

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

胸膜癒着療法剤

ユニタルク[®] 胸膜腔内注入用
懸濁剤 4gUnitalc[®] Intrapleural 4g（タルク胸膜腔内注入用）

剤形	粉末剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中滅菌調整タルク4g
一般名	和名:タルク(JAN) 洋名:Talc(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2013年9月20日 薬価基準収載年月日:2013年11月19日 販売開始年月日:2013年12月9日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 受付時間:平日9:00~18:00(土、日、祝日、会社休日を除く) 医療関係者向けWEBサイト: https://nobelpark.jp/

本IFは、2022年3月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の

範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「VII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

<p>略語表…………… 1</p> <p>I. 概要に関する項目</p> <p>1. 開発の経緯…………… 2</p> <p>2. 製品の治療学的特性…………… 3</p> <p>3. 製品の製剤学的特性…………… 3</p> <p>4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 4</p> <p>5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 4</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 承認条件…………… 4</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 流通・使用上の制限事項…………… 4</p> <p>6. RMPの概要…………… 4</p> <p>II. 名称に関する項目</p> <p>1. 販売名…………… 5</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 和名…………… 5</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 洋名…………… 5</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 名称の由来…………… 5</p> <p>2. 一般名…………… 5</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 和名(命名法)…………… 5</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 洋名(命名法)…………… 5</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) ステム(stem)…………… 5</p> <p>3. 構造式又は示性式…………… 5</p> <p>4. 分子式及び分子量…………… 5</p> <p>5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5</p> <p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5</p> <p>III. 有効成分に関する項目</p> <p>1. 物理化学的性質…………… 6</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 外観・性状…………… 6</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 溶解性…………… 6</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 吸湿性…………… 6</p> <p style="padding-left: 20px;">(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6</p> <p style="padding-left: 20px;">(5) 酸塩基解離定数…………… 6</p> <p style="padding-left: 20px;">(6) 分配係数…………… 6</p> <p style="padding-left: 20px;">(7) その他の主な示性値…………… 6</p> <p>2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6</p> <p>3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6</p> <p>IV. 製剤に関する項目</p> <p>1. 剤形…………… 7</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 剤形の区別…………… 7</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 製剤の外観及び性状…………… 7</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 識別コード…………… 7</p> <p style="padding-left: 20px;">(4) 製剤の物性…………… 7</p> <p style="padding-left: 20px;">(5) その他…………… 7</p> <p>2. 製剤の組成…………… 7</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物…………… 7</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 電解質等の濃度…………… 7</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 熱量…………… 7</p> <p>3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7</p> <p>4. 力価…………… 7</p>	<p>5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7</p> <p>6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8</p> <p>7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8</p> <p>8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 8</p> <p>9. 溶出性…………… 8</p> <p>10. 容器・包装…………… 8</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 8</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 包装…………… 9</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 予備容量…………… 9</p> <p style="padding-left: 20px;">(4) 容器の材質…………… 9</p> <p>11. 別途提供される資材類…………… 9</p> <p>12. その他…………… 9</p> <p>V. 治療に関する項目</p> <p>1. 効能又は効果…………… 10</p> <p>2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10</p> <p>3. 用法及び用量…………… 10</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 用法及び用量の解説…………… 10</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10</p> <p>4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11</p> <p>5. 臨床成績…………… 14</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 臨床データパッケージ…………… 14</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 臨床薬理試験…………… 16</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 用量反応探索試験…………… 16</p> <p style="padding-left: 20px;">(4) 検証的試験…………… 16</p> <p style="padding-left: 40px;">1) 有効性検証試験…………… 16</p> <p style="padding-left: 40px;">2) 安全性試験…………… 27</p> <p style="padding-left: 20px;">(5) 患者・病態別試験…………… 28</p> <p style="padding-left: 20px;">(6) 治療的使用…………… 28</p> <p style="padding-left: 40px;">1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 28</p> <p style="padding-left: 40px;">2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 28</p> <p style="padding-left: 20px;">(7) その他…………… 28</p> <p>VI. 薬効薬理に関する項目</p> <p>1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 29</p> <p>2. 薬理作用…………… 29</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 作用部位・作用機序…………… 29</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 29</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 作用発現時間・持続時間…………… 31</p> <p>VII. 薬物動態に関する項目</p> <p>1. 血中濃度の推移…………… 32</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 治療上有効な血中濃度…………… 32</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 32</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 中毒域…………… 32</p> <p style="padding-left: 20px;">(4) 食事・併用薬の影響…………… 32</p>
--	--

2. 薬物速度論的パラメータ	32
(1) 解析方法	32
(2) 吸収速度定数	32
(3) 消失速度定数	32
(4) クリアランス	32
(5) 分布容積	32
(6) その他	32
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32
(1) 解析方法	32
(2) パラメータ変動要因	32
4. 吸収	33
5. 分布	33
(1) 血液－脳関門通過性	33
(2) 血液－胎盤関門通過性	33
(3) 乳汁への移行性	34
(4) 髄液への移行性	34
(5) その他の組織への移行性	34
(6) 血漿蛋白結合率	34
6. 代謝	35
(1) 代謝部位及び代謝経路	35
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	35
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	35
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	35
9. 透析等による除去率	35
10. 特定の背景を有する患者	35
11. その他	35

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	36
2. 禁忌内容とその理由	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
(1) 合併症・既往歴等のある患者	37
(2) 腎機能障害患者	37
(3) 肝機能障害患者	37
(4) 生殖能を有する者	37
(5) 妊婦	37
(6) 授乳婦	38
(7) 小児等	38
(8) 高齢者	38
7. 相互作用	38
(1) 併用禁忌とその理由	38
(2) 併用注意とその理由	38
8. 副作用	39
(1) 重大な副作用と初期症状	39
(2) その他の副作用	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
10. 過量投与	42

11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	45
(1) 臨床使用に基づく情報	45
(2) 非臨床試験に基づく情報	45

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	46
(1) 薬効薬理試験	46
(2) 安全性薬理試験	46
(3) その他の薬理試験	46
2. 毒性試験	47
(1) 単回投与毒性試験	47
(2) 反復投与毒性試験	49
(3) 遺伝毒性試験	49
(4) がん原性試験	49
(5) 生殖発生毒性試験	49
(6) 局所刺激性試験	49
(7) その他の特殊毒性	49

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	51
2. 有効期間	51
3. 包装状態での貯法	51
4. 取扱い上の注意	51
5. 患者向け資材	51
6. 同一成分・同効薬	51
7. 国際誕生年月日	51
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	51
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
11. 再審査期間	51
12. 投薬期間制限に関する情報	52
13. 各種コード	52
14. 保険給付上の注意	52

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	56

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	60

Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	64
(1) 粉碎	64
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	64
2. その他の関連資料	64

略語表

略語	内容
Al-P	アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
ARDS	急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
BUN	血中尿素窒素 (blood urea nitrogen)
COPD	慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRP	C反応性蛋白 (C-reactive protein)
DBP	拡張期血圧
ECOG	米国東部癌治療共同研究グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)
EWS	気管支充填材EWS (Endobronchial Watanabe Spigot)
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
FDA	米国食品医薬品局 (food and drug administration)
Hb	ヘモグロビン (hemoglobin)
HR	心拍数
Ht	ヘマトクリット (hematocrit)
IL-1	インターロイキン-1 (interleukin-1)
IL-8	インターロイキン-8 (interleukin-8)
LDH	乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase)
LT	大粒子径タルク
MBP	平均血圧
mMRC	modified British Medical Research Council
MT	混合粒子サイズタルク
Nd : YAGレーザー	ネオジミウム : イットリウム-アルミナガーネットレーザー
NPC-05	国内第II相試験 (国内における医師主導試験) 及び非臨床試験に使用された滅菌調整タルク
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
NT	標準タルク
PS	パフォーマンス・ステータス (Performance Status)
PT	MedDRA (ICH国際医薬用語集) における基本語 (preferred terms)
SBP	収縮期血圧
SOC	器官別大分類 (system organ class)
SP	安全性解析対象集団 (safety population)
ST	小粒子径タルク
TGF- β	トランスフォーミング増殖因子ベータ (transforming growth factor- β)
TK	トキシコキネティクス
TNF- α	腫瘍壊死因子アルファ (tumor necrosis factor- α)
VAS	視覚的アナログ尺度 (visual analogue scale)
VEGF	血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユニタルク®胸膜腔内注入用懸濁剤4g(以下、「本剤」)は、小さい粒子径のものを除いて粒子径を調整し、滅菌したタルク(滅菌調整タルク)製剤であり、悪性胸水の再貯留抑制及び外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸の治療剤(胸膜癒着療法剤)として使用される。

悪性胸水患者では胸水の増加により、呼吸困難、胸痛、咳嗽などの症状をきたし、Quality of Lifeが著しく低下する。症状緩和のために胸水の排液が行われるが、通常は排液の後に胸膜癒着術が実施される。胸膜癒着術では、胸膜腔内に投与された胸膜癒着剤により胸膜の炎症が惹起され、臓側胸膜と壁側胸膜が癒着することで胸水の貯留スペースが消失し、胸水の再貯留が抑制される。

続発性気胸は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、間質性肺炎等の基礎疾患を原因として発症し、治療を行っても再発を繰り返したり、エアリークの遷延などの臨床像を示す場合に続発性難治性気胸と診断される。当該疾患で、心機能の低下等の合併症により全身状態が悪い場合や、肺気腫合併により術後の肺瘻の強い懸念がある場合には、外科手術による治療が困難である。外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸には、一般的に保存的治療の一環として胸腔ドレナージが行われるが、胸腔ドレナージ開始一定期間後もエアリークが持続する場合には、エアリークの責任気管支を物理的に閉塞させる気管支充填術、胸腔に起炎症性薬剤等を注入し肺と胸膜孔を癒着させる胸膜癒着術等の実施が検討される。欧米では、既に滅菌調整タルク製剤が、胸膜癒着剤として悪性胸水及び続発性気胸を含む自然気胸の標準治療薬とされている¹⁻⁴⁾。タルクには重篤な副作用として急性呼吸窮迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS)が発現することが知られており、その原因の一つとして小粒子径のタルクが考えられていることから、近年、粒子径を調整することにより小さい粒子径のタルクを除いた滅菌調整タルクの使用が推奨されている^{1,5)}。

国内では、2007年1月22日の第11回未承認薬使用問題検討会議において、欧米では既に標準的に使用されている滅菌調整タルクの医療上の有用性に鑑み、国内での治験が早期に開始されるべきと結論付けられた。

これを受けて、ノーベルファーマ株式会社は、滅菌調整タルクの開発に着手した。国内における治験として計画された悪性胸水に対する医師主導治験(国内第Ⅱ相試験)が、日本医師会治験促進センターの平成19年度治験推進研究事業の課題として採択・実施された。また、2010年5月に厚生労働省から医療上の必要性が高い未承認薬として、本剤の開発要請を受けた。ノーベルファーマ株式会社は、医師主導治験成績の提供を受けて「悪性胸水の再貯留抑制」の製造販売承認申請を行い、2013年9月にユニタルク®胸膜腔内注入用懸濁剤4gの販売名で承認を取得した。

更に、続発性難治性気胸に対する医師主導治験(国内第Ⅱ相試験)の成績の提供を受けて、「外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸」に対する効能又は効果の一部変更承認申請を行い、2022年3月に承認を取得した。なお、本剤は2021年6月に「外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号:(R3薬)第517号〕。

本剤の使用により欧米の標準治療が国内でも実施できるようになった。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は悪性胸水の再貯留抑制及び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胸膜癒着療法剤であり、本剤を日局生理食塩液で懸濁して、胸膜腔内に注入する。

2. 本剤は1回の投与で胸水再貯留を抑制した。

悪性胸水が貯留した患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、胸膜癒着術後30日(又は中止時)の胸水再貯留抑制に関する有効率は83.3%(25/30例)を示した。本試験終了後も経過観察した患者に対する調査研究では、術後60日及び90日の胸水再貯留抑制の有効率はそれぞれ83.3%(20/24例)及び77.3%(17/22例)であった。(19、21ページ参照)

3. 本剤は悪性胸水に随伴する呼吸困難及び疼痛(胸痛)を改善した。

悪性胸水が貯留した患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、胸膜癒着術前に比べて術後30日(又は中止時)には呼吸困難及び疼痛(胸痛)の有意な改善が示された(それぞれ $P < 0.001$ 、 $P = 0.022$ 、Wilcoxon符号付順位検定)。(20、21ページ参照)

4. 本剤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胸膜癒着術として有効であった。

外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸を対象とした国内第Ⅱ相試験において、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82.1%(23/28例)(95%信頼区間:63.11-93.94%)であった。(25ページ参照)

5. 本剤は胸腔ドレーン抜去時のエアリークを消失・改善した。

外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸を対象とした国内第Ⅱ相試験において、胸腔ドレーン抜去時のエアリークが100.0%(11/11例)消失した。(26ページ参照)

6. 重大な副作用として急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)、間質性肺疾患(頻度不明)、ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがある。主な副作用(発現頻度10%以上)は、CRP増加(46.6%)、発熱(37.9%)、疼痛であった。

副作用については、添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。(39～41ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は粒子径を調整した滅菌調整タルクである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有（「I.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	医療従事者向け資料：適正使用ガイド（外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸）「Ⅷ. 備考」の項参照 患者向け資料：患者向医薬品ガイド、くすりのしおり「X. 5 患者向け資料」の項参照
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2022年3月時点）

本剤は「外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸」を予定される効能又は効果として2021年6月21日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定〔指定番号：(R3薬)第517号〕を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 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
- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・急性呼吸窮迫症候群 ・間質性肺疾患 ・ショック、アナフィラキシー	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布（外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸）

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤4g

(2) 洋名

Unitalc Intrapleural 4g

(3) 名称の由来

粒子の大きさを揃えたタルク (Uniform+talc) に由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

タルク(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Talc(JAN)

(3) ステム(stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

$3\text{MgO}\cdot 4\text{SiO}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$

4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$

分子量：379.27

5. 化学名(命名法)又は本質

日本名：含水ケイ酸マグネシウム

英名：Hydrated magnesium silicate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TLC

治験番号：NPC-05 (開発記号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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。

