

再審査報告書

令和 4 年 7 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g
有 効 成 分 名	タルク
申 請 者 名	ノーベルファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○悪性胸水の再貯留抑制 ○外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸
承認の 用法・用量	通常、成人には、本剤（4 g/バイアル）を日局生理食塩液 50 mL で懸濁して、 胸膜腔内に注入する。
承 認 年 月 日	平成 25 年 9 月 20 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*
備 考	*「外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸」に係る効能又は効果の一部変更承認時に承認条件として付された（令和 4 年 3 月 28 日）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	悪性胸水に対し本剤を使用した患者における使用実態下での安全性及び有効性の把握を目的として実施した。
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	急性呼吸窮迫症候群（以下、「ARDS」）
対象患者	悪性胸水に対し、本剤が使用された患者
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与後 1 カ月（死亡等により調査を中止した場合は、中止時まで）
実施施設数	94 施設
収集症例数	370 例
安全性解析対象症例数	354 例
有効性解析対象症例数	354 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 18.9%（67/354/例）であり、承認時までの試験の副作用発現割合 90.0%（27/30 例）と比較して高くなる傾向は認められず、主な副作用の種類に差異はなかった。本調査において 2 例以上に発現した主な副作用発現状況は、表 2 のとおりであった。また、副作用による死亡は 2 例であり、死亡に至った副作用は呼吸不全及び間質性肺疾患各 1 例であった。2 例とも肺機能障害のある患者であり、呼吸不全 1 例は原疾患の肺癌の増悪の可能性が考えられ、間質性肺疾患 1 例は、間質性肺疾患の合併症が悪化した可能性が考えられた。肺機能障害及び間質性肺疾患のある患者に対しては、添付文書において注意喚起済みである。

以上、本調査で認められた副作用の発現状況等を検討した結果、新たな安全対策は必要ないと考える。

表 2 使用成績調査における副作用発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6（1.7）
呼吸困難	2（0.6）
肝胆道系障害	2（0.6）
肝機能異常	2（0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	57（16.1）
胸痛	10（2.8）
疼痛	4（1.1）
発熱	44（12.4）
臨床検査	3（0.8）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（0.6）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（0.6）
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.6）

MedDRA/J version（23.1）

4.1.2 重点調査項目

本調査では、ARDS¹⁾の副作用は、認められなかった。安全性解析対象除外症例 1 例（登録期限超過受付症例、転帰死亡）に ARDS が認められた。本剤との関連は否定できないが、肺臓炎に伴う二次事象である可能性が考えられた。なお、ARDS については、既に添付文書において重大な副作用として注意喚起済みである。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、107 例 152 件、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 78 例 97 件、予測できない重篤な副作用は 47 例 56 件、予測できない非重篤な副作用は 23 例 25 件であった。なお、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、総数として 3 件以上報告された主な副作用は表 3 のとおりであった。間質性肺疾患は、「使用上の注意」に記載済みであるものの、致命的な転帰（死亡）の記載がないことから、転帰死亡の間質性肺疾患等（間質性肺疾患 9 例 9 件、肺臓炎 2 例 2 件及び気腫合併肺線維症 1 例 1 件）12 例 12 件について、「使用上の注意」から予測できない副作用として検討した結果、本剤と間質性肺疾患による死亡との因果関係を強く疑う症例が集積されていないことから、添付文書への追記等の新たな対応は不要と考えた。また、異物反応について、表 3 に記載の他、シリコン肉芽腫 2 例 2 件、肉芽腫 1 例 1 件が発現しており、令和 3 年 9 月に「その他の副作用」に異物肉芽腫を追記済みである。その他の事象については、原疾患の影響等が考えられ、本剤との因果関係が不明であることから、現時点において、「使用上の注意」への追記等の新たな対応は不要と判断し、今後も同様の副作用に留意して情報収集に努めることとした。

1) ARDS は以下のすべてを満たす事象と定義

①呼吸不全の急性発症

②胸部 X 線写真でびまん性の両側浸潤

③測定可能な場合、肺動脈楔入圧 18 mmHg 以下又は左房高血圧の臨床的証拠がない

④低酸素血症（動脈血酸素分圧 PaO₂）/吸入酸素濃度（FiO₂）が 200 以下

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	67	81	47	56	23	25
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	8	9	7	8	1	1
悪性新生物進行	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28	31	24	25	6	6
咳嗽	3	3	0	0	3	3
間質性肺疾患	9	9	9	9	0	0
肺障害	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13	13	6	6	7	7
異物反応	3	3	1	1	2	2
炎症	4	4	0	0	4	4
死亡	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version (23.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性解析対象例を「有効」、「無効」、「判定不能」の3段階により判定し、判定不能例を除いて有効率を算出した結果、本調査における有効率は、65.1% (185/284 例) であった。なお、有効性解析対象例の内訳は表4に示すとおりである。

表4 本調査における有効性解析対象例の内訳

有効性解析対象例	有効例	無効例		判定不能例
354 例	185 例 (52.3%)	99 例 (28.0%)		70 例 (19.8%)
—	—	無効の理由： 再貯留あり	無効の理由： 排液継続により抜管せず	—
—	—	85 例 (85.9%)	14 例 (14.1%)	—

当該結果は、患者背景等が異なるため、厳密な比較は困難であるものの、承認時までの試験の有効率 83.3% (25/30 例) と比較して低かった。本調査の有効率が低かった要因として、本調査の有効率の算出では、国内臨床試験では除外された Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (以下、「ECOG PS」) が 3 又は 4 の患者が 19.7% (56/284 例) 含まれており、国内臨床試験と比較して重症度が高い患者が多く、重症度が高い患者での有効率が低かった (国内臨床試験の有効率：ECOG PS 0：80.0% (4/5 例)、ECOG PS 1：82.6% (19/23 例)、ECOG PS 2：100% (2/2 例)、本調査の有効率：ECOG PS 0：77.5% (31/40 例)、ECOG PS 1：79.2% (99/125 例)、ECOG PS 2：41.3% (26/63 例)、ECOG PS 3：58.3% (28/48 例)、ECOG PS 4：12.5% (1/8 例)) ことが考えられた。国内臨床試験での症例数は限られており、比較は困難であるものの、ECOG PS が 0 及び 1 の患者における有効率は本調査と国内臨床試験で同程度であることも考慮すると、本調査における本剤の有効性に問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は2件、研究報告は13件であった。主な措置報告及び研究報告は表5に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国における鉛毒性に関する情報（平成29年6月） ② カナダにおける肺への影響及び卵巣癌に関する情報（令和3年5月）
研究報告	① タルクの粒子径と炎症性及び発がん性に関する研究報告（2件） ② 卵巣癌等の発がんリスクに関する研究報告（10件） ③ 漿液腫形成及び表層創感染に関する研究報告（平成26年5月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上