目次

略語・略号一覧 2
2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験 3
2.7.3.1.2 試験の概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 J-TALC2 試験-多施設共同医師主導試験 9
2.7.3.2.2 Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis (Almind1989) 14
2.7.3.2.3 A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis (Agarwal2011) 15
2.7.3.2.4 Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak (Cobanoglu2009) 15
2.7.3.2.5 Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax (Ng2010) 16
2.7.3.2.6 Outcome of Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Secondary Pneumothorax (Kim2011) 16
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 試験対象集団 17
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 18
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 19
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 20
2.7.3.6 付録 21
2.7.3.7 参考文献 21

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
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
EWS	-	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	-
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
SpO_2	Percutaneous Oxygen Saturation	動脈血酸素飽和度
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４ｇ
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４ｇ

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ユニタルク®（以下、「本剤」）の有効性は、「続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の第Ⅱ相医師主導治験」（以下、「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、外国の公表文献を参考資料とし、その成績を本剤の有効性を支持するものとして示した。

なお、参考資料とした外国の公表文献は、1979～2020 年までに JMEDPlus、医中誌、PubMed、Cochrane Library、EMBASE 及び MEDLINE に登録された国内外の文献、学術会議録（学会予稿集）を調査し、試験対象が続発性気胸で何らかの比較対照があり、かつ、スラリー法によってタルクが投与された臨床試験 5 報である。その内訳は、無作為化比較試験 2 報、プロスペクティブ既存治療比較試験 1 報及びレトロスペクティブ既存治療対照試験 2 報である。

2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験

評価資料とした J-TALC2 試験及び参考資料とした外国の臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 臨床試験一覧表

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/2 g/噴霧法(ビデオ下胸腔鏡手術) ・タルク投与量不明/スラリー法	61 (61)	-

2.7.3.1.2 試験の概観

(1) J-TALC2 試験

（添付資料 5.3.5.2-1）

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・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。

本試験の試験方法の要約を表 2.7.3-2 に示す。

なお、本試験の詳細な試験方法及び試験スケジュールは、2.7.6.1.1 に記載した。

表 2.7.3-2 試験の試験方法の要約（J-TALC2 試験）

治験の目的			続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクの胸膜癒着術による安全性と有効性を検討する。
治験のデザイン			非対照、非盲検、多施設共同臨床試験
対　象			外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の患者
主な選択基準			以下の基準を満たす患者を対象とする。 (1)胸部 X 線撮影で気胸と診断され、気胸の原因となる基礎疾患がある患者 (2)胸腔ドレナージにもかかわらず症例登録時エアリークが 7 日間以上持続する患者 (3) 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状態の患者
主な除外基準			以下の基準に該当する患者は除外する。 (1)原発性自然気胸、外傷性気胸、医原性気胸の患者 (2)臨床的に気管支充填材 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
予定被験者数			30 例（治験薬投与症例）
治験薬名		コード名	NPC-05
		一般名	タルク
		剤　形	1 バイアル中に粒子径を調整した滅菌調整タルク 4 g を充填した製剤（用時、生理食塩液に懸濁し、胸膜腔内に注入）
用法・用量 (スラリー法)			治験薬 4 g を生理食塩液 50 mL に懸濁させた治験薬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。 胸腔ドレナージにもかかわらずエアリークが 7 日間以上持続するなど効果不十分であると判断された場合には、治験薬の追加投与により再度の胸膜癒着術を実施することができるが、治験薬の追加投与は 1 回のみとする。 治験薬の追加投与によって ARDS などの発現リスクが高くなる可能性があるため、患者の状態により慎重に判断する。
観察期間			観察期間は文書で同意を取得した時点から胸膜癒着術後 30 日までとする。なお、治験薬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、再度の胸膜癒着術後 30 日までとする。
有効性の評価	主要評価項目		胸腔ドレーンの抜去の有無 胸膜癒着術後に胸腔ドレーンを抜去できた場合に「有」と判定する。なお、胸腔ドレーンを複数回留置、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い。
	副次評価項目		エアリークの消失・減少 呼吸困難の程度（mMRC*呼吸困難スケール） 胸腔ドレーン抜去までの日数 *modified British Medical Research Council
安全性の評価			有害事象及び副作用(治験薬投与又は追加投与から 30 日後まで) 一般臨床検査

1）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、気管支充填材 EWS（以下、「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）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。

3）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[1)]、5 日間以内[2)]との報告があり、本試験の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[3)] 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。

4）有効性の評価項目

a）主要評価項目：胸腔ドレーンの抜去の有無

気胸の治療目標は胸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。

b）副次評価項目

ⅰ）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

ⅱ）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 modified British Medical Research Council（以下、「mMRC」）呼吸困難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

ⅲ）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。

5）被験者数

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。そこで独立行政法人国立病院機構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。

6)有効性評価の解析方法

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、主要評価項目及び副次評価項目とも FAS を主たる解析対象集団とし、感度分析及び他の試験成績との比較の観点から PPS による解析も実施した。

a）主要評価項目

「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。

主要評価項目である有効割合について、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。

b）副次評価項目

ⅰ）エアリークの消失・減少

エアリークの消失・減少のグレードは 4 段階で判定した。胸膜癒着術前から胸腔ドレーン抜去時の程度の変化について Wilcoxon 符号順位検定で比較した。

ⅱ）呼吸困難の程度

呼吸困難のグレードは、mMRC 呼吸困難スケールに従い判定した。胸膜癒着術前から胸膜癒着術後（又は再胸膜癒着術後）30 日及び胸腔ドレーン抜去時の程度の変化について Wilcoxon 符号順位検定で比較した。

ⅲ）胸腔ドレーン抜去までの日数

胸腔ドレーンの抜去までの日数について Kaplan-Meier 曲線を作成した。胸腔ドレーンの抜去の詳細について、例数、抜去例数、抜去までの日数、抜去率の Kaplan-Meier 統計量で記述した。抜去までの日数の分位点及び抜去率の信頼区間は二重対数法により算出した。副次的に再胸膜癒着術日を基準日として同様に解析を行った。

c）検定方法、有意水準、信頼係数

有効性に関する区間推定の信頼係数（1-α：α は第 1 種の過誤）は両側 0.95、名目上の検定の有意水準は片側 2.5%とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本剤の有効性評価に用いた全試験（評価資料 1 試験、参考資料 5 試験）について、試験結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.1 J-TALC2 試験-多施設共同医師主導試験

（添付資料 5.3.5.2-1）

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に対する滅菌調整タルクである本剤の胸膜癒着術による安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検、非対照、多施設共同試験で実施した。

本剤 4 g をスラリー法で胸膜癒着術を実施、胸膜癒着術後 30 日までの間に胸腔ドレーンの抜去の有無を確認した。また、本剤の追加投与(1 回のみ)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。

本試験には 29 例が登録されたが、うち 1 例は未投与のため除外され 28 例に本剤が投与された。本剤が投与された 28 例全例が FAS とされ、主要評価項目及び副次評価項目ともに FAS を主たる解析対象集団とした。

被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6-5 に示した。

(1) 主要評価項目

主要評価項目である「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 2.7.3-3)。

表 2.7.3-3 胸腔ドレーンの抜去の有無（FAS)（J-TALC2 試験）

			95%信頼区間 *1		
評価例数	抜去例数	%	下限	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

なお、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ている（表 2.7.3-4)。

表 2.7.3-4 胸部Ｘ線によって確認した肺の再膨張の有無（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) 副次評価項目

1) エアリークの消失・減少

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、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、経日的に減少した（表 2.7.3-5）。

表 2.7.3-5 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

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 の割合を見ると、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 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6 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

胸腔ドレーン抜去までの日数は、分位点の推定で 25%点、50%点及び 75%点の点推定値がそれぞれ 5（95%信頼区間：3-6)、10（95%信頼区間：5-20)、22（95%信頼区間：12-29）であった。Kaplan-Meier 法で分析した結果は、胸膜癒着術日後 3、7 及び 14 日での抜去率推定値はそれぞれ 14.3%（95%信頼区間：5.62-33.71%)、42.9%（95%信頼区間：27.05-62.94%）及び 61.9%（95%信頼区間：44.38-79.56%）であった。胸膜癒着術日後 30 日の抜去率推定値は 100%であった（表 2.7.3-7、図 2.7.3-1)。

表 2.7.3-7 胸腔ドレーン抜去までの日数（FAS）（J-TALC2 試験）

イベント情報	例数	抜去例数	抜去率(%)
	28	23	82.1

抜去までの日数に対する分位点の推定			
	点推定値	95%信頼下限	95%信頼上限
25%点	5	3	6
50%点	10	5	20
75%点	22	12	29

抜去率の Kaplan-Meier 推定量					
	胸膜癒着術日からの日数				
	0	3	7	14	30
At Risk	28	28	16	11	0
累積イベント数	0	4	12	17	23
抜去率推定値	0.0%	14.3%	42.9%	61.9%	100%
95%信頼下限	-	5.62%	27.05%	44.38%	-
95%信頼上限	-	33.71%	62.94%	79.56%	-

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-3 より引用

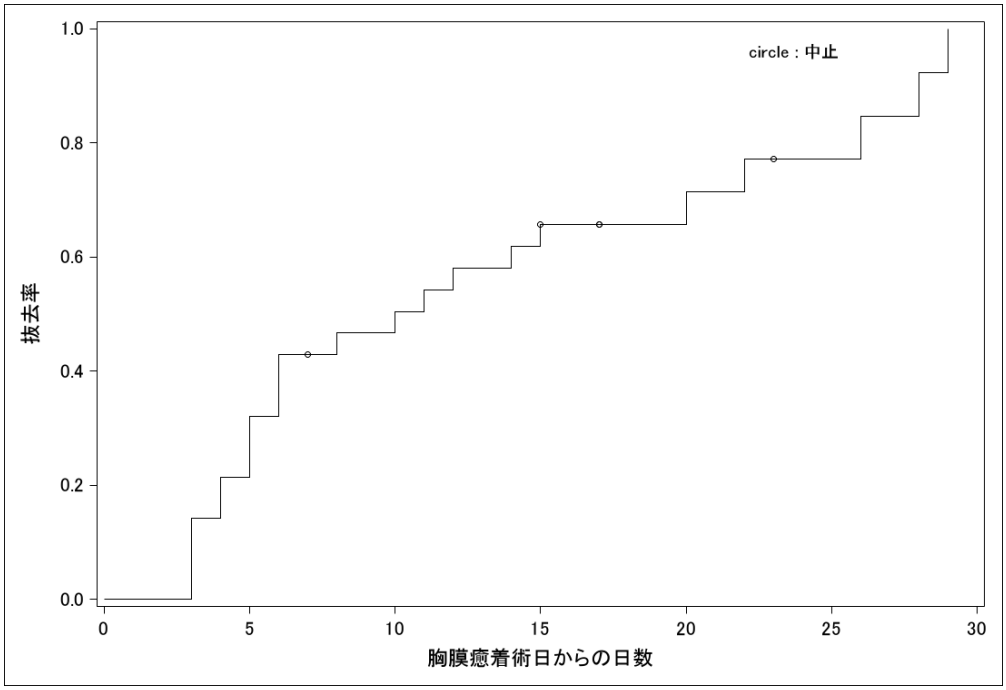


図 2.7.3-1 胸腔ドレーン抜去までの日数（FAS）（J-TALC2 試験）

添付資料（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-1 より引用

また、再胸膜癒着術未実施症例は、(初回)胸膜癒着術日を基準日、再胸膜癒着術実施例は、再胸膜癒着術日を基準日として、同様に解析を行った。

胸腔ドレーン抜去までの日数は、分位点の推定で 25%点、50%点及び 75%点の点推定値がそれぞれ 4.5（95%信頼区間：3.0-6.0）、8.0（95%信頼区間：5.0-10.0）、14.0（95%信頼区間：

8.0-20.0）であった。Kaplan-Meier 法で分析した結果は、胸膜癒着術日後 3、7 及び 14 日での抜去率推定値はそれぞれ 14.3%（95%信頼区間：5.6-33.7%）、47.5%（95%信頼区間：30.9-67.5%）及び 80.9%（95%信頼区間：61.4-94.4%）であった。胸膜癒着術日後 30 日の抜去率推定値は 100%であった（表 2.7.3-8、図 2.7.3-2）。

表 2.7.3-8 胸腔ドレーンの抜去までの日数(再胸膜癒着術未実施症例：(初回)胸膜癒着術日を基準日、再胸膜癒着術実施例：再胸膜癒着術日を基準日とした場合）(FAS)（J-TALC2 試験）

イベント情報	例数	抜去例数	抜去率(%)
	28	23	82.1

抜去までの日数に対する分位点の推定

	点推定値	95%信頼下限	95%信頼上限
25%点	4.5	3.0	6.0
50%点	8.0	5.0	10.0
75%点	14.0	8.0	20.0

抜去率の Kaplan-Meier 推定量

	胸膜癒着術日からの日数				
	0	3	7	14	30
At Risk	28	28	14	4	0
累積イベント数	0	4	13	20	23
抜去率推定値	0.0%	14.3%	47.5%	80.9%	100.0%
95%信頼下限	-	5.6%	30.9%	61.4%	-
95%信頼上限	-	33.7%	67.5%	94.4%	-

※再胸膜癒着術の未実施症例は、(初回)胸膜癒着術日を基準日とした

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.6-1 に基づき集計

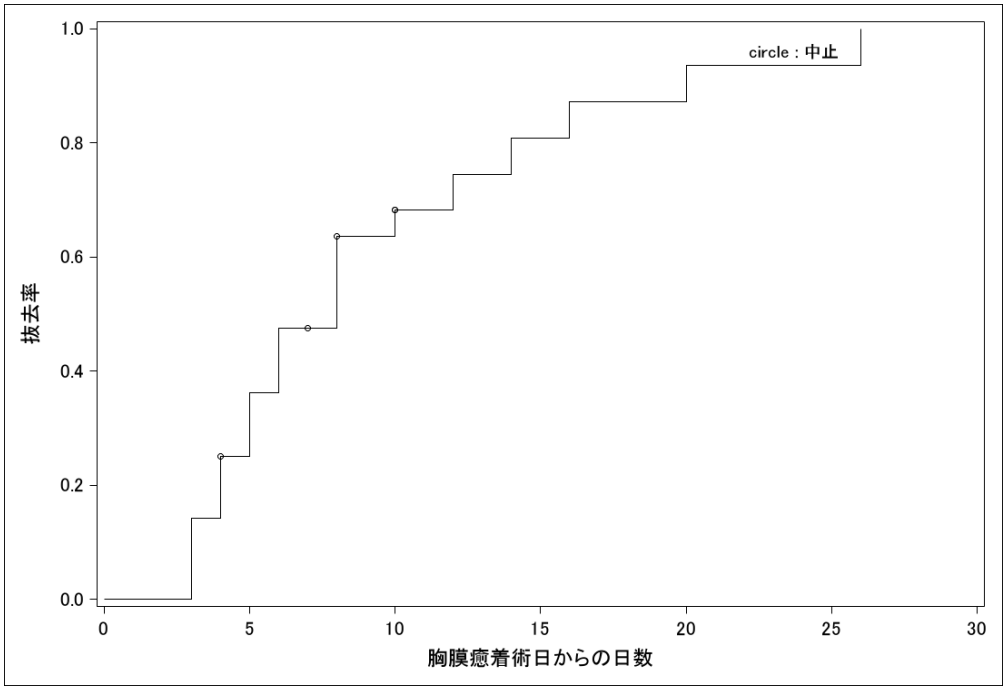


図 2.7.3-2 胸腔ドレーンの抜去までの日数(再胸膜癒着術未実施症例：(初回)胸膜癒着術日を基準日、再胸膜癒着術実施例：再胸膜癒着術日を基準日とした場合）(FAS)（J-TALC2 試験）

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.6-1 に基づき集計

(3) 気胸の再発状況

気胸の再発状況を表 2.7.3-9 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たが、このうち 2 例は胸腔ドレーン挿入が不要であった。再発までの日数は、胸膜癒着術実施後 8、25、31、32 及び 33 日がそれぞれ 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 2.7.3-9 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

(4)まとめ

有効割合（胸腔ドレーンが抜去できた割合）は 82.1%で、その 95%信頼区間下限値 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)、続発性難治性気胸に対する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。

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。

2.7.3.2.2 Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis （Almind1989）

（添付資料 5.4.4-1）

本試験は、自然気胸患者を対象として、単純ドレナージ（以下、「ドレナージ群」)、テトラサイクリンによる胸膜癒着術（以下、「テトラサイクリン群」）及びタルクによる胸膜癒着術（以下、「タルク群」）の有効性及び安全性を比較する目的として、無作為化、既存治療同時対照比較試験で実施された。