(2) 溶解性

水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品1gにつき、25℃、75%RHの条件で7日間保存した結果、質量の増加は平均(n=3)で0.02%であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

純粋タルクは約850℃まで安定である。更なる加熱は水の脱離に伴う固体状態の変化を起こす。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

モース硬度：1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1 有効成分の安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間等	結果
	温度(℃)	湿度(%RH)			
長期保存試験	25	60	プラスチック容器 ^{注1)} (気密)	12ヵ月	変化なし
加速試験	40	75	プラスチック容器 ^{注1)} (気密)	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	50	—	プラスチック容器 ^{注1)} (気密)	3ヵ月	変化なし
	40	75	プラスチック容器 ^{注1)} (開栓)	3ヵ月	変化なし
	光	25℃、成り行き湿度 D65ランプ	ガラス製シャーレ ^{注1)} (開放)	総照度：120万lx・h以上、 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ² 以上	変化なし

測定項目：性状、確認試験、純度試験、強熱減量、乾燥減量、粒子径分布、微生物限度、定量法、粉末X線回折測定法

注1)：原料タルク

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：原子吸光光度法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

粉末剤

粒子径を調整した滅菌調整タルクの粉末である。

(2) 製剤の外観及び性状

白色～灰白色の微細な結晶性の粉末

(専用の採液針及びシリンジについては13ページ【取扱い方法】参照)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 8.0～10.0(1.0gを水10mLに懸濁時)

浸透圧比: 該当しない

(5) その他

容器中の特殊な気体: 窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

有効成分

1バイアル中滅菌調整タルク4g

添加剤

なし

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

天然含水ケイ酸マグネシウムであるので、主としてクロライト(含水ケイ酸アルミニウムマグネシウム)、マグネサイト(炭酸マグネシウム)、カルサイト(炭酸カルシウム)及びドロマイト(炭酸カルシウムマグネシウム)からなる関連鉱物を含むことがある。

なお、アスベストは含まない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間等	結果
	温度(℃)	湿度(%RH)			
長期保存試験 (倒立)	25	60	ガラスバイアル 褐色ガラスバイアルプリスター包装 ^{注1)}	6ヵ月 24ヵ月	変化なし 変化なし
加速試験 (倒立)	40	75	ガラスバイアル 褐色ガラスバイアルプリスター包装 ^{注1)}	6ヵ月 6ヵ月	変化なし 変化なし
苛酷試験	50	—	褐色ガラスバイアル(密封) ^{注1)}	3ヵ月	変化なし
	40	75	褐色ガラスバイアル(開栓) ^{注1)}	3ヵ月	変化なし
	光	25℃、成り行き湿度 D65ランプ		褐色ガラスバイアル(密封) ^{注1)}	総照度：120万lx・h以上、 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ² 以上

測定項目：性状、確認試験、pH、酸可溶物、ヒ素、エンドトキシン、製剤均一性、無菌、粒子径分布、定量法
注1：Steritalc®(Novatech社)

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

通常、成人には本剤(4g/バイアル)を日局生理食塩液50mLで懸濁して懸濁液を調製する。尚、本剤の使用にあたっては、「取扱い方法」を熟読すること。(「V.4.用法及び用量に関連する注意」、「VIII.11.適用上の注意」を参照)

溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

- ・バイアルキャップシールに白文字(赤地)で「胸膜内」と表示。
- ・個装箱の側面、上面に白文字(赤地)で「胸膜腔内注入専用」と表示。

注射筒に注射針を装着して懸濁液を吸い上げると、そのまま静脈点滴ラインに注入したり、患者に注射したりする危険性が否定できない。誤投与の危険性を回避するために、以下の二つの器具を同梱する。

- ・採液針
- ・シリンジ50mL(汎用注射筒(ロックタイプ))、ただし、押子に青色を付したもので、更に外面に「胸膜腔内注入専用(他の投与方法禁止)」との注意書きを記したもの。

(2) 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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル、ゴム栓(シリコーンコートしたブチルゴム)、フリップオフキャップ(ポリプロピレン製キャップを付したアルミニウム製シール)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

(設定理由)

(1) 下記の理由により、効能又は効果を「悪性胸水の再貯留抑制」と設定した。

- ①国内外の代表的な教科書⁶⁻⁸⁾及び診療ガイドライン^{1,2,9,10)}等では、タルクは悪性胸水の再貯留に対するより効果的な胸膜癒着剤であり、標準的な治療の一つとして位置付けられている。
- ②悪性胸水が貯留した患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験^{11,12)}において、本剤の胸膜腔内投与により、83.3%の有効率が認められ、その効果は胸膜癒着術後60日及び90日にも持続した。
- ③悪性胸水が貯留した患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験における癌腫別の有効率は、肺癌82.6%(19/23例)、乳癌100%(2/2例)、及びその他の癌80%(4/5例)であった^{11,12)}こと、並びにSteritalc[®]を使用した公表論文¹³⁾における有効率は、肺癌76.9%(10/13例)、乳癌88.9%(8/9例)、及びその他の癌68.8%(11/16例)であったことから、タルクの悪性胸水に対する有効性について、癌腫による差異は認められないと考える。

(2) 下記の理由により、効能又は効果を「外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸」と設定した。

外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸を対象とした国内第Ⅱ相試験¹⁴⁾において、本剤の胸膜腔内投与により、胸腔ドレーンを抜去できた割合(有効割合)が82.1%であり、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認められた。

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

下記の理由により、《効能又は効果に関連する注意》の項を設け注意を記載した。

ピシバニールの効能又は効果が「消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少」であることを踏まえ、本剤が腹水再貯留の抑制を目的として使用されることがないように注意喚起が必要であると考え記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 用法について

タルクの用法には、スラリー法*と噴霧法**があるが下記の理由により、スラリー法を採用した。

- ①Steritalc[®]を使用してスラリー法と噴霧法を比較した公表論文において、(i)噴霧法がスラリー法と比較して優れている¹⁵⁾こと(ii)両者の有効性に差異はない¹³⁾ことが記載されている。
- ②Steritalc[®]が投与された13報^{5,13,15-25)}の公表論文を検討した結果、スラリー法と噴霧法との間に安全性に関する特段の差異はなかった。
- ③噴霧法は全身麻酔下で胸腔鏡を用いる必要があるため、スラリー法と比較して一般的ではなく、他の胸膜癒着剤は、スラリー法と同様に胸腔チューブから薬液を注入する方法により投与されるため、国内では噴霧法が普

及していない。

*：悪性胸水を胸腔ドレナージチューブにて排液後に、本剤を生理食塩液で懸濁して胸膜腔内に注入する方法

**：本剤を懸濁液としないで、胸腔鏡を用いて直接胸膜腔内に噴霧する方法

2) 用量について

- ①公表論文におけるタルクの投与量は2～10gと幅広いが、国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン等では、タルク又は滅菌調整タルクの用量として4～5gを推奨しているものが多い^{1,2,7,9)}。
- ②タルク投与で発現することが知られている急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、10g以上で発現率が高く²⁶⁾、安全性を考慮し、5gを超えるタルクの投与は避けるべき旨の報告^{27,28)}がある。
- ③Steritalc[®]をスラリー法で投与した公表論文^{5,13,15,17,23)}では、Steritalc[®]の用量は4～8gであり、有効率に投与量による差異は認められず、安全性については投与量の増大とともに新たに発現又は発現例数が増加する傾向の有害事象は認められていない。
- ④海外で販売されているSteritalc[®]の推奨用量は、3～6gである。

なお、懸濁に使用する日局生理食塩液の量については、悪性胸水に対する国内第Ⅱ相試験^{11,12)}において本剤4gに対して50mLと設定したことから、用法及び用量においても50mLと設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 再発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。

(解説)

(1) 下記の理由により、《用法及び用量に関連する注意》の項を設け注意を記載した。

7.1 1) 「両側同時投与」の場合

下記の理由により、推奨できないと考えられる。

本剤を両側に同時に投与した場合、片側に4g投与すると計8gを投与することになり、タルクの全身吸収に伴う急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の発現リスクが高まると考える²⁶⁻²⁸⁾。

2) 「片側胸膜腔内投与から一定期間後における対側胸膜腔内への本剤投与」の場合

下記の理由により、患者の状態を考慮した上で、実施すべきベネフィットがリスクを上回ると判断されない限り投与しないことが望ましいと考える。

①国内外の代表的な診療ガイドライン等では、片側胸水を前提に治療法が記載されており、両側胸水に対する具体的な治療法の記載はなく、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際の有効性及び安全性は不明である。

②両側悪性胸水は片側悪性胸水と比較して症状がより重いと考えられる。

7.2 「併用投与」の場合

下記の理由により、推奨できない。

タルクと他の胸膜癒着剤が併用投与された場合の有効性及び安全性は、データがほとんど見出せなかったため不明であるが、タルク単独投与の有効性が高いことから、他の胸膜癒着剤が併用投与されるベネフィットは少ないと考えられること、及び併用投与により安全性の懸念が増大すると考えられる。

7.3 「追加投与(ドレナージチューブ抜管前)」の場合

下記の理由により、一部の診療ガイドラインでは、タルク投与後でも排液量が過剰の場合には、本剤を同側胸膜腔内に再注入することが記載されているが、安全性の観点から、再注入することにより投与量が2倍となり急性呼吸窮迫症候群(ARDS)発現のリスクが高くなると考えることから、再注入は推奨できないと考える。

- ① American Thoracic Societyの診療ガイドライン²⁾では、胸腔ドレナージ開始後48～72時間経過しても排液量が過剰(250mL超/24時間)の場合には、最初に使用した量と同量のタルクを再注入する旨が記載されている。
- ② スラリー法によりタルクが投与された患者11/49例(22.4%)で、胸腔ドレナージによる排液量が100mL/24時間以下にならなかったため、タルク3～5gを2回注入した旨が報告されている¹³⁾。
- ③ British Thoracic Societyの診療ガイドライン¹⁾では、タルクによる胸膜癒着術で失敗した場合には、胸膜へのカテーテルの留置又は再度の胸膜癒着術を検討する旨が記載されているが、具体的な判断時期については記載されておらず、有効性及び安全性についても記載されていない。

「再投与」の場合

下記の理由により、胸膜癒着術を施行した同側胸膜腔内にタルクを再投与した場合の有効性及び安全性は確立されていないと考えることから、本剤の同側胸膜腔内への再投与は推奨できないと考える。

- ① British Thoracic Societyの診療ガイドライン¹⁾では、タルクによる胸膜癒着術が失敗した場合には、留置胸膜カテーテル又は再度の胸膜癒着術を検討する旨が記載され、その説明として「胸膜癒着術が失敗した場合に最も効果的な二次的手技について利用できる証拠はない。肺の再膨張不全の存在に依存して、胸膜癒着術の反復又は留置胸膜カテーテル挿入のいずれかで胸水のさらなる排出を試みることを推奨される。」となっている。
- ② 胸膜癒着術が奏効しなかった患者に再度胸膜癒着術を施行すべきか否か又は症候性の胸水再発を繰り返し胸腔穿刺によって管理すべきか否かについては、現在明らかにされていない²⁹⁾。
- ③ American College of Chest Physiciansの診療ガイドライン⁹⁾では、化学的胸膜癒着術に抵抗性の悪性胸水を管理するために胸膜腹膜シャントが代替手段として検討される旨が記載されている。

7.4 追加注入について

- ① 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、効果不十分な場合の追加投与を設定した。
- ② タルク投与によりARDSの発現率が高くなる10g以上の投与量とならないように7日間以上の間隔を空けて、4gを1回のみを追加投与とした。
- ③ 続発性難治性気胸に対する国内第Ⅱ相試験¹⁴⁾では、28例中9例(32.1%)で追加投与し、有効割合は5/9例(55.6%)であり、1回投与では効果不十分な症例に対して2回投与の有効性が認められた。また、副作用は1回投与12/19例(63.2%)であるのに対し、2回投与5/9例(55.6%)であった。

7.5 再発時に本剤を再投与した成績がなく、有効性及び安全性が不明である。

【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用懸濁剤4g」 ・バイアル充填 	<div data-bbox="655 472 836 685" style="text-align: center;"> <p>注射筒接続口</p> <p>バイアル接続部分</p> </div> <div data-bbox="507 696 703 730" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>プリスター包装入り</p> </div> <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。 <div data-bbox="507 909 592 943" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>開封時</p> </div> <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 data-bbox="1082 472 1353 607" style="text-align: center;"> <p>筒先（ロックタイプ）</p> <p>外筒</p> <p>押子</p> </div> <div data-bbox="1010 622 1206 656" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>プリスター包装入り</p> </div> <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。 <div data-bbox="1010 864 1094 898" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>開封時</p> </div> <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。

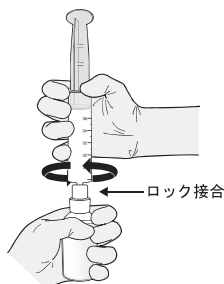
- ②採液針を本剤の懸濁液が入ったバイアルのゴム栓の中央に、上からまっすぐに押し込み装着する。



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。

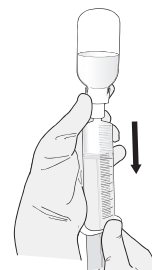


注意：

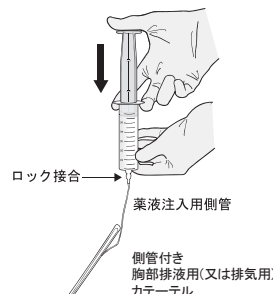
- ・シリンジの**押子**を引いた状態で、採液針とロック接合すること。
- ・ロック接合部に緩みがないことを確認してから次の操作を行うこと。

- 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す**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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

悪性胸水に対する国内第Ⅱ相試験(国内における医師主導治験)は、Novatech社(仏国)より輸入した滅菌調整タルクであるSteritalc®をそのまま治験薬(NPC-05)として使用し、実施された。承認申請資料において、国内一貫製造のユニタルクと国内実施の医師主導治験で使用された治験薬NPC-05とは、品質に関する相対比較試験により同等であることが確認されたため、NPC-05を使用した医師主導治験成績が評価資料とされた。外国臨床試験成績に関しては、評価資料として利用できるSteritalc®の外国臨床データはないことから、Steritalc®の悪性胸水に対する有効性及び安全性を検討した公表論文を参考資料とした。

