5	17.9				
外科手術による治療が困難な理由	低肺機能	21	75.0				
	その他臓器障害	3	10.7				
	高齢	6	21.4				
	その他	6	21.4				
合併症	あり	28	100				
	なし	0	0.0				
今回の気胸に対する前治療	胸腔鏡手術	0	0.0				
	EWS	3	10.7				
	自己血癒着術	7	25.0				
	タルク以外の薬剤による胸膜癒着術	0	0.0				
	その他前治療	0	0.0				
SpO2(%)		28	97.0	2.1	91.0	98.0	100.0

項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	最小値	中央値	最大値
酸素供給量(L/分)		28	0.76	1.29	0.00	0.00	4.00
呼吸困難の程度	0	5	17.9				
	1	4	14.3				
	2	6	21.4				
	3	7	25.0				
	4	6	21.4				
エアリークの程度	消失	0	0.0				
	軽度	8	28.6				
	中等度	11	39.3				
	高度	9	32.1				

呼吸困難の程度（mMRC 呼吸困難スケール）
0:激しい運動をした時だけ息切れがする、1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがする、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、あるい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がある、3: 平坦な道を約 100 m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる、4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある
添付資料（5.3.5.2-1）表 11.2-1 より引用

2.5.4.2.2 有効性評価の結果

2.5.4.2.2.1 主要評価項目

(1) 胸腔ドレーンの抜去の有無

「胸腔ドレーンの抜去の有無」で、胸膜癒着術後又は再癒着術後 30 日の間に胸腔ドレーンを抜去できた割合（有効割合）は 82.1%（23/28 例）、その 95%信頼区間は 63.1～93.9%であった。95%信頼区間の下限値があらかじめ設定した閾値有効割合（36.0%）を上回ったことから（二項検定：P<0.0001）、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胸膜癒着術は有効であると判断した。また、得られた有効割合 82.1%は、あらかじめ設定した期待有効割合 63.0%より高く、当該疾患に対して高い有効割合が認められた（表 2.5-5）。また、胸腔ドレーンが抜去された 23 例全例が、胸部 X 線によって肺の再膨張が確認された（表 2.5-6）。

表 2.5-5 胸腔ドレーンの抜去の有無（FAS）（J-TALC2 試験）

評価例数	抜去例数	%	95%信頼区間 *1 下限	95%信頼区間 *1 上限	P 値 *2
28	23	82.1	63.1	93.9	<.0001

*1: Clopper-Pearson
*2: 二項検定

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4.1.1-1 より引用

表 2.5-6 胸部Ｘ線によって肺の再膨張の有無（FAS）（J-TALC2 試験）

項目		例数	%
胸腔ドレーン抜去例		23	-
肺の再膨張の有無	あり	23	100.0
	なし	0	0.0
	検査未実施	0	0.0

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.6-2 に基づき集計

2.5.4.2.2.2 副次評価項目

（1）エアリークの消失・減少

エアリークの消失・減少の評価では、胸膜癒着術前に比べ胸腔ドレーン抜去時において、エアリークが 100.0%の症例で消失し、胸膜癒着術前に比べ有意に消失・改善した（P=0.0010）。また、エアリークの程度は、胸膜癒着術前に高度であった被験者は 9 例であったが、胸膜癒着術後 1 日（翌日）には 2 例、同 4 日以降には 0 例となり、中等度 11 例は胸膜癒着術後 1 日（翌日）には 6 例、同 4 日 4 例、7 日には 1 例、14 日 0 例、軽度 8 例は胸膜癒着術後 1 日（翌日）には 7 例、同 4 日 4 例、7 日には 3 例、14 日 2 例と、経日的な減少を示した（表 2.5-7）。

表 2.5-7 エアリークの消失・減少（FAS）（J-TALC2 試験）

時点*1	評価例数	消失(%)	軽度(%)	中等度(%)	高度(%)	P 値*2
胸膜癒着術前	28	－	8(28.6)	11(39.3)	9(32.1)	
胸膜癒着術後 1 日(翌日)	27	12(44.4)	7(25.9)	6(22.2)	2(7.4)	
胸膜癒着術後 2 日	22	13(59.1)	3(13.6)	4(18.2)	2(9.1)	
胸膜癒着術後 3 日	19	11(57.9)	4(21.1)	2(10.5)	2(10.5)	
胸膜癒着術後 4 日	16	8(50.0)	4(25.0)	4(25.0)	0(0.0)	
胸膜癒着術後 5 日	14	5(35.7)	7(50.0)	2(14.3)	0(0.0)	
胸膜癒着術後 6 日	13	7(53.8)	5(38.5)	1(7.7)	0(0.0)	
胸膜癒着術後 7 日	7	3(42.9)	3(42.9)	1(14.3)	0(0.0)	
胸膜癒着術後 14 日	2	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	
胸膜癒着術後 21 日	1	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
胸膜癒着術後 30 日	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-
胸腔ドレーン抜去時	11	11(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.0010

*1:再胸膜癒着術を実施した場合は再胸膜癒着術後のデータを胸膜癒着術後のデータとして用いた

*2:Wilcoxon 符号付順位検定

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-1 より引用

（2）呼吸困難の程度

呼吸困難の程度は、胸膜癒着術前と胸腔ドレーン抜去時では統計的有意差は認められなかったが、呼吸困難の程度のうち、重症度が高い Grade3 と Grade4 の割合をみると、胸膜癒着術前は評価例数 28 例中 13 例であったが、胸膜癒着術後 30 日には評価例数 18 例中 4 例、胸腔ドレーン抜去時には評価例数 23 例中 7 例と、やや減少傾向を示した（表 2.5-8）。

表 2.5-8 呼吸困難の程度（FAS）（J-TALC2 試験）

	程度	0	1	2	3	4	
時点*1	評価例数	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	P 値*2
胸膜癒着術前	28	5(17.9)	4(14.3)	6(21.4)	7(25.0)	6(21.4)	
胸膜癒着術後 1 日(翌日)	28	5(17.9)	5(17.9)	4(14.3)	8(28.6)	6(21.4)	
胸膜癒着術後 2 日	24	4(16.7)	3(12.5)	5(20.8)	5(20.8)	7(29.2)	
胸膜癒着術後 3 日	24	4(16.7)	5(20.8)	4(16.7)	7(29.2)	4(16.7)	
胸膜癒着術後 4 日	25	5(20.0)	3(12.0)	6(24.0)	5(20.0)	6(24.0)	
胸膜癒着術後 5 日	24	5(20.8)	5(20.8)	4(16.7)	4(16.7)	6(25.0)	
胸膜癒着術後 6 日	26	5(19.2)	5(19.2)	8(30.8)	3(11.5)	5(19.2)	
胸膜癒着術後 7 日	21	4(19.0)	5(23.8)	7(33.3)	2(9.5)	3(14.3)	
胸膜癒着術後 14 日	18	3(16.7)	3(16.7)	7(38.9)	2(11.1)	3(16.7)	
胸膜癒着術後 21 日	17	3(17.6)	2(11.8)	8(47.1)	2(11.8)	2(11.8)	
胸膜癒着術後 30 日	18	3(16.7)	5(27.8)	6(33.3)	3(16.7)	1(5.6)	0.0938
胸腔ドレーン抜去時	23	3(13.0)	4(17.4)	9(39.1)	2(8.7)	5(21.7)	0.7656

*1:再胸膜癒着術を実施した場合は再胸膜癒着術後のデータを胸膜癒着術後のデータとして用いた

*2:Wilcoxon 符号付順位検定

呼吸困難の程度（mMRC 呼吸困難スケール）

0:激しい運動をした時だけ息切れがする、1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがする、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、あるい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がある、3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる、4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-2 より引用