胸膜癒着術実施後、各治療群の入院期間及び気胸の再発率を調査した。

自然気胸患者 96 例が本試験に組み入れられ、その内訳はドレナージ群 34 例、テトラサイクリン群 33 例及びタルク群 29 例であった。続発性気胸は 25 例あり、内訳は、ドレナージ群 6 例、テトラサイクリン群 9 例及びタルク群 10 例であった。

ドレナージ群、テトラサイクリン群及びタルク群の平均入院期間はそれぞれ、6.80、6.00 及び 6.60 日であり、3 群間で有意差はなかった。

ドレーン抜去後の入院中の再発例数はドレナージ群で 4 例、テトラサイクリン群で 3 例及びタルク群で 1 例であり、3 群間で有意差がなかった。

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。

タルクによる胸膜癒着術は、単純ドレナージよりも再発率を有意に低下させ、テトサイクリンによる胸膜癒着術はその中間の有効性を示した。

2.7.3.2.3 A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis （Agarwal2011）

（添付資料 5.4.4-2）

本試験は、症候性再発性胸水（悪性又は良性）又は気胸により胸膜癒着術を必要とする患者を対象として、ポピドンヨードによる化学的胸膜癒着術（以下、「ポピドンヨード群」）と化粧品用タルクによる胸膜癒着術（以下、「タルク群」）の有効性及び安全性を比較する目的として、無作為化、既存治療同時対照比較試験で実施された。

化学的胸膜癒着術後、ポピドンヨード群及びタルク群の胸膜癒着術の成否を判定し、気胸患者では、追跡期間中に胸膜癒着術を実施した側に気胸の再発があった場合を失敗とした。

以下、気胸患者について記載する。

試験に組み入れた 73 例の患者のうち、胸膜癒着術を必要とする気胸患者は 35 例であった。そのうち、原発性自然気胸 10 例、続発性気胸 25 例であり、主な胸膜疾患は、続発性気胸では肺結核及び慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）であった。

気胸の患者では再発例はなかった。

気胸患者に対するポピドンヨード及び化粧品用タルクを用いた胸膜癒着術は同程度の有効性を有することが示され、いずれも胸膜癒着術に用いる薬剤として有益であることが確認された。

2.7.3.2.4 Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak （Cobanoglu2009）

（添付資料 5.4.4-3）

本試験は、原発性又は続発性気胸により遷延性気漏に至った患者を対象として、自家血による胸膜癒着術（以下、「自家血群」）の有効性及び安全性をタルクと用いた胸膜癒着術（以下、「タルク群」）及びテトラサイクリンを用いた胸膜癒着術（以下、「テトラサイクリン群」）と比較する目的として、プロスペクティブ・既存治療対照試験として実施された。

胸膜癒着術後、各治療群の気漏停止までの時間を確認し、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。

入院記録が回収された原発性又は続発性気胸 50 例のうち、自家血群が 20 例（40.0%）、タルク群が 19 例（38.0%）、テトラサイクリン群が 11 例（22.0%）であり、対象疾患は原発性自然気胸 19 例、続発性気胸 31 例であった。

自家血群の気漏は、12 時間以内に 20%、12～24 時間以内に 35.0%の患者で消失した。タルク群では 48 時間以内に 36.8%の患者で消失し、テトラサイクリン群では 45.4%の患者で消失に

72 時間以上を要した。成功率は、自家血群で 75.0%、タルク群で 84.2%、テトラサイクリン群で 63.6%であった。

気漏停止までの時間は、自家血群がタルク群及びテトラサイクリン群よりも有意に短かく（P<0.001）、タルク群とテトラサイクリン群では気漏停止までの時間に有意差はなかった。

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。

2.7.3.2.5 Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax （Ng2010）

（添付資料 5.4.4-4）

気胸の再発予防に対する胸膜癒着術の即時的効果の比較を主要目的として、ミノサイクリンによる胸膜癒着術（以下、「ミノサイクリン群」）及びタルクによる胸膜癒着術（以下、「タルク群」）を受けた続発性気胸患者の臨床記録を基にレトロスペクティブに解析した。

胸膜癒着術の転帰及び事前に定義した臨床転帰をデータとして収集し評価した。胸膜癒着術直後の不成功は、胸膜癒着術後の入院期間中に気胸が再発したことと定義した。

続発性気胸 483 例に対して、215 例に化学的胸膜癒着術が実施された。内訳はミノサイクリン群が 121 例、タルク群が 64 例であった。

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が（P<0.05）、手術直後の不成功、化学的癒着術又は外科的癒着術の再実施の必要性及び胸腔ドレナージ期間の中央値など、その他の臨床転帰は 2 群間で有意差は認められなかった。

続発性気胸に対する胸膜癒着術後の入院期間中の気胸再発予防の点で、胸膜内投与したタルクの有効性はミノサイクリンと同程度であった。

2.7.3.2.6 Outcome of Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Secondary Pneumothorax （Kim2011）

（添付資料 5.4.4-5）

続発性気胸に対して実施したビデオ下胸腔鏡手術（Video-assisted thoracoscopic surgery：以下、「VATS」）の転帰を従来の治療法と比較することを目的として、胸腔鏡手術とタルク胸膜癒着術を受けた続発性気胸患者（以下、「VATS 群」）及びタルクによる胸膜癒着術を受けた続発性気胸患者（以下、「従来治療群」）の入院期間、気胸再発率、罹患率及び死亡率をレトロスペクティブに解析した。

2007 年 1 月から 2009 年 12 月の間に治療を受けた続発性気胸患者 61 例の内訳は、従来治療群が 39 例、VATS 群が 22 例であった。

VATS 群で、胸腔ドレーンからの気漏は術前に 4.0±2.0 日間、術後に 2.2±1.8 日間（0～7 日間）で認められた。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）。気胸が再発し

た例数は従来治療群で 12 例（12/39 例、30%）、VATS 群 1 例（1/22 例、4.5%）で両群間に有意差が認められた（P=0.016）。

続発性気胸の治療において、胸腔鏡下での嚢胞切除及びタルクを用いた化学的胸膜癒着術は、従来治療に比べ入院期間を短縮し再発率を低下させる可能性が示唆された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

J-TALC2 試験と外国の臨床試験で試験対象別に年齢及び性別が記載されていた報告について、表 2.7.3-10 に示す。

年齢は、Kim2011 の対照群（胸腔鏡手術とタルクによる胸膜癒着術を受けた患者）を除き、いずれの試験も J-TALC2 試験と同様な年齢であった。また、性別も J-TALC2 試験と同様に女性の被験者が少なかった。

表 2.7.3-10 人口統計学的特性

試験名（添付資料番号）	試験対象	年齢（平均±標準偏差）		性別	
		タルク群	対照群	男/女 タルク群	男/女 対照群
J-TALC2 試験（5.3.5.2-1）	続発性難治性気胸	72.3±10.5	-	26/2	-
Ng2010（5.4.4-4）	続発性気胸	71[*1]（63-75）	73[*1]（66-77）	59/5	114/7
Kim2011（5.4.4-5）	続発性気胸	71.8±9.16	61.3±8.46	36/3[*2]	20/3[*2]

Ng2010：対照群；ミノサイクリン　Kim2011：タルク群；胸腔ドレナージ＋タルク、対照群；胸腔鏡手術+タルク
＊1：中央値（最小-最大）
＊2：文献表示の例数とした

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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 2.7.3-11 に示す。

J-TALC2 試験での気胸の再発割合は、21.7%(5/23 例）であったが、再発 5 例のうち 2 例は胸腔ドレーン挿入が不要であった。一方、外国の臨床試験では、0～30.7%と試験によって再発割合が大きく異なっていた。

表 2.7.3-11 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	2 g	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

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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）について、年齢、基礎疾患、エアリークの程度、呼吸困難の程度及び投与回数で層別し比較した。いずれの部分集団でも 50%以上の有効割合を認めた。基礎疾患別では、COPD の有効割合が 86.4%とその他の基礎疾患（66.7%）に比べやや高く、呼吸困難の程度別ではグレード 4 が 66.7%、投与回数別では 2 回投与が 55.6%とやや低い有効割合を示したが、その他の部分集団では全集団とほぼ同じ結果であった（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-12 J-TALC2 試験の部分集団での検討（FAS）

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
	0.4 L/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

サブグループ		評価例数	有効例数	%	95%信頼区間*1	
					下限	上限
	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

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案)の設定根拠

J-TALC2 試験の結果から、用法・用量を以下のとおり設定した。

J-TALC2 試験では、本剤 4 g を胸膜腔内に緩徐に注入した（スラリー法)。効果不十分と判断した場合は 1 回のみ追加投与できることとした。その結果、主要評価項目である「胸腔ドレーンの抜去の有無」で、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、副作用は、60.7%に発現したが、重篤な副作用はみられず、副作用プロファイルはこれまでの報告と大きく変わるものではなく、安全性に問題はなかった。

＜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。外国では滅菌調整タルクが、スラリー法及び噴霧法の使用方法で、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」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」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。

以上より本剤の用法は、スラリー法が適切であると判断した。

＜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、2010 年に出された「British Thoracic Society（英国胸部疾患学会：BTS）のガイドライン」[4]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。

以上のことから、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。

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。

本剤は、続発性気胸に対して 2.5～5 g で有効性が認められ、安全性についても問題はないと考え、また、安全性の観点から本剤の用量は、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、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・用量を以下のように設定した。

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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

J-TALC2 試験では、胸膜癒着術後 30 日までに起こった気胸の再発を調査(2.7.6.1.1(2)6)）した。胸腔ドレーンが抜去された 23 例のうち、5 例に気胸の再発がみられたが、それ以外の症例では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、33 日がそれぞれ 1 例であり、このうち 2 例は胸腔ドレーン再挿入が不要であった。

外国で続発性気胸を対象に化粧品用タルクを用いて実施された無作為化、既存治療対照の臨床試験(2.7.6.2.2）で、平均 13.9 ヵ月追跡した成績では 12 例中再発例は認められなかった。

以上のように、本剤及びタルクの有効性は、持続していた。

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。

2.7.3.6 付録

該当なし。

2.7.3.7 参考文献

1) Ng CK, et al. Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 1342-6
2) 板野秀樹,他. COPD 合併続発性自然気胸に対する減菌 talc 癒着術の有効性. 日臨外会誌. 2006; 67 (増刊号) 970
3) 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 CTD 2.7.4)
4) Andrew M, et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65(Suppl 2): ii18-ii31

目次

略語・略号一覧 . . . 2
2.7.4 臨床的安全性 . . . 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 . . . 4
2.7.4.1.1 J-TALC2 試験の安全性評価 . . . 4
2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 . . . 7
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 . . . 8
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 . . . 8
2.7.4.2 有害事象 . . . 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 . . . 10
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 . . . 12
2.7.4.2.1.2 死亡 . . . 16
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 . . . 16
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 . . . 17
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 . . . 17
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 . . . 18
2.7.4.2.3 外国臨床試験の有害事象 . . . 18
2.7.4.3 臨床検査値の評価 . . . 19
2.7.4.4 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 . . . 19
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 . . . 19
2.7.4.5.1 内因性要因 . . . 19
2.7.4.5.2 外因性要因 . . . 20
2.7.4.5.3 薬物相互作用 . . . 20
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 . . . 20
2.7.4.5.5 過量投与 . . . 20
2.7.4.5.6 薬物乱用 . . . 21
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 . . . 21
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 . . . 21
2.7.4.6 市販後データ . . . 21
2.7.4.6.1 ユニタルク安全性定期報告における安全性の概括評価 . . . 21
2.7.4.7 付録 . . . 26
2.7.4.8 参考文献 . . . 26

略語・略号一覧

略語･略号	用語又は定義	
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
BL	Baseline	ベースライン
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
Cl	Chloride	クロール
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive Protein	C-反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EWS	-	気管支充填材 EWS
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLT	Lowest Level Term	MedDRA における下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Na	Natrium	ナトリウム
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
PT	Preferred Terms	MedDRA における基本語
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
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
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

2.7.4 臨床的安全性

ユニタルク®（以下、本剤）の安全性は、「続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の第Ⅱ相医師主導治験」（以下、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 項及び 2.7.3 項）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。

評価資料である J-TALC2 試験と参考資料である外国での臨床試験の試験方法の概略を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1 臨床試験一覧表

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	・化粧品用タルク/5 g/スラリー法 ・ポピドンヨード 10%溶液 20mL/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/2 g/噴霧法(ビデオ下胸腔鏡手術) ・タルク投与量不明/スラリー法	61 (61)	-

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 J-TALC2 試験の安全性評価

(1) 概括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

J-TALC2 試験では、登録症例のうち、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。安全性は有害事象及び副作用を評価し、安全性に関する検査として以下のバイタルサイン、臨床検査、妊娠反応検査及び 12 誘導心電図検査を実施した。各検査の実施時期を表 2.7.4-2 に示す。

バイタルサイン

血圧（収縮期、拡張期）、呼吸数、脈拍（回/分）、体温

臨床検査

血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、血小板数

血液生化学的検査：AST、ALT、ALP、LDH、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、Ca、Na、K、Cl、CRP、

尿検査（定性）：糖、蛋白、潜血

妊娠反応検査

血清又は尿

12 誘導心電図

表 2.7.4-2 安全性に関する検査の実施時期

観察期間	スクリーニング期間		胸膜癒着術	観察期間										
	同意時	BL		胸膜癒着術後										
項目	-14 日～0 日		0 日	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	14 日（±2 日）	21 日（±2 日）	30 日又は中止時(±3 日)	胸腔ドレーン抜去
文書同意取得	●													
同意取得登録	●													
症例登録		●												
被験者背景		●												
バイタルサイン（血圧・呼吸数・脈拍数・体温）		●		●	●	●	●	●	●	●			●	●
血液学的検査		●								●			●	
血液生化学的検査		●								●			●	
尿検査（定性）		●											●	
妊娠反応検査		●											●	
12 誘導心電図		●												
治験薬懸濁液注入			●											
有害事象			<---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	--->	
併用薬/併用療法の使用状況			<---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	--->	

有害事象の定義、評価及び安全性に関する解析を以下に示す。

1）有害事象

有害事象とは、治験薬投与後に被験者に生じたあらゆる好ましくない、意図しない医療上のできごとのことであり、治験薬との因果関係を問わない。有害事象には治験薬投与後に認められた、新たに発現した事象及び既存の医学的状態の悪化が含まれる。有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない場合を副作用として取り扱った。

既存の医学的状態の悪化とは、同意取得前から罹患している疾患等（例：糖尿病など）の重症度の悪化、頻度の増加、持続時間の延長又は経過の明らかな悪化を示すこととした。治験期間中に悪化が認められない既存の医学的状態、及び患者にとって必ずしも必須ではない医学的処置（例：待機的美容整形手術）は有害事象として取り扱わなかった。

治験責任（分担）医師は臨床検査結果を検討し、被験者の臨床検査値を試験開始前の値と比較し、当該被験者にとって異常変動か否かを判定した。原則として、治験責任（分担）医師が臨床的に有意でないと判定した臨床検査値の異常変動は有害事象として報告しなかった。

なお、採液針又はシリンジに起因すると考えられる有害事象及び不具合に関する情報を収集するものとし、評価項目及び判定基準、因果関係の判定基準、有害事象発現時の対応などは、治験薬の取扱いに準じるものとした。

治験薬投与後から、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）が終了するまでの有害事象及び副作用の評価を行った。

重篤な有害事象（Serious Adverse Event：SAE）は、有害事象のうち以下のものとした。

a）死亡
b）死亡につながるおそれのあるもの
c）治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの（再検査、追跡調査のための入院又は入院期間の延長及びドレーン抜去できないことによる胸膜癒着術（再胸膜癒着術）後 30 日までの入院期間の延長はこれに該当しない）
d）障害
e）障害につながるおそれのあるもの
f）a)～e)に準ずるもの
g）後世代における先天性の疾病又は異常

2）有害事象の評価項目及び判定基準

本治験では、有害事象の評価は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）v4.03 を用いて、有害事象の項目を挙げ、重症度をグレード判定した。

Grade 1 軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない

Grade 2 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する

Grade 5 有害事象（AE）による死亡

3）有害事象の治験薬との因果関係の判定基準

治験薬との因果関係は被験者の状態、併用薬、治験薬投与と発現の時間的関係等を考慮し、表 2.7.4-3 の因果関係の判定基準を参考に判定した。治験薬との因果関係が 1～3 に該当するものを因果関係が否定できない有害事象、すなわち副作用として、4 に該当するものを因果関係が否定できる有害事象として扱った。

