

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 874299 |

貯法：室温保存
有効期間：4年6ヶ月

*** 胸膜癒着療法剤**
(タルク胸膜腔内注入用)

処方箋医薬品^(注)

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22500AMX01801000 |
| 販売開始 | 2013年12月 |

ユニタルク[®] 胸膜腔内注入用懸濁剤 4g

Unitalc[®] Intrapleural 4g

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与により急性呼吸窮迫症候群があらわれ、死亡に至った例も報告されている。急速に進行する呼吸困難等の臨床症状に注意するとともに、胸部X線検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤又はタルクに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|-----------------|
| 有効成分 | 1バイアル中滅菌調整タルク4g |
| 添加剤 | なし |

3.2 製剤の性状

| | |
|----|------------------|
| 性状 | 白色～灰白色の微細な結晶性の粉末 |
|----|------------------|

* 4. 効能又は効果

- 悪性胸水の再貯留抑制
- 外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸

* 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は腹水の減少を目的として使用しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人には、本剤（4g/バイアル）を日局生理食塩液50mLで懸濁して、胸膜腔内に注入する。

* 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 両側肺の胸膜腔内に本剤を同時投与した場合、また、片側胸膜腔内に本剤を投与した後、本剤を対側胸膜腔内に投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤と他の胸膜癒着剤との併用投与に関する有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性胸水の再貯留抑制〉

7.3 同側肺の胸膜腔内に本剤を追加投与（ドレナージチューブ抜管前）又は再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸〉

7.4 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。

7.5 発症時に本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

胸膜生検と同時又は直後に本剤を胸膜腔内に注入することは避けること。呼吸不全等が発現するおそれがある。[1、9.1.1、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺機能障害のある患者又は心機能障害のある患者

呼吸不全等が発現するおそれがある。[1、8、11.1.1参照]

* 9.1.2 間質性肺疾患のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。また、続発性難治性気胸患者では急性呼吸窮迫症候群が発現する可能性が高くなるおそれがある。[1、11.1.1、11.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）

急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には適切な処置を行うこと。[1、8、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 間質性肺疾患（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

* 11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 1～10%未満 | 頻度不明 |
|-----------|--------------|------------------------|--------------------------|
| * 感染症 | | 肺炎、皮膚感染、感染 | 創傷感染、敗血症 |
| 新生物 | | 癌疼痛 | |
| * 代謝・栄養 | | 食欲減退、低アルブミン血症 | |
| 精神・神経 | | 頭痛 | 錯乱状態 |
| 心・血管 | | 低血圧、潮紅 | うっ血性心不全、徐脈性不整脈 |
| * 呼吸器 | | 呼吸困難、胸膜痛、低酸素症、口腔咽頭痛 | 呼吸不全、呼吸抑制、肺水腫、膿胸、肺塞栓症、気胸 |
| 消化器 | | 便秘、下痢、痔核、悪心、嘔吐 | |
| * 肝・胆道系 | | 肝機能異常 | |
| 皮膚・皮下組織 | | | そう痒症、皮下気腫 |
| 筋骨格 | | 背部痛、筋骨格硬直 | |
| * 全身・投与局所 | 発熱(37.9%)、疼痛 | 倦怠感、胸部不快感、胸痛、熱感、非心臓性胸痛 | 異物肉芽腫 |

| | 10%以上 | 1~10%未満 | 頻度不明 |
|--------|------------------|--|------|
| * 臨床検査 | CRP増加 (46.6%) | ALT増加、AST増加、LDH増加、Al-P増加、アルブミン減少、カリウム増加、血小板数増加、カリウム減少、BUN増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、体重減少、白血球数増加 | |
| * その他 | | ドレーン留置部位合併症 | |