(3) 胸腔ドレーン抜去までの日数

胸腔ドレーンが抜去された 23 例の胸腔ドレーン抜去までの日数について、胸膜癒着術日を基準日とした胸腔ドレーン抜去までの日数に対する分位点の推定、及び抜去率の Kaplan-Meier 推定量を解析した。また、再胸膜癒着術未実施症例は（初回）胸膜癒着術日、再胸膜癒着術実施例は再胸膜癒着術日（以下、「最後の胸膜癒着術日」）を基準日として、同様に解析を行った。

初回胸膜癒着術日を基準日とした場合には、抜去までの日数の 50%分位点は 10 日、抜去率の推定量は 7 日、14 日でそれぞれ 42.9%、61.9%であり、30 日では 100%であった。一方、最後の胸膜癒着術日を基準日とした場合には、抜去までの日数の 50%分位点は 8 日、抜去率の推定量は 7 日、14 日でそれぞれ 47.5%、80.9%であり、30 日では 100%であった（表 2.5-9)。

このように 50%分位点での胸腔ドレーン抜去までの日数は、再胸膜癒着術を行った場合を含めた初回の胸膜癒着術日を基準日とした場合は 10 日であったが、最後の胸膜癒着術日とした場合は 8 日であった。

表 2.5-9 胸腔ドレーン抜去までの日数（FAS）（J-TALC2 試験）

		初回胸膜癒着術日を基準日(n=23)*1	最後の胸膜癒着術日を基準日(n=23)*2
抜去までの日数（点推定値）	25%分位点	5	4.5
	50%分位点	10	8.0
	75%分位点	22	14.0
抜去率の Kaplan-Meier 推定量（%）	0 日	0	0
	3 日	14.3	14.3

	7 日	42.9	47.5
	14 日	61.9	80.9
	30 日	100	100

*1 添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-3 より引用
*2 添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.6-1 に基づき集計

2.5.4.2.3 気胸の再発状況

気胸の再発状況を表 2.5-10 に示す。胸腔ドレーンが抜去された 23 例のうち、5 例(21.7%；95%信頼区間 7.5～43.7%）に気胸の再発がみられ、3 例で再度の胸腔ドレーンの挿入が必要とされたが、その他の症例では治療後の有効性が維持された。再発までの日数は、胸膜癒着術実施後 8、25、31、32 及び 33 日でそれぞれ 1 例であった。

なお、観察期間終了後の臨床転帰を治験期間外で情報収集する臨床研究を計画したが、臨床研究の対象に該当する被験者がいなかったことから臨床研究での臨床転帰の観察はできなかった。

表 2.5-10 気胸の再発（FAS）（J-TALC2 試験）

胸腔ドレーン抜去例数	再発例数	%	95%信頼区間 *1	
			下限	上限
23	5	21.7	7.5	43.7

*1:Clopper-Pearson

添付資料（5.3.5.2-1） 付録 16.2.6-1 に基づき集計

2.5.4.2.4 部分集団での検討

主要評価項目での有効割合（胸腔ドレーンの抜去できた割合）を用いた部分集団の検討結果を表 2.5-11 に示す。

基礎疾患別では、COPD で有効割合がやや高く、呼吸困難の程度別ではグレード 4 で、投与回数別では 2 回投与でやや低い有効割合を示した。しかし、追加投与を必要としなかった症例では 94.7%と高い有効割合を示した。

表 2.5-11 部分集団での検討（FAS）（J-TALC2 試験）

サブグループ		評価例数	有効例数	%	95%信頼区間*1	
					下限	上限
性別	男	26	22	84.6	65.13	95.64
	女	2	1	50.0	1.26	98.74
年齢	75 歳未満	15	12	80.0	51.91	95.67
	75 歳以上	13	11	84.6	54.55	98.08
基礎疾患	COPD	22	19	86.4	65.09	97.09
	その他	6	4	66.7	22.28	95.67
SpO_2 測定時の酸素供給量	なし	18	15	83.3	58.58	96.42
	0.4L/分以上	10	8	80.0	44.39	97.48
今回の気胸に対する前治療	あり	7	6	85.7	42.13	99.64
自己血癒着術の有無	なし	21	17	81.0	58.09	94.55
胸腔ドレーンからのエアリークの程度別	消失	0	0	－	－	－
	軽度	8	6	75.0	34.91	96.81
	中等度	11	10	90.9	58.72	99.77
	高度	9	7	77.8	39.99	97.19
呼吸困難の程度別	グレード 0	5	4	80.0	28.36	99.49
	グレード 1	4	3	75.0	19.41	99.37
	グレード 2	6	5	83.3	35.88	99.58
	グレード 3	7	7	100	59.04	100
	グレード 4	6	4	66.7	22.28	95.67
投与回数別	1 回	19	18	94.7	73.97	99.87
	2 回	9	5	55.6	21.20	86.30

*1: Clopper-Pearson

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4.2.8-1 より引用

2.5.4.3 有効性評価の比較検討

続発性気胸について、J-TALC2 試験と外国の臨床試験での気胸の再発割合を表 2.5-12 に示す。

J-TALC2 試験での気胸の再発割合は、21.7%(5/23 例）であった。再発 5 例のうち 3 例で再度の胸腔ドレーンの挿入が必要とされたが、その他の症例では治療後の有効性が維持された。再発までの日数は、胸膜癒着術実施後 8、25、31、32 及び 33 日でそれぞれ 1 例であったが、2 例は胸腔ドレーン挿入が不要であった。

続発性気胸に対する外国での比較試験では、再発割合が 0～30.7%であり、試験によって大きく異なっていたが有効性が維持された。

表 2.5-12 J-TALC2 試験と外国臨床試験の気胸の再発割合（続発性気胸）

試験名 （添付資料番号）	試験デザイン	用量		気胸の再発割合（%）（例数）	
		タルク群	対照群	タルク群	対照群
J-TALC2 試験 (5.3.5.2-1)	非盲検 非対照	4 g	-	21.7 (5/23 例)	-
Agarwal2011 (5.4.4-2)	無作為化 既存治療同時対照	5 g	ポピドンヨード 10%溶液 20 mL	0.0 (0/12 例)	0.0 (0/13 例)
Ng2010 (5.4.4-4)	レトロスペクティブ既存治療対照	2.5 g～ 5 g	ミノサイクリン 300 mg	28.1 (18/64 例)	21.5 (26/121 例)
Kim2011 (5.4.4-5)	レトロスペクティブ既存治療対照	胸腔ドレナージ+タルク	タルク 2 g（噴霧法）	30.7 (12/39 例)	4.5 (1/22 例)

Kim2011：タルク群；タルク投与量は不明、対照群；胸腔鏡手術+タルク

2.5.4.4 外国臨床試験の有効性評価の結果

(1) Almind1989（無作為化、既存治療同時対照比較試験）

自然気胸患者 96 例（うち続発性気胸 25 例）を対象に実施され、全追跡期間中（平均追跡期間 4.6 年）のドレナージ群の再発率 36%（9/25 例）は、タルク群 8%（2/24 例）よりも有意に高かった（P<0.05）。テトラサイクリン群の再発率 13%（3/23 例）は、他の 2 群のいずれとも有意差はなかった（2.7.6.2.1）。

(2) Agarwal2011（無作為化、既存治療同時対照比較試験）

続発性気胸 25 例（ポピドンヨード群 13 例、タルク群 12 例）全例に気胸の再発はみられなかった（2.7.6.2.2）。

(3) Cobanoglu2009（プロスペクティブ、既存治療対照試験）

原発性自然気胸 19 例、続発性気胸 31 例を対象とし、72 時間を超える気漏が認められる場合は処置失敗と判定した。タルク群の成功率は 84.2%であり、自家血群 75.0%及びテトラサイクリン群 63.6%の成功率と比較して高かった（2.7.6.2.3）。