表 2.7.4-3 因果関係の判定基準

1. 関連あり	臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、治験薬投与後、これと関連づけられる時間経過で発現しており、発現時の疾病、他の医薬品もしくは環境因子等に起因しているとは推測しがたく、治験薬投与後の時間経過に伴い有害事象が消失又は軽減するもの
2. 関連があり得る	臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、治験薬投与後、これと関連づけられる時間経過で発現しており、治験薬との関連性が高いと考えられるが、発現時の疾病、他の医薬品もしくは環境因子等に起因していると推測することも可能なもの
3. おそらく関連なし	臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、治験薬投与後、これと関連づけられる時間経過で発現しているが、発現時の疾病、他の医薬品もしくは環境因子等によっても容易に発現し得る事象であり、これらに起因していると推測する方が妥当であるもの
4. 関連なし	臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、治験薬投与後、これと関連づけられる時間経過がなく、明らかに発現時の疾病、他の医薬品もしくは環境因子等に起因していると考えられるもの

4) 安全性に関する解析

a) 有害事象及び副作用：

有害事象の発現状況については、サマリー集計（有害事象全体、重篤な有害事象、副作用及び重篤な副作用）を行い、種類（器官別大分類名（以下、「SOC」）、基本語名（以下「PT」））別に発現割合を算出した。また、副作用についても同様に集計した。

b) 一般臨床検査、バイタルサイン：

臨床検査値は胸膜癒着術前及び胸膜癒着術（又は再胸膜癒着術後）7 日（±1 日）後、30 日後又は中止時の経時的な要約統計量を示すと共に平均値（±標準偏差）の推移図を作成した。また、胸膜癒着術前からの差について、同様に要約統計量及び差の平均値の両側 95%信頼区間を示した。定性値は、各時点のクロス集計表を作成した。

バイタルサイン、動脈血酸素飽和度（以下、「SpO_2」）、酸素供給量は、胸膜癒着術前及び各観察日別に経時的な要約統計量を示すと共に平均値（±標準偏差）の推移図を作成した。また、胸膜癒着術前 7 日以内からの差について、同様に要約統計量及び差の平均値の両側 95%信頼区間を示した。

なお、安全性に関する区間推定の信頼係数は両側 0.95 とした。

2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

J-TALC2 試験では、29 例が登録され、うち 1 例は未投与のため除外され 28 例に本剤が投与された。本剤が投与された 28 例全例を SP とした。

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、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。

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

SP とされた 28 例の本剤の投与状況を表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-4 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

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。

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

J-TALC2 試験で 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 2.7.4-5 に示す。

表 2.7.4-5 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				

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

2.7.4.2 有害事象

J-TALC2 試験での有害事象の要約を表 2.7.4-6 に示す。

表 2.7.4-6 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：76.5～99.12%）に発現し、このうち重篤な有害事象は、3/28 例（10.7%、95%信頼区間：2.27～28.23%）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：40.58～78.50%）に発現したが、重篤な副作用はみられなかった

2.7.4.2.1 有害事象の解析

J-TALC2 試験での有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 に示す。なお、本項 2.7.4 の表中の有害事象名及び副作用名はいずれも SOC 及び PT 表示とした。

有害事象は、SP 28 例中 26 例（92.9%）に 73 件、副作用は 28 例中 17 例（60.7%）に 34 件認められた。

表 2.7.4-7 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
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

事象名 （解析対象例数:28 例）		発現件数	発現例数	発現割合(%)
	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 2.7.4-8 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

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 有害事象及び副作用

10%以上に認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-10 に示す。

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。

表 2.7.4-9 発現割合が 10%以上の有害事象（SP）（J-TALC2 試験）

事象名 （解析対象例数：28 例）	合計 n(%)
胃腸障害	3(10.7)
便秘	3(10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	13(46.4)
疼痛	8(28.6)
発熱	7(25.0)
傷害、中毒および処置合併症	4(14.3)
ドレーン留置部位合併症	4(14.3)
臨床検査	3(10.7)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(21.4)
呼吸困難	3(10.7)
胸膜痛	3(10.7)

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 2.7.4-10 発現割合が 10%以上の副作用（SP）（J-TALC2 試験）

事象名 （解析対象例数：28 例）	合計 n(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11(39.3)
疼痛	6(21.4)
発熱	6(21.4)
傷害、中毒および処置合併症	3(10.7)
ドレーン留置部位合併症	3(10.7)
臨床検査	3(10.7)
C-反応性蛋白増加	3(10.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(10.7)
胸膜痛	3(10.7)

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) 年齢別有害事象及び副作用

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 2.7.4-11 及び表 2.7.4-12 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 2.7.4-11 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 2.7.4-12 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

(3) 重症度別有害事象及び副作用

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 2.7.4-13 及び表 2.7.4-14 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 2.7.4-13 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 2.7.4-14 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

(4) 発現時期別有害事象及び副作用

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 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16 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 2.7.4-15 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 2.7.4-16 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

(5) 投与回数別有害事象及び副作用

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 2.7.4-17 及び表 2.7.4-18 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 2.7.4-17 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 2.7.4-18 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

2.7.4.2.1.2 死亡

J-TALC2 試験では、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 2.7.4-19 に示す。

表 2.7.4-19 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

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

J-TALC2 試験では、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、慢性閉塞性肺疾患（以下、「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否定されている（表 2.7.4-20）。

表 2.7.4-20 死亡以外の重篤な有害事象一覧（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

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

J-TALC2 試験では、治験中止に至った有害事象は 1 例 1 件のみであり、表 2.7.4-20 に示した投与 8 日目に気胸が発現、治験を中止した症例番号 J-TALC2-[redacted] で治験薬との因果関係は否定されている（表 2.7.4-21）。

表 2.7.4-21 治験中止に至った有害事象（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

*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 16.2.7-5 より引用

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

J-TALC2 試験での器官別大分類別の有害事象発現割合を表 2.7.4-22 に示す。

表 2.7.4-22 器官別大分類別有害事象（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(%)
SOC			
胃腸障害	7	6	21.4
一般・全身障害および投与部位の状態	17	14	50.0
肝胆道系障害	1	1	3.6
感染症および寄生虫症	9	8	28.6
傷害、中毒および処置合併症	4	4	14.3
臨床検査	6	5	17.9
代謝および栄養障害	4	4	14.3
筋骨格系および結合組織障害	3	3	10.7
神経系障害	1	1	3.6

事象名 （解析対象例数:28 例）	発現件数	発現例数	発現割合(%)
腎および尿路障害	2	2	7.1
生殖系および乳房障害	1	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	10	35.7
皮膚および皮下組織障害	4	3	10.7
血管障害	1	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

発現割合が 10%以上の器官別大分類別有害事象は、発現割合の高い順に、一般・全身障害および投与部位の状態 50.0%（14/28 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 35.7%（10/28 例）、感染症および寄生虫症 28.6%（8/28 例）、胃腸障害 21.4%（6/28 例）、臨床検査 17.9%（5/28 例）、傷害、中毒および処置合併症 14.3%（4/28 例）、代謝および栄養障害 14.3%（4/28 例）、筋骨格系および結合組織障害 10.7%（3/28 例）、皮膚および皮下組織障害 10.7%（3/28 例）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

J-TALC2 試験では、いずれも治験薬との因果関係は、「関連なし」と判定されているが死亡例 1 例、死亡以外のその他の重篤な有害事象 2 例、その他の重要な有害事象が 1 例発現している。

死亡例は、2.7.4.2.1.2 に記載した。その他、重篤な有害事象は 2.7.4.2.1.3 に記載した。その他の重要な有害事象は 2.7.4.2.1.4 に記載した。

2.7.4.2.3 外国臨床試験の有害事象

表 2.7.4-1 に示した外国臨床試験の有害事象を以下に示す。

Almind1989 で認められた有害事象は、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。

追跡調査時では、深吸気時の腹膜電撃痛がタルク群 9 例、テトラサイクリン群 3 例及びドレナージ群 3 例、深吸気時の胸部絞扼感がタルク群 4 例、ドレナージ群 5 例及びテトラサイクリン群 2 例に認められた。また、追跡調査で 16 例の死亡が認められたが、2 例（ドレナージ群の 20 日後及びテトラサイクリン群の 12 日後）は COPD を合併しており、死因はそれぞれ肺塞栓及び肺炎であった。残りの 16 例は治療との関連はなかった。(2.7.6.2.1)

Agarwal2011 では、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 では、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 で、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急性呼吸窮迫症候群（以下、「ARDS」）、膿胸及び死亡は認められなかった。(2.7.6.2.4)

Kim2011 では、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)

2.7.4.3 臨床検査値の評価

J-TALC2 試験で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 2.7.4-23 及び表 2.7.4-24 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 2.7.4-23 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 2.7.4-24 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

2.7.4.4 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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.2 外因性要因

該当資料なし。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の現行の添付文書（2019 年 4 月改訂）では、【使用上の注意】8.その他の注意の項で、「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[1)]」と記載している。J-TALC2 試験ではプレドニゾロン換算で 10 mg以上/日以上の全身投与を併用禁止としていたが、2 例で SAE 治療のために高用量のステロイドが併用されたものの、現行の添付文書に追加するべき新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦への本剤の使用を検討した試験はないが、本剤の現行の添付文書（2019 年 4 月改訂）では、【使用上の注意】4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項で以下が記載されている。

(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。]

J-TALC2 試験では、「妊娠中あるいは授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者及び適切な方法での避妊ができない患者」を除外していたため、妊娠時の情報は得られていない。また、J-TALC2 試験では、上記（2）に記載のとおり、「授乳中の患者」を除外していたため、授乳時の情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の現行の添付文書（2019 年 4 月改訂）では、【使用上の注意】6.過量投与の項で以下が記載されている。

(1) 症状

10 g を超えるタルクを投与した場合に、急性呼吸不全（急性呼吸窮迫症候群など）の発現率が高くなることが報告されている[2)]。

(2) 処置

過剰に投与された本剤は日局生理食塩液による洗浄によって部分的に除去することが可能である。

なお、J-TALC2 試験では、本剤 4 g を日局生理食塩液で懸濁して胸膜腔内に注入し胸膜癒着術を行い、効果不十分の場合には 7 日間以上の間隔を置いて 1 回のみの追加投与（合計投与量 8 g）を行った。28 例中 9 例に追加投与を行ったが、ARDS などの重篤な副作用は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当資料なし。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当資料なし。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 ユニタルク安全性定期報告における安全性の概括評価

ユニタルクは、「悪性胸水の再貯留抑制」の効能・効果で、2013 年 9 月に製造販売承認されており、最新の第■回安全性定期報告書（調査期間 20■年 9 月 20 日～20■年 9 月 19 日）を 20■年 11 月に医薬品医療機器総合機構(以下、「PMDA」)に提出している（5.3.6-9)。

悪性胸水患者に対する使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的とし、中央登録方式による使用成績調査（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。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

以下に、第■回安全性定期報告書の概要を記載する。

(1) 使用成績調査

1) 患者構成

契約施設 98 施設、登録症例 370 例であり、調査票回収症例 370 例のうち、投与後登録症例 9 例、重複症例 1 例、登録前複数回投与症例 6 例を安全性解析対象から除外し、安全性解析対象症例は 354 例であった。年齢は、15 歳未満の症例はなく、15 歳以上 65 歳未満が 82 例（23.2%)、65 歳以上 272 例（76.8%)、性別では男性 201 例（56.8%)、女性 153 例（43.2%）であった。

2) 副作用

副作用発現状況を表 2.7.4-25 に示す。

安全性解析対象症例 354 例のうち 67 例に副作用が認められ、副作用の発現率は 18.93%（67/354 例）で、承認時までの発現率 90.00%（27/30 例）より低かった。

主な副作用は、発熱 12.43%（44/354 例)、胸痛 2.82%（10/354 例)、疼痛 1.13%（4/354 例）であり、その他の副作用の発現率は 1%以下であった。

表 2.7.4-25 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（使用成績調査）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	354	
副作用等の発現症例数	67	
副作用等の発現割合	18.93%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
代謝および栄養障害	1	(0.28)
食欲減退	1	(0.28)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(1.69)
喘息	1	(0.28)
呼吸困難	2	(0.56)
間質性肺疾患	1	(0.28)
胸水	1	(0.28)
胸膜痛	1	(0.28)
呼吸不全	1	(0.28)
胃腸障害	1	(0.28)
便秘	1	(0.28)
肝胆道系障害	2	(0.56)
肝機能異常	2	(0.56)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.28)
蕁麻疹	1	(0.28)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.56)
背部痛	1	(0.28)
筋骨格系胸痛	1	(0.28)
一般・全身障害および投与部位の状態	57	(16.10)
胸痛	10	(2.82)
疼痛	4	(1.13)
発熱	44	(12.43)
炎症	1	(0.28)
臨床検査	3	(0.85)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.56)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.56)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.56)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.28)

MedDRA/J　version (21.0)

(2) PMDA に報告した副作用・感染症報告

当該調査単位期間（20■年 9 月 20 日～20■年 9 月 19 日）中に PMDA に報告した副作用報告症例は 3 例 4 件であった。

このうち、使用上の注意から予測できる重篤な副作用は、「ブドウ球菌性創感染」「ブドウ球菌性毒素性ショック症候群」「間質性肺疾患」各 1 例 1 件であった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、「シリコン肉芽腫」1 例 1 件であった。

感染症報告症例はなかった。

使用上の注意等に記載されているものの、致命的な転帰をたどる旨の記載がない等により予測できないと判断した副作用の報告はなかった。

1）使用上の注意から予測できない重篤な副作用

当該調査単位期間中に PMDA に報告した予測できない重篤な副作用のうち、承認時からの集積件数が 3 件以上集積した予測できない重篤な副作用は、「肉芽腫」（シリコン肉芽腫 2 件、肉芽腫 1 件、異物反応 1 件）であった。

【肉芽腫】

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。下記に各症例について企業見解を記載する。

・本剤との関連性が疑われる症例：2 例

[redacted]（PT:シリコン肉芽腫）：7[redacted]歳[redacted]性。本剤投与 2 か月後に異物肉芽腫が発現。病理検査にて、肉芽腫中にタルクを確認しており、本剤との因果関係は否定できないと判断した。

[redacted]（PT:シリコン肉芽腫）：4[redacted]歳[redacted]性。本剤投与 27 か月後の胸膜切除術時の術後の切除胸膜標本の組織学的所見から、タルク胸膜癒着術によって誘発された肉芽腫（胸膜腫瘤）と判断されており、本剤との因果関係は否定できないと判断した。

・本剤との関連性が完全には否定できない症例：2 例

[redacted]（PT:肉芽腫）：7[redacted]歳[redacted]性。本剤投与後、化学療法を開始。腰椎骨転移を認め、紹介されてきた際に生検を実施。病理結果は granuloma で悪性所見なく、タルクによる癒着術後変化と考えられたとの記載より、投与から発現までの時間経過等は不明であるが、本剤との因果関係は否定できないと判断した。

[redacted]（PT:異物肉芽腫）：7[redacted]歳代[redacted]性。本剤投与 11 か月後の生検にて異物肉芽腫を発見。組織学的に異物の特定はできなかったが、臨床経過・画像所見から本剤による異物肉芽腫と考えられたとの記載より、本剤との因果関係は否定できないと判断した。

本剤の胸膜癒着の作用機序が炎症によるものであること、海外症例報告も多いこと、上記 4 例について本剤との関連性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。

同様の副作用の発現には今後とも十分注意し、集積状況を踏まえて安全性に関する評価を行う。

2）使用上の注意から予測できない重篤な副作用（重篤性等より未知とした症例）

当該調査単位期間中に入手し、PMDA に報告した副作用報告症例のうち、使用上の注意等に記載されているものの、致命的な転帰をたどる旨の記載がない等により、予測できないと判断した副作用の報告はなかった。

3）使用上の注意から予測できる重篤な副作用

当該調査単位期間中に PMDA に報告した予測できる重篤な副作用（「ブドウ球菌性創感染」「ブドウ球菌性毒素性ショック症候群」「間質性肺疾患」各 1 例 1 件）について、承認時からの集積状況を検討した。

ブドウ球菌性創感染、ブドウ球菌性毒素性ショック症候群について、同一症例で報告されており、それぞれ 1 例 1 件目であった。これらの事象について、報告医は本剤との因果関係を関連なしとしたが、否定理由は不明であったことから、企業としては関連性は否定できないとした。

間質性肺疾患は累積 21 例 22 件（うち 5 例は間質性肺炎増悪）となった。

これら 3 事象について、当該事象の発生傾向に変化がないことから、現時点では更なる安全対策を実施する必要はないと判断した。

4）副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用・感染症症例報告の発現状況を安全性定期報告ごとにまとめ表 2.7.4-26 に示す。