続発性難治性気胸においては、ユニタルクを治験薬(NPC-05)として使用した続発性難治性気胸に対する国内第Ⅱ相試験(国内における医師主導治験)を評価資料とした。外国臨床試験成績に関しては、続発性気胸を対象とした臨床試験の文献5報を有効性及び安全性評価の参考資料として引用した。

臨床データパッケージを表V-1、表V-2に示した。

表V-1 悪性胸水における臨床データパッケージ

区分	著者 作成年 又は掲載年	試験の目的	対象(症例数) 試験デザイン (国内/外国)	薬剤、投与量 投与方法等
評価資料	社内資料 ¹¹⁾ Saka 2018 ¹²⁾	滅菌調整タルクの有効性及び安全性の検討	悪性胸水患者(30例) 医師主導治験 プロスペクティブな非対照試験 (国内)	NPC-05 4g スラリー法
参考資料	Maskell 2004 ⁵⁾	タルクの粒子径の違いによるガス交換能の比較	悪性胸水患者(46例) 無作為化比較試験 (外国)	Steritalc® 4g スラリー法 小さい粒子径のタルク4g スラリー法 テトラサイクリン 20mg/kg 胸膜腔内投与
	Mohsen 2011 ¹⁶⁾	タルクとポビドンヨードとの有効性及び安全性の比較	悪性胸水患者(42例) 無作為化比較試験 (外国)	Steritalc® 4g 噴霧法 ポビドンヨード10%溶液20mL 胸膜腔内投与
	Prevost 2001 ¹⁷⁾	高用量のタルクの長期効果及び忍容性の検討	悪性胸水患者(31例) プロスペクティブな非対照試験 (外国)	Steritalc® 4g×2回(計8g) スラリー法
	Kolschmann 2005 ¹⁸⁾	タルクの長期の有効性及び安全性の検討	悪性胸水患者(102例) レトロスペクティブな非対照試験 (外国)	Steritalc® 平均8g 噴霧法
	Gravino 2005 ¹⁹⁾	ビデオ補助下で実施するタルク胸膜癒着術の過程における、二つの鎮痛麻酔法の副作用の比較	胸水を有する癌患者(65例) プロスペクティブな非無作為化比較試験 (外国)	Steritalc® 3又は6g 噴霧法
	Froudarakis 2006 ²⁰⁾	胸腔鏡下タルク噴霧による胸膜癒着術において引き起こされる全身性炎症反応が、胸腔鏡検査によるものかタルク投与によるものかの検討	悪性又は良性胸水患者(35例) プロスペクティブな非無作為化比較試験 (外国)	Steritalc® 2又は4g 噴霧法 診断的胸腔鏡検査
	Stefani 2006 ¹⁵⁾	Steritalc®の噴霧法とスラリー法の有効性及び安全性の比較	悪性胸水患者(117例) プロスペクティブな非無作為化比較試験 (外国)	Steritalc® 6g スラリー法又は噴霧法

区分	著者 作成年 又は掲載年	試験の目的	対象(症例数) 試験デザイン (国内/外国)	薬剤、投与量 投与方法等
参考資料	Debeljak 2006 ¹³⁾	Steritalc [®] の噴霧法とスラリー法の有効性及び安全性の比較	悪性胸水患者(71例) レトロスペクティブな比較試験 (外国)	Steritalc [®] 3~5g スラリー法又は噴霧法
	Janssen 2007 ²¹⁾	大粒子径のタルクの安全性の検討	悪性胸水患者(558例) プロスペクティブなコホート研究 (外国)	Steritalc [®] 4g 噴霧法
	Kelly 2007 ²²⁾	Steritalc [®] で発現したARDSの1例報告	悪性胸水患者(1例) 症例報告 (外国)	Steritalc [®] 4g 投与方法不明
	北川 2007 ²³⁾	タルクの有効性及び安全性の検討	悪性胸水患者(26例) レトロスペクティブな非対照試験 (国内)	Steritalc [®] 4g スラリー法
	龍華 2011 ²⁴⁾	タルクの有効性及び安全性の検討	悪性胸水患者(42例) レトロスペクティブな非対照試験 (国内)	Steritalc [®] 3~4g 噴霧法
	Ishida 2011 ²⁵⁾	Flexi-rigid thoracoscopeを用いた新しい胸腔鏡下胸膜癒着術の検討	症候性胸水患者(9例) プロスペクティブな非対照試験 (国内)	Steritalc [®] 4g 噴霧法

表V-2 続発性難治性気胸における臨床データパッケージ

区分	著者 作成年 又は掲載年	試験の目的	対象(症例数) 試験デザイン (国内/外国)	薬剤、投与量 投与方法等
評価資料	社内資料 ¹⁴⁾	滅菌調整タルクの安全性と有効性を検討	外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸患者(28例) 医師主導試験 非盲検/非対照/多施設共同 (国内)	NPC-05 4g スラリー法
参考資料	Almind 1989 ³⁰⁾	単純ドレナージ、タルク及びテトラサイクリンの有効性の比較	自然気胸患者(原発性・続発性)(96例:続発性気胸25例) 無作為化/既存治療同時対照 (外国)	タルク 5g スラリー法 テトラサイクリン 550mg スラリー法 胸腔ドレナージ
	Agarwal 2011 ³¹⁾	ポピドンヨード化粧品用タルクの有効性と安全性の比較	気胸患者(原発性・続発性)、症候性再発性胸水患者(悪性又は良性)(35例:続発性気胸25例) 無作為化/既存治療同時対照 (外国)	化粧品用タルク 5g スラリー法 ポピドンヨード 10%溶液 20mL スラリー法

区分	著者 作成年 又は掲載年	試験の目的	対象(症例数) 試験デザイン (国内/外国)	薬剤、投与量 投与方法等
参考資料	Cobanoglu 2009 ³²⁾	自家血、タルク及びテトラサイクリンの有効性、副作用及び合併症の比較	原発性患者、続発性気胸患者(50例:続発性気胸31例) プロスペクティブ/既存治療対照 (外国)	タルク 5g スラリー法 自家血 50mL スラリー法 テトラサイクリン 20mg/kg スラリー法
	Ng 2010 ³³⁾	ミノサイクリン及びタルクの再発予防に対する即時的効果の比較	続発性気胸患者(185例) レトロスペクティブ/既存治療対照/多施設 (外国)	タルク 2.5~5.0g スラリー法 ミノサイクリン 300mg スラリー法
	Kim 2011 ³⁴⁾	スラリー法とビデオ下胸腔鏡手術の転帰の比較	続発性気胸患者(61例) レトロスペクティブ/既存治療対照 (外国)	タルク投与量不明 スラリー法 タルク 2g 噴霧法(ビデオ下胸腔鏡手術)

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<悪性胸水に対する国内第Ⅱ相試験(国内における医師主導治験)^{11,12)}>

国内で実施された臨床試験は、医師主導治験として行われた。

① 試験方法

目的	悪性胸水に対するNPC-05 ^{a)} を用いた胸膜癒着術の有効性と安全性の検討
試験デザイン	非対照、非盲検、多施設共同臨床試験(6施設)
対象	組織診又は細胞診により確定診断した癌性胸膜炎を有する悪性胸水患者30例 ^{b)}
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 組織診又は細胞診により確定診断された癌性胸膜炎を有する患者 2. 悪性胸水による呼吸困難等の症状を有し、そのコントロールが治療上優先される患者 3. 胸腔ドレナージチューブによる胸水排液で十分な肺の再膨張が認められる患者 4. 胸水の排液により呼吸困難等の症状の緩和が得られる患者 5. 胸膜癒着術後30日間以上の生存が期待される患者 6. 悪性胸水排液後、ECOG PS 0~2である患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. タルクに対して過敏症の患者 2. 塩酸リドカインに対して過敏症の患者 3. 重篤な感染症を合併している患者 4. 肺に高度の気腫や線維化を認める患者 5. 同意取得時に心不全の治療を受けている患者 6. 同意取得前30日以内に心筋梗塞の既往のある患者 7. 高度血液凝固障害を有する患者 8. 胸水の排液後、室内気でSpO₂が90%未満の患者 9. 著明な胸膜癒着を認める患者 10. 両側の胸膜癒着が必要と考えられる患者 11. 患側の肺切除術、胸膜肺全摘術などの胸腔内の外科的処置既往のある患者 12. 患側の胸膜癒着術既往のある患者 13. 同意取得時にコルチコステロイドの全身投与(経口又は静注)による治療を受けている患者

投与方法	NPC-05 4gを生理食塩液50mlに懸濁し、薬液注入用チューブから胸膜腔内に緩徐に注入（「治験薬を投与する前後の処置方法」を参照）
主要評価項目	有効性判定委員会 [○] が評価した胸膜癒着術後30日（又は中止時）の胸水再貯留の有無
副次評価項目	①治験責任（分担）医師の判定に基づき評価した胸膜癒着術後30日（又は中止時）の胸水再貯留の有無 ②胸膜癒着術後30日（又は中止時）の呼吸困難の程度 ③胸膜癒着術後30日（又は中止時）の疼痛（胸痛）の程度（VASで評価）
解析計画	胸水再貯留の有無については、判定基準に基づく有効率を算出した。有効率の区間推定には、二項分布の正確な区間推定を用いた。観察された有効率に基づいて「真の有効率が、無効と判断する閾値有効率（40%）以下である」という帰無仮説の検定を二項分布を用いて行った。 呼吸困難及び疼痛（胸痛）の程度については、前後の程度の変化についてWilcoxon符号付順位検定で比較した。

- a) 悪性胸水に対する国内第Ⅱ相試験（国内における医師主導治験）はNovatech社（仏）より輸入した滅菌調整タルクであるSteritalc[®]をそのまま治験薬（NPC-05）として使用し、実施された。
なお、国内一貫製造のユニタルク[®]と治験薬NPC-05は品質に対する相対比較試験により同等であることが確認されている。
- b) 解析対象：安全性解析対象集団（SP）及び最大の解析対象集団（FAS）：30例
- c) 有効性判定委員会：主要評価項目に規定した胸部X線写真を基に委員長及び委員が被験者情報をマスキングし、客観的に評価した。

●評価項目の判定基準

胸水再貯留の有無：ドレーン抜管直後と胸膜癒着術後30日又は中止時の胸部X線を比較して判定した。

判定基準
有効：胸水の再貯留が認められない場合（抜管直後半胸郭の10%未満の貯留）
部分有効：胸水再貯留が抜管直後半胸郭の10%以上認められるものの、症状がない症例
無効：胸水再貯留が認められ有症状の場合
なお、『部分有効』は、無効例として取り扱った。

呼吸困難・疼痛（胸痛）の程度：胸水排液前と胸膜癒着術後30日又は中止時の呼吸困難及び疼痛（胸痛）の程度を下表のグレードに従って判定した。

呼吸困難のグレード	疼痛（胸痛）のグレード
グレード0：呼吸困難なし グレード1：活動度高～中 グレード2：活動度低 グレード3：寝たきり	疼痛（胸痛）の程度は、Visual Analogue Scale（VAS）により評価した。100mmの直線の目盛りのないスケールにおいて、直線の左端は「痛みなし：0mm」、右端は「最大の痛み：100mm」とした。

●治験薬を投与する前後の処置方法

胸水の排液 16～24Frのダブルルーメン胸腔ドレナージチューブを胸腔に留置して1,000mL/日以下の速度を目安に排液し、排液量が1,000mL/日を超える場合は2日以上かけて可能な限り排液した。排液後、胸部X線写真で肺が再膨張し、呼吸困難等の症状の緩和が得られることを確認した。

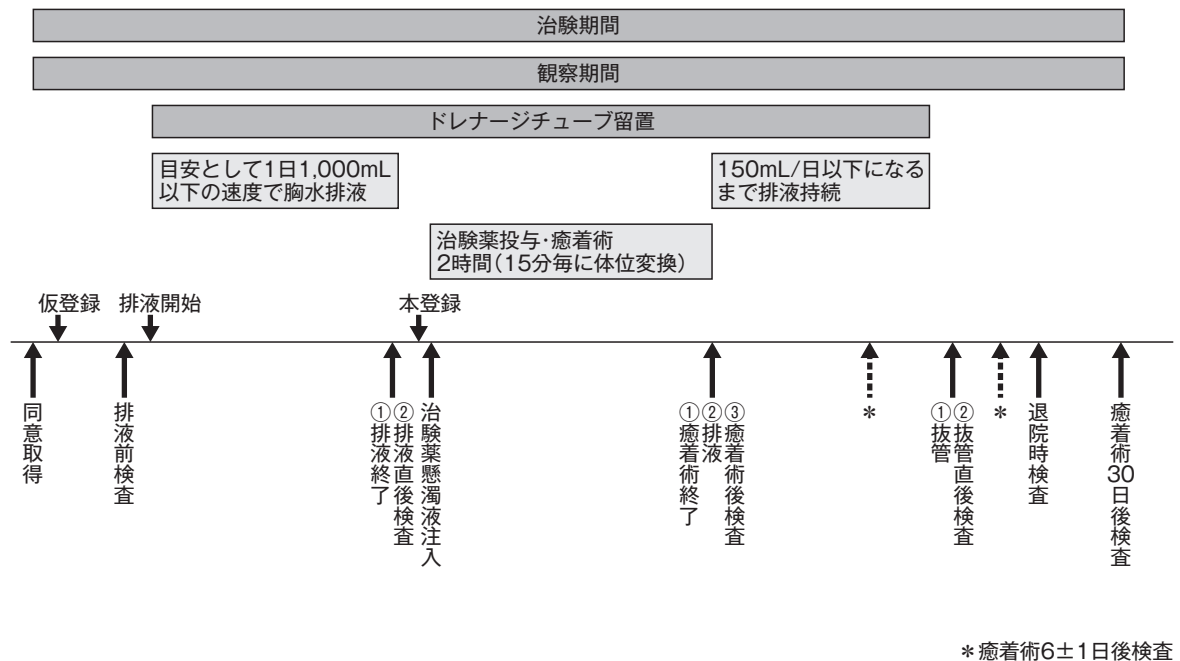
胸膜癒着術 調製方法：NPC-05 4gを生理食塩液50mLに懸濁した。なお、胸水排液後に肺が再膨張し、呼吸困難等の症状が緩和することを確認した後に懸濁液を調製した。