(4) Ng2010（レトロスペクティブ、既存治療対照試験）

続発性気胸 215 例（ミノサイクリン群 121 例、タルク群 64 例）の入院期間中の気胸再発例は、ミノサイクリン群 26/121 例（21.5%）、タルク群 18/64 例（28.1%）であった。入院日数の中央値はミノサイクリン群 15 日に対してタルク群 20 日であり、タルク群の方が長かった（P<0.05）（2.7.6.2.4）。

(5) Kim2011（レトロスペクティブ、既存治療対照試験）

続発性気胸 61 例のうち、気胸が再発した例数は従来治療群（胸腔ドレナージとタルク胸膜癒着術）で 12 例（12/39 例、30%）、VATS 群（胸腔鏡手術とタルク胸膜癒着術）1 例（1/22 例、4.5%）で両群間に有意差が認められた（P=0.016）。また、入院期間は従来治療群で

14.2±14.2 日間（4～58 日間）、VATS 群で 10.6±5.8 日間（5～32 日間）であり、両群間に有意差が認められた（P=0.033）（2.7.6.2.5）。

2.5.4.5 効果の持続性、耐薬性

J-TALC2 試験では、胸腔ドレーンが抜去された 23 例のうち、5 例(21.7%；95%信頼区間 7.5～43.7%）に気胸の再発がみられ、3 例で再度の胸腔ドレーンの挿入が必要とされたが、その他の症例では治療後の有効性が維持された（2.5.4.2.3）。一方、外国の臨床試験では、再発割合が 0～30.7%と試験によって異なっていたものの、有効性の持続性が認められた。

本剤は、通常、連続して使用する薬剤ではないため、連続投与による本剤の耐薬性の懸念は不要と考える。

2.5.4.6 有効性評価のまとめ

（1）J-TALC2 試験

- 主要評価項目である「胸腔ドレーンの抜去の有無」での胸腔ドレーンを抜去できた割合（有効割合）82.1%の 95%信頼区間の下限値（63.1%）が、あらかじめ設定した閾値有効割合（36.0%）を上回ったことから（二項検定：P<0.0001）、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胸膜癒着術は有効であると判断した。
- 副次評価項目であるエアリークの消失・減少は胸膜癒着前に比べて有意に消失・減少し、呼吸困難の程度は改善傾向を示し、いずれも主要評価項目を支持する成績であった。
- COPD での有効割合が高かったが、呼吸困難のグレード 4 及び 2 回投与でやや低い有効割合を示した。しかし、追加投与を必要としなかった症例では 94.7%と高い有効割合を示した。

（2）外国臨床試験

- 外国で実施された無作為化試験あるいはレトロスペクティブ試験でタルクの続発性気胸に対する有効性が示された。

以上の結果から、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対する本剤による胸膜癒着術の有効性が確認され、本剤による胸膜癒着術は当該疾患に対する新たな治療法になりうるものと判断した。

2.5.4.7 効能又は効果、用法・用量について

2.5.4.7.1 効能又は効果（案）の設定根拠

J-TALC2 試験は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸を対象に、胸膜癒着術後又は再胸膜癒着術後 30 日の「胸腔ドレーンの抜去の有無」を主要評価項目として非盲検、非対照、多施設共同試験で実施した。

J-TALC2 試験の結果、胸膜癒着術後 30 日までの有効割合（胸腔ドレーン抜去できた割合）は 82.1%（23/28 例)、その 95%信頼区間は 63.1～93.9%であった。得られた有効割合の 95%信頼区間の下限値（63.1%）があらかじめ設定した閾値有効割合（36.0%）を上回ったことから（二項検定：P<0.0001)、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が確認された。肺の再膨張及びエアリークの消失・減少が認められ、COPD を基礎疾患とする症例で高い有効割合（86.4%）を示した。また、再発例は 5 例（5/23 例、21.7%）に認められたが胸腔ドレーンの再挿入が必要な症例は 3 例であり、多くの症例で有効性が維持された。また、副作用は、17/28 例（60.7%、95%信頼区間：40.6～78.5%）に発現したが、重篤な副作用は認められず、安全性が確認された。これらから、高度の肺機能障害、全身状態不良、併存疾患、高齢などから手術が躊躇され、エアリークの遷延化や治療にもかかわらず再発がみられるなど、治療に難渋していた当該疾患に対して、有用な治療法であることが示された（5.3.5.2-1)。

以上のことから、本剤の効能又は効果を外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸と設定した。

2.5.4.7.2 用法・用量(案）の設定根拠

(1) 用法

胸膜癒着術でのタルクの使用法としてスラリー法と噴霧法がある。外国では、スラリー法及び噴霧法の使用方法で滅菌調整タルクが、医療機器として「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」の効能又は効果で、あるいは医薬品として「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」で承認されている。一方、国内ではスラリー法で「悪性胸水の再貯留抑制」の効能又は効果で医薬品として承認されている。また、外国の各種ガイドラインでも続発性気胸に対する投与方法として、スラリー法及び噴霧法による投与方法が推奨されている。

今回承認申請する効能又は効果は外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸であるが、当該疾患においても、本剤による作用点は既承認適応である「悪性胸水の再貯留抑制」と同様である。また、当該疾患患者は、全身状態が不良であることから、スラリー法による投与方法は、全身麻酔が不要で患者への負担が少なく、かつ、ベットサイドでの投与が可能であり利便性が高い。さらに胸膜癒着術でのタルクの使用法として国内では噴霧法ではなくスラリー法が普及している。

以上のことから、J-TALC2 試験では用法をスラリー法で実施し、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有効性と安全性が確認されたため、本剤の用法はスラリー法が適切であると判断した。

(2) 用量

欧州で 1996 年に承認された STERITALC®の「自然気胸」に対する承認用量は、2 g を超えないとされているが、BTS（2010 年）のガイドライン[10)]では、難治性又は再発の気胸に対して、胸腔鏡

手術下では 5 g の滅菌調整タルクを推奨し、ARDS などの発現はまれであるとしている。また、本 CTD では、外国で実施されたスラリー法による臨床試験の公表文献 5 報を参考資料として引用したが、タルクの投与量は、3 報で 5 g、1 報で、2.5～5 g、1 報で 2 g で、いずれも続発性気胸に対して良好な成績が得られており、安全性についても特に問題はなかった。国内では、前述したごとく「悪性胸水の再貯留抑制」の効能又は効果で、用量は 4 g として市販されている。対象疾患は異なるが 4 g 投与での日本人の安全性は確認されている。

J-TALC2 試験では、用量を 4 g として実施し、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有効性と安全性が確認された。

なお、今回、承認申請する効能又は効果である外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸は、治療抵抗性であることを鑑み、効果不十分な場合に 7 日間以上の間隔を空けて、4 g を 1 回のみの追加投与を行うことは、治療上有用である。10 g を超えるタルクを投与した場合には、ARDS の発現率が高くなることが報告されているが、効果不十分な場合に 7 日間以上の間隔を空けて、4 g を 1 回のみの追加投与は、10 g を超さない投与量であることから、可能であると判断した。J-TALC2 試験では、28 例中 9 例（32.1%）で追加投与し、有効割合は 5/9 例（55.6%）であり、1 回投与では効果不十分な症例に対して 2 回投与の有効性が認められた。また、副作用は 1 回投与 12/19 例（63.2%）であるのに対し、2 回投与 5/9 例（55.6%）であり、2 回投与によっても副作用の発現増加は認められなかった。

これらのことから、本剤の用量は、既承認用量と同様に 4 g とすることが妥当と判断した。また、効果不十分な場合に 4 g を 1 回のみ追加投与することは、上記のとおり可能であると判断し、用法及び用量に関連する注意として、効果不十分と判断され、ドレナージチューブ抜管前に同側肺の胸膜腔内に本剤を追加投与する場合には、7 日間以上の間隔をあけて 1 回 4g を 1 回のみ追加注入することとした。

以上のことから、本剤の用法・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。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤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安全性の評価は、J-TALC2 試験を評価資料とし、その成績に基づいて評価した。また、有効性評価（2.5 及び 2.7.3）に文献として引用した外国の臨床試験の安全性成績についても提示した。