表 2.7.4-26 副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数										備考
	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	再審査期間中の合計	
感染症および寄生虫症	0	0	0	1	0	3	1	0	1	6	
ブドウ球菌性毒素性ショック症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	承認時記載済み
＊ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	承認時記載済み
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	承認時記載済み
＊胸膜感染	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
感染性胸水	0	0	0	1	0	1	1	0	0	3	承認時記載済み
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞ま	0	0	0	1	1	0	1	0	1	4	
＊肝転移	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
＊シリコン肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	
＊悪性新生物進行	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	
免疫系障害	0	1	1	1	1	0	0	1	0	5	
アナフィラキシー反応	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2018年3月対応済
アナフィラキシーショック	0	1	0	0	1	0	0	1	0	3	2018年3月対応済
＊過敏症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
代謝および栄養障害	0	1	1	0	0	0	0	1	0	3	
＊高血糖	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
＊高カリウム血症	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	
神経系障害	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3	
＊意識レベルの低下	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
頭痛	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	承認時記載済み
＊傾眠	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
心臓障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
＊急性心不全	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
血管障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
＊血栓症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	5	11	7	14	8	9	6	1	59	
急性呼吸窮迫症候群	0	1	1	1	0	0	4	2	0	9	承認時記載済み
急性呼吸不全	1	1	0	0	0	1	0	0	0	3	承認時記載済み
＊喘息	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
呼吸困難	0	2	2	0	3	1	0	0	0	8	承認時記載済み
＊喀血	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	
＊血胸	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
＊低酸素症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
＊間質性肺疾患 (注1)	0	1	4	1	3	1	1	1	0	12	
間質性肺疾患	0	0	0	0	5	3	1	0	1	10	2015年8月対応済
＊肺障害	0	0	0	2	0	0	1	1	0	4	
＊胸水	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
＊胸膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
＊胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
＊誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
＊肺臓炎 (注2)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	
肺臓炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	2015年8月対応済
肺水腫	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	承認時記載済み
＊呼吸不全 (注2)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	
呼吸不全	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	承認時記載済み
＊肺癒	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
胃腸障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
悪心	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	承認時記載済み
肝胆道系障害	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	
＊肝不全	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
肝機能異常	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	承認時記載済み
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	
＊多形紅斑	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
＊皮膚腫瘤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
腎および尿路障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
＊急性腎障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3	1	1	4	4	4	0	0	18	
胸部不快感	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	承認時記載済み
胸痛	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3	承認時記載済み
＊死亡	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3	
＊肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
倦怠感	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	承認時記載済み
疼痛	0	0	1	0	1	3	0	0	0	5	承認時記載済み
発熱	0	1	0	1	0	1	1	0	0	4	承認時記載済み
圧痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	承認時記載済み
＊カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
＊異物反応	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
臨床検査	0	3	0	0	2	0	1	0	0	6	
血圧低下	0	1	0	0	1	0	1	0	0	3	承認時記載済み
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2	0	0	1	0	0	0	0	3	承認時記載済み
白血球数増加	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	承認時記載済み
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	
＊横隔膜損傷	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
処置による疼痛	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	承認時記載済み

MedDRA/J Ver23.0

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

注 1）第 4 回までは未知事象、第 5 回以降は死亡症例のため未知事象とした。

注 2）死亡症例のため未知事象とした。

(3) 調査結果を踏まえた今後の安全対策

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) 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。

使用上の注意の副作用の項に「異物肉芽腫」の追記を検討し、今後とも同様の安全管理情報の収集に努める。

＊：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

（企業の意見：本剤の用法・用量において本剤投与後に新たに卵巣癌等が発現する可能性は考え難く、現時点では使用上の注意改訂等の対応は不要と判断し、今後も関連情報の収集・監視に努める)。

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。

4) まとめ

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。

2.7.4.7 付録

該当なし。

2.7.4.8 参考文献

1) Roberts ME, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010.Thorax 2010; 65 (Suppl 2) : ⅱ32-ⅱ40

2) Sahn SA. Is Talc Indicated for Pleurodesis? Pro: Talc should be used for pleurodesis. J Bronchology 2002; 9 (3) : 223-7

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

項番号	No.	文献/書籍名	添付資料番号
2.5	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	5.4.1-1
	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	5.4.1-2
	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)	5.4.1-3
	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)	5.4.1-4
	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	5.4.1-5
	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	5.4.1-6
	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)	5.4.1-7
	8	渡辺洋一. 気管支充填術. 気管支学. 2005; 27: 475-478	5.4.1-8
	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	5.4.1-9
	10	Andrew M, et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65(Suppl 2): ii18-ii31	5.4.1-10 (5.4.2-4と同じ)
	11	Baumann MH, et al. Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Chest 2001; 119: 590-602	5.4.1-11
	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	5.4.1-12
	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	5.4.1-13
	14	Light RW, et al. Talc slurry is an effective pleural sclerosant in rabbits. Chest 1995; 107: 1702-6	5.4.1-14
	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	5.4.1-15 (5.4.2-1及び5.4.4-4と同じ)
	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	5.4.1-16 (5.4.2-2と同じ)
	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CTD 2.7.4)	5.4.1-17 (5.4.2-3と同じ)
2.7.3	1	Ng CK, et al. Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 1342-6	5.4.2-1 (5.4.1-15及び5.4.4-4と同じ)
	2	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	5.4.2-2 (5.4.1-16と同じ)
	3	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CTD 2.7.4)	5.4.2-3 (5.4.1-17と同じ)
	4	Andrew M, et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65(Suppl 2): ii18-ii31	5.4.2-4 (5.4.1-10と同じ)
2.7.4	1	Roberts ME, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease	5.4.3-1

項番号	No.	文献/書籍名	添付資料番号
		Guideline 2010.Thorax 2010; 65 (Suppl 2) : ii32-ii40	
	2	Sahn SA. Is Talc Indicated for Pleurodesis? Pro: Talc should be used for pleurodesis. J Bronchology 2002; 9 (3) : 223-7	5.4.3-2
2.7.6	1	Almind M, et al. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. Thorax 1989; 44: 627-30	5.4.4-1
	2	Agarwal R, et al. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. Respirology. 2011 Oct; 16(7): 1064-9	5.4.4-2
	3	Cobanoglu U, et al. Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak. Ann Thorac Med. 2009 Oct; 4(4): 182-6	5.4.4-3
	4	Ng CK, et al. Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 1342-6	5.4.4-4 (5.4.1-15 及び 5.4.2-1 と同じ)
	5	Kim SJ, et al. Outcome of Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Secondary Pneumothorax. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 44(3): 225-8	5.4.4-5

目次

略語・略号一覧 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 国内実施の医師主導治験 3
2.7.6.1.1 続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の第Ⅱ相医師主導治験（J-TALC2 試験） 3
2.7.6.2 外国の公表文献 22
2.7.6.2.1 Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis (Almind1989) 22
2.7.6.2.2 A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis (Agarwal2011) 25
2.7.6.2.3 Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak (Cobanoglu2009) 29
2.7.6.2.4 Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax (Ng2010) 33
2.7.6.2.5 Outcome of Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Secondary Pneumothorax (Kim2011) 37
2.7.6.3 参考文献 39

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
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
DILD	Diffuse Interstitial Lung Disease	びまん性間質性肺疾患
EWS	-	気管支充填材 EWS
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
IQR	Interquartile Range	四分位範囲
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SEM	Standard Error of the Mean	標準誤差
SP	Safety Population	安全性解析集団
SpO_2	Percutaneous Oxygen Saturation	動脈血酸素飽和度
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	-
Tbc	Tuberculosis	肺結核
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 国内実施の医師主導治験

2.7.6.1.1 続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の第Ⅱ相医師主導治験（J-TALC2 試験）

（添付資料 5.3.5.2-1）

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1 試験方法の概略（J-TALC2 試験）

治験の標題	続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の第Ⅱ相医師主導治験	
治験実施 計画書番号	J-TALC2	
治験の目的	続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクの胸膜癒着術による安全性と有効性を検討する。	
治験の種類	非対照、非盲検、多施設共同医師主導治験	
対　象	外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の患者	
選択基準	以下の基準を満たす患者を対象とする。 (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) 胸腔ドレナージにもかかわらず症例登録時エアリークが 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状態の患者 (5) 同意取得時 20 歳以上の患者 (6) 治験参加について被験者本人から文書にて同意が得られている患者	
除外基準	以下の基準に該当する患者は除外する。 (1) 原発性自然気胸、外傷性気胸、医原性気胸の患者 (2) タルクに過敏症の既往のある患者 (3) 重篤な感染症を合併している患者 (4) 同意取得時に心不全の治療を受けている患者 (5) 同意取得前 30 日以内に心筋梗塞の既往のある患者 (6) 高度血液凝固障害を有する患者、目安として、血小板数が 50,000/μL 未満の患者 (7) 同時に両側の胸膜癒着が必要と考えられる患者 (8) 術後肺瘻の患者 (9) 症例登録時、全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 10mg/日以上）が投与されている患者 (10) 臨床的に気管支充填材 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 (11) 妊娠中あるいは授乳中の患者、観察期間中に妊娠を希望する患者及び適切な方法での避妊ができない患者 (12) 同意取得前 6 ヵ月以内に他の治験に参加している患者 (13) 治験責任医師又は治験分担医師(以下、総称して「治験責任(分担)医師」という)が本治験への参加を不適当と判断する患者	
予定被験者数	30 例（治験薬投与症例）	
治験薬名	コード名	NPC-05

	一般名	タルク
	剤　形	1 バイアル中に粒子径を調整した滅菌調整タルク 4 g を充填した製剤（用時、生理食塩液に懸濁し、胸膜腔内に注入）
胸膜癒着術	1. 治験薬懸濁液の調製方法 治験薬バイアル（1 バイアルに滅菌調整タルクとして 4 g 含有）に、シリンジを用い生理食塩液 50 mL を注入し、治験薬懸濁液を調製する。 2. 用法･用量 治験薬 4 g を生理食塩液 50 mL に懸濁させた治験薬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、治験薬懸濁液を胸膜腔内に十分に行きわたらせるために、生理食塩液 50 mL を同様に追加注入する。 持続低圧吸引器により治験薬懸濁液が排液されない程度に陰圧をかける。 3. 胸膜癒着術 治験薬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 30 分毎に体位を変換する（例：仰臥位→健側下側臥位→患側下側臥位＋腹臥位、2 時間程度）。治験薬懸濁液注入 2 時間後に胸膜癒着術終了とし、-20 cmH_2O を目安として陰圧吸引を行う。 4. 治験薬の追加投与 治験薬投与による胸膜癒着術後に、効果不十分であると判断された場合には、治験薬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。治験薬の追加投与は 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 回のみとする。	
併用禁止薬/併用禁止療法	1. 他の胸膜癒着剤 2. 気管支塞栓術 3. プレドニゾロン換算で 10 mg/日以上の全身投与（ただし、副腎皮質ステロイドの外用剤は除く） 4. 本剤以外の開発中の薬剤 観察期間において併用禁止とする。観察期間中に上記が必要となった場合には、その時点で治験中止とする。	
観察期間	観察期間は文書で同意を取得した時点から胸膜癒着術後 30 日までとする。なお、治験薬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 日までとする。	
有効性の評価	主要評価項目	胸腔ドレーンの抜去の有無 胸膜癒着術後に胸腔ドレーンを抜去できた場合に「有」と判定する。なお、胸腔ドレーンを複数回留置、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い。
	副次評価項目	1.エアリークの消失・減少 2.呼吸困難の程度（mMRC*呼吸困難スケール） 3.胸腔ドレーン抜去までの日数 *modified British Medical Research Council
安全性の評価	有害事象及び副作用(治験薬投与又は追加投与から 30 日後まで) 一般臨床検査	
治験調整医師（代表）	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター　呼吸器内科　　がん総合診療部長　　坂　英雄	
治験実施期間	2017 年 07 月 18 日（最初の被験者の同意取得日）から 2020 年 07 月 10 日（最後の被験者の最終検査日）	
観察期間終了後の臨床転帰	観察期間終了後 6 ヵ月までに退院した場合、退院日に以下の項目について調査する。また、その間に退院しなかった患者については、6 ヵ月の時点で調査する。なお、本調査は観察期間外の情報収集とし、本プロトコール以外の臨床研究等で実施する。 「退院の有無、退院の場合には退院日、退院理由」、「胸腔ドレーン抜去の有無」、「気胸に対する継続治療の有無」、「その他（死亡など）」	

試験スケジュールを表 2.7.6-2 に示す。

表 2.7.6-2 試験スケジュール（J-TALC2 試験）

（起算日：胸膜癒着術日＝0 日）

観察期間	スクリーニング期間		胸膜癒着術	観察期間										
	同意時	BL [d]		胸膜癒着術後 [e]										
項目	-14 日～0 日		0 日	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	14 日（±2 日）	21 日（±2 日）	30 日又は中止時（±3 日）	胸腔ドレーン抜去 [i]
文書同意取得	●													
同意取得登録	●													
症例登録		●												
被験者背景		●												
身長・体重		●												
バイタルサイン（血圧・呼吸数・脈拍数・体温）		●		●	●	●	●	●	●	●			●	●
SpO2		●		●	●	●	●	●	●	●			●	●
SpO2 測定時の酸素供給量		●		●	●	●	●	●	●	●			●	●
呼吸困難の程度（mMRC）		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸部 X 線		●											● [g]	● [j]
血液学的検査		●								● [f]			●	
血液生化学的検査		●								● [f]			●	
尿検査（定性）		●											●	
妊娠反応検査 [a]		●											●	
12 誘導心電図		●												
治験薬懸濁液注入			●											
胸腔ドレーン抜去の確認			<---	----	----	---	---	---	---	----	----	----	------	---->
胸腔ドレーンからのエアリークの程度 [b]		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● [j]
有害事象			<---	----	----	---	---	---	---	----	----	----	---> [h]	
併用薬/併用療法の使用状況 [c]			<---	----	----	---	---	---	---	----	----	----	---> [h]	

a) 妊娠可能な女性被験者のみ実施。（閉経後 2 年以上経過、子宮摘出、卵巣摘出等明らかに妊娠の可能性が否定される場合は実施不要）

b) 症例登録前は 7 日間以上エアリークがあることを確認。胸膜癒着術後の判定は、可能な限り治験薬懸濁液注入時刻と近い時刻に行う（複数回判定している場合は、判定結果を総合的に判断した判定を採用する）。胸腔ドレーン抜去後は判定しない。

c) 治験薬投与前 7 日以内に使用した基礎疾患に対する治療薬は、前治療薬として調査する。

d) BL（ベースライン）に必要なデータが同意取得前にある場合、被験者の同意のもと使用可能とする。複数のデータがある場合は、胸膜癒着術前直近のデータを採用する。

e) 治験薬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、「胸膜癒着術後」を「再胸膜癒着術後」に読み替えるものとする。
f) 許容範囲：±1 日
g) 胸腔ドレーンが抜去できていない場合に実施
h) 追跡調査を必要と判断した場合は、胸膜癒着術後又は再胸膜癒着術後 60 日を限度として追跡調査を実施。
i) 観察期間内に胸腔ドレーンが抜去できた場合（抜去後当日中）に実施
j) 許容範囲：-1 日～胸腔ドレーン抜去直前

試験デザインを図 2.7.6-1 に示す。

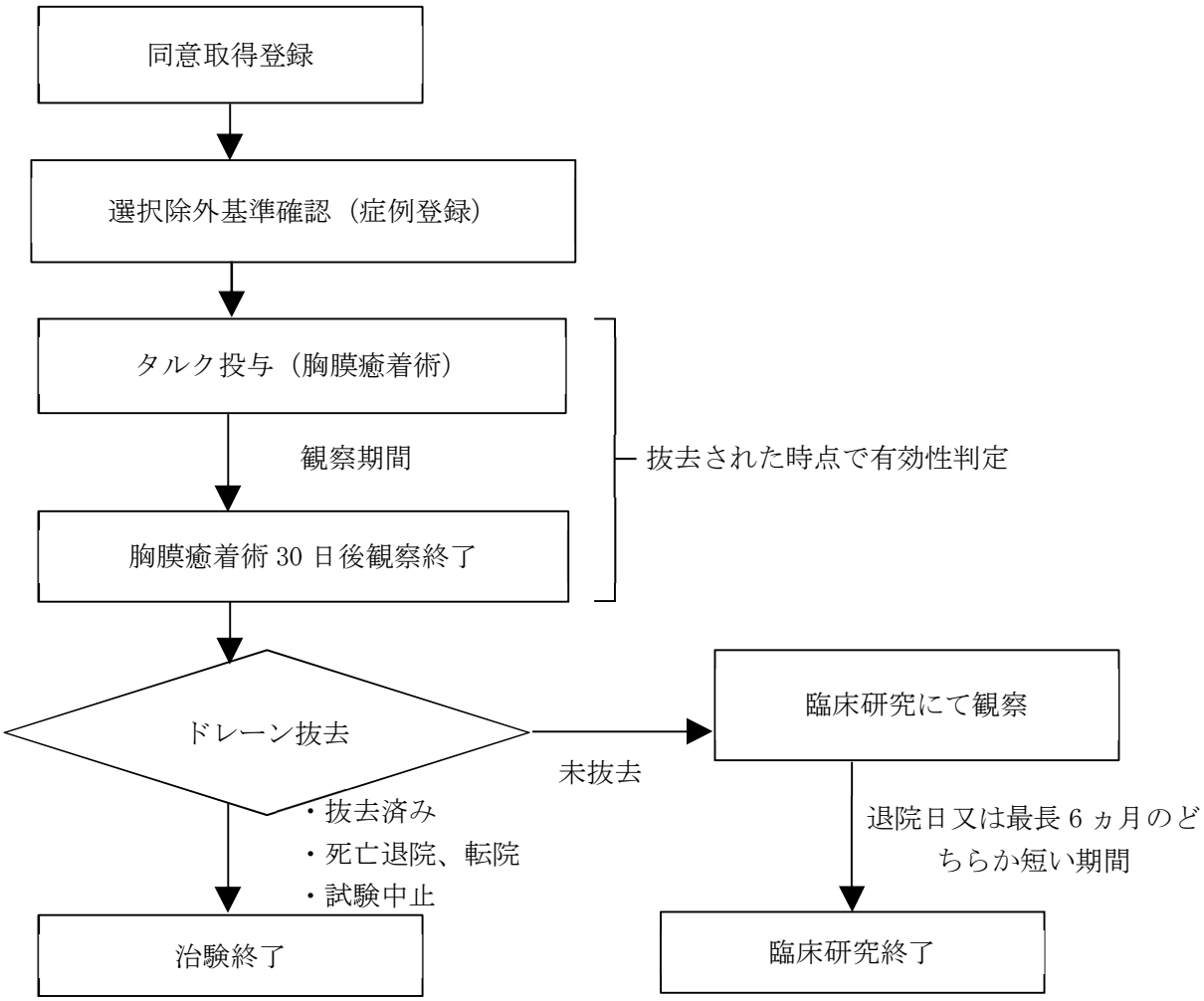


図 2.7.6-1 試験デザイン（J-TALC2 試験）

(2) 試験結果

1) 被験者の内訳

本試験では、31 例の被験者から同意を取得し、そのうち適格と判断された被験者は 29 例であった。治験薬投与前に中止した 1 例を除く 28 例に胸膜癒着術が実施され、治験薬が投与された。本試験を完了した被験者は 20 例であった。