前処置：NPC-05懸濁液の注入前に、疼痛（胸痛）を抑えるため、1%塩酸リドカイン10mLを薬液注入用チューブから胸膜腔内に注入した。

治験薬投与：NPC-05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した。その後、胸膜腔内に十分に行き渡るように、生理食塩液50mLを同様に追加注入して、ドレナージチューブをクランプした。

胸膜癒着術及び術後胸水の排液：NPC-05懸濁液を胸膜腔内に行き渡るように、可能な姿勢の範囲で15分毎に体位変換した。注入2時間後、クランプを開放してNPC-05懸濁液を排液した。排液は低圧持続吸引器を用いて陰圧（目安：-10cmH₂O）で持続吸引し、1日の排液量が150mL以下になった時点で抜管した。術後7日間で排液量が150mL以下にならない場合は、無効例として治験を中止した。

試験の概略を以下に示す(図V-1)。



図V-1 試験の概略

② 患者背景

性別は、男性が22例(73.3%)、女性が8例(26.7%)で男性患者が多く、悪性胸水の原疾患としては、肺癌が23例(76.7%)であった(表V-3)。

表V-3 患者背景(30例)

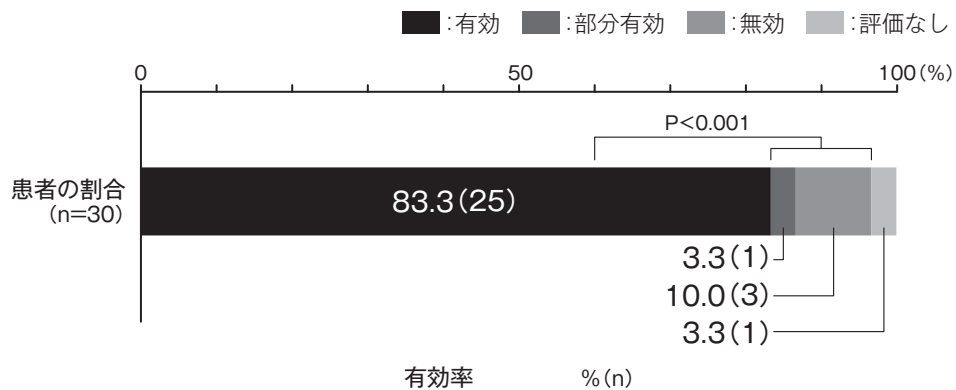
項目	分類	例数	%
総例数		30	100.0
性別	男性	22	73.3
	女性	8	26.7
年齢(歳)	20歳以上～50歳未満	7	23.3
	50歳以上～60歳未満	3	10.0
	60歳以上～70歳未満	11	36.7
	70歳以上～75歳以下	9	30.0
	平均±標準偏差		61.0±12.0
原因疾患	肺癌	23	76.7
	乳癌	2	6.7
	悪性リンパ腫	1	3.3
	口蓋癌	1	3.3
	胸膜悪性中皮腫	1	3.3
	胃癌	1	3.3
	腎癌	1	3.3

③ 有効性

主要評価項目

●30日後(又は中止時)の胸水再貯留の有無(有効性判定委員会による評価)

NPC-05を用いた胸膜癒着術後30日(又は中止時)に83.3%[95%信頼区間:0.653-0.944](25/30例)で、胸水再貯留の抑制効果が認められた(図V-2)。



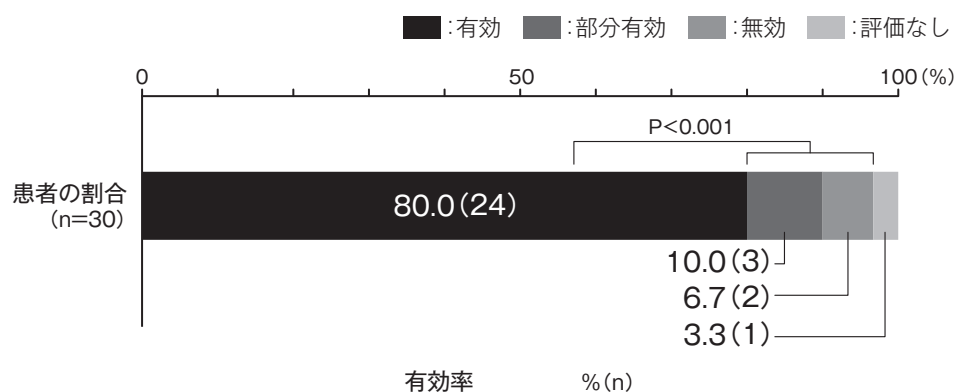
無効例数=「部分有効」+「無効」、二項検定(vs 無効例数)
FAS:最大の解析対象集団

図V-2 30日後(又は中止時)の胸水再貯留の有無(FAS)

副次評価項目

●30日後(又は中止時)の胸水再貯留の有無[治験責任(分担)医師による評価]

NPC-05を用いた胸膜癒着術後30日(又は中止時)では、80.0%[95%信頼区間:0.614-0.923](24/30例)に胸水再貯留の抑制効果が認められた。なお、有効性判定委員会による評価と治験責任(分担)医師による評価の一致率は92.6%(単純 κ 係数=0.571、95%信頼区間:0.162-0.981)であった(図V-3)。



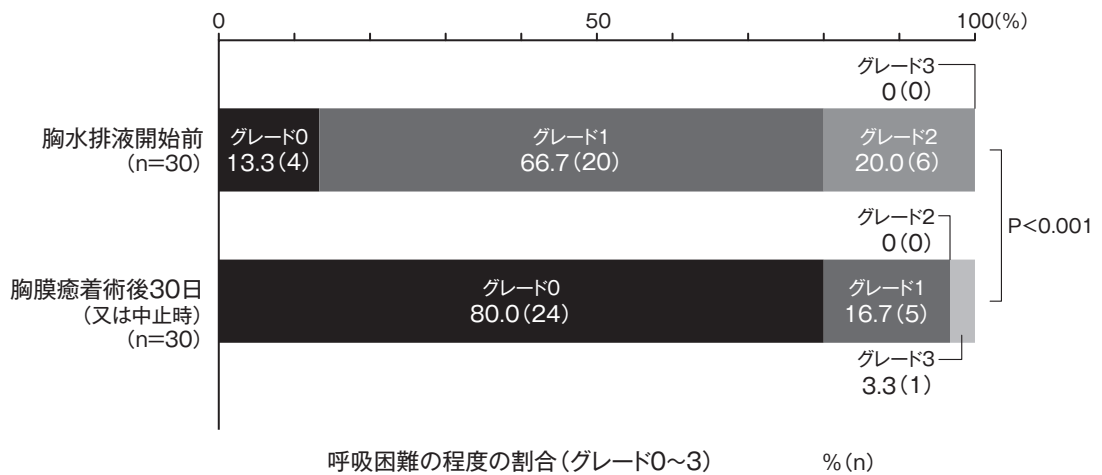
無効例数=「部分有効」+「無効」、二項検定(vs 無効例数)
FAS:最大の解析対象集団

図V-3 30日後(又は中止時)の胸水再貯留の有無(FAS)

●30日後(又は中止時)の呼吸困難の程度

NPC-05を用いた胸膜癒着術後30日(又は中止時)の呼吸困難の程度(グレード0~3)は、胸水排液開始前に比べて有意に改善した(P<0.001、Wilcoxon符号付順位検定)(図V-4)。

呼吸困難の程度(グレード) ■:0(呼吸困難なし) ■:1(活動度高~中) ■:2(活動度低) ■:3(寝たきり)



Wilcoxon符号付順位検定 (vs 胸膜癒着術後30日又は中止時)
FAS:最大の解析対象集団

図V-4 呼吸困難の程度の推移 (FAS)

胸水排液開始前と胸膜癒着術後30日(又は中止時)の呼吸困難の程度の変化についての対応関係を示した(表V-4)。

表V-4 胸膜癒着術前後における呼吸困難の程度の変化

解析対象集団	呼吸困難の程度 (グレード)	胸膜癒着術後30日(又は中止時)			
		0:呼吸困難なし	1:活動度高~中	2:活動度低	3:寝たきり
FAS (n=30)	0:呼吸困難なし	4 (13.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	1:活動度高~中	16 (53.3)	4 (13.3)	0 (0)	0 (0)
	2:活動度低	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0)	1 (3.3) ^{a)}
	3:寝たきり	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

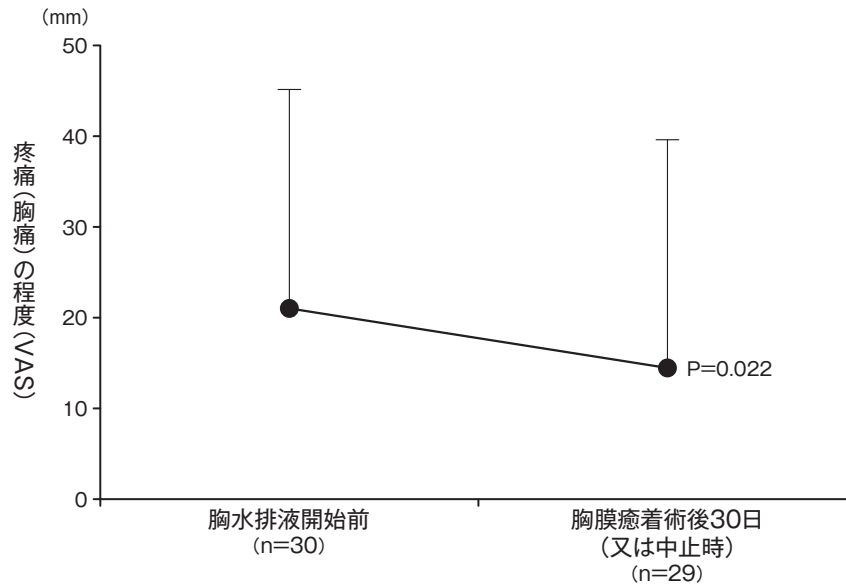
n(%) ■:改善 □:不変 ■:悪化

a)グレード2→3の1例は、原疾患の悪化に基づく重篤な有害事象(因果関係なし)の発現によるもの。

FAS:最大の解析対象集団

●30日後(又は中止時)の疼痛(胸痛)の程度

NPC-05を用いた胸膜癒着術後30日(又は中止時)の疼痛(胸痛)の程度(VAS)(平均±標準偏差)は、胸水排水開始前に比べて20.8±23.9から14.3±24.7と有意に低下した(P=0.022、Wilcoxon符号付順位検定)(図V-5)。



VAS: Visual Analogue Scale
平均±標準偏差 Wilcoxon符号付順位検定(vs 胸水排水開始前)
FAS: 最大の解析対象集団

図V-5 疼痛(胸痛)の程度の推移(FAS)

④ 安全性

副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は、30例中27例(90.0%)に認められた。

主な副作用は、CRP増加24例(80.0%)、発熱16例(53.3%)、ALT(GPT)増加5例(16.7%)、AST(GOT)増加4例(13.3%)、LDH増加4例(13.3%)、Al-P増加4例(13.3%)、便秘4例(13.3%)、倦怠感4例(13.3%)、頭痛3例(10.0%)、アルブミン減少3例(10.0%)、カリウム増加3例(10.0%)であった。

副作用の重症度別では、高度が10%(3/30例)、中等度が46.7%(14/30例)、軽度が90%(27/30例)であり、生命を脅かす高度な副作用は認められなかった。

また、投与後の期間別では、投与後1～7日までの発現率は86.7%(26/30例)、それ以降は30%以下であった。特に、発熱及びCRP増加は投与後1～7日に集中して発現した。

なお、本臨床試験では、重篤な副作用、治験中止に至った副作用は報告されなかった。本試験終了後死亡例が3例みられたが、試験との因果関係は否定された。

本治験終了後に引き続き行われた調査研究

主要評価項目で有効であった25例における胸膜癒着術後60日及び90日の胸水再貯留抑制の有効率は、それぞれ83.3%(20/24例)及び77.3%(17/22例)であった。

<続発性難治性気胸に対する国内第Ⅱ相試験(国内における医師主導治験)¹⁴⁾>

国内で実施された臨床試験は、医師主導治験として行われた。

① 試験方法

目的	続発性難治性気胸に対するNPC-05 ^{a)} を用いた胸膜癒着術の安全性と有効性の検討
試験デザイン	非対照、非盲検、多施設共同医師主導治験(7施設)
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28例 ^{b)}
主な選択基準	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
主な除外基準	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/ μ L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. 術後肺痿の患者 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
投与方法	NPC-05 4gを生理食塩液50mL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腔内に緩徐に注入(「治験薬を投与する前後の処置方法」を参照)
主要評価項目	胸腔ドレーンの抜去の有無
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胸腔ドレイン抜去までの日数
解析計画	胸腔ドレーンの抜去の有無の有効割合について、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%) ^{c)} 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%)以下であるという帰無仮説を検定することである。 エアリークの消失・減少の胸膜癒着術前から胸膜癒着術後30日の程度の変化についてWilcoxon符号付順位検定で比較した。呼吸困難の程度は、胸膜癒着術前から胸膜癒着術後30日及び胸腔ドレイン抜去時の程度の変化についてWilcoxon符号付順位検定で比較した。ドレイン抜去までの日数についてKaplan-Meier曲線を作成した。なお、副次的に再胸膜癒着術日を基準日とする評価も行った。

a) 続発性難治性気胸に対する国内第Ⅱ相試験(国内における医師主導治験)はユニタルク[®]を治験薬(NPC-05)として使用し、実施された。

b) 解析対象:安全性解析対象集団(SP)及び最大の解析対象集団(FAS):28例

c) 名古屋医療センターにおいて2020年1月~2014年9月に外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸に対して、自己血による胸膜癒着術を実施した際の術後28日までの胸腔ドレイン抜去割合は43%(2回までの注入例43%(6/14例)、1回注入例43%(3/7例))及びEWSの気管支充填術後90日までを評価期間とし、胸腔ドレイン留置例で胸腔ドレインの抜去及び、胸腔ドレイン非留置例で追加治療が可能であった症例を有効と判定した臨床試験における閾値有効割合は30%であったことから、臨床的意義のある閾値有効割合として両者の平均値である36%が設定された。