13. 過量投与

13.1 症状

10g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等）の発現率が高くなることが報告されている¹⁾。

13.2 処置

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。

14. 適用上の注意

* 14.1 薬剤調製時の注意

本剤の使用にあたっては、「取扱い方法」を熟読すること。

14.2 薬剤投与時の注意

* 14.2.1 注入前

〈効能共通〉

- 本剤は胸膜腔内注入のみに使用し、他のいかなる注射経路（静脈内、筋肉内、皮下、皮内等）にも投与しないこと。また、本剤を懸濁液としないで直接胸膜腔内に噴霧する方法では、使用しないこと。
- 懸濁液の吸引及び注入には、添付の採液針及びシリンジを用いること。
- 十分な胸水又は胸膜腔内の空気のリネージを行い、十分な肺の再膨張を認めた後に本剤を胸膜腔内に注入すること。

〈悪性胸水の再貯留抑制〉

- 胸水のドレナージには、薬液注入用の側管付き胸部排液用カテーテルを用いること。

〈外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸〉

- 排気のためのドレナージには、薬液注入用の側管付き胸部排気用カテーテルを用いること。

14.2.2 注入時

- 本剤の懸濁液は、注入直前によく振とうし、本剤の粒子を分散させること。
- 懸濁液を胸膜腔内に緩徐に注入すること。

* 14.2.3 注入後

〈悪性胸水の再貯留抑制〉

- カテーテルの薬液注入用の側管より、懸濁液注入と同じ注入速度で、日局生理食塩液50mLを用いてフラッシュし、カテーテルをクランプすること。
- クランプ後、懸濁液を胸膜腔内に行き渡らせるように、可能な姿勢の範囲で15分毎に、クランプを外すまで患者の体位を変換することが望ましい。
- 注入2時間後にクランプを開放し、低圧持続吸引器を用いて陰圧（目安：-10cmH₂O）で胸水を持続吸引し、1日の排水量が150mL以下（目安）になったら抜管すること。

〈外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸〉

- カテーテルの薬液注入用の側管より、懸濁液注入と同じ注入速度で、日局生理食塩液50mLを用いてフラッシュする。低圧持続吸引器により懸濁液が排液されない程度に陰圧をかける。
- 懸濁液を胸膜腔内に行き渡らせるように、可能な姿勢の範囲で30分毎に体位を変換することが望ましい。
- 注入2時間後に胸膜癒着療法終了とし、陰圧（目安：-20cmH₂O）で排気のため持続吸引し、ドレーンから気漏の消失がみられたら抜管する。

〈効能共通〉

(7) バイアルは1回限りの使用とし、使用後は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

コルチコステロイドを全身投与されている患者では、胸膜癒着が起りにくいことが報告されている²⁾。

16. 薬物動態

ヒトでの本剤の薬物動態は不明である。

16.3 分布

16.3.1 ラットに本剤を400mg/kg左側胸膜腔内に投与したとき、投与後1及び7日にタルク粒子の大部分は胸膜腔内に残留し、胸腔内臓器（投与側及び反対側の肺及び胸壁、心臓並びに横隔膜）への分布が認められた。タルク粒子は脳、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓及び血液中には認められなかった³⁾。

16.3.2 イヌに本剤を200及び800mg/kg左側胸膜腔内に投与したとき、投与後28日にタルク粒子の大部分は胸膜腔内に残留し、投与側及び反対側の肺に分布が認められた。投与後28日の肝臓、腎臓及び投与後1日の血液中にはタルク粒子は認められなかった⁴⁾。

16.5 排泄

ラットに本剤を400mg/kg左側胸膜腔内に投与したとき、尿及び糞中への排泄は認められなかった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性胸水の再貯留抑制〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

悪性胸水が貯留した患者30例を対象に、胸水を排液した後、タルク4gの懸濁液を胸膜腔内に注入した臨床試験において、注入後30日（又は中止時）に30例中25例（83.3%）で悪性胸水の再貯留の抑制が認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度は90.0%（27/30例）であり、主な副作用（10.0%以上）は、CRP増加80.0%（24/30例）、発熱53.3%（16/30例）、ALT増加16.7%（5/30例）、AST増加13.3%（4/30例）、LDH増加13.3%（4/30例）、Al-P増加13.3%（4/30例）、便秘13.3%（4/30例）、倦怠感13.3%（4/30例）、頭痛10.0%（3/30例）、アルブミン減少10.0%（3/30例）、カリウム増加10.0%（3/30例）であった^{5)、6)}。