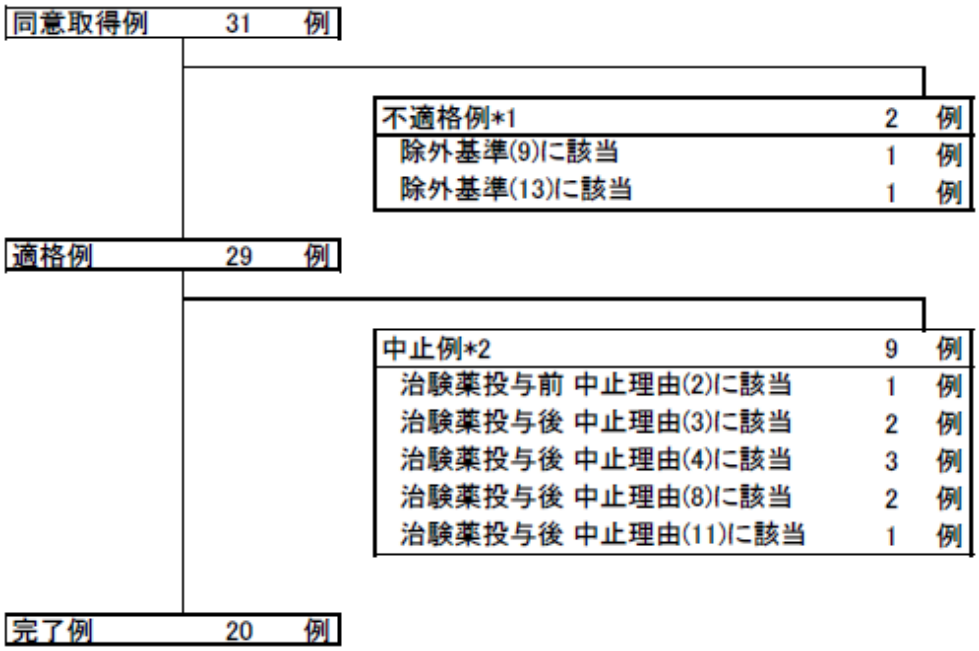
同意を取得したが不適格であったもしくは治験薬投与後に本試験を中止した被験者の内訳及びその理由を表 2.7.6-3 及び図 2.7.6-2 に示す。

表 2.7.6-3 不適格及び中止例の内訳（J-TALC2 試験）

項目	全体	
	n=31	%
適格	29	93.5
不適格*1	2	6.5
除外基準(9)に該当	1	3.2
除外基準(13)に該当	1	3.2
完了	20	64.5
中止*2	9	29.0
治験薬投与前 中止理由(2)に該当	1	3.2
治験薬投与後 中止理由(3)に該当	2	6.5
治験薬投与後 中止理由(4)に該当	3	9.7
治験薬投与後 中止理由(8)に該当	2	6.5
治験薬投与後 中止理由(11)に該当	1	3.2

*1 除外基準
(9) 症例登録時，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
(13) 治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適当と判断する患者
*2 中止理由
(2) 原疾患，合併症の悪化により，治験責任（分担）医師が治験継続困難と判断した場合
(3) 胸膜癒着術の効果不十分であり，治験責任（分担）医師が治験継続困難と判断した場合
(4) 胸膜癒着術後（又は再胸膜癒着術後），他の胸膜癒着剤又は気管支塞栓術が必要となった場合
(8) 併用禁止薬／併用禁止療法の使用
(11) その他治験責任医師判断による中止

添付資料（5.3.5.2-1）表 10.1-1 より引用



*1 及び*2 の説明に関しては表 2.7.6-3 を参照

図 2.7.6-2 被験者の内訳（J-TALC2 試験）

添付資料（5.3.5.2-1）図 10.1-1 より引用

2）解析したデータセット

統計解析計画書に従い、有効性及び安全性解析対象集団とデータの取扱いを決定した。適格と登録された 29 例中 1 例が、登録後 1 回も治験薬の投与がなかったため最大の解析対象集団(以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団（以下、「SP」）から除外され、FAS 及び SP はそれぞれ 28 例とされた。また、FAS のうち 2 例が併用禁止薬使用により、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（以下、「PPS」）から除外され、PPS は 26 例とされた。

解析集団の内訳を図 2.7.6-3 に示す。

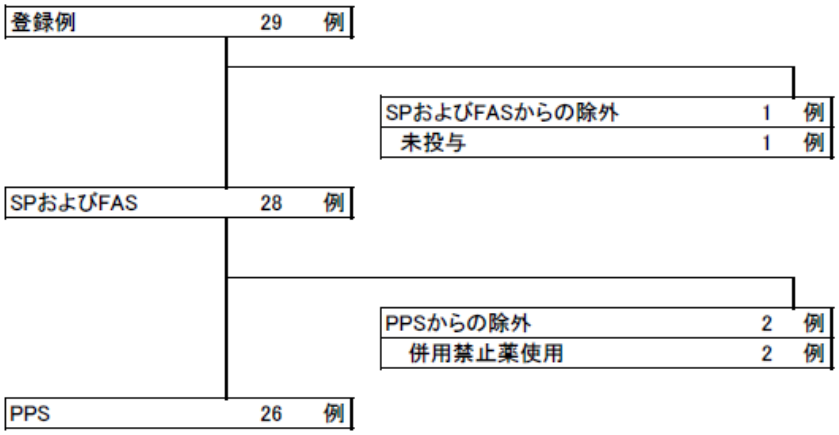


図 2.7.6-3 解析集団の内訳（J-TALC2 試験）

添付資料（5.3.5.2-1）図 11.1-1 より引用

3）全般的な曝露状況

FAS とされた 28 例の治験薬投与状況を表 2.7.6-4 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。観察期間は平均 28.3 日±8.1 日であった。

表 2.7.6-4 治験薬の投与状況（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
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

4）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-5 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慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）（78.6%）で、外科手術困難な主な理由は、低肺機能が 75.0%であった。前治療は、3 例（10.7%）が気管支充填材 EWS（以下、「EWS」）、7 例（25.0%）が自己血癒着術であった。

投与前の呼吸困難の程度（mMRC*呼吸困難スケール）は、「0」が 17.9%、「1」が 14.3%であったが、「2～4」は 21.4～25.0%、エアリークの程度は、中等度が 39.3%、高度 32.1%で軽度が 28.6%であった。

表 2.7.6-5 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
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

5）有効性の結果

a）主要評価項目

主要評価項目である「胸腔ドレーンの抜去の有無」について、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 FAS で 82.1%（23/28 例)、その 95%信頼区間は 63.1～93.9%であった（表 2.7.6-6)。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による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。PPS でも同様の結果であった。

表 2.7.6-6 胸腔ドレーンの抜去の有無（FAS）（J-TALC2 試験）

			95%信頼区間 *1		
評価例数	抜去例数	%	下限	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

b）副次評価項目

ｉ）エアリークの消失・減少

エアリークの程度について、胸膜癒着術前と胸腔ドレーン抜去時の頻度集計を行い、前後の変化について Wilcoxon 符号付順位検定を行った(表 2.7.6-7)。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、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、経日的に減少した。

表 2.7.6-7 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

ⅱ）呼吸困難の程度

呼吸困難の程度（mMRC 呼吸困難スケール）について、胸膜癒着術前と胸腔ドレーン抜去時の頻度集計を行い、前後の変化について Wilcoxon 符号付順位検定を行った(表 2.7.6-8)。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 2.7.6-8 呼吸困難の程度（FAS）（J-TALC2 試験）

時点*1	程度 評価例数	0 n(%)	1 n(%)	2 n(%)	3 n(%)	4 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

ⅲ）胸腔ドレーン抜去までの日数

FAS での胸腔ドレーン抜去までの日数に関しては、分位点の推定で 25%点、50%点及び 75%点の点推定値がそれぞれ 5（95%信頼区間：3-6)、10（95%信頼区間：5-20）及び 22（95%信頼区間：12-29）であった。Kaplan-Meier 法で分析した結果は、胸膜癒着術日後 3、7 及び 14 日での抜去率推定値はそれぞれ 14.3%（95%信頼区間：5.62-33.71%)、42.9%（95%信頼区間：27.05-62.94%）及び 61.9%（95%信頼区間：44.38-79.56%）であった。胸膜癒着術日後 30 日の抜去率推定値は 100%であった。胸腔ドレーン抜去までの日数（FAS）を表 2.7.6-9 及び図 2.7.6-4 に示す。

表 2.7.6-9 胸腔ドレーン抜去までの日数（FAS）（J-TALC2 試験）

イベント情報	例数	抜去例数	抜去率(%)
	28	23	82.1

抜去までの日数に対する分位点の推定			
	点推定値	95%信頼下限	95%信頼上限
25%点	5	3	6
50%点	10	5	20
75%点	22	12	29

抜去率の Kaplan-Meier 推定量					
	胸膜癒着術日からの日数				
	0	3	7	14	30
At Risk	28	28	16	11	0
累積イベント数	0	4	12	17	23
抜去率推定値	0.0%	14.3%	42.9%	61.9%	100%
95%信頼下限	-	5.62%	27.05%	44.38%	-
95%信頼上限	-	33.71%	62.94%	79.56%	-

添付資料（5.3.5.2-1）表 11.4.1.2-3 より引用

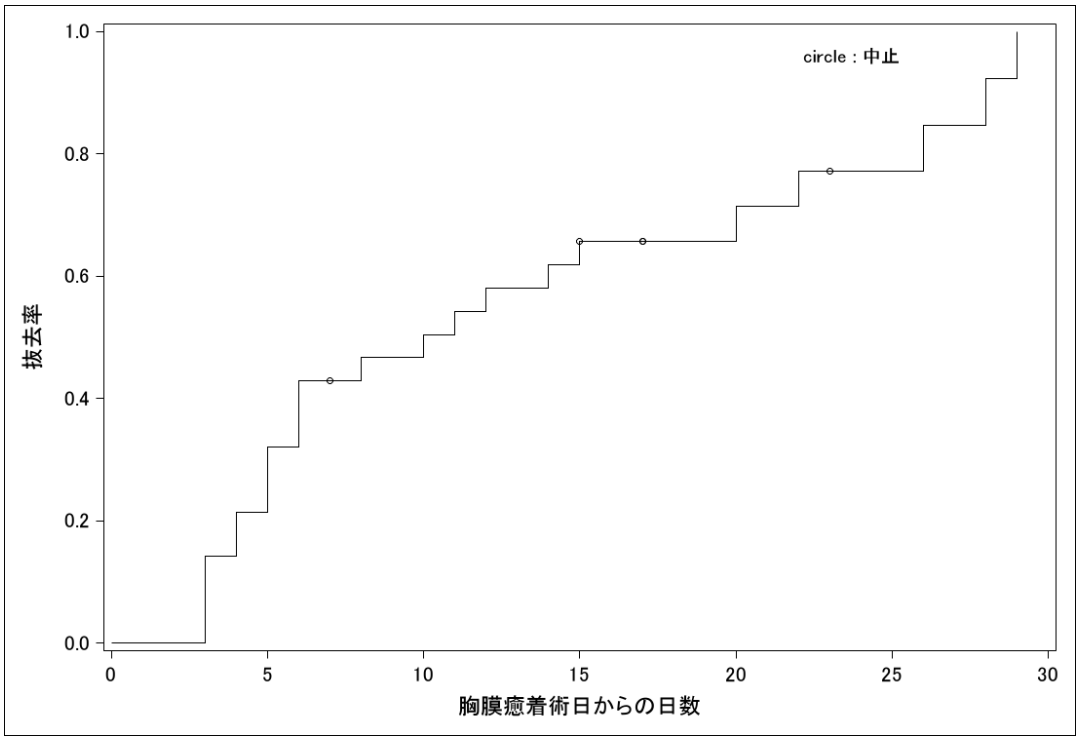


図 2.7.6-4 胸腔ドレーン抜去までの日数（FAS）（J-TALC2 試験）

添付資料（5.3.5.2-1）図 11.4.1.2-1 より引用

副次的に再胸膜癒着術日を基準日として、同様に解析を行った。胸腔ドレーンの抜去までの日数（再胸膜癒着術日を基準日とした場合）（FAS）を表 2.7.6-10 及び図 2.7.6-5 に示す。

胸腔ドレーン抜去までの日数に関しては、分位点の推定で 25%点、50%点及び 75%点の点推定値がそれぞれ 8（95%信頼区間 CI：4-16）、16（95%信頼区間：4-16）及び 16（95%信頼区間：8-16）であった。Kaplan-Meier 法で分析した結果は、胸膜癒着術日後 3、7 及び 14 日での抜去率推定値はそれぞれ 0.0%、11.1%（95%信頼区間：1.64-56.70%）及び 49.2%（95%信頼区間：21.93-84.33%）であった。胸膜癒着術日後 30 日の抜去率推定値は 100%であった。

表 2.7.6-10 胸腔ドレーンの抜去までの日数（再胸膜癒着術日を基準日とした場合）（FAS）（J-TALC2 試験）

イベント情報	例数	抜去例数	抜去率(%)
	9	5	55.6

抜去までの日数に対する分位点の推定			
	点推定値	95%信頼下限	95%信頼上限
25%点	8	4	16
50%点	16	4	16
75%点	16	8	16

抜去率の Kaplan-Meier 推定量					
	胸膜癒着術日からの日数				
	0	3	7	14	30
At Risk	9	9	7	1	0
累積イベント数	0	0	1	4	5
抜去率推定値	0.0%	0.0%	11.1%	49.2%	100%
95%信頼下限	-	-	1.64%	21.93%	-
95%信頼上限	-	-	56.70%	84.33%	-