● 評価項目の判定基準

胸腔ドレーンの抜去の有無:胸膜癒着術後に胸腔ドレインを抜去できた場合に「有」と判定する。なお、胸腔ドレインを複数回留置、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。最後の胸膜癒着術日は、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た。

判定基準

胸腔ドレイ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。
有効割合は、「胸腔ドレインの抜去が有」であった症例数/「有効性解析症例数」より算出した。

胸腔ドレーンからのエアリークの程度：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。

判定時期

可能な限り治験薬懸濁液注入時刻に近い時刻に行った。複数回判定している場合は、治験薬懸濁液注入時刻に最も近い時刻の判定を採用することとした。

- 1) 胸膜癒着術後1日(翌日)～7日の毎日(胸腔ドレーン抜去後は判定しない)
- 2) 胸膜癒着術後14日(許容範囲：±2日)(胸腔ドレーン抜去後は判定しない)
- 3) 胸膜癒着術後21日(許容範囲：±2日)(胸腔ドレーン抜去後は判定しない)
- 4) 胸腔ドレーン抜去前(許容範囲：-1日～抜去直前)
- 5) 胸膜癒着術後30日又は中止時(許容範囲：±3日)(胸腔ドレーンが抜去できていない場合)

判定基準

エアリークの程度を以下のグレードで判定した。なお、クランプテスト実施時については、実施の有無を記録した。

消失：エアリークを認めない

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：呼気吸気時共に持続的なエアリークを認める

呼吸困難の程度：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。

判定時期

- 1) 胸膜癒着術後1日(翌日)～7日の毎日
- 2) 胸膜癒着術後14日(許容範囲：±2日)
- 3) 胸膜癒着術後21日(許容範囲：±2日)
- 4) 胸腔ドレーン抜去日(抜去後当日中)
- 5) 胸膜癒着術後30日又は中止時(許容範囲：±3日)

判定基準

mMRC(modified British Medical Research Council)呼吸困難のスケールで判定した。

■mMRC呼吸困難のスケール

グレード分類	症状
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、又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、又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、又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、又は衣服の着替えをする時にも息切れがある

● 治験薬を投与する前後の処置方法

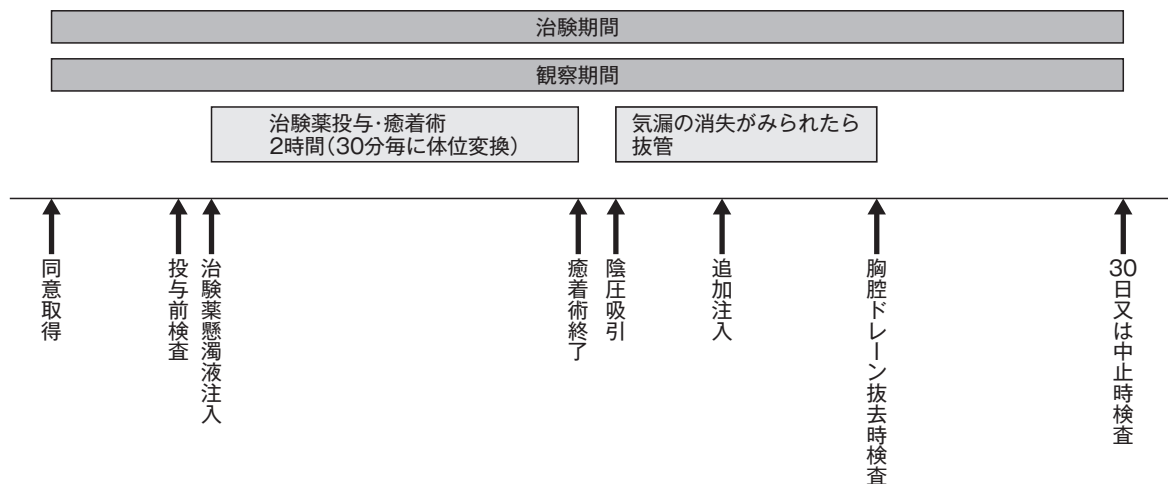
胸膜癒着術 調製方法：治験薬バイアル(1バイアルに滅菌調整タルクとして4g含有)に、シリンジを用い生理食塩液50mLを注入し、治験薬懸濁液を調製する。

治験薬投与：治験薬4gを生理食塩液50mL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渡らせるために、生理食塩液50mL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。

胸膜癒着術：治験薬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(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、-20cmH₂Oを目安として陰圧吸引を行う。

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イン抜去前に1回のみとする。

試験の概略を以下に示す(図V-6)。



図V-6 試験の概略

② 患者背景

性別は、男性が26例(92.9%)、女性が2例(7.1%)で男性患者が多く、気胸の原因となる基礎疾患の多くは慢性閉塞性肺疾患(COPD)22例(78.6%)で、外科手術困難な主な理由は、低肺機能21例(75.0%)であった。

表V-5 患者背景 (28例)

項目	分類	例数	%
総例数		28	100
性別	男性	26	92.9
	女性	2	7.1
年齢	75歳未満	15	53.6
	75歳以上	13	46.4
	平均±標準偏差	72.3±10.5	
気胸の原因となる基礎疾患 ^{a)}	COPD	22	78.6
	陳旧性肺結核	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
	Birt-Hogg-Dubé症候群	0	0
	その他	5	17.9
外科手術による治療が困難な理由 ^{a)}	低肺機能	21	75.0
	その他臓器障害	3	10.7
	高齢	6	21.4
	その他	6	21.4
今回の気胸に対する前治療 ^{a)}	前治療なし	19	67.9
	胸腔鏡手術	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
	その他前治療	0	0

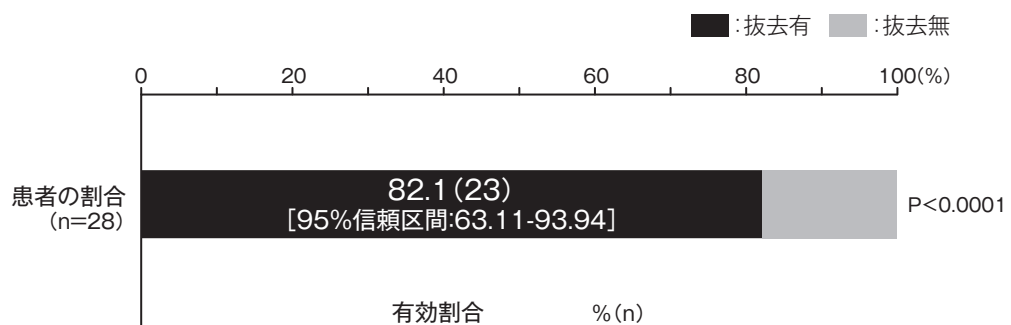
a) 重複あり

③ 有効性

主要評価項目

● 胸腔ドレーンの抜去の有無

NPC-05を用いた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)(95%信頼区間:63.11-93.94%)であった(P<0.0001、二項検定)。胸膜癒着術による有効割合の95%信頼区間の下限が、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、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(図V-7)。



二項検定(閾値割合:36%)
FAS:最大の解析対象集団

図V-7 胸腔ドレーンの抜去の有無(FAS)

副次評価項目

●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% (11/11例) 消失した。胸膜癒着術前と比較し、胸腔ドレーン抜去時のエアリークの程度は、有意に消失した ($P=0.0010$ 、Wilcoxon符号付順位検定) (表V-6)。

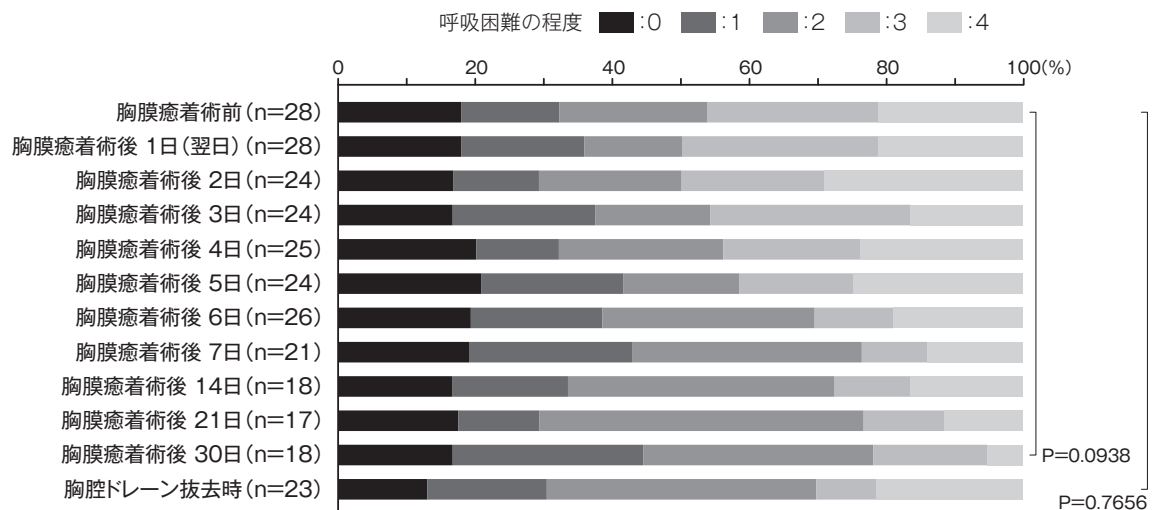
表V-6 エアリークの消失・減少 (FAS)

時点	評価例数	消失 (%)	軽度 (%)	中等度 (%)	高度 (%)	P値
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	3	1	0	
胸膜癒着術後 14日	2	0	2	0	0	
胸膜癒着術後 21日	1	1	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

Wilcoxon符号付順位検定 (vs 胸膜癒着術前)
FAS: 最大の解析対象集団

●呼吸困難の程度

NPC-05を用いた胸膜癒着術前と胸膜癒着術後 (又は再胸膜癒着術後) 30日及び胸膜癒着術前と胸腔ドレーン抜去時をそれぞれ比較した結果、有意差は認められなかった (それぞれ $P=0.0938$ 及び $P=0.7656$ 、Wilcoxon符号付順位検定) (図V-8)。



Wilcoxon符号付順位検定 (vs 胸膜癒着術前)
FAS: 最大の解析対象集団

図V-8 呼吸困難 (mMRC) の程度 (FAS)

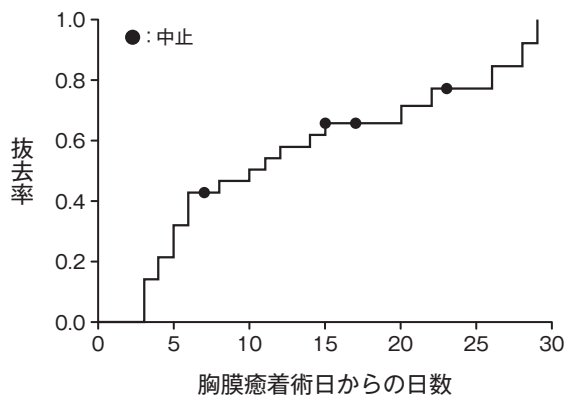
●胸腔ドレーン抜去までの日数

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

表V-7 胸腔ドレーン抜去までの日数(FAS)

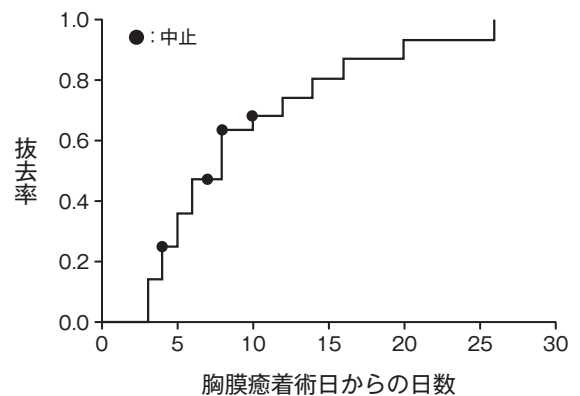
		初回胸膜癒着術日を基準日 (n=28)	最後の胸膜癒着術日を基準日 (n=28)
抜去までの日数 (点推定値)	25%分位点	5	4.5
	50%分位点	10	8.0
	75%分位点	22	14.0
抜去率の Kaplan-Meier 推定量(%)	0日	0	0
	3日	14.3	14.3
	7日	42.9	47.5
	14日	61.9	80.9
	30日	100	100

FAS:最大の解析対象集団



FAS:最大の解析対象集団

図V-9 初回胸膜癒着術日を基準日としたKaplan-Meier曲線(FAS)



FAS:最大の解析対象集団

図V-10 最後の胸膜癒着術日を基準日としたKaplan-Meier曲線(FAS)

④ 安全性

副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は28例中17例(60.7%)に認められた。

主な副作用は、疼痛6例(21.4%)、発熱6例(21.4%)、ドレーン留置部位合併症3例(10.7%)、C-反応性蛋白増加3例(10.7%)、胸膜痛3例(10.7%)であった。

また、投与回数別の副作用発現症例は、1回投与で19例中12例(63.2%)、2回投与で9例中5例(55.6%)であった。

重篤な副作用、治験中止に至った副作用は報告されなかった。

本試験で肺炎による死亡例が1例みられたが、治験薬との因果関係は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

悪性胸水の再貯留抑制に関する使用成績調査(症例収集終了)

概要:悪性胸水の再貯留抑制のために本剤が投与された患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する。

外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸(実施予定なし)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ピシバニール®、プレオマイシン、キナクリン、ムスチン、ドキシサイクリン、硝酸銀など

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：胸膜

作用機序：タルクを胸膜腔内に投与したとき、胸膜癒着を惹起する作用機序に関しては、十分には解明されていないが、以下のことが推測される。

- ①タルクが胸膜を構成する中皮細胞を傷害する³⁵⁾。
- ②細胞の剥離、離脱を引き起し³⁵⁾、炎症状態にする³⁶⁾。
- ③胸水中にサイトカイン、特にTGF- β 、TNF- α 、IL-1、IL-8などが集積する³⁷⁾。
- ④コラーゲンの生成、線維芽細胞が活性化され、膠原線維を形成し臓側胸膜と壁側胸膜を癒着させ、さらに血管が新生され、癒着を強固なものにする³⁵⁾。