2.5.5.1 J-TALC2 試験の安全性の評価方法

2.5.5.1.1 評価項目及び評価方法

本剤が投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団（以下、「SP」）とした。

安全性に関して以下の項目を評価した。

(1) 有害事象及び副作用

(2) バイタルサイン（血圧、呼吸数、脈拍、体温）

(3) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）
(4) 妊娠反応検査
(5) 12 誘導心電図

有害事象の定義及びその重篤度の定義、有害事象の重症度の定義及び治験薬との因果関係の判定基準及び臨床検査値異常変動の取扱いは 2.7.4.1.1.1 に記載した。

報告された有害事象名は、MedDRA 23.0 に従い基本語名（以下、「PT」）に読み替えて表記した。すべての有害事象は、器官別大分類（以下、「SOC」）、基本語名ごとに発現頻度を集計した。有害事象の発現時期は、（有害事象発現日－胸膜癒着術日＋１）とした。

2.5.5.1.2 評価期間

安全性評価期間は、観察期である治験薬投与後 30 日間（治験薬追加投与の場合には追加投与後 30 日間）が終了するまでの期間とした。

2.5.5.1.3 用法・用量

本剤 4 g を生理食塩液に懸濁した液を胸腔チューブを通して胸膜腔内に注入する方法（スラリー法）で胸膜癒着術を実施し、術後 30 日間観察した。胸膜癒着術後に、効果不十分であると判断された場合には、本剤の追加投与による再度の胸膜癒着術を実施することができることとした。本剤の追加投与は 7 日間以上の間隔を空け（同一曜日の施術は可能）、30 日以内かつ胸腔ドレーン抜去前に 1 回のみとした。

2.5.5.2 J-TALC2 試験の安全性の結果

2.5.5.2.1 本剤の曝露状況

SP とされた 28 例の本剤の投与状況を表 2.5-13 に示す。

追加投与を必要としなかった被験者は 19/28 例（67.9%）、必要としたものは 9/28 例（32.1%）であった。観察期間（平均±標準偏差）は、28.3 日±8.1 日であった。

表 2.5-13 治験薬投与状況（SP）（J-TALC2 試験）

項目		例数	平均値 又は 割合(%)	標準偏差	最小値	中央値	最大値
追加投与	なし	19	67.9				
	あり	9	32.1				
観察期間(日)*		28	28.3	8.1	7.0	30.0	43.0

*:観察期間=中止日又は治験終了日 - 胸膜癒着術日 + 1

添付資料（5.3.5.2-1） 表 11.3-1 より引用

2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

SP とされた 28 例の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.5-14 に示す。

表 2.5-14 人口統計学的及びその他の基準値の特性（SP）（J-TALC2 試験）

項目		例数	平均値又は割合(%)	標準偏差	最小値	中央値	最大値
解析対象例数		28					
性別	男性	26	92.9				
	女性	2	7.1				
年齢(歳)		28	72.3	10.5	45.0	73.0	90.0
	75 歳未満	15	53.6				
	75 歳以上	13	46.4				
気胸の原因となる基礎疾患	COPD	22	78.6				
	陳旧性肺結核	0	0.0				
	肺がん	1	3.6				
	間質性肺炎	4	14.3				
	気管支喘息	1	3.6				
	リンパ脈管筋腫症	0	0.0				
	Birt-Hogg-Dubé 症候群	0	0.0				
	その他	5	17.9				
外科手術による治療が困難な理由	低肺機能	21	75.0				
	その他臓器障害	3	10.7				
	高齢	6	21.4				
	その他	6	21.4				
今回の気胸に対する前治療	胸腔鏡手術	0	0.0				
	EWS	3	10.7				
	自己血癒着術	7	25.0				
	タルク以外の薬剤による胸膜癒着術	0	0.0				
	その他前治療	0	0.0				
合併症	あり	28	100				
	なし	0	0.0				
SpO_2(%)		28	97.0	2.1	91.0	98.0	100.0
酸素供給量(L/分)		28	0.76	1.29	0.00	0.00	4.00
呼吸困難の程度	0	5	17.9				
	1	4	14.3				
	2	6	21.4				
	3	7	25.0				
	4	6	21.4				
エアリークの程度	消失	0	0.0				
	軽度	8	28.6				
	中等度	11	39.3				

項目	例数	平均値 又は 割合(%)	標準 偏差	最小値	中央値	最大値
高度	9	32.1				

呼吸困難の程度（mMRC 呼吸困難スケール）

0:激しい運動をした時だけ息切れがする、1: 平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがする、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、あるい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がある、3: 平坦な道を約 100 m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる、4: 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.1-3 より引用

2.5.5.2.3 有害事象

有害事象の要約を表 2.5-15 に示す。

表 2.5-15 有害事象の要約（SP）（J-TALC2 試験）

区分 （解析対象例数：28 例）	例数	発現割合 (%)	95%信頼区間* 下限	上限
有害事象	26	92.9	76.5	99.12
重篤な有害事象	3	10.7	2.27	28.23
副作用	17	60.7	40.58	78.50
重篤な副作用	0	0	0	12.34

*:Clopper-Pearson 法

添付資料（5.3.5.2-1）表 12.2.1-1 より引用

有害事象は 26/28 例（92.9%、95%信頼区間：76.5～99.1%）に発現し、このうち重篤な有害事象は、3 例/28 例（10.7%、95%信頼区間：2.3～28.2%）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、17/28 例（60.7%、95%信頼区間：40.6～78.5%）に発現したが、重篤な副作用はみられなかった。

2.5.5.2.3.1 有害事象及び副作用の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.5-16 及び表 2.5-17 に示す。

表 2.5-16 有害事象の発現状況（SP）（J-TALC2 試験）

事象名 （解析対象例数:28 例）	発現件数	発現例数	発現割合(%)
合計	73	26	92.9
胃腸障害	7	6	21.4
便秘	3	3	10.7
下痢	2	2	7.1
悪心	1	1	3.6
口内炎	1	1	3.6
一般・全身障害および投与部位の状態	17	14	50.0
疼痛	9	8	28.6

事象名 （解析対象例数:28 例）		発現件数	発現例数	発現割合(%)
	発熱	7	7	25.0
	非心臓性胸痛	1	1	3.6
肝胆道系障害		1	1	3.6
	肝機能異常	1	1	3.6
感染症および寄生虫症		9	8	28.6
	感染	1	1	3.6
	上咽頭炎	1	1	3.6
	肺炎	2	2	7.1
	気管炎	1	1	3.6
	上気道感染	2	1	3.6
	カテーテル留置部位感染	1	1	3.6
	胸膜感染	1	1	3.6
傷害、中毒および処置合併症		4	4	14.3
	ドレーン留置部位合併症	4	4	14.3
臨床検査		6	5	17.9
	血中クレアチニン増加	1	1	3.6
	C-反応性蛋白増加	3	3	10.7
	リンパ球数減少	2	1	3.6
代謝および栄養障害		4	4	14.3
	高カルシウム血症	1	1	3.6
	高カリウム血症	1	1	3.6
	低アルブミン血症	1	1	3.6
	食欲減退	1	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害		3	3	10.7
	背部痛	2	2	7.1
	筋肉痛	1	1	3.6
神経系障害		1	1	3.6
	頭痛	1	1	3.6
腎および尿路障害		2	2	7.1
	頻尿	1	1	3.6
	尿閉	1	1	3.6
生殖系および乳房障害		1	1	3.6
	陰嚢痛	1	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害		13	10	35.7
	慢性閉塞性肺疾患	1	1	3.6
	呼吸困難	3	3	10.7
	低酸素症	3	2	7.1
	喉頭痛	1	1	3.6
	胸膜痛	4	3	10.7
	気胸	1	1	3.6
皮膚および皮下組織障害		4	3	10.7
	皮膚炎	1	1	3.6
	皮膚乾燥	1	1	3.6
	湿疹	1	1	3.6
	爪甲脱落症	1	1	3.6
血管障害		1	1	3.6
	低血圧	1	1	3.6