添付資料（5.3.5.2-1）表 14.2-2 より引用

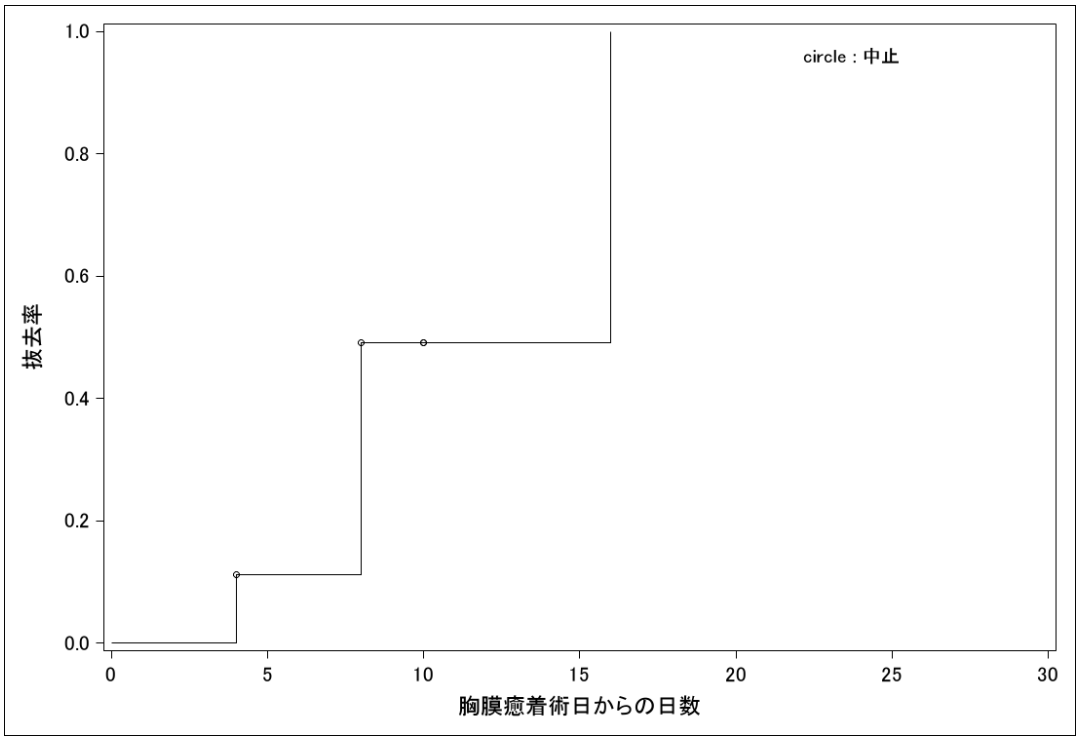


図 2.7.6-5 胸腔ドレーンの抜去までの日数（再胸膜癒着術日を基準日とした場合）（FAS）（J-TALC2 試験）

添付資料（5.3.5.2-1）図 14.2-1 より引用

また、再胸膜癒着術未実施症例は、(初回)胸膜癒着術日を基準日、再胸膜癒着術実施例は、再胸膜癒着術日を基準日として、同様に解析を行った。その結果を表 2.7.6-11 及び図 2.7.6-6 に示す。

胸腔ドレーン抜去までの日数に関しては、分位点の推定で 25%点、50%点及び 75%点の点推定値がそれぞれ 4.5（95%信頼区間：3.0-6.0)、8.0（95%信頼区間：5.0-10.0）及び 14.0（95%信頼区間：8.0-20.0）であった。Kaplan-Meier 法で分析した結果は、胸膜癒着術日後 3、7 及び 14 日での抜去率推定値はそれぞれ 14.3%（95%信頼区間：5.6-33.7%)、47.5%（95%信頼区間：30.9-67.5%）及び 80.9%（95%信頼区間：61.4-94.4%）であった。胸膜癒着術日後 30 日の抜去率推定値は 100%であった。

表 2.7.6-11 胸腔ドレーンの抜去までの日数(再胸膜癒着術未実施症例：(初回)胸膜癒着術日を基準日、再胸膜癒着術実施例：再胸膜癒着術日を基準日とした場合)(FAS)(J-TALC2 試験)

イベント情報	例数	抜去例数	抜去率(%)
	28	23	82.1

抜去までの日数に対する分位点の推定

	点推定値	95%信頼下限	95%信頼上限
25%点	4.5	3.0	6.0
50%点	8.0	5.0	10.0
75%点	14.0	8.0	20.0

抜去率の Kaplan-Meier 推定量

	胸膜癒着術日からの日数				
	0	3	7	14	30
At Risk	28	28	14	4	0
累積イベント数	0	4	13	20	23
抜去率推定値	0.0%	14.3%	47.5%	80.9%	100.0%
95%信頼下限	-	5.6%	30.9%	61.4%	-
95%信頼上限	-	33.7%	67.5%	94.4%	-

※再胸膜癒着術の未実施症例は、(初回)胸膜癒着術日を基準日とした

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.6-1 に基づき集計

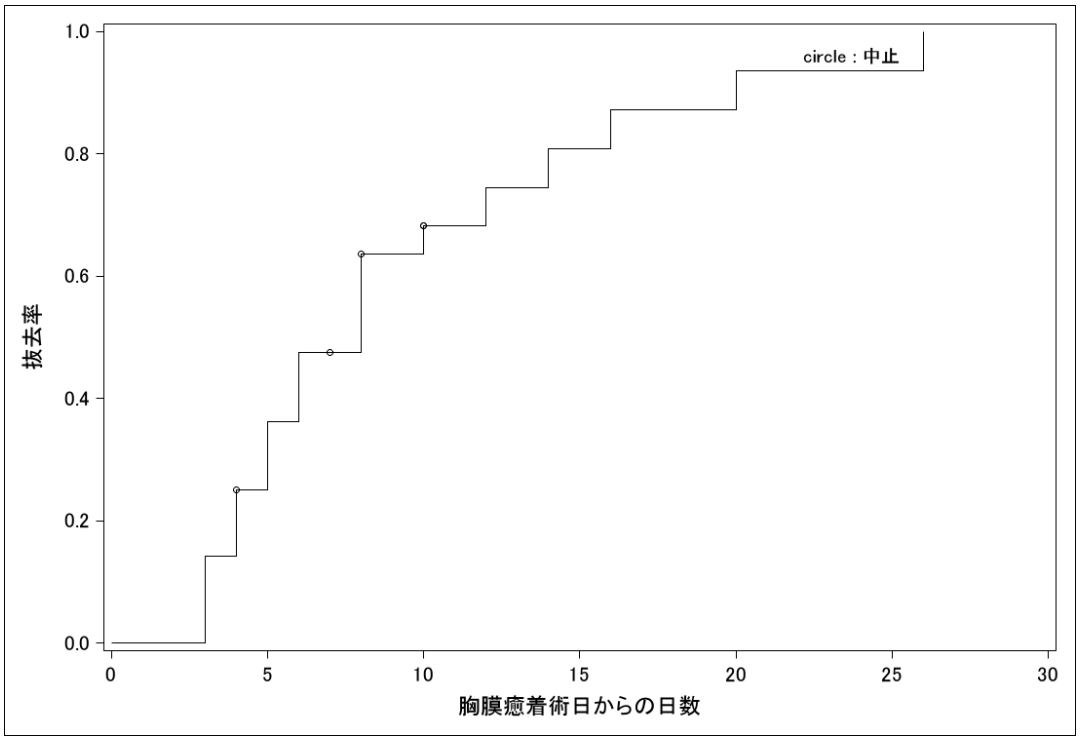


図 2.7.6-6 胸腔ドレーンの抜去までの日数(再胸膜癒着術未実施症例：(初回)胸膜癒着術日を基準日、再胸膜癒着術実施例：再胸膜癒着術日を基準日とした場合)(FAS)(J-TALC2 試験)

添付資料（5.3.5.2-1）付録 16.2.6-1 に基づき集計

c）主要評価項目についての部分集団での解析

主要評価項目である胸腔ドレーンの抜去割合を部分集団で比較検討した結果を表 2.7.6-12 に示す。

性別では女性が 2 例のみであり、男女別の詳細な比較が不可能であったが、いずれの部分集団でも 50%以上の有効割合を認めた。基礎疾患別では、COPD の有効割合が 86.4%とその他の基礎疾患（66.7%）に比べやや高く、呼吸困難の程度別ではグレード 4 が 66.7%、投与回数別では 2 回投与が 55.6%とやや低い有効割合を示したが、その他の部分集団では全集団とほぼ同じ結果であった。

表 2.7.6-12 部分集団別胸腔ドレーン抜去割合（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
	0.4 L/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

6) 気胸の再発状況

胸腔ドレーン抜去後から胸膜癒着術後 30 日までに起こった気胸の再発を調査した。その結果を表表 2.7.6-13 に示す。

表 2.7.6-13 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

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たが、このうち 2 例は胸腔ドレーン挿入が不要であった。再発までの日数は、胸膜癒着術実施後 8、25、31、32、33 日がそれぞれ 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。

7)安全性の結果

有害事象の要約を表 2.7.6-14 に、SOC 及び PT ごとの有害事象の発現状況を表 2.7.6-15 に、副作用の発現状況を表 2.7.6-16 に示す。

安全性解析対象集団 28 例中 26 例（92.9%）に全 73 件の有害事象が発現し、このうち肺炎による死亡が 1 例（表 2.7.4-19)、死亡以外の重篤な有害事象（表 2.7.4-20）が 2 例（気胸、COPD）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ている。副作用は 17/28 例（60.7%）に全 34 件発現したが重篤な副作用は認められなかった。

発現割合が 10%以上の有害事象は、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)、同様に副作用は、疼痛 21.4%（6/28 例)、発熱 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。

表 2.7.6-14 有害事象の要約（SP）（J-TALC2 試験）

区分（解析対象例 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

表 2.7.6-15 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
	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

事象名 （解析対象例数:28 例）		発現件数	発現例数	発現割合 (%)
	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 2.7.6-16 副作用の発現状況（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

年齢別の有害事象（表 2.7.4-11）は、75 歳未満 13/15 例（86.7%）、75 歳以上 13/13 例（100.0%）、副作用（表 2.7.4-12）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。

重症度別の有害事象（表 2.7.4-13）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%）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。同様に副作用（表 2.7.4-14）は、Grade1 が 4/28 例（14.3%）、Grade2 が 5/28 例（17.9%）、Grade3 が 8/28 例（28.6%）で、Grade4 及び Grade5 の被験者は認められなかった。

発現時期別の有害事象（表 2.7.4-15）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（表 2.7.4-16）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。

投与回数別の有害事象（表 2.7.4-17）は、1 回投与 18/19 例（94.7%）、2 回投与 8/9 例（88.9%）、副作用（表 2.7.4-18）は、1 回投与 12/19 例（63.2%）、2 回投与 5/9 例（55.6%）であった。

有害事象とされた臨床検査値異常（表 2.7.4-23）は、C-反応性蛋白増加が 3/28 例（10.7%）、血中クレアチニン増加及びリンパ球数減少が各 1/28 例（3.6%）であったが、このうち副作用（表 2.7.4-24）とされたのは、C-反応性蛋白増加の 3/28 例（10.7%）であった。

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。

(3)まとめ

有効割合（胸腔ドレーンが抜去できた割合）は 82.1%で、その 95%信頼区間下限値 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な治療法であることが確認された。また、副作用は、60.7%に発現したが、重篤な副作用はみられず、副作用プロファイルはこれまでの報告と大きく変わるものではなかった。

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と安全性が確認され、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。

2.7.6.2 外国の公表文献

2.7.6.2.1 Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis (Almind1989)[1)]

（添付資料 5.4.4-1）

（1）試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6-17 に示す。

表 2.7.6-17 試験方法の概略（Almind1989）

項目	内容
著者、掲載誌	Almind M et al. Thorax 1989; 44: 627-30
試験表題名	自然気胸の単純ドレナージ、タルクによる胸膜癒着術及びテトラサイクリンによる胸膜癒着術の比較
試験の目的	特発性又は続発性を問わず、自然気胸の初回発作の治療として広く用いられている 3 つの方法の有効性の比較
試験の種類	プロスペクティブ　無作為化　既存治療同時対照　比較試験
対象	自然気胸患者
選択、除外基準	1.選択基準： 初回発作で来院した自然気胸患者
被験者数	96 例（続発性気胸 25 例を含む）
使用薬剤及び投与量	1.タルク：デンマーク薬局方 投与量：5 g（5 g/等張食塩液 250 mL） 2.テトラサイクリン：(Reverine) 投与量：550 mg（550 mg/滅菌水 20 mL）
胸膜癒着術	1.22 Nelaton カテーテルをドレナージ用に、基本的に腋窩中線の第 6 肋間に挿入する。 2.タルク又はテトラサイクリンを用いて胸膜腔内投与により胸膜癒着術を行う。 3.患者の体位を変え、胸膜表面へ薬剤の分布を促す。 4.タルク又はテトラサイクリンの注入後、2 時間にわたりドレーンをクランプした後、20～30 cmH_2O で吸引する。 5.胸腔ドレナージは肺が完全に膨張して、24 時間空気が漏れなくなり、24 時間の排液量が 50～100 mL 未満になるまで続ける。 6.ドレーンを抜去する。
評価項目	1.有効性 再発率及び平均入院期間 2.安全性 重篤な副作用
解析方法	対応のないデータについて χ^2 検定又は Student の t 検定により解析した。P 値≦0.05 を有意とみなした。
代表施設名	Bispebjerg Hospital、デンマーク
試験期間	1978 年から 1985 年

（2）試験結果

1)症例の内訳

自然気胸患者 96 例が本試験に組み入れられ、その内訳は単純ドレナージ（以下、「ドレナージ群」）34 例、胸膜癒着術を実施したテトラサイクリン（以下、「テトラサイクリン群」）33 例及び

タルク（以下、「タルク群」）29 例であった。続発性気胸は、25 例あり内訳は、ドレナージ群 6 例、テトラサイクリン群 9 例及びタルク群 10 例であった。

2)患者背景

試験に組み入れられた 96 例の患者背景を治療群別に表 2.7.6-18 に示す。

患者は 18 歳～88 歳の男性 58 例及び女性 38 例であった。

表 2.7.6-18 患者背景（添付資料 5.4.5-1）

	ドレナージ群		テトラサイクリン群		タルク群	
年齢（歳）	男性	女性	男性	女性	男性	女性
18-40	10	8	11	10	9	9
41-70	9	2	4	3	3	4
＞ 70	4	1	5	0	3	1
合計	23	11	20	13	15	14

3)有効性

ドレナージ群、テトラサイクリン群及びタルク群の平均入院期間（表 2.7.6-19）はそれぞれ、6.80、6.00 及び 6.60 日、平均胸腔ドレナージ期間（表 2.7.6-20）はそれぞれ 4.35、3.10 及び 4.21 日でいずれも 3 群間で有意差はなかった。

ドレーン抜去後の入院中の再発例数はドレナージ群で 4 例、テトラサイクリン群で 3 例及びタルク群で 1 例であり、3 群間で有意差がなかった。

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。

表 2.7.6-19 入院期間（添付資料 5.4.5-1）

日数	ドレナージ群 (n=34)	テトラサイクリン群 (n=33)	タルク群 (n=29)
平均値	6.80	6.00	6.60
範囲	2-24	3-23	3-18
SD	5.56	4.64	4.22

表 2.7.6-20 胸腔ドレナージ期間（添付資料 5.4.5-1）

日数	ドレナージ群 (n=34)	テトラサイクリン群 (n=33)	タルク群 (n=29)
平均値	4.35	3.10	4.21
範囲	1-18	2-7	2-14
SD	3.42	0.95	2.67

4)安全性

追跡調査により、死亡した 16 例のうち 85 歳及び 87 歳の 2 例はそれぞれドレナージ群の 20 日後及びテトラサイクリン群の 12 日後に病院で死亡した。両者とも慢性閉塞性肺疾患を有していた。剖検により、両者とも気胸のあった側の肺に無気肺が認められたが、死因は 1 例目では肺塞栓、2 例目では両側の肺炎であった。他の 14 例の死亡は治療と関連がなかったが、10 例は肺疾患に起因していた（全例に慢性閉塞性肺疾患があった)。治療から死亡までの期間は 4 ヵ月から 8 年であった。4 例は肺疾患以外の原因で、治療後 7 ヵ月から 6 年の間に死亡した。

膿胸の発現はなかったが、各群 3 例ずつの患者 9 例が入院中に肺炎を起こし、23 例に遷延性気胸が認められた。遷延性気胸の内訳はドレナージ群 10 例、テトラサイクリン群 4 例及びタルク群が 9 例であり、3 群間に有意差はなかった。

治療中の疼痛はいずれも軽度で、ドレナージ群 18 例（69%)、テトラサイクリン群の 17 例（74%）及びタルク群の 14 例（58%）で報告された（有意差なし)。追跡調査時、深吸気時の腹膜電撃痛がタルク群（9 例）において、テトラサイクリン群（3 例）やドレナージ群（3 例）よりも有意に多かった（P<0.05)。追跡調査時、深吸気時の胸部絞扼感を報告した例数はドレナージ群（5 例)、テトラサイクリン群（2 例)、及びタルク群（4 例）の間で有意差がなかった。

すべての患者で治療後に 37.5℃以上の体温を示した。発熱は平均して、ドレナージ群で 2.4 日、テトラサイクリン群で 1.9 日、タルク群で 2.9 日持続した。発熱期間は、タルク群とテトラサイクリン群との間で有意であった（P<0.05)。