タルク投与により、動物では胸水の貯留、胸水中への白血球数、蛋白、LDH濃度の増加も認められる³⁶⁾。即ち、胸膜腔内に炎症状態を惹起し、その回復過程において癒着を生じると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 胸膜癒着作用 (ラット・イヌ)

ラットに胸膜腔内投与したNPC-05は、投与後28日に全例で胸膜癒着又はフィブリン沈着を認めた³⁸⁾。同様の方法で検討されたイヌにおいても投与28日後に全例で胸膜癒着を認めた(表VI-1)³⁹⁾。また、いずれも、肺周囲部において炎症性細胞浸潤及び線維化を認めた。

表VI-1 NPC-05投与による胸膜癒着作用(ラット、イヌ)

胸膜癒着度	投与量 (mg/kg)						
	ラット (n=17~24)				イヌ (n=3~5)		
	0	400	800	1,600	0	200	800
0	24	0	0	0	3	0	0
1	0	21	8	0	0	0	0
2	0	2	9	15	0	3	2
3	0	0	0	4	0	0	3
4	0	0	0	0	0	0	0

試験方法：RccHan™：WISTラット(雌雄各n=12/群)にNPC-05を0(生理食塩液)、400、800、1,600mg/kg左側胸膜腔内投与した。また、雄のビーグル犬の左側胸膜腔内にNPC-05を0及び200mg/kg(各n=3)、800mg/kg(n=5)同様に投与した。

評価方法：投与1ヵ月後の胸膜癒着度を5段階(0：癒着がなく、胸膜腔が正常な組織構造 1：癒着はないが、フィブリン沈着が認められる 2：部分的な癒着が認められる 3：全体的に癒着が認められる 4：癒着により胸膜腔の完全な閉塞が認められる)で判定した。なお、NPC-05の全部あるいは大部分を胸膜腔外に投与されたラットは評価より除外した。

2) 胸膜癒着作用 (ウサギ)⁴⁰⁾

ウサギに胸膜腔内投与したタルクは、用量に依存して胸膜癒着、線維化、炎症反応の増加を認めた(表VI-2)。

表VI-2 タルク投与による胸膜癒着、胸膜線維化、炎症反応 (ウサギ)

投与量 (mg/kg)	匹数	胸膜癒着	線維化	炎症反応
対照 (左肺)	44	0.0±0.0**	0.39±0.61**	0.75±0.68**
50	11	1.09±0.90*	1.82±0.57**	1.64±0.77*
100	11	1.55±1.08*	2.09±0.67**	1.82±0.39
200	11	2.73±0.62	2.55±0.78	1.64±0.48*
400	11	3.36±0.48	3.27±0.86	2.36±0.64

平均±標準偏差 * : P<0.05, ** : P<0.01 400mg/kgに比較して (Tukey検定)

試験方法: ニュージーランドホワイト系雄性ウサギ (体重2.5~4.0kg) にタルク (シグマ社製、アスベストフリー、オートクレーブにて滅菌済、粒子径不明) 50、100、200、400mg/kgを右側胸膜腔内投与した。

評価方法: 投与後28日の胸膜癒着度を5段階 (0: 癒着なし&胸腔正常 1: 癒着なし&胸膜表面が粗面状態でフィブリン沈着を認める 2: 数ヵ所に部分的な癒着を認める 3: 全体的に癒着を認める 4: 癒着により胸膜腔の完全な閉塞を認める) で判定した。また、線維化と炎症像を病理組織学的に5段階 (0: なし 1: 軽微 2: 軽度 3: 中等度 4: 重度) で判定した。

3) 投与方法による効力の差異 (ブタ)⁴¹⁾

タルクを胸膜腔内に投与する2つの方法であるスラリー法 (懸濁して投与する方法) と噴霧法 (粉末を噴霧する方法) による胸膜癒着の程度は、投与方法による差異を認めなかった (表VI-3)。

なお、本剤の投与方法はスラリー法のみである。

表VI-3 タルク投与方法による胸膜癒着度の差異 (ブタ)

投与方法	匹数	癒着の範囲	癒着の程度
スラリー法	10	5.5±1.0	9.9±2.2
噴霧法	10	5.8±0.4	10.0±2.5

平均±標準偏差 NS: 有意差なし (対応のあるt検定)

試験方法: 幼若ブタ (n=10) を用いて、スラリー法では5gのタルクを50mLの生理食塩液に懸濁してカテーテルを用いて投与し、15分毎に2時間、体位を変えて胸膜腔全体に行き渡らせた。噴霧法では胸腔鏡で観察しながら胸膜腔内に5gの粉末タルクを噴霧した。タルク投与後30日に解剖して胸膜癒着を評価した。

評価方法: 癒着の範囲は肺先端、横隔膜面、縦隔膜面、前面、側面、後面の6ヵ所につき癒着があれば1点を加算し、その合計点数とした。癒着の程度は上記6ヵ所につき、0~2点 (0: 癒着なし 1: 癒着を認めるが容易に剥がれる 2: 剥がすのが困難) に評価し、その合計点数とした。

4) 胸膜癒着法の比較検討 (イヌ、ブタ)

● イヌでの検討^{①42)}

ガーゼによる機械的な擦過法とタルク投与は強い胸膜癒着を認めたが、外科的な開胸手術を伴うガーゼ擦過法よりもタルク投与は侵襲の少ない簡便な方法として望ましいと考えられた (表VI-4)。

なお、本剤の投与方法はスラリー法のみである。

表VI-4 各手法における胸膜癒着のグレード (イヌ)

方法	胸膜癒着度
ガーゼによる擦過法	3.0±0.82
テトラサイクリン投与方法	2.3±1.4
タルク投与方法 (噴霧法)	3.0±0.67
Nd: YAG レーザー法	0.7±0.95*†
アルゴンビーム法	1.5±0.97*†

平均±標準偏差 * : P<0.01 (vs タルク投与方法) † : P<0.01 (vs ガーゼによる擦過法) 対応のあるt検定

試験方法: 雑種成犬 (n=25) を用いて、①乾いたガーゼで組織を擦過して胸膜表面を剥離 ②500mgのテトラサイクリンを100mLの生理食塩液に溶解し胸膜表面にスプレーで投与 ③1gのタルク (アスベストフリー、粒子径の記載なし) を100mLの生理食塩液に懸濁し胸膜表面にスプレーで投与 ④ネオジミウム: イットリウム-アルミナガーネット (Nd: YAG) レーザーにて胸膜を光凝固 ⑤アルゴンビーム凝固装置を用いて胸膜を電氣的に凝固の5方法を左右胸腔にいずれかに処置し、処置後30±2日に解剖して胸膜癒着の程度を比較した。

評価方法: 胸膜癒着状態を0~4の5段階 (0: 癒着なし 1: (処置の際の) 切開面周囲の癒着が認められるのみ 2: 一葉が壁側胸膜又は縦隔膜に癒着 3: 二葉以上が壁側胸膜又は縦隔膜に癒着 4: 二葉以上が壁側胸膜及び縦隔膜に癒着) で判定した。

●イヌでの検討②⁴³⁾

タルク投与による壁側胸膜及び臓側胸膜の癒着所見は、噴霧法及びスラリー法ともに肉芽形成に優れた作用を認め、噴霧法では内臓側の胸膜肥厚が、スラリー法では胸壁側の胸膜肥厚が最大を示した(表VI-5、6)。

なお、本剤の投与法はスラリー法のみである。

表VI-5 胸膜癒着術後の胸膜腔の鏡検所見(イヌ壁側胸膜)

処置方法	線維組織	肉芽組織	慢性炎症	毛細血管	肉芽腫	中皮増殖	胸膜厚さ
ガーゼによる擦過法	2.2±1.6	0.4±0.5	1.4±0.8	0.4±0.5	0	0	2.2±1.6
擦過器を用いる方法	1.0±0.7	0	0.2±0.4	0.4±0.8	0	0.2±0.4	1.2±1.3
タルク投与(噴霧法)	1.8±0.4	1.2±0.4	1.4±0.5	1.4±0.5	2.0±1.0	0.8±0.8	1.8±0.4
タルク投与(スラリー法)	1.4±1.1	1.0±1.0	1.2±0.8	1.0±0.7	1.8±1.3	1.0±0.7	2.8±0.4

n=5、平均±標準偏差

表VI-6 胸膜癒着術後の胸膜腔の鏡検所見(イヌ臓側胸膜)

処置方法	線維組織	肉芽組織	慢性炎症	毛細血管	肉芽腫	中皮増殖	胸膜厚さ
ガーゼによる擦過法	0.8±0.4	1.0±1.0	0.8±0.8	0.8±0.8	0	0.6±0.8	1.2±0.8
擦過器を用いる方法	0.8±0.4	0	0.2±0.4	0	0	0	0.6±0.5
タルク投与(噴霧法)	1.8±0.4	2.2±0.8	1.8±0.4	2.0±0.7	2.8±0.4	0.6±0.5	2.8±0.4
タルク投与(スラリー法)	1.4±0.5	2.0±0	1.2±0.4	1.6±0.5	2.2±0.8	0.6±0.8	1.8±0.4

n=5、平均±標準偏差

試験方法：雑種成犬(n=10)を用いて、①開胸し、乾いたガーゼで組織を擦過して胸膜表面を剥離 ②ステンレス製の擦過器を用いて機械的に胸膜表面を損傷 ③4gのタルク(アスベストフリー、粒子径の記載なし、米国Bryan社製)粉末をスプレーにて胸膜腔内に投与 ④5gのタルク(同)を100mLの生理食塩液に懸濁して胸膜腔内に投与の4種類の方法にて胸膜癒着術を実施した。

評価方法：各処置30日後に解剖して壁側胸膜及び臓側胸膜の癒着に関する所見を顕微鏡下にて4段階(0：なし 1：軽度 2：中等度 3：重度)で判定した。

●ブタでの検討⁴⁴⁾

タルクによる胸膜癒着術では、ブタ成獣6匹中5匹に十分な胸膜癒着、切開面と離れた部位の胸膜癒着及び線維化を認め、ミノサイクリンでは、十分な胸膜癒着は6匹中1匹に認められた(表VI-7)。

なお、本剤の投与法はスラリー法のみである。

表VI-7 胸膜癒着法の比較(ブタ)

	十分な癒着	線維化	切開面と離れた癒着
無処置対照群(n=6)	0/6	0/6	0/6
ミノサイクリン投与群(n=6)	1/6	0/6	0/6
タルク投与群(n=6)	5/6	5/6	5/6

試験方法：ブタ成獣(各群n=6)を用いて、タルク投与群は麻酔下にてタルク(3g：噴霧法、粒子径記載なし、米国Bryan社製)を胸膜腔内に投与、ミノサイクリン投与群は麻酔下にて300mgのミノサイクリンを50mLの1%リドカイン溶液に溶解して胸膜腔内に噴霧し、無処置対照群と比較した。処置後、2週と8週に各群1匹を、また4～6週に各群4匹を解剖した。

効果判定：癒着面積>25%を十分な癒着とした。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

(3) 中毒域

該当しない

(4) 食事・併用薬の影響

該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当しない

(4) クリアランス

該当しない

(5) 分布容積

該当しない

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当しない

(2) パラメータ変動要因

該当しない

4. 吸収

胸膜腔内投与における胸膜腔からの吸収(ラット、イヌ)

- 1) ラットにNPC-05を400mg/kg左側胸膜腔内に投与したとき、胸腔内臓器(投与側及び反対側の肺及び胸壁、心臓及び横隔膜)にタルク粒子の分布が認められ⁴⁵⁾、また、イヌにNPC-05を200及び800mg/kg左側胸膜腔内に投与したときも、投与後28日のイヌ全匹の投与側及び反対側の肺にタルク粒子の分布が認められたことから、NPC-05の一部が胸膜腔から吸収されるものと推察された⁴⁶⁾。
- 2) ラットに粒子径未調整のタルクを10及び20mg/匹胸膜腔内投与したときの胸壁、肺及び脳におけるタルク粒子の分布を偏光顕微鏡による複屈折粒子写真で観察したところ、胸壁、肺及び脳のいずれにおいてもタルク粒子の存在が認められ、胸膜腔内投与したタルク粒子が胸膜腔から吸収されることが示された⁴⁷⁾。

経口投与における消化管からの吸収(ラット、マウス、モルモット、ハムスター)

- 1) ラット、マウス及びモルモットに³H-タルクを50mg/kg、40mg/kg及び25mg/kg単回経口投与したとき、³H-タルクは、消化管に留まり、投与後1～4日間でほぼ完全に糞中に排泄されたことから、タルクは消化管からほとんど吸収されないものと推察された⁴⁸⁾。
- 2) ハムスターに、タルクに中性子を照射して得た放射化タルク(⁶⁰Co及び⁴⁶Scの γ 線を指標)を約3mg/匹経口投与したとき、投与放射能の98%が消化管と糞中に、1.9%が皮膚を除いたカーカス中にそれぞれ認められたが、尿及び臓器中にはタルク由来の放射能が検出されなかったことから、タルクは消化管から吸収されないか、又は、されても無視できる程度と推察された⁴⁹⁾。

吸入(ハムスター、ラット、マウス)

- 1) ハムスターに、タルクに中性子を照射して得た放射化タルク(⁶⁰Co及び⁴⁶Scの γ 線を指標)を2時間鼻のみ曝露したとき、曝露量の6～8%のタルクが肺胞内に分布した。肺胞内タルク量の消失半減期は7～10日であり、肺胞からの消失は曝露後4ヵ月でほぼ完了した⁵⁰⁾。
- 2) ラット及びマウスに、3濃度(2.3、4.3、17mg/m³)のアスベストフリータルクエアゾールを、6時間/日を5日間/週間で4週間(20日間)反復吸入曝露したとき、ラットでは70、170及び720 μ gタルク/g肺、マウスでは100、290及び1,020 μ gタルク/g肺のタルクが肺に分布し、肺組織単位当たりのタルク重量は、タルクの曝露濃度にほぼ比例した⁵¹⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性(ラット)