〈外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸〉

* 17.1.2 国内第Ⅱ相試験

外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の患者28例を対象に、タルク4g（効果不十分の場合に1回のみ追加投与）の懸濁液を胸膜腔内に注入した臨床試験において、注入後（又は追加投与後）30日までに28例中23例（82.1%）で胸腔ドレーンの抜去が行われた。

副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度は60.7%（17/28例）であり、主な副作用（10.0%以上）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10.7%（3/28例）、CRP増加10.7%（3/28例）、胸痛10.7%（3/28例）であった⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タルクが胸膜癒着を惹起する作用機序は十分に解明されていないが、タルク投与による胸膜腔内の炎症状態が誘因となり、胸水中にTGF- β 、TNF- α 、IL-1、IL-8等が分泌され、コラーゲン線維が形成されることにより臓側胸膜と壁側胸膜の癒着が起こると考えられている⁸⁻¹⁰⁾。

18.2 胸膜癒着作用

ラット、ウサギ及びイヌの胸膜腔内にタルクを投与することにより、胸膜癒着作用が認められた¹¹⁻¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タルク (Talc)

化学名：含水ケイ酸マグネシウム

分子式：Mg₃Si₄O₁₀(OH)₂

性状：粉碎、選別した天然含水ケイ酸マグネシウムである。白色～灰白色の微細な結晶性の粉末で、なめらかな触感があり、皮膚につきやすい。
水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

*21. 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。

22. 包装

1バイアル

〔添付：採液針^{注1}1個及びシリンジ^{注2}1個〕

注1：ツートック（医療機器届出番号：27B1X00045000021）

注2：ニプロシリンジ（針なし）（医療機器届出番号：
27B1X00045000133）

*23. 主要文献

- 1) Sahn SA. : J Bronchology 2002 ; 9 : 223-7
- 2) Roberts ME, et al. : Thorax 2010 ; 65 (Suppl 2) : ii32-ii40
- 3) 社内資料：ラットの組織中分布・排泄試験（2013年9月20日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 4) 社内資料：イヌの組織中分布試験（2013年9月20日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 5) 社内資料：悪性胸水に対する臨床試験（2013年9月20日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1）
- 6) Saka H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2018 ; 48(4) : 376-81
- 7) 社内資料：続発性難治性気胸に対する臨床試験（2022年3月28日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1）
- 8) Genofre EH, et al. : Lung 2005 ; 183(3) : 197-207
- 9) Marchi E, et al. : Chest 2004 ; 125(6) : 2268-77
- 10) Acencio MMP, et al. : Lung 2007 ; 185(6) : 343-8
- 11) 社内資料：ラットの単回胸膜腔内投与毒性試験（2013年9月20日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2）
- 12) 社内資料：イヌの単回胸膜腔内投与毒性試験（2013年9月20日承認、申請資料概要 2.6.2.2.3）
- 13) Light RW, et al. : Chest 1995 ; 107(6) : 1702-6

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター

〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

フリーダイヤル：0120-003-140

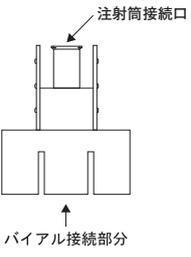
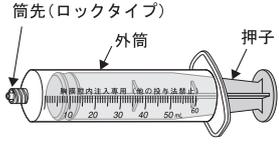
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