(3)まとめ

タルクによる胸膜癒着術は、単純ドレナージよりも再発率を有意に低下させ、テトサイクリンによる胸膜癒着術はその中間の有効性を示した。

2.7.6.2.2 A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis (Agarwal2011)[2)]

（添付資料 5.4.4-2）

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6-21 に示す。

表 2.7.6-21 試験方法の概略（Agarwal2011）

項目	内容
著者、掲載誌	Agarwal R et al. Respirology 2011; 16: 1064-9
試験表題名	ポビドンヨードと比較した化粧品用タルクの化学的胸膜癒着術における有効性に関する無作為化対照試験
試験の目的	化学的胸膜癒着術に用いるポピドンヨードの有効性及び安全性を化粧品用タルクと比較
試験の種類	プロスペクティブ　無作為化　既存治療同時対照　比較試験
対象	症候性再発性胸水（悪性又は良性）又は気胸により胸膜癒着術を必要とする患者
選択、除外基準	1.選択基準： （ｉ）良性又は悪性の再発性症候性胸水を有し、胸腔穿刺により呼吸困難が自覚的に改善した患者、（ii）再発性原発性自然気胸又は続発性気胸を有する患者。 2.除外基準： （ｉ）ヨードアレルギーの既往歴がある患者、（ii）甲状腺障害の既往歴がある患者、（iii）肋間チューブ挿入後に肺拡張不全（trapped lung）が認められた患者、（iv）気漏のある患者、（ｖ）余命が 30 日未満と予測される進行性悪性腫瘍の患者。
被験者数	73 例
使用薬剤及び投与量	1.化粧品用タルク（Johnson and Johnson baby powder, Lot B56496, WF Ltd, Gandhidham, India） 投与量：5 g（硬化剤 5 g の投与後、生理食塩液 20 mL を注入） タルクのバッチは、走査電子顕微鏡で平均粒子径を確認、エネルギー分散 X 線分析を実施して含有量を測定、アスベストやその他の不純物が含まれないことを確認した。タルク粉末は使用前に高圧蒸気滅菌(121° C、15 psi、15 分）した。 2.ポピドンヨード（Microshield, Johnson and Johnson, Solan, India） 投与量：10%ポピドンヨード溶液 20 mL（20 mL/生理食塩液 80 mL）
胸膜癒着術	1.胸腔チューブ（28 F）を腋窩中線の第 5 肋間腔から挿入する（滲出液が多い場合は、肺浮腫の再拡大を防ぐため、24～48 時間かけてドレナージを行う）。 2.1 日の排液量が 150 mL 未満となったらポピヨンヨード又は化粧品用タルクを用いて胸膜癒着術を実施する（胸腔チューブから投与）。気胸の症例では完全な肺の拡張と気漏が無いことを確認する。 3.肋間チューブを 4 時間クランプした後、陰圧吸引はせず、胸腔チューブを開放する（胸水患者で排液量が 250 mL/日以下にならない場合は、48 時間後に胸膜癒着術を再度行う。排液量が 100 mL/日を下回ったら直ちに胸腔チューブを抜去し、胸部 X 線撮影で肺の再拡張と気胸が残存しないことを確認する）。
評価項目	1.有効性 評価項目：胸膜癒着術の成否 評価基準： 胸水：（ｉ）完全成功－胸水に関連する症状が長期に緩和され、30 日後の CXR で体液の再貯留が認められない

項目	内容
	（ⅱ）部分的成功－胸水に伴う呼吸困難が減弱し、胸水の再貯留は部分的で、治療のための胸腔穿刺を必要としない （ⅲ）胸膜癒着術の失敗－上記の成功に該当しない 気胸： 追跡期間中に胸膜癒着術を実施した側に気胸の再発があった場合を失敗とした。 2.安全性 有害事象
解析方法	データはMS Windows用のStatistical Package for the Social Sciences（以下、「SPSS」）、統計ソフトウェアプログラム（version 10.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いて解析し、記述的に示した。Mann-Whitney U-検定及び χ^2 検定を用いて、それぞれ連続変数及びカテゴリー変数の群間差を解析した。
代表施設名	Postgraduate Institute of Medical Education and Research、インド
試験期間	2006年1月から2007年6月

（2）試験結果

1)症例の内訳

73例の患者が試験に組み入れられ胸膜癒着術が実施された。内訳は、ポピドンヨード39例、化粧品用タルク34例であった（図 2.7.6-7）。

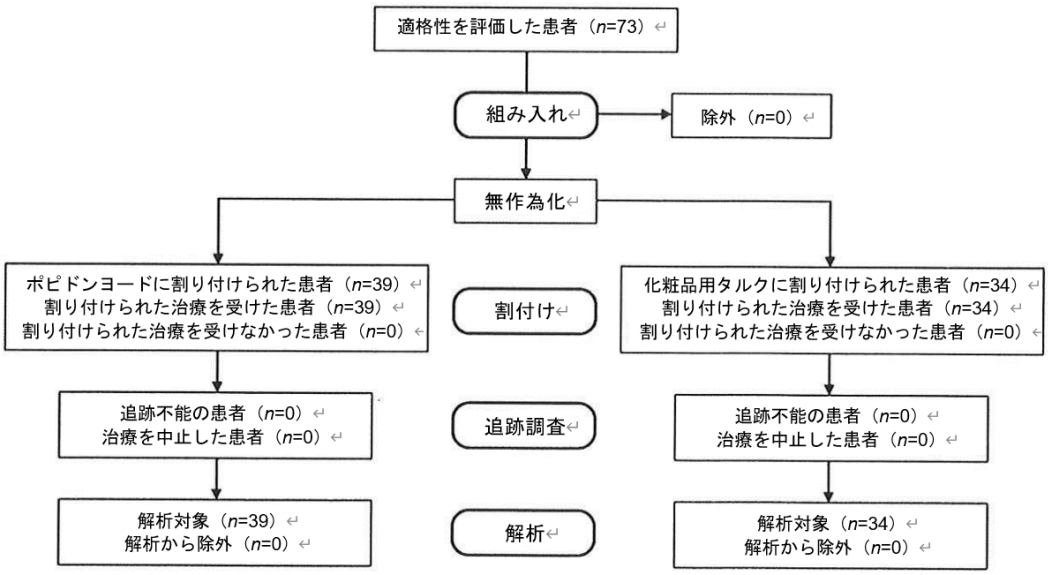


図 2.7.6-7 試験の各ステージの参加者の流れを示すコンソートダイアグラム
（添付資料 5.4.5-2）

2)患者背景

試験に組み入れた73例の患者は男性56例、女性17例で平均年齢は51.7歳であった。いずれも胸膜癒着術を必要とする気胸の患者（35例）又は胸水の患者（38例）であった。気胸では原発性自然気胸10例、続発性気胸25例であり、主な胸膜疾患は、続発性気胸では肺結核及び

COPD であり、胸水では肺がんであった（表 2.7.6-22）。また、ベースライン特性は両群で差はなかった（表 2.7.6-23）。

表 2.7.6-22 胸膜癒着術を必要とする胸膜疾患の原因別の患者分布（添付資料 5.4.5-2）

診断名	患者数（%）
気胸（n=35）	
原発性自然気胸	10（28.5）
続発性気胸	
肺結核	12（34.3）
慢性閉塞性肺疾患（COPD）	11（31.4）
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	1（2.9）
嚢胞性肺疾患	1（2.9）
胸水（n=38）	
悪性	
肺がん	23（60.5）
乳がん	4（10.6）
子宮頸がん	2（5.3）
卵巣がん	2（5.3）
腎細胞がん	1（2.6）
前立腺がん	1（2.6）
子宮内膜がん	1（2.6）
不明	2（5.3）
良性	
肝性胸水	1（2.6）
特発性	1（2.6）

表 2.7.6-23 患者のベースライン特性（添付資料 5.4.5-2）

	化粧品用タルク群 (n=34)	ポピドンヨード群 (n=39)	P 値
年齢（歳）、平均（SD）	54.4（14.3）	49.4（17.5）	0.21
男性、例数（%）	24（70.6）	32（82.1）	0.19
胸膜疾患の原因、例数（%）			0.36
胸水			
悪性			
肺がん	9（26.5）	14（35.9）	
その他	9（26.5）	4（10.3）	
良性	1（2.9）	1（2.6）	
気胸			
原発性	3（8.8）	7（17.9）	
続発性	12（35.3）	13（33.3）	

3)有効性

完全奏効（胸水の再貯留なし又は気胸の再発なし）は、ポピドンヨード群 36 例（92.3%）及びタルク群 30 例（88.2%）で認められた。気胸の患者では再発例がなかったのに対して、胸水の患者では完全奏効がポピドンヨード群 16/19 例（84.2%）、タルク群 15/19 例（78.9%）で認められた。胸膜癒着術の所要時間（薬剤の注入からチューブの抜去までの時間）の中央値（四分

位範囲：IQR）は、タルク群で 1（1～1.25）日、ポピドンヨード群で 1（1～2）日で、両群間に有意差はなかった。

4)安全性

追跡期間の平均値（標準偏差：SD）は、胸水群で 6.9（4.2）ヵ月、気胸群で 13.9（4.8）ヵ月であった。悪性胸水の患者のうち 11 例が 6 ヵ月間の追跡調査中に死亡した。

すべての患者に胸痛が発現した。大多数の患者は、通常の前投薬として投与されたトラマドール以外に 2 回以上の追加投与を必要としなかった。9 例（ポピドンヨード群 4 例、タルク群 5 例）で発熱が認められたが、治療せずに回復した。2 例（各群 1 例ずつ）で膿胸が発現し、いずれも抗生剤を投与された。両例とも胸膜癒着術は無効で、肋間チューブの挿入期間が長かった。いずれかの薬剤の投与と関連のある急性呼吸窮迫症候群（以下、「ARDS」）又は低血圧を発現した患者はいなかった。処置後の血清中ヨウ素濃度は測定しなかったが、ポピドンヨード群で甲状腺機能亢進症の兆候又は症状を示した患者はいなかった。

(3)まとめ

ポピドンヨード及び化粧品用タルクを用いた気胸及び胸水の患者に対する胸膜癒着術は同程度の有効性及び安全性を有することが示され、いずれも胸膜癒着術に用いる薬剤として有益であることが確認された。

2.7.6.2.3 Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak (Cobanoglu2009)[3)]

（添付資料 5.4.4-3）

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6-24 に示す。

表 2.7.6-24 試験方法の概略（Cobanoglu2009）

項目	内容
著者、掲載誌	Cobanoglu U et al. Ann Thorac Med 2009 Oct-Dec; 4(4): 182-6
試験表題名	自家血による胸膜癒着術：遷延性気漏の患者に適した選択肢
試験の目的	自家血による胸膜癒着術の有効性、副作用及び合併症についてタルクとテトラサイクリンとの比較
試験の種類	プロスペクティブ　　既存治療対照試験
対象	原発性又は続発性気胸により遷延性気漏に至った患者
選択、除外基準	1.選択基準： 7 日間を超える遷延性気漏を伴う原発性又は続発性気胸の患者 自家血による胸膜癒着術には、比較的若い（40 歳未満）症例を選択した。 2.除外基準： 気胸の再発例及び遷延例のうち手術を受けた患者
被験者数	50 例
使用薬剤及び投与量	1.タルク 投与量：5 g（5 g/生理食塩液 40 mL 及びプリロカイン 10 mL） 2.自家血 投与量：50 mL 3.テトラサイクリン 投与量：20 mg/kg（20 mg/kg/生理食塩液 150 mL）
胸膜癒着術	1.処置の間、胸腔チューブはクランプする。 2.各胸膜癒着剤を胸腔チューブより注入する。 3.対側臥位で安静にさせ、注入終了後、胸腔チューブを生理食塩液 10 mL で洗い流し、2 時間にわたりチューブを患者の胸部から 60 cm 上に維持する。 4.薬剤が胸腔内に行き渡るよう、ベッド上での体位変換を実施する。 5.胸腔チューブのクランプを外す。
評価項目	1.有効性 胸膜癒着術後の気漏停止までの時間 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 2.安全性 副作用
解析方法	反復測定 ANOVA を用いて VC、FVC 及び FEV1 の差に関する群間の相関性を調べ、平均値間の有意差を求めた。 気漏停止期間の群間比較には一元配置 ANOVA を用いた。平均値の群間差の検討には、Duncan の多重比較検定を用いた。すべての解析を SPSS 16.0 ソフトウェアを用いて行い、P 値が 5%及び 1%のとき有意とした。
代表施設名	University of Yuzuncu Yil、トルコ
試験期間	2004 年 2 月から 2009 年 3 月

(2) 試験結果

1)症例の内訳

入院記録が回収された原発性又は続発性気胸 50 例のうち、自家血を用いた胸膜癒着術は 20 例（40.0%）、同様にタルクは 19 例（38.0%）、テトラサイクリンは 11 例（22.0%）であった。

2)患者背景

50 例のうち、男性 32 例（64.0%）と女性 18 例（36.0%）で、年齢中央値は 39 歳（14～69 歳）であった。全例に 7 日を超える遷延性気漏が認められた。対象疾患は原発性自然気胸 19 例、続発性気胸 31 例であり、図 2.7.6-8 に示すフローチャートに沿って患者を組み入れた。

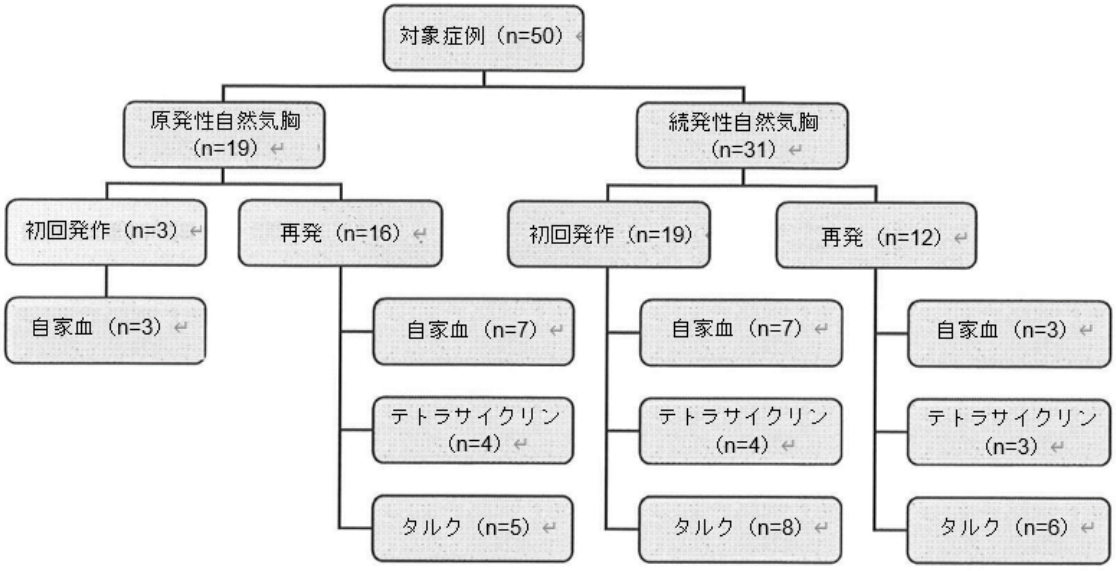


図 2.7.6-8 患者組み入れのフローチャート（添付資料 5.4.5-3）

3)有効性

自家血による胸膜癒着術を受けた患者（以下、「自家血群」）の気漏は、12 時間以内に 20%、12～24 時間以内に 35.0%の患者で消失した。タルクを用いた患者（以下、「タルク群」）では 48 時間以内に 36.8%の患者で消失し、テトラサイクリンを用いた患者（以下、「テトラサイクリン群」）では 45.4%の患者で消失に 72 時間以上を要した。成功率は、自家血群で 75.0%、タルク群で 84.2%、テトラサイクリン群で 63.6%であった（表 2.7.6-25）。

表 2.7.6-25 気漏のサイズ、期間及び気漏停止までの時間（添付資料 5.4.5-3）

	自家血群	タルク群	テトラサイクリン群	合計（%）
気漏のサイズ*				
0	-	-	-	-
1	5（41.6）	5（41.6）	2（16.8）	12（24.0）
2	13（41.9）	11（35.5）	7（22.6）	31（62.0）
3	2（28.6）	3（42.8）	2（28.6）	7（14.0）
気漏の期間（日）				
7	7（36.8）	8（42.1）	4（21.1）	19（38.0）
8	9（40.9）	8（36.4）	5（22.7）	22（44.0）
9	3（42.8）	2（28.6）	2（28.6）	7（14.0）
>10	1（50）	1（50）	-	2（4.0）
気漏停止までの時間（時間）（n=38）				
12	4（20.0）	2（10.0）	-	6（15.8）
24	7（35.0）	5（26.4）	-	12（31.6）
48	2（10）	7（36.8）	2（18.2）	11（28.9）
>72	2（10）	2（10）	5（45.4）	9（23.7）
処置成功	15（75.0）	16（84.2）	7（63.6）	38（76.0）
処置失敗	5（25.0）	3（15.8）	4（36.4）	12（24.0）

*：0=気漏なし、1=強制呼気、2=呼気のみ、3=吸気のみ、4=遷延性

気漏停止までの時間は、自家血群がタルク群及びテトラサイクリン群よりも有意に短かった（P<0.001）。タルク群とテトラサイクリン群では気漏停止までの時間に有意差はなかった（P>0.05）（表 2.7.6-26）。