ラットに粒子径未調整のタルクを10及び20mg/匹左側胸膜腔内に投与したとき、胸壁の細胞間隙に集まったマクロファージに、多くのタルク粒子が認められた。また、肺及び脳においてもタルク粒子の存在が認められ、胸膜腔内に投与されたタルクは、胸膜腔から吸収され、投与後24時間内に標的臓器に分布することが示唆された⁴⁷⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

タルクの胎盤通過性に関する報告はない。しかしながら、胸膜腔内に投与された10 μ m以下の粒子径のタルクの一部は吸収され組織中に分布すると推察される^{52,53)}ことから、本剤の胎盤通過性は否定できない。溶解性の面からは、タルクの主成分である含水ケイ酸マグネシウムは、本剤の投与経路である胸膜腔内の胸水(pH7.2～7.4)にほとんど溶解せず、ごく一部が溶解するのみで、生成するオルトケイ酸モノマー及びマグネシウムイオンが吸収されてもごく少量であることから、本剤を胸膜腔内投与してもオルトケイ酸モノマー及びマグネシウムイオンの胎児への移行はないものと推察される⁵⁴⁻⁵⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

胸膜腔内投与(ラット、イヌ、ウサギ)

- 1)ラットにNPC-05を400mg/kg左側胸膜腔内に投与したとき、大部分は胸膜腔内に残留したが、胸腔内臓器(投与側及び反対側の肺及び胸壁、心臓及び横隔膜)へのタルク粒子の分布が確認された。その他の臓器及び血液中にタルク粒子は認められなかった⁴⁵⁾。
- 2)イヌにNPC-05を200及び800mg/kg左側胸膜腔内に投与したとき、大部分は胸膜腔内に残留したが、投与後28日のイヌ全匹の投与側及び反対側の肺にタルク粒子の分布が認められた。肝臓、腎臓及び血液中にはタルク粒子は認められなかった⁴⁶⁾。
- 3)ラットに粒子径未調整のタルクを10及び20mg/匹左側胸膜腔内に投与したとき、胸壁の細胞間隙に集まったマクロファージに、多くのタルク粒子が認められた。また、肺及び脳においてもタルク粒子の存在が認められ、胸膜腔内に投与されたタルクは、胸膜腔から吸収され、投与後24時間内に標的臓器に分布することが示唆された⁴⁷⁾。
- 4)ラットに、粒子径を調整(平均最大粒子径:33.6 μ m)したタルクを40mg/匹左側胸膜腔内に投与したとき、投与後24及び72時間の投与側胸腔において、肺及び臓側胸膜に、壁側胸膜、横隔膜及び心膜よりも一貫して高いタルク粒子数が検出された。他の組織及び血液中にタルク粒子は認められなかった⁵⁸⁾。
- 5)ウサギにタルク(平均最大粒子径:8.36 μ m \pm 0.20 μ m)を50及び200mg/kg胸膜腔内に投与したとき、200mg/kg投与群において、投与側(14/20匹)及び反対側(11/20匹)の肺、縦隔(18/20匹)、心膜(6/20匹)及び肝臓(5/20匹)にタルク粒子が認められた。50mg/kg投与群では、投与側の肺(2/20匹)、縦隔(4/20匹)にタルク粒子を認めたが、反対側の肺、心膜又は肝臓にはタルク粒子は認められなかった⁵⁹⁾。
- 6)ウサギに、標準粒子径タルク(NT、平均最大粒子径:8.36 μ m)及び大粒子径タルク(LT、平均最大粒子径:12.00 μ m)をそれぞれ200mg/kgを右胸膜腔内に投与したとき、投与終了後24時間及び7日において、NTを投与したウサギの肺に、LTを投与したウサギよりも多くのタルク粒子が検出された。縦隔及び心膜においてはタルクの粒子径にかかわらず、タルク粒子が検出された。NTを投与したウサギで、肝臓にタルク粒子が検出された。組織中に認められたタルク粒子は、ほとんどが最大粒子径10 μ m以下であった⁵²⁾。
- 7)ウサギに、小粒子径タルク(ST、平均粒子径4.2 μ m)及び混合粒子径タルク(MT、平均粒子径25.4 μ m、6.66 μ m以下の粒子を10%含有)をそれぞれ400mg/kg右胸膜腔内に投与したとき、MTに比べてSTにおいて左右胸腔内の肺に著しく多いタルク粒子が認められた(右肺:71.1 \pm 28.9(ST)対1.18 \pm 0.69(MT)、P<0.001〔ステューデントのt検定〕;左肺:68.7 \pm 42.4(ST)対1.13 \pm 1.14(MT)、P<0.001〔ステューデントのt検定〕)。両肺へのタルクの移行は、両タルク間で類似した。また、検討した脾臓、肝臓及び腎臓にタルク粒子の移行が認められ、肝臓及び腎臓への移行は、STにおいて著しく高かったが(P<0.05)、脾臓では、両タルクで大きな差異は認められなかった⁵³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{54,55)}

タルクの主成分である含水ケイ酸マグネシウムは、経口投与したとき胃液中の塩酸と反応してオルトケイ酸のモノマー、オリゴマーその他の様々なポリマー及びマグネシウムイオンを生成する。モノマーの生成比が高くなるにつれて腸管における吸収量は増加する。血漿中のケイ素はほとんどがオルトケイ酸モノマー $[\text{Si}(\text{OH})_4]$ として存在する。胸膜腔内投与した本剤は、一部がタルク粒子で吸収される。吸収されたタルクが体液中に溶解した場合は、オルトケイ酸モノマーとマグネシウムイオンを生成すると推察される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

胸膜腔内投与(ラット)⁴⁵⁾

ラットにNPC-05を400mg/kg左側胸膜腔内投与したとき、尿及び糞中へのタルク粒子の排泄は認められなかった。

8. トランスポーターに関する情報

該当しない

9. 透析等による除去率

該当しない

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

(解説)

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)については、本剤を投与した悪性胸水に対する国内第Ⅱ相試験^{11,12)}及び続発性難治性気胸に対する国内第Ⅱ相試験¹⁴⁾では認められなかったが、ユニタルク®と同じ原料を用いたSteritalc®の投与後に因果関係が否定できないARDSの発現例が海外で1例²²⁾、及び国内で3例^{23,24)}報告されており、いずれも死亡に至っているため記載した。

2. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

過敏症の発現は医薬品に対するアレルギー反応により発症すると考えられている。過敏症の既往歴のある患者への原因薬剤の投与は、より強い過敏症をひき起こすこともあるといわれていることから記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

(解説)

タルクによる急性呼吸窮迫症候群(ARDS)発現機序として、小粒子径タルクの全身への移行に基づく炎症反応が考えられており^{5,60)}、胸膜生検と同時又は直後にタルクの胸膜内投与を行うと、タルクの全身への移行が増加するおそれがあるため記載した²⁶⁻²⁸⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

9.1.1 タルクでは重篤な副作用として急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の発現が知られている。そのため、これら副作用を予防、軽減するための対応措置をとることは重要であり、重症肺疾患 (著明な肺線維症及び肺気腫等) の患者、心機能が著しく低下している患者に対して本剤を投与すると呼吸状態が悪化するおそれがあるため^{26,28)}、本治療のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する等、当該症例への適応は慎重に判断すべきである。

9.1.2 国内製造販売後に「間質性肺炎 (間質性肺疾患) 3例」、「間質性肺炎増悪3例」、「肺臓炎1例」が集積したため「重大な副作用」に「間質性肺疾患」に関する記載を追記した。更に、「間質性肺炎増悪3例」は合併症に間質性肺炎を有する患者で、本剤投与後に増悪が認められたため「特定の背景を有する患者に関する注意」に「間質性肺疾患のある患者」を追記し、注意喚起を行うこととなった。

また、間質性肺疾患を基礎疾患とする続発性気胸の患者において本剤投与時のARDSの発症リスクが高いことが示唆されている⁶¹⁾ことから、続発性難治性気胸患者での本剤投与時の注意喚起を行うこととなった。

(2) 腎機能障害患者

「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A) について」(平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡) No.34を踏まえて、設定していない。

(3) 肝機能障害患者

「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A) について」(平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡) No.34を踏まえて、設定していない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

下記の理由から妊婦への投与に関する注意事項を記載した。

- ①ラットの妊娠6日にNPC-05 (200、800mg/kg) を胸膜腔内に単回投与した際に、母動物、胚及び胎児に異常は認められなかった⁶²⁾が、妊婦に対する本剤の安全性は確立していない。
- ②本剤と同じ原料を用いたSteritalc[®]の添付文書⁶³⁾ (適応症:「慢性胸膜炎、主に悪性」及び「自然気胸」など) においては、妊婦に対して禁忌となっている。

③滅菌調整タルクである米国Bryan社製タルク製剤は米国胎児危険度分類カテゴリーBに分類されており、その添付文書(2012年10月)⁶⁴⁾(適応症:悪性胸水の再発抑制)では、「ウサギにヒト用量(1mg/m²)の約5倍の用量である900mg/kgのタルクを経口投与した生殖試験では、タルクに起因する催奇形作用の証拠は明らかにされなかった。しかし、妊婦における適切な、比較対照試験は行われていない。動物を用いた生殖試験では必ずしもヒトにおける反応が予測されるわけではないことから、有益性が危険性を上回らない限り本剤の妊婦への投与は行わないこと。」と記載されている。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

下記の理由から授乳婦への投与に関する注意事項を記載した。

- ①ラットの妊娠6日にNPC-05(200、800mg/kg)を胸膜腔内に単回投与した際に、母動物、胚及び胎児に異常は認められなかった⁶²⁾が、授乳婦に対する本剤の安全性は確立していない。
- ②本剤と同じ原料を用いたSteritalc[®]の添付文書⁶³⁾(適応症:「慢性胸膜炎、主に悪性」及び「自然気胸」など)においては、授乳婦に対して禁忌となっている。

(7) 小児等

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。

(解説)

本剤は小児に対する使用経験がなく、有効性及び安全性は確立しておらず、また米国Bryan社製タルク製剤の添付文書⁶⁴⁾も参考に記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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)

(解説)

11.1.1 米国Bryan社製タルク製剤の添付文書⁶²⁾を参考にして、医薬品医療機器総合機構の審査の結果を踏まえて急性呼吸窮迫症候群を記載した。

11.1.2 国内製造販売後に重篤な「間質性肺炎(間質性肺疾患)3例」、「間質性肺炎増悪3例」、「肺臓炎1例」が集積したため記載した。

11.1.3 市販後において、本剤との因果関係が否定できない「ショック、アナフィラキシー」の報告が集積されたため記載した。

(2) その他の副作用

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
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	

◆副作用発現頻度一覧表

悪性胸水に対する国内第Ⅱ相試験(国内における医師主導治験)

対象例数	30例				
対象	全例		Grade 3以上 ^{注)}		
総発現例数/(総発現例数/対象例数)	27	90.0	3	10.0	
器官分類(SOC)*	副作用名(PT)*	例数	%	例数	%
胃腸障害		6	20.0	0	0
	便秘	4	13.3	0	0
	下痢	1	3.3	0	0
	痔核	1	3.3	0	0
	悪心	1	3.3	0	0
	嘔吐	1	3.3	0	0
全身障害および投与局所様態		21	70.0	0	0
	胸部不快感	2	6.7	0	0
	胸痛	2	6.7	0	0
	熱感	1	3.3	0	0
	倦怠感	4	13.3	0	0
	疼痛	1	3.3	0	0
	発熱	16	53.3	0	0
感染症および寄生虫症		3	10.0	0	0
	肺炎	1	3.3	0	0
	皮膚感染	2	6.7	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1	3.3	0	0
	挫傷	1	3.3	0	0
臨床検査		24	80.0	2	6.7
	ALT増加	5	16.7	1	3.3
	AST増加	4	13.3	0	0
	血中アルブミン減少	3	10.0	0	0
	血中LDH増加	4	13.3	0	0
	血中カリウム減少	1	3.3	0	0
	血中カリウム増加	3	10.0	1	3.3
	BUN増加	1	3.3	0	0
	CRP増加	24	80.0	0	0
	Ht減少	1	3.3	0	0
	Hb減少	1	3.3	0	0
	体重減少	1	3.3	0	0
	白血球数増加	1	3.3	0	0
	血小板数増加	2	6.7	0	0
	血中ALP増加	4	13.3	0	0
代謝および栄養障害		2	6.7	0	0
	食欲減退	2	6.7	0	0
筋骨格系および結合組織障害		2	6.7	0	0
	背部痛	1	3.3	0	0
	筋骨格硬直	1	3.3	0	0

器官分類(SOC)*	副作用名(PT)*	例数	%	例数	%
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)		2	6.7	1	3.3
	癌疼痛	2	6.7	1	3.3
神経系障害		3	10.0	0	0
	頭痛	3	10.0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	10.0	1	3.3
	呼吸困難	2	6.7	1	3.3
	口腔咽頭痛	1	3.3	0	0
血管障害		2	6.7	0	0
	潮紅	1	3.3	0	0
	起立性低血圧	1	3.3	0	0

*: MedDRA/J 13.0

注) NCI-CTCAE(有害事象共通用語規準)v3.0を用いた。

Grade 1: 軽度 Grade 2: 中等度 Grade 3: 高度 Grade 4: 生命を脅かす高度 Grade 5: 死亡

(承認申請時)

続発性難治性気胸に対する国内第II相試験(国内における医師主導治験)

対象例数	28例				
	全例		Grade 3以上 ^{注)}		
対象	例数	%	例数	%	
総発現例数/(総発現例数/対象例数)	17	60.7	8	28.6	
器官分類(SOC)*	副作用名(PT)*	例数	%	例数	%
一般・全身障害および投与部位の状態		12	42.9	2	7.1
	疼痛	6	21.4	2	7.1
	発熱	6	21.4	0	0
	非心臓性胸痛	1	3.6	0	0
肝胆道系障害		1	3.6	0	0
	肝機能異常	1	3.6	0	0
感染症および寄生虫症		2	7.1	2	7.1
	感染	1	3.6	1	3.6
	肺炎	1	3.6	1	3.6
傷害、中毒および処置合併症		3	10.7	0	0
	ドレーン留置部位合併症	3	10.7	0	0
臨床検査		3	10.7	0	0
	C-反応性蛋白増加	3	10.7	0	0
代謝および栄養障害		1	3.6	0	0
	低アルブミン血症	1	3.6	0	0
筋骨格系および結合組織障害		1	3.6	0	0
	背部痛	1	3.6	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		7	25.0	5	17.9
	呼吸困難	2	7.1	1	3.6
	低酸素症	2	7.1	2	7.1
	胸膜痛	3	10.7	2	7.1
血管障害		1	3.6	1	3.6
	低血圧	1	3.6	1	3.6