*【取扱い方法】

《包装》 本剤には、懸濁液の吸引及び注入のために専用の採液針及び胸膜腔内注入専用（他の投与方法禁止）の表示があるシリンジ（50mL、青色の押子）を添付している。

| 【本剤】 | 【採液針】 | 【シリンジ】 |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・製品名「ユニタルク胸膜腔内注入懸濁剤4g」 ・バイアル充填 | <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">↑ バイアル接続部分</p> </div> <p>ブリスター包装入り</p> <ul style="list-style-type: none"> ・包装が破損、汚染している場合や、採液針に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。 ・開封後すぐに使用し、使用後は直ちに安全な方法で廃棄すること。 ・再使用はしないこと。 <p>開封時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・採液針を包装から取り出す時及びその後、採液針の注射筒接続口及びバイアル接続部分（特に、針）に触れないようにすること。 | <div style="text-align: center;">  </div> <p>ブリスター包装入り</p> <ul style="list-style-type: none"> ・包装が破損、汚染している場合や、シリンジに破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。 ・開封後すぐに使用し、使用後は直ちに安全な方法で廃棄すること。 ・再使用はしないこと。 <p>開封時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シリンジの包装に表示されている開口部側より開き、外筒・押子の方を持ち、包装から取り出すこと。 |

《懸濁液の調製から注入まで》

①本剤に日局生理食塩液50mLを注入して直ちに振とうして懸濁液を調製する。

注意：

- ・以後の操作（「⑤」及び「⑥」）には、注射針を使用しないこと。
- ・懸濁後は、直ちに使用すること。

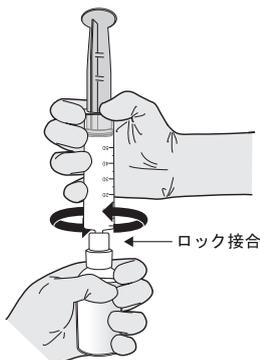
②採液針を本剤の懸濁液が入ったバイアルのゴム栓の中央に、上からまっすぐに押し込み装着する。



注意：

- ・採液針の注射筒接続口及びバイアル接続部分（特に、針）に触れないように取り扱うこと。

③採液針にシリンジ（50mL、青色の押子）を装着（ロック接合）する。

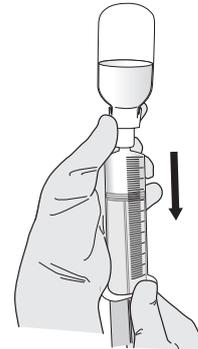


注意：

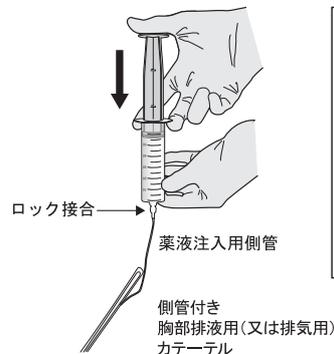
- ・シリンジの押子を引いた状態で、採液針とロック接合すること。
- ・ロック接合部に緩みがないことを確認してから次の操作を行うこと。

④バイアルをよく振とうして、本剤の粒子を分散させる。

⑤バイアルを上下逆にして振とうさせ、ポンピングしながら、懸濁液をシリンジに吸引する。



⑥シリンジを採液針から外し、薬液注入用の側管付き胸部排液用（又は排気用）カテーテルの側管に装着（ロック接合）後、懸濁液を胸膜腔内に緩徐に注入する。



注意：

- ・本剤の粒子が沈降している場合、シリンジを振とうして粒子を分散させながら注入すること。
- ・シリンジを保持しながら、シリンジの押子を下に押し下げるように、本剤の懸濁液を緩徐に注入すること。

⑦（悪性胸水の再貯留抑制）

その後、同じ側管より、懸濁液注入と同じ注入速度で、日局生理食塩液50mLを用いてフラッシュし、カテーテルをクランプする。
 〈外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸〉
 その後、同じ側管より、懸濁液注入と同じ注入速度で、日局生理食塩液50mLを用いてフラッシュする。低圧持続吸引器により懸濁液が排液されない程度に陰圧をかける。