MedDRA:23.0

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

表 2.5-17 副作用の発現状況（SP）（J-TALC2 試験）

事象名 （解析対象例数:28 例）	発現件数	発現例数	発現割合(%)
合計	34	17	60.7
一般・全身障害および投与部位の状態	13	12	42.9
疼痛	6	6	21.4
発熱	6	6	21.4
非心臓性胸痛	1	1	3.6
肝胆道系障害	1	1	3.6
肝機能異常	1	1	3.6
感染症および寄生虫症	2	2	7.1
感染	1	1	3.6
肺炎	1	1	3.6
傷害、中毒および処置合併症	3	3	10.7
ドレーン留置部位合併症	3	3	10.7
臨床検査	3	3	10.7
C-反応性蛋白増加	3	3	10.7
代謝および栄養障害	1	1	3.6
低アルブミン血症	1	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	1	1	3.6
背部痛	1	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	7	25.0
呼吸困難	2	2	7.1
低酸素症	3	2	7.1
胸膜痛	4	3	10.7
血管障害	1	1	3.6
低血圧	1	1	3.6

MedDRA:23.0

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

2.5.5.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

10%以上に認められた有害事象及び副作用は次のとおりであった。

有害事象は、高い順に疼痛 28.6%（8/28 例）、発熱 25.0%（7/28 例）、ドレーン留置部位合併症 14.3%（4/28 例）、便秘、C-反応性蛋白増加、呼吸困難及び胸膜痛がそれぞれ 10.7%（3/28 例）、副作用は、疼痛及び発熱がそれぞれ 21.4%（6/28 例）、ドレーン留置部位合併症、C-反応性蛋白増加及び胸膜痛がそれぞれ 10.7%（3/28 例）であった。

2.5.5.2.3.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例が 1 例に認められた。真菌感染を含む肺炎を繰り返し、症状が改善せず、全身状態が悪化し最終的に CO_2 ナルコーシスに至ったと考えられる症例であったが、死亡と治験薬との因果関係は認められなかった。死亡例の内容を表 2.5-18 に示す。

表 2.5-18 死亡例の内容（SP）（J-TALC2 試験）

症例番号	性別	年齢	体重(kg)	有害事象名[a]	重症度(Grade)	発現時期*1	転帰	転帰確認時期*2	治験薬に対する処置	被験者に対する処置	治験薬との因果関係	採液針又はシリンジとの因果関係
J-TALC2-[redacted]	[redacted]	7[redacted]	55.6	肺炎	5	21 日目	死亡	44 日目	該当せず	なし	関連なし	関連なし

*1:発現時期 = 有害事象発現日 − 胸膜癒着術日 + 1
*2:転帰確認時期 = 転帰確認日 − 胸膜癒着術日 + 1
a：事象名 LLT を付録 16.2.7-1 により PT に読替え

添付資料（5.3.5.2-1）表 16.2.7-4 より引用

死亡以外の重篤な有害事象は、2 例に認められた。その内訳は、気胸、COPD がそれぞれ 1 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象を表 2.5-19 に示す。

表 2.5-19 死亡以外の重篤な有害事象（SP）（J-TALC2 試験）

症例番号	性別	年齢	体重(kg)	有害事象名[a]	重症度(Grade)	発現時期*1	転帰	転帰確認時期*2	治験薬に対する処置	被験者に対する処置	治験薬との因果関係	採液針又はシリンジとの因果関係
J-TALC2-[redacted]	[redacted]	8[redacted]	51.4	気胸	4	8 日目	回復	28 日目	該当せず	治験の中止	関連なし	関連なし
J-TALC2-[redacted]	[redacted]	7[redacted]	44.9	慢性閉塞性肺疾患	3	36 日目	回復	42 日目	該当せず	なし	関連なし	関連なし

*1:発現時期 = 有害事象発現日 − 胸膜癒着術日 + 1
*2:転帰確認時期 = 転帰確認日 − 胸膜癒着術日 + 1
a：事象名 LLT を付録 16.2.7-1 により PT に読替え

添付資料（5.3.5.2-1）表 16.2.7-3 より引用

2.5.5.2.3.4 その他の重要な有害事象

治験中止に至った有害事象は 1 例 1 件のみであり、投与 8 日目に気胸が発現、治験を中止したが、治験薬との因果関係は否定されている。当該症例は、表 2.5-19 で示した症例番号 J-TALC2-[redacted] の症例である。

2.5.5.2.3.5 被験者背景別の有害事象及び副作用

(1) 年齢別

10%以上に発現した有害事象及び副作用を年齢別にそれぞれ表 2.5-20 及び表 2.5-21 に示す。

年齢別の有害事象は、75 歳未満 13/15 例（86.7%）、75 歳以上 13/13 例（100.0%）、副作用は、75 歳未満 9/15 例（60.0%）、75 歳以上 8/13 例（61.5%）と、いずれも年齢間で大きな違いはみられなかった。

表 2.5-20 年齢別有害事象（10%以上）（SP）（J-TALC2 試験）

区分	合計	75 歳未満	75 歳以上
解析対象例数	(n=28)	(n=15)	(n=13)
事象名	n(%)	n(%)	n(%)
すべての有害事象	26(92.9)	13(86.7)	13(100.0)
便秘	3(10.7)	1(6.7)	2(15.4)
疼痛	8(28.6)	5(33.3)	3(23.1)
発熱	7(25.0)	1(6.7)	6(46.2)
ドレーン留置部位合併症	4(14.3)	3(20.0)	1(7.7)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)	1(6.7)	2(15.4)
呼吸困難	3(10.7)	2(13.3)	1(7.7)
胸膜痛	3(10.7)	1(6.7)	2(15.4)

MedDRA:23.0

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

表 2.5-21 年齢別副作用（10%以上）（SP）（J-TALC2 試験）

区分	合計	75 歳未満	75 歳以上
解析対象例数	(n=28)	(n=15)	(n=13)
事象名	n(%)	n(%)	n(%)
すべての副作用	17(60.7)	9(60.0)	8(61.5)
疼痛	6(21.4)	4(26.7)	2(15.4)
発熱	6(21.4)	1(6.7)	5(38.5)
ドレーン留置部位合併症	3(10.7)	3(20.0)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)	1(6.7)	2(15.4)
胸膜痛	3(10.7)	1(6.7)	2(15.4)

MedDRA:23.0

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

(2) 重症度別

10%以上に発現した有害事象及び副作用を重症度別にそれぞれ表 2.5-22 及び表 2.5-23 に示す。

重症度別の有害事象は、Grade1 9/28 例（32.1%）、Grade2 7/28 例（25.0%）、Grade3 7/28 例（25.0%）、Grade4 2/28 例（7.1%）、Grade5 1/28 例（3.6%）、副作用は、Grade1 が 4/28 例（14.3%）、Grade2 が 5/28 例（17.9%）、Grade3 が 8/28 例（28.6%）と、副作用の発現例では Grade4 及び Grade5 に該当する例は認められなかった。

なお、有害事象で Grade4 の 2 例は、リンパ球数減少と気胸、Grade5 の 1 例は、肺炎であった。

表 2.5-22 重症度別有害事象(10%以上)(SP)(J-TALC2 試験)

区分 (解析対象例数：28 例) 事象名	合計 n(%)	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)	Grade 5 n(%)
すべての有害事象	26(92.9)	9(32.1)	7(25.0)	7(25.0)	2(7.1)	1(3.6)
便秘	3(10.7)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疼痛	8(28.6)	0(0.0)	6(21.4)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	7(25.0)	5(17.9)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ドレーン留置部位合併症	4(14.3)	1(3.6)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸困難	3(10.7)	1(3.6)	1(3.6)	1(3.6)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜痛	3(10.7)	0(0.0)	1(3.6)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA ： 23.0
各集計単位において、同一の被験者が複数の異なる Grade を発現した場合は、最も高い Grade で 1 例とカウントした。