表 2.7.6-26 気漏停止までの時間の比較（添付資料 5.4.5-3）

群	n	平均値（時間）	SD	SEM	最小値（時間）	最大値（時間）	P 値
自家血	20	27.2	17.87	5.38	12	72	0.000
タルク	19	51.0	15.38	5.43	24	72	
テトラサイクリン	11	64.0	12.39	5.06	48	72	
合計	50	43.6	21.87	4.37	12	72	

SD=標準偏差、SEM=平均値の標準誤差

4)安全性

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%）が、テトラサイクリン群では疼痛（90.9%）及び発熱（81.8%）が認められた（表 2.7.6-27）。

表 2.7.6-27 胸膜癒着剤の副作用及び合併症（添付資料 5.4.5-3）

	自家血群	タルク群	テトラサイクリン群
副作用	－	発熱（n=12） 疼痛（n=8） 嘔吐（n=4） 低血圧（n=3） 上室性頻脈（n=1） 痙攣（n=1） 呼吸困難（n=11）	発熱（n=9） 疼痛（n=10） 呼吸（n=4） 肝酵素上昇（n=5）
合併症	膿胸（n=1）	ARDS（n=1）	膿胸（n=1）

(3)まとめ

気漏停止までの時間は、自家血群がタルク群及びテトラサイクリン群よりも有意に短かく、自家血群の副作用はタルク群及びテトラサイクリン群と比較して少なかった。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。

2.7.6.2.4 Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax (Ng2010)[4)]

（添付資料 5.4.4-4）

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6-28 に示す。

表 2.7.6-28 試験方法の概略（Ng2010）

項目	内容
著者、掲載誌	Ng CK et al. Int J Tuberc Lung Dis 2010 Oct;14(10):1342-6
試験表題名	ミノサイクリン及びタルクを用いた続発性気胸患者に対する胸膜癒着術
試験の目的	主要目的： ミノサイクリン及びタルクを用いた硬化療法の続発性気胸の再発予防に対する即時的効果の比較 副次目的： 1）手術直後の不成功に関連する因子の評価 2）副作用及び安全性プロファイルの評価
試験の種類	レトロスペクティブ　既存治療対照　多施設共同
対象	続発性気胸
選択、除外基準	1.選択基準： 続発性気胸を発現したときの入院時に、胸腔ドレーンを介してミノサイクリン又はタルクのいずれかを用いた化学的癒着術を受けた患者 2.除外基準： 1）18 歳未満の患者 2）続発性気胸と診断されなかった患者 3）入院記録が回収できなかった患者 4）外科的胸膜癒着術又はその他の薬剤を用いた化学的癒着術を受けた患者
被験者数	185 例
使用薬剤及び投与量	1.タルク 投与量：2.5～5.0 g（2.5～5.0 g/9%生理食塩液 100 mL） 2.ミノサイクリン 投与量 300 mg（300 mg/9%生理食塩液 100 mL）
胸膜癒着術	胸腔ドレーンを介してミノサイクリン又はタルク（スラリー法）を用いて胸膜癒着術を行う。
評価項目	1.有効性 胸膜癒着術の転帰及び事前に定義した臨床転帰をデータとして収集し、評価した。 胸膜癒着術後の不成功は、胸膜癒着術後の入院期間中に気胸が再発したことと定義した。 2.安全性 副作用
解析方法	連続変数の場合中央値（四分位範囲）、カテゴリー変数の場合は数（百分率）として示した。連続変数間の差の比較には Student の t 検定又は Mann-Whitney の U 検定を使用し、カテゴリー変数の比較には Pearson の χ^2 検定を用いた。臨床転帰の独立予測因子の決定にはロジスティック回帰を用いた。特に記載のない限り、統計学的有意差検定はすべて両側検定とした。P 値が 0.05 以下であれば統計学的有意であると判断した。統計学的解析は SPSS 第 11.0 版（Statistical Package for the Social Sciences、米国イリノイ州シカゴ）を用いて実施した。
代表施設名	Queen Elizabeth Hospital、中国
試験期間	2004 年 1 月から 12 月

(2) 試験結果

1)症例の内訳

続発性気胸 483 例に対して、215 例に化学的胸膜癒着術が実施された。内訳はミノサイクリンを用いた胸膜癒着術(以下、「ミノサイクリン群」）は 121 例、タルクを用いた胸膜癒着術(以下、「タルク群」）64 例であった。

2)患者背景

患者の臨床特性は、両群でほぼ同様であったが、例外として、慢性閉塞性肺疾患患者の割合はミノサイクリン群の方が多く、胸腔ドレナージ中に吸引を要した患者の割合はタルク群の方が多かった（表 2.7.6-29)。

表 2.7.6-29 胸膜癒着術を受けた患者の臨床特性（添付資料 5.4.5-4）

	ミノサイクリン群 (n=121) n（%）	タルク群 (n=64) n（%）	P 値
性別、男性	114（94.2）	59（92.2）	0.60
年齢、歳、中央値（IQR）	73［66-77］	71［63-75］	0.19
喫煙経験者	114（94.2）	58（90.6）	0.36
慢性閉塞性肺疾患	95（78.4）	40（62.5）	0.02*
陳旧性肺結核	43（35.5）	27（42.2）	0.38
間質性肺疾患	4（3.3）	4（6.3）	0.35
気胸発現歴	43（35.5）	22（34.4）	0.88
気胸エピソードが 2 回以上	16（13.2）	9（14.1）	0.87
胸膜癒着術前の遷延性気漏	31（25.6）	21（32.8）	0.30
高度の気胸（2 cm 以上）	75（62.0）	48（75.0）	0.07
胸腔ドレナージの必要性が 2 回以上発生	17（14.4）	12（18.8）	0.40
気胸管理のため吸引の必要性	57（47.1）	42（65.6）	0.02*
人工呼吸器装着	5（4.1）	3（4.7）	1.00

*P<0.05
IQR=四分位範囲

3)有効性

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が（P<0.05)、胸膜癒着術後の不成功、化学的癒着術又は外科的癒着術の再実施の必要性及び胸腔ドレナージ期間の中央値など、その他の臨床転帰は 2 群間で有意差は認められなかった（表 2.7.6-30)。

表 2.7.6-30 ミノサイクリン群及びタルク群の臨床転帰*（添付資料 5.4.5-4）

	ミノサイクリン群 (n=121) n（%）	タルク群 (n=64) n（%）	P 値
胸膜癒着術後の不成功	26（21.5）	18（28.1）	0.31
胸膜癒着術の不成功かつ胸膜癒着術の再実施	22（18.2）	16（25.0）	0.28
胸膜癒着術の不成功かつ外科的胸膜癒着術の実施	1（0.8）	1（1.6）	1.00
胸膜癒着術後の胸腔ドレナージ日数の中央値（IQR）	2［1.0-7.0］	3［1.0-5.0］	0.65
入院日数の中央値（IQR）	15［8-28］	20［13-33］	0.02†

*胸膜癒着術に関連する死亡の記録なし。
†P<0.05
IQR=四分位範囲

多変量解析を実施したところ、続発性気胸に対する化学的癒着術の不成功には、基礎疾患としての間質性肺疾患、2 回以上の気胸発現歴、胸膜癒着術中の人工呼吸器装着及び胸膜癒着術前の遷延性気漏が独立して関連していた。タルク又はミノサイクリンの選択は、手術直後の不成功率と独立して関連していなかった［補正後オッズ比（aOR）は 0.98、95%CI は 0.44～2.22、P=0.97；表 2.7.6-31］。

表 2.7.6-31 胸膜癒着術不成功の予測因子（添付資料 5.4.5-4）

	胸膜癒着術成功 (n=141) n（%）	胸膜癒着術不成功 (n=44) n（%）	粗オッズ比 (95%CI)	補正後オッズ比 (95%CI)	P 値
性別、男性	132（93.6）	41（93.2）	1.07（0.28-4.15）	0 87（0.18-4.18）	0.87
年齢 60 歳超	117（83.0）	38（86.4）	1.30（0.49-3.42）	0.78（0.23-2.65）	0.69
喫煙者	130（92.2）	42（95.5）	1.78（0.38-8.34）	2.92（0.44-19.13）	0.27
慢性閉塞性肺疾患	103（73.0）	32（72.7）	0.98（0.46-2.11）	1.46（0.51-4.18）	0.48
陳旧性肺結核	52（36.9）	18（40.9）	1.19（0.59-2.37）	1 46（0.62-3.41）	0.39
間質性肺疾患	4（2.8）	4（9.1）	3.43（0.82-14.31）	9.41（1.61-54.95）	0.01*
気胸エピソードが 2 回以上	16（11.3）	9（20.5）	2.01（0.82-4.93）	3.40（1.17-9.89）	0.03*
高度の気胸	93（66.0）	30（68.2）	1.11（0.54-2.28）	1 89（0.78-4,55）	0.16
人工呼吸器装着	4（2.8）	4（9.1）	3.43（0.82-14.31）	5.76（1.05-31.55）	0.04*
胸膜癒着術の遷延性気漏	29（20.6）	23（52.3）	4.23（2.06-8.68）	6.20（2.57-14.94）	<0.001†
脱気	68（48.2）	31（70.5）	2.56（1.24-5.30）	2.05（0.87-4.80）	0.10
硬化剤としてのミノサイクリン使用率（タルクとの比較）	46（32.6）	18（40.9）	1.43（0.71-2.87）	0.98（0.44-2.22）	0.97

*P<0.05
†P<0.001

4)安全性

疼痛の発現頻度には 2 群間で有意差はなかった。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 2 群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には 2 群

間で有意差はなかった（表 2.7.6-32)。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。

表 2.7.6-32 2 群の副作用（添付資料 5.4.5-4）

	ミノサイクリン群 (n=121) n（%）	タルク群 (n=64) n（%）	P 値
疼痛全体	54（44.6）	24（37.5）	0.35
軽度から中等度の疼痛、非オピオイド麻酔薬を要する	27（22.3）	14（21.9）	0.95
中等度から重度の疼痛、オピオイド麻酔薬を要する	27（22.3）	10（15.6）	0.28
発熱	5（4.1）	1（1.6）	0.67
悪心又は嘔吐	0	1（1.6）	0.35
新たな放射線浸潤を伴う呼吸窮迫	2（1.7）	1（1.6）	1.00

(3)まとめ

続発性気胸に対する胸膜癒着術後の入院期間中の気胸再発予防の点で、胸膜内投与したタルクの有効性及び安全性はミノサイクリンと同程度であった。最も頻度の高い副作用は両方法ともに疼痛であり、タルク群で認められた疼痛は用量依存性であった。ARDS などの重度の副作用はいずれの方法でも認められなかった。

2.7.6.2.5 Outcome of Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Secondary Pneumothorax (Kim2011)[5)]

（添付資料 5.4.4-5）

(1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6-33 に示す。

表 2.7.6-33 試験方法の概略（Kim2011）

項目	内容
著者、掲載誌	Kim SJ et al. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2011 Jun;44(3):225-8
試験表題名	続発性気胸に対して実施したビデオ下胸腔鏡手術の転帰
試験の目的	続発性気胸に対して実施したビデオ下胸腔鏡手術（VATS）の転帰を従来の治療法と比較
試験の種類	レトロスペクティブ　既存治療対照
対象	続発性気胸患者
選択、除外基準	1.選択基準： 従来治療又は VATS を受けた高齢（50 歳超）の続発性気胸患者 従来治療群：化学的胸膜癒着術を 1 回又は 2 回施行後に胸腔ドレーンからの気漏が止まった患者。 VATS 群：遷延性気漏（5 日超）、肺膨張不良及び胸部コンピュータ断層撮影にて複数の嚢胞が認められるなど、従来治療が不成功であった可能性が高いと考えられる全身状態が良好な患者
被験者数	61 例
使用薬剤及び投与量	タルク 投与量：2 g（VATS 群）　従来治療群の投与量は不明
胸膜癒着術	従来治療群：胸部 X 線検査で肺膨張が十分であることを確認した後、タルクを用いて胸膜癒着術を行う（スラリー法による投与）。 VATS 群：気漏が認められる嚢胞のみを外科的に切除しタルクを用いて胸膜癒着術を行う（噴霧法による投与）。
評価項目	入院期間、気胸再発率、罹患率及び死亡率
解析方法	カテゴリー変数の比較には χ^2 検定を使用し、連続変数の比較には Student の t 検定を使用した。統計学的解析は SPSS（Version windows 18.0；SPSS Inc.、米国シカゴ）を用いて実施し、P 値が 0.05 未満であれば統計学的有意であると判断した。
代表施設名	Hallym University、韓国
試験期間	2007 年 1 月から 2009 年 12 月

(2) 試験結果

1)症例の内訳

2007 年 1 月から 2009 年 12 月の間に治療を受けた続発性気胸患者 61 例の内訳は、従来治療（胸腔ドレナージとタルク胸膜癒着術）39 例とビデオ下胸腔鏡手術（以下、「VATS」）（VATS とタルク胸膜癒着術）22 例であった。

2)患者背景

61 例の患者の特性を表 2.7.6-34 に示す。

男性は 56 例、女性は 5 例であった。従来治療群 39 例のうち男性は 36 例であり、VATS 群 22 例のうち男性は 20 例であった。肺の基礎疾患は、COPD が 35 例（35/61 例、57.3%）、肺結核（以下、「Tbc」）が 24 例（24/61 例、39.3%）、びまん性間質性肺疾患（以下、「DILD」）が 2 例（2/61 例、3.4%）であった。従来治療群のうち 17 例が COPD、21 例が Tbc、1 例が DILD であり、VATS 群のうち 18 例が COPD、3 例が Tbc、1 例が DILD であった。治療時の年齢は 68.1 ± 10.2 歳（51～89 歳）であり、従来治療群で 71.8 ± 9.16 歳（53～89 歳）、VATS 群で 61.3 ± 8.4 歳（51～82 歳）であった。喫煙歴は従来治療群で 26 箱・年（0～60 箱・年）、VATS 群で 20 箱・年（0～60 箱・年）であった。VATS 群では、最初の VATS 施行時に開胸手術に変更された患者はおらず、術後合併症も認められなかった。

表 2.7.6-34 患者の特性（添付資料 5.4.5-5）

変数	従来療法群	VATS 群	P 値
患者数	39	22	N.A.
性別			0.848
男性	36	20	
女性*	3	3	
年齢	71.8 ± 9.16	61.3 ± 8.46	<0.001
身長（cm）	165 ± 5.8	166.4 ± 7.5	0.751
体重（kg）	55.2 ± 9.6	61.6 ± 9.7	0.017
BMI	20.1 ± 2.9	22.2 ± 3.1	0.010
側性			0.851
左	15	9	
右	24	13	
喫煙歴（箱・年）	26.5 ± 21.5	20.2 ± 21.8	0.280
気胸エピソード	1.5 ± 1.1	1.4 ± 0.5	0.580
基礎疾患			N.A.
COPD	17	18	
Tbc	21	3	
DILD	1	1	

VATS=ビデオ下胸腔鏡手術、COPD=慢性閉塞性肺疾患、Tbc=結核、DILD=びまん性間質性肺疾患、N.A.=該当なし
＊：文献表示の例数とした

3)有効性

VATS 群で、胸腔ドレーンからの気漏は術前に 4.0 ± 2.0 日間、術後に 2.2 ± 1.8 日間（0～7 日間）で認められた。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）。気胸が再発した例数は従来治療群で 12 例（12/39 例、30%）、VATS 群 1 例（1/22 例、4.5%）で両群間に有意差が認められた（P=0.016）（表 2.7.6-35）。

表 2.7.6-35 従来治療群及び VATS 群間の治療転帰の比較（添付資料 5.4.5-5）

変数	従来治療群	VATS 群	P 値
入院日数（日）	14.2 ± 14.2	10.6 ± 5.8	0.033
再発	12（30.7%）	1（4.5%）	0.016
罹患	0	0	-
死亡	2（5%）	0	0.280

4)安全性

従来治療群で 2 例が死亡した（表 2.7.6-35）。1 例は DILD 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。

(3)まとめ

続発性気胸の治療において、胸腔鏡下での嚢胞切除及びタルクを用いた化学的胸膜癒着術は、従来治療に比べ入院期間を短縮し再発率を低下させる可能性が示唆された。

2.7.6.3 参考文献

1) Almind M, et al. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. Thorax 1989; 44: 627-30
2) Agarwal R, et al. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. Respirology. 2011 Oct; 16(7): 1064-9
3) Cobanoglu U, et al. Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak. Ann Thorac Med. 2009 Oct; 4(4): 182-6
4) Ng CK, et al. Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 1342-6
5) Kim SJ, et al. Outcome of Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Secondary Pneumothorax. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 44(3): 225-8