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

表 2.5-23 重症度別副作用(10%以上)(SP)(J-TALC2 試験)

区分 (解析対象例数：28 例) 事象名	合計 n(%)	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)	Grade 5 n(%)
すべての副作用	17(60.7)	4(14.3)	5(17.9)	8(28.6)	0(0.0)	0(0.0)
疼痛	6(21.4)	0(0.0)	4(14.3)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	6(21.4)	4(14.3)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ドレーン留置部位合併症	3(10.7)	1(3.6)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜痛	3(10.7)	0(0.0)	1(3.6)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA:23.0
各集計単位において、同一の被験者が複数の異なる Grade を発現した場合は、最も高い Grade で 1 例とカウントした。

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

(3) 発現時期別

10%以上に発現した有害事象及び副作用を発現時期別にそれぞれ表 2.5-24 及び表 2.5-25 に示す。

有害事象の発現は、胸膜癒着術後 1～7 日 78.6%（22/28 例）、8～14 日 40.7%（11/27 例）、15～21 日 30.8%（8/26 例）、22～30 日 26.1%（6/23 例）、31 日以降 18.2%（2/11 例）で、副作用は、1～7 日 57.1%（16/28 例）、8～14 日 14.8%（4/27 例）、15～21 日 7.7%（2/26 例）、22～30 日 4.3%（1/23 例）、31 日以降 0.0%（0/11 例）であった。有害事象及び副作用の多くは胸膜癒着術後 1～7 日に認められている。

表 2.5-24 発現時期別有害事象(10%以上)(SP)(J-TALC2 試験)

区分 解析対象例数	全期間 (n=28)	1~7 日 (n=28)	8~14 日 (n=27)	15~21 日 (n=26)	22~30 日 (n=23)	31 日~ (n=11)
事象名	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
すべての有害事象	26(92.9)	22(78.6)	11(40.7)	8(30.8)	6(26.1)	2(18.2)
便秘	3(10.7)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疼痛	8(28.6)	7(25.0)	0(0.0)	1(3.8)	1(4.3)	0(0.0)
発熱	7(25.0)	5(17.9)	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)
ドレーン留置部位合併症	4(14.3)	3(10.7)	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)	1(3.6)	2(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸困難	3(10.7)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜痛	3(10.7)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.3)	0(0.0)

MedDRA:23.0

添付資料 (5.3.5.2-1) 付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

表 2.5-25 発現時期別副作用(10%以上)(SP)(J-TALC2 試験)

区分 解析対象例数	全期間 (n=28)	1~7 日 (n=28)	8~14 日 (n=27)	15~21 日 (n=26)	22~30 日 (n=23)	31 日~ (n=11)
事象名	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
すべての副作用	17(60.7)	16(57.1)	4(14.8)	2(7.7)	1(4.3)	0(0.0)
疼痛	6(21.4)	6(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	6(21.4)	5(17.9)	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ドレーン留置部位合併症	3(10.7)	2(7.1)	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)	1(3.6)	2(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜痛	3(10.7)	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.3)	0(0.0)

MedDRA:23.0

添付資料 (5.3.5.2-1) 付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

(4) 投与回数別

10%以上に発現した有害事象及び副作用を投与回数別にそれぞれ表 2.5-26 及び表 2.5-27 に示す。

有害事象の発現は 1 回投与で 18/19 例 (94.7%)、2 回投与で 8/9 例 (88.9%)、副作用は、1 回投与で 12/19 例 (63.2%)、2 回投与で 5/9 例 (55.6%) であり、いずれも投与回数で大きな違いはみられなかった。

表 2.5-26 投与回数別有害事象(10%以上)(SP)(J-TALC2 試験)

区分 解析対象例数	合計 (n=28)	1 回投与 (n=19)	2 回投与 (n=9)
事象名	n(%)	n(%)	n(%)
すべての有害事象	26(92.9)	18(94.7)	8(88.9)
便秘	3(10.7)	1(5.3)	2(22.2)
疼痛	8(28.6)	3(15.8)	5(55.6)
発熱	7(25.0)	5(26.3)	2(22.2)
ドレーン留置部位合併症	4(14.3)	2(10.5)	2(22.2)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)	3(15.8)	0(0.0)
呼吸困難	3(10.7)	3(15.8)	0(0.0)
胸膜痛	3(10.7)	2(10.5)	1(11.1)

MedDRA:23.0

添付資料 (5.3.5.2-1) 付録 16.2.6-1、16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

表 2.5-27 投与回数別副作用(10%以上)（SP）(J-TALC2 試験)

区分 解析対象例数 事象名	合計 (n=28) n(%)	1 回投与 (n=19) n(%)	2 回投与 (n=9) n(%)
すべての副作用	17(60.7)	12(63.2)	5(55.6)
疼痛	6(21.4)	3(15.8)	3(33.3)
発熱	6(21.4)	5(26.3)	1(11.1)
ドレーン留置部位合併症	3(10.7)	1(5.3)	2(22.2)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)	3(15.8)	0(0.0)
胸膜痛	3(10.7)	2(10.5)	1(11.1)

MedDRA ： 23.0

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.6-1、16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

2.5.5.2.4 臨床検査値の評価

有害事象あるいは副作用とされた臨床検査値異常をそれぞれ表 2.5-28 及び表 2.5-29 に示す。

重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常は認められなかった。有害事象とされた臨床検査値異常は、C-反応性蛋白増加が 3 例（10.7%）、血中クレアチニン増加及びリンパ球数減少が各 1 例（3.6%）であったが、このうち副作用とされたのは、C-反応性蛋白増加の 3 例（10.7%）であった。

なお、臨床検査値異常により試験中止となった被験者はいなかった。

表 2.5-28 臨床検査値異常の有害事象（SP）(J-TALC2 試験)

臨床検査項目 （解析対象例数 28 例）	発現例数（%）
C-反応性蛋白増加	3（10.7）
血中クレアチニン増加	1（3.6）
リンパ球数減少	1（3.6）

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

表 2.5-29 臨床検査値異常の副作用（SP）(J-TALC2 試験)

臨床検査項目 （解析対象例数 28 例）	発現例数（%）
C-反応性蛋白増加	3（10.7）

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.7-1 及び 16.2.7-2 に基づき集計

2.5.5.2.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

有害事象とされたバイタルサインの異常は認められなかった。

2.5.5.3 外国臨床試験の有害事象

外国臨床試験の有害事象を以下に示す。

・ Almind1989：有害事象は、治療中に遷延性気胸がタルク群 9 例、ドレナージ群 10 例及びテトラサイクリン群 4 例に認められ（3 群間に有意差なし)、各群 3 例ずつ肺炎を発症した。

また、軽度の疼痛がタルク群 14 例（58%）、ドレナージ群 18 例（69%）及びテトラサイクリン群 17 例（74%）に認められた（2.7.6.2.1）。

- Agarwal2011：すべての患者に胸痛が発現し、タルク群 5 例、ポピドンヨード群 4 例で発熱、各群 1 例ずつに膿胸が認められた。（2.7.6.2.2）
- Cobanoglu2009：自家血群では副作用が認められなかったのに対して、タルク群では発熱（63.2%）及び呼吸困難（57.9%）などが、テトラサイクリン群では疼痛（90.9%）及び発熱（81.8%）などが認められた。（2.7.6.2.3）
- Ng2010：疼痛全体の発現頻度は、ミノサイクリン群とタルク群との間に有意差はなかったが、疼痛の発現例数は、タルクの投与量が 5 g 以上では 20 例（47.6%）、5 g 未満では 4 例（18.2%）とタルクの投与量間に有意差が認められた（P=0.03）。また、発熱、悪心又は嘔吐及び呼吸窮迫など、その他の副作用の発現頻度は、ミノサイクリン群とタルク群との間に有意差はなかった。胸膜癒着術に関連する ARDS、膿胸及び死亡は認められなかった。（2.7.6.2.4）
- Kim2011：従来治療群（胸腔ドレナージとタルク胸膜癒着術）で 2 例が死亡した。1 例はびまん性間質性肺疾患の急性増悪により入院中に死亡し、1 例は COPD の進行により退院後に死亡した。また、気胸が再発した例数は、従来治療群で 12 例（12/39 例、30%）、ビデオ下胸腔鏡手術群（胸腔鏡手術とタルク胸膜癒着術）1 例（1/22 例、4.5%）で両群間に有意差が認められた。（2.7.6.2.5）

2.5.5.4 市販後データ

2.5.5.4.1 使用成績調査の結果

プロスペクティブな中央登録方式にて、使用成績調査（観察期間：本剤投与後 1 ヵ月、調査予定症例数 ■■ 症例）を 2014 年 4 月 1 日より実施し、2017 年 3 月 31 日に調査終了した。

安全性解析対象症例 354 例において、副作用発現率は 18.93%（67/354 例）であった。調査の進行に伴う副作用発現率に特に変化は認められず、特異的な副作用の発現傾向も認められなかった。

以上より、現時点では、安全対策上、新たな調査の実施及び注意喚起等の新たな対応は必要ないと判断した（2.7.4.6）。

2.5.5.4.2 PMDA に報告した副作用・感染症報告等

今回の調査単位期間中（20■■年 9 月 20～20■■年 9 月 19 日）に PMDA に報告した副作用報告は 3 例 4 件であった。感染症報告はなかった。

当該調査期間中に PMDA に報告した研究報告は 1 件*で、措置報告はなかった。

承認時から当該調査単位期間終了までに 4 例 4 件集積した肉芽腫について検討した。本剤の胸膜癒着術の作用機序が炎症によること、海外症例報告が多いこと及び 4 例 4 件の因果関係が否定できないことから、使用上の注意の副作用の項に「異物肉芽腫」の追記を検討中である。今後とも同様の安全管理情報の収集に努め、安全性に関する評価を行う（2.7.4.6）。

＊：タルク粉末会陰部使用（TPU）と卵巣癌（OVC）リスクとの関連性の批評的レビュー

2.5.5.4.3 その他の適正使用情報

本剤の外国の承認取得者（MAH）である Novatech 社（フランス）は、PSUR あるいは PBRER を作成していない。Novatech 社から入手した米国 FDA への STERITALC®年次報告書（調査期間：20■年 5 月 1 日～20■年 4 月 30 日）のサマリーについて、以下に示した。

当該調査期間中に STERITALC®のラベリング改訂はなかった。また、本剤の安全性、有効性、ラベリングに及ぼす重大な新規情報はなかった。

当該調査単位期間中に PMDA に報告した不具合報告はなかった（2.7.4.6）。

2.5.5.5 安全性評価のまとめ

（1）J-TALC2 試験

- 有害事象は 26/28 例（92.9%、95%信頼区間：76.5～99.1%）に発現し、このうち重篤な有害事象は、肺炎による死亡例が 1 例、気胸、COPD がそれぞれ 1 例の計 3 例/28 例（10.7%、95%信頼区間：2.3～28.2%）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 副作用は、17/28 例（60.7%、95%信頼区間：40.6～78.5%）に発現したが、重篤な副作用はみられなかった。
- 10%以上に認められた有害事象は、高い順に疼痛 28.6%（8/28 例）、発熱 25.0%（7/28 例）、ドレーン留置部位合併症 14.3%（4/28 例）、便秘、C-反応性蛋白増加、呼吸困難及び胸膜痛がそれぞれ 10.7%（3/28 例）、副作用は、疼痛及び発熱がそれぞれ 21.4%（6/28 例）、ドレーン留置部位合併症、C-反応性蛋白増加及び胸膜痛がそれぞれ 10.7%（3/28 例）であった。
- 年齢、投与回数で有害事象及び副作用の発現に差はみられなかったが、これまでの報告と同様に有害事象及び副作用の多くは胸膜癒着術後 1～7 日に認められた。
- 有害事象とされた臨床検査値異常は、C-反応性蛋白増加が 3 例（10.7%）、血中クレアチニン増加及びリンパ球数減少が各 1 例（3.6%）であったが、このうち副作用とされたのは、C-反応性蛋白増加の 3 例（10.7%）であった。

（2）外国臨床試験の有害事象

- 外国臨床試験 5 試験において、発熱、疼痛、胸痛、肺炎、遷延性気胸、膿胸、呼吸困難、悪心又は嘔吐及び呼吸窮迫、びまん性間質性肺疾患の急性増悪、COPD の進行などの有害事象が報告されたが、ARDS の報告はなかった。

（3）市販後

・ 市販後の使用成績調査では、安全性解析対象症例 354 例において、副作用発現率は 18.93%（67/354 例）であり、調査の進行に伴う副作用発現率に特に変化は認められず、特異的な副作用の発現傾向も認められなかった。その他の外国での適正使用情報などを含め、現時点では新たな安全対策は不要と判断し、今後とも同様の安全管理情報の収集に努めることを確認した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

本剤の治療対象となる疾患は外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸である。国内の患者数は 300～2,300 人程度と推定される非常に稀な疾患である（2.5.1.2.2）。気胸は、臓側胸膜に穿孔が生じ、肺内の空気が臓側胸膜と壁側胸膜の間の胸腔に漏れ、肺が委縮する疾患である。

COPD、間質性肺炎、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、嚢胞性肺疾患など多彩な慢性呼吸器疾患又は肺がんなどの基礎疾患を原因として発症する気胸は続発性気胸と呼ばれる。続発性気胸に対する治療を繰り返したり、エアリークの遷延化などの臨床像を呈する場合に続発性難治性気胸と診断される。既に呼吸予備能が減少していることが多く原発性自然気胸よりも症状が重症である。続発性難治性気胸では、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こと及び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ることにより外科手術による治療が困難である。このような症例が、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸と捉えられている（2.5.1.2.1）。

2.5.6.1.2 現行の治療

続発性気胸は背景肺疾患が多様であるため病態や治療上の課題が異なり、標準的管理や治療ガイドラインがないのが実情である。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一般的に保存的治療の一環として胸腔ドレナージが行われるが、胸腔ドレナージ開始一定期間後もエアリークが持続する場合には、エアリークの責任気管支を物理的に閉塞させる気管支充填術、胸腔に起炎症性薬剤等を注入し肺と胸膜孔を癒着させる胸膜癒着術等の実施が検討される。治療方針は穿孔部位等の状態により異なり、気管支充填術、胸膜癒着術が単独又は組み合わせて実施されるが（2.5.1.3.1）、気管支充填術の実施に必要なエアリーク部位の同定が困難な患者も一定数存在し、また、解剖学的に EWS の留置が難しく技術を要するなどの問題があり、気管支充填術の実施は限定的である(2.5.1.3.2)。国内では、気管支充填術に使用される EWS 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承認されている。一方、胸膜癒着術については、起炎症性や接着性を有する薬剤として、タルク、ミノサイクリン、ピシバニール等が使用されているが、いずれも続発性難治性気胸に係る効能又は効果を有していない（2.5.1.3.1）。

このようなこと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新しい治療法が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

（1）続発性を含む自然気胸に対するタルクを用いた治療は国際的に確立した治療方法である。

BTS（2010 年）のガイドラインでは、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り、また、ビデオ下胸腔鏡手術（Video-Assisted Thoracic Surgery:VATS）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。また、ACCP（2001 年）のガイドラインでは、続発性気胸の再発を防止するために、タルクが好まれる薬剤である、と記述されている。

（2）外科手術が困難な続発性難治性気胸に対して、有効性が認められた。

J-TALC2 試験で胸膜癒着術後 30 日までの有効割合（胸腔ドレーン抜去できた割合）は 82.1%（23/28 例）、その 95%信頼区間は 63.1～93.9%であった。得られた有効割合の 95%信頼区間の下限値（63.1%）があらかじめ設定した閾値有効割合（36.0%）を上回ったことから（二項検定：P<0.0001）、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が確認された。肺の再膨張及びエアリークの消失・減少が認められ、COPD を基礎疾患とする症例で高い有効割合（86.4%）を示した。また、再発例は 5 例（5/23 例、21.7%）に認められたが胸腔ドレーンの再挿入が必要な症例は 3 例であり、多くの症例で有効性が維持された。これらから、高度の肺機能障害、全身状態不良、併存疾患、高齢などから手術が躊躇され、エアリークの遷延化や治療にもかかわらず再発がみられるなど、治療に難渋していた当該疾患に対して、有用な治療法であることが示された。

（3）重篤な副作用の発現割合が低い

国内外の使用実績から、本剤投与により発現が予測される副作用が特定されている。そのため、その予防、対処方法が確立されており重症化を抑制できることから、重篤な副作用の発現が少ない薬剤と位置付けられる。今回実施した J-TALC2 試験でも重篤な副作用の発現は認められず、また、得られた安全性プロファイルは、これまでの報告と異なるものではなかった。

（4）患者への負担が少なく利便性の高い治療法である。

本剤の投与対象となる患者は全身状態が不良である。J-TALC2 試験では、本剤の懸濁液を胸腔内に投与するスラリー法により実施したが、スラリー法は、全身麻酔が不要であるため患者への負担が小さく、また、ベットサイドでの投与が可能であることから利便性が高く、より多く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対して投与することが可能となる。

(5) 気管支塞栓療法との組合せにより治療成功率を高めることができる。

現在、手術が困難な続発性気胸に対する治療法として承認されているのは唯一、医療機器の「気管支充填材 EWS」である。EWS の実施にあたっては、責任気管支の同定が必須であるが、続発性難治性気胸では、責任気管支同定の難しさなどで EWS の実施割合は限定的である。一方で胸膜癒着術は、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り、肺の拡張がない場合は、EWS で肺を拡張し、その後、本剤による胸膜癒着術を実施することで、治療成功率を高めることができる。

2.5.6.3 リスク

(1) ARDS の発現、間質性肺炎の発現又は増悪のリスク

J-TALC2 試験では、ARDS、間質性肺炎の発現又は増悪などは認められなかった。本剤のように粒子径を調整することにより小さい粒子径を除いた滅菌調整タルクでは ARDS の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。しかしながら、本剤の対象疾患である外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸では、COPD、肺がん、間質性肺炎などの基礎疾患が原因疾患であるため、ARDS の発現、間質性肺炎の発現又は増悪などのリスクを否定できない。そのために、本剤を使用する際には十分な注意が必要であり、異常が認められた場合には適切な処置が必要である。

なお、J-TALC2 試験では、本剤による胸膜癒着術後に効果不十分な場合に 7 日間以上の間隔をおいて、1 回のみ追加投与を認めたが、副作用の発現は 2 回投与した症例 55.6%(5/9 例) であり、1 回投与のみ 63.2%(12/19 例) と比べて大きな変化はなくリスクの増加は認められなかった。

(2) 発熱、胸膜痛及び疼痛の発現

胸膜癒着剤で共通に認められる発熱、胸痛などの副作用は、J-TALC2 試験では、発熱、非心臓性胸痛、胸膜痛及び疼痛が全期間でそれぞれ 21.4% (6/28 例)、3.6% (1/28 例)、10.7% (3/28 例) 及び 21.4% (6/28 例) に認められたが、発熱は軽度が多く、非心臓性胸痛、胸膜痛及び疼痛は軽度～高度の症例がみられたものの、いずれの症例も治験中止には至らなかった。

これまでの報告から、これらの症状は解熱剤及び鎮痛剤でコントロールが可能であり、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。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

続発性気胸は背景肺疾患が多様であるため病態や治療上の課題が異なり、標準的管理や治療ガイドラインがないのが実情である。外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の保存的治療として、胸腔ドレナージ、胸膜癒着術、気管支鏡下気管支塞栓術があるが、胸腔ドレナージ単独

の治療は効果不十分であり、また、続発性難治性気胸を適応とした胸膜癒着剤は国内では承認されていない。一方、気管支鏡下気管支塞栓術には、EWS が医療機器として承認されているが、その実施に必要なエアリーク部位の同定が困難な患者が一定数存在し、また、解剖学的に EWS の留置が難しく技術を要するなどの問題があり、EWS の実施は限定的である。

このように、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実施する胸膜癒着術用の薬剤として、本剤の医療上の必要性は高いと考える。

今回実施し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 J-TALC2 試験で、本剤の胸膜癒着術は有効な治療法であることが確認された。得られた結果は、EWS で有効性が期待できる患者を除外した成績であること、また、EWS は責任気管支同定の難しさなどの実施上の問題からその実施が限定的であること、などを考慮すると EWS による療法に比べ本剤の胸膜癒着術に優位性があると考えられる。

また、安全性では、重篤な副作用の発現がなく、発現した副作用はこれまで報告されている副作用と大きく異なる傾向はなかったことから、本剤の安全性は確認された。

以上のように、当該疾患に対して医療機器である EWS の実施が限定的であること、これまで国内で承認された胸膜癒着剤がない状況であることを考慮すると、本剤のベネフィットがリスクを上回ることから、本剤を使用した胸膜癒着術は外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の根治的な治療法に位置付けられ、治療に寄与するものと考える。

なお、本剤は、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効能として希少疾病用医薬品に指定された（指定番号：(R3 薬) 第 517 号)。

2.5.6.5 補遺

なし

2.5.7 参考文献

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) 瀬山邦明,他. 続発性気胸：肺病変に伴う続発性気胸. 日気嚢疾会誌. 2020; 20: 11-17
3) 診断群分類毎の集計. 平成 29 年度 DPC 導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」の結果報告について（https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000479289.xls）
4) 令和 2 年度改定を踏まえた DPC/PDPS の現況について. 中央社会保険医療協議会 総会（第 462 回）議事次第（令和 2 年 6 月 17 日）
（https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000640465.pdf）
5) 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
6) 木田博隆. EWS(Endobronchial Watanabe Spigot)～保存的治療から低侵襲治療へ～. 気管支学. 2019; 41: 646-651
7) 岡山赤十字病院 ホームページ：呼吸器内科 | 岡山赤十字病院
（https://www.okayama-med.jrc.or.jp/category-info/respiratory）
8) 渡辺洋一. 気管支充填術. 気管支学.2005; 27: 475-478
9) 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 年版. 金原出版. 2009; 43-7

10) Andrew M, et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65(Suppl 2): ii18-ii31
11) Baumann MH, et al. Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Chest 2001; 119: 590-602
12) [redacted] NPC-05 のラットを用いた単回胸膜腔内投与による 1 ヵ月毒性試験. [redacted]株式会社試験報告書（試験番号：[redacted]）；20[redacted]、ノーベルファーマ社内資料
13) [redacted] NPC-05 のイヌを用いた単回胸膜腔内投与による 1 ヵ月毒性試験. [redacted]株式会社試験報告書（試験番号：[redacted]）；20[redacted]、ノーベルファーマ社内資料
14) Light RW, et al. Talc slurry is an effective pleural sclerosant in rabbits. Chest 1995; 107: 1702-6
15) Ng CK, et al. Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 1342-6
16) 板野秀樹,他. COPD 合併続発性自然気胸に対する滅菌 talc 癒着術の有効性. 日臨外会誌. 2006; 67（増刊号）970
17)ユニタルク®胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g 承認申請添付資料（悪性胸水 CTD2.7.4）