*: MedDRA/J 23.0

注) NCI-CTCAE(有害事象共通用語規準) v4.03を用いた。

Grade 1: 軽度 Grade 2: 中等度 Grade 3: 高度 Grade 4: 生命を脅かす高度 Grade 5: 死亡

(承認申請時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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²⁶⁾。

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。

<参考>

公表論文²⁶⁾及び米国Bryan社製タルク製剤の添付文書⁶⁴⁾を参考に記載した。

13.1 症状

タルク胸膜癒着術で発現する急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は、タルクが肺もしくは胸膜の血管系に急速にかつ高濃度で侵入する疑いのある手技(胸膜擦過あるいは複数回の胸膜及び肺の生検)の実施、両側肺胸膜癒着術の同時施行、高用量タルク(10~14g)の使用、又は患者の著明な肺機能低下(極めて重度の慢性閉塞性肺疾患又は縦隔もしくは肺への著明な腫瘍浸潤)のいずれかで発現するとし、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の原因の1つとしてタルクの過量投与(10gを超えるか、又は両側同時施行)を挙げている²⁶⁾。

非臨床試験においても、ウサギにおいて、50mg/kg及び200mg/kgという2つの用量でタルクスラリー法*による胸膜癒着術を実施した際の、胸膜外タルク堆積及びそれに関係する炎症反応を確かめるために無作為化比較試験が実施された。その結果、高用量投与群でのみ対側肺、心臓、肝臓でのタルク堆積が認められ、また炎症反応も高用量投与群で強くみられている⁵⁹⁾。

※:悪性胸水を胸腔ドレーナージチューブにて排液後に、タルクを生理食塩液で懸濁して胸膜腔内に注入する方法。ユニタルク®の用法となる。

13.2 処置

米国Bryan社製タルク製剤の添付文書⁶⁴⁾の記載「過剰に投与されたタルクは生理食塩水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。」から引用した。

11. 適用上の注意

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>

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 十分な胸水又は胸膜腔内の空気のドレナージを行い、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>

- (4) 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>

- (5) 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

- (1) 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。
- (2) 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>

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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日の排液量が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>

- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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) パイアルは1回限りの使用とし、使用後は廃棄すること。

(解説)

本剤の開発時に得られた情報並びにSteritalc^{®63)}及び米国Bryan社製タルク製剤⁶⁴⁾の添付文書から記載した。

14.1 胸膜腔内以外への誤投与を防止するために、本剤には、懸濁液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)を添付しており、それらを使用することについて記載した。「本剤の取扱い方法(13又は44ページ)」を参照すること。

14.2 懸濁液の注入前及び注入後の手順は悪性胸水と続発性難治性気胸で一部異なるため、区別して記載した。

14.2.1 ①本剤は胸膜癒着剤であるため、胸膜腔内にも使用し、他のいかなる注射経路にも投与しないように注意喚起するために記載した。なお、本剤の投与方法はスラリー法のみである。

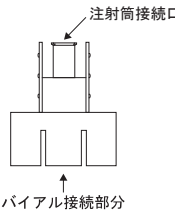
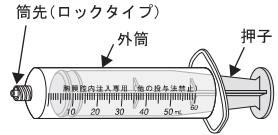
②胸膜癒着術の成功は、胸水が完全に排出されていることに加え、肺が完全に拡大されていることに関連しており、この両方によって胸膜表面の癒着が促進されると考えられることから記載した。胸部排液用カテーテルの薬液注入用の側管から本剤を注入するため記載した。

14.2.2 懸濁液の注入法について記載した。

14.2.3 懸濁液の注入後の処置について記載した。

【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用懸濁剤4g」 ・バイアル充填 	<div style="text-align: center;">  <p>注射筒接続口</p> <p>バイアル接続部分</p> </div> <p>プリスター包装入り</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;">  <p>筒先（ロックタイプ）</p> <p>外筒</p> <p>押子</p> </div> <p>プリスター包装入り</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。

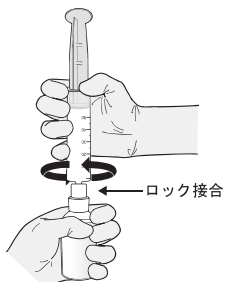
- ②採液針を本剤の懸濁液が入ったバイアルのゴム栓の中央に、上からまっすぐに押し込み装着する。



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。

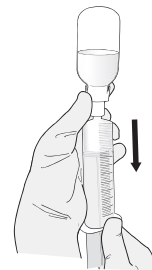


注意：

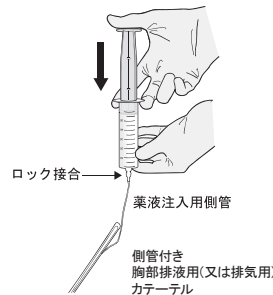
- ・シリンジの**押子**を引いた状態で、採液針とロック接合すること。
- ・ロック接合部に緩みがないことを確認してから次の操作を行うこと。

- 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す**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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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、胸膜癒着が起こりにくいことが報告されている¹⁾。

(解説)

タルクによる胸膜癒着は、タルク投与による壁側胸膜と臓側胸膜の炎症に引き続き起こる修復過程で生じるため、ステロイドをはじめとする抗炎症剤の併用で癒着効果が減弱する可能性がある^{65,66)}。動物試験では、コルチコステロイドの併用で胸膜癒着術の有効性が低下する結果が得られており、ウサギを用いた試験では、タルク胸膜癒着術時のコルチコステロイド投与で胸膜の炎症反応が低下し、場合によっては胸膜癒着が阻止されることが示されている⁶⁵⁾。臨床報告でもランダム化を伴わない経口コルチコステロイド使用の存在下及び非存在下で胸膜癒着術の有効性を比較したサブグループ分析でも、有効性に対するコルチコステロイドの悪影響が示唆された⁶⁶⁾。以上のことから記載した。また、動物を用いた研究では、NSAIDの使用で胸膜癒着剤の作用が損なわれる可能性が示唆されているが、臨床研究からの確証は得られていない⁶⁷⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1) 循環器系及び呼吸器系に対する作用⁶⁸⁾

血圧・心電図用送信器を留置した1群4匹のビーグル犬(入荷時9ヵ月齢の雄:9.34~10.52kg)を用いて、NPC-05 800mg/kg胸膜腔内投与し、心血管系では血圧(収縮期、拡張期、平均血圧)、心拍数及び心電図(PQ間隔、QRS群持続時間、QT間隔及びQTc)、呼吸系では呼吸数、1回換気量及び分時換気量に対するNPC-05の影響を検討した。

① 循環器系に対する作用

NPC-05 800mg/kg投与群では、SBP(収縮期血圧)、MBP(平均血圧)はControl群に比較して差は認められなかった。DBP(拡張期血圧)に対してはNPC-05投与後12時間においてのみ、Control群に比較して有意な上昇が認められた。HR(心拍数)に対してはNPC-05投与後4、12及び24時間においてControl群に比べて有意な増加が認められた。

心電図に対する作用は、NPC-05投与群では投与後2時間のPQ間隔延長、投与後1、2、4、6及び24時間のQRS持続時間の短縮がみられたが、これらの変化は生理学的変動内の値であり、NPC-05投与前値からの変動も認められなかったことから偶発的な変化と考えられる。また、NPC-05投与後4、12及び24時間のQT間隔の短縮が認められたが、QTcに対しては投与後いかなる時間においても作用は認められなかったことから、QT間隔の短縮はHRの増加に伴う変動と考えられる。

② 呼吸器系に対する作用

呼吸系に対し、NPC-05投与群では呼吸数の増加と1回換気量の減少が認められた。しかしながら、分時換気量には影響を与えなかった(表IX-1)。

表IX-1 無麻酔・無拘束イヌの呼吸器系に対するNPC-05の作用

項目	薬剤	投与後の時間(時間)						
		投与前	1	2	4	6	12	24
呼吸数 (回数/min)	Control	21±2	31±29	21±10	21±8	21±3	25±9	24±10
	NPC-05	19±4	67±24*	68±25*	70±20*	79±21**	73±14**	77±12**
1回換気量 (mL/stroke)	Control	96±12	110±25	84±16	79±37	94±27	92±19	97±27
	NPC-05	103±17	29±13*	30±13**	27±9*	24±9**	27±5**	27±8*
分時換気量 (mL/min)	Control	1938±91	3069±2563	1622±370	1458±438	1886±386	1935±253	1985±328
	NPC-05	1926±118	1602±253	1648±59	1714±57	1716±159	1841±157	1926±313

Controlには生理食塩液投与、NPC-05は800mg/kg投与
平均±標準偏差、各群:n=4、*P<0.05、**P<0.01 vs Control(対応のあるt検定)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回胸膜腔内投与毒性試験⁴⁵⁾

雄ラットに、ペントバルビタール麻酔下でNPC-05(0,400mg/kg)を臨床適用経路である胸膜腔内(左側)に単回投与した結果、400mg/kg投与の1/12匹で投与直後に一過性の呼吸停止、緩徐呼吸及び不整呼吸が認められた。体重増加量が投与後1日に低値となったが、投与後3日以降では対照群と差はなかった。死亡は認められなかった(表IX-2)。

表IX-2 ラットでのNPC-05単回胸膜腔内投与毒性

投与群(mg/kg)	対照		400	
	1日	7日	1日	7日
剖検時期(投与後)				
動物数	5	5	12	12
脳、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、尿、糞、血液塗沫標本におけるタルク粒子数	0	0	0	0
一般状態	-		- ^a	
体重増加量(g)	-3.8	6.2	-10.2**	11.7
器官重量 脳、右肺、左肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓 (g/%) 膵臓	-	-	-	-
	1.080/0.370	0.996/0.332	0.877**/0.313**	0.939/0.308
剖検				
左胸腔 器官癒着例数 肺/横隔膜・胸壁・縦隔	0	0	1	7
タルク付着例数 横隔膜	0	0	12	12
胸壁	0	0	12	11
縦隔	0	0	8	10
肺(壁側面)	0	0	5	6
胸水(少量)例数	0	0	8	0
右胸腔 器官癒着例数 肺/縦隔	0	0	0	2
タルク付着例数 肺	0	0	0	2
胸水(少量)例数	0	0	8	0

a: 1例に投与直後に一過性の呼吸停止、緩徐呼吸及び不整呼吸、-: 特記すべき所見なし、**: P<0.01(t検定)

2) イヌ単回胸膜腔内投与毒性試験⁴⁶⁾

雄イヌに、麻酔下でNPC-05(0,200,800mg/kg)を胸膜腔内(左側)に単回投与し、投与後1日の血中タルク粒子を測定した結果、血中にはいずれの投与群においてもタルク粒子は観察されなかった。死亡は認められなかった(表IX-3)。

表IX-3 イヌでのNPC-05単回胸膜腔内投与毒性(TK)

投与群(mg/kg)	対照	200	800
動物数	3	3	3
トキシコキネティクス 肝臓、腎臓、血液塗沫標本におけるタルク粒子数	0	0	0

3) ラット単回胸膜腔内投与による1ヵ月毒性試験³⁸⁾

ラット(雌雄各12匹/群)に、麻酔下でNPC-05(0,400,800,1,600mg/kg)を胸膜腔内(左側)に単回投与し、投与後1ヵ月まで観察した。一般毒性結果を表IX-4に示す。

ラットでは、NPC-05投与群の雄で体重増加量の低値が、雌雄で摂餌量の低値がそれぞれ投与後3日に認められたが、投与後7日までにはいずれも回復した。死亡動物は認められず、一般状態観察、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量測定、胸腔内を除く器官・組織の剖検及び病理組織学的検査において、NPC-05投与に起因する変化は認められなかった。ラットにおけるNPC-05の無毒性量は、雌雄ともに1,600mg/kg以上であると考えられた。

表IX-4 ラットにおけるNPC-05単回胸膜腔内投与の1ヵ月毒性

投与群 (mg/kg)	対照		400		800		1,600	
評価動物数 (誤投与動物数)	雄12	雌12	雄12	雌11(1)	雄8(4)	雌9(3)	雄12	雌7(5)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加量 (g) : 投与後3日	1.2	4.9	-2.3*	3.2	-2.0	7.3	-8.3**	3.1
投与後7日	16.9	3.3	15.3	2.9	15.4	3.2	16.9	3.9
摂餌量 (g) : 投与後3日	25.91	19.58	23.36*	17.40*	22.05**	17.62	19.18**	15.76**
投与後7日	27.18	20.53	27.04	20.21	26.45	20.13	26.57	20.53
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし、* : P<0.05、** : P<0.01 (Steelの多重比較検定)

4) イヌ単回胸膜腔内投与による1ヵ月毒性試験³⁹⁾

イヌ(雄各3匹又は5匹/群)に、麻酔下でNPC-05(0、200、800mg/kg)を胸膜腔内(左側)に単回投与し、投与後1ヵ月まで観察した。一般毒性結果を表IX-5に示す。

イヌでは、800mg/kg群で投与後3日に体重減少が、また、投与日に摂餌量の低値が認められたが、体重は投与後7日に増加し、摂餌量は投与後4日に回復した。一般状態観察、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、心電図検査、眼科学的検査、器官重量測定、胸腔内を除く器官・組織の剖検及び病理組織学的検査において、NPC-05投与に起因する変化は認められなかった。イヌにおけるNPC-05の無毒性量は、800mg/kg群の肺実質内に、わずかなNPC-05の沈着と炎症性細胞浸潤が認められたことから200mg/kgと考えられた(表IX-5)。

表IX-5 イヌにおけるNPC-05単回胸膜腔内投与の1ヵ月毒性

投与群 (mg/kg)	対照	200	800
動物数	雄3	雄3	雄5
一般状態	-	-	-
体重 (kg) : 投与後0日	10.33	10.20	10.26
3日	10.27	10.07	10.00
7日	10.40	10.23	10.06
摂餌量 (g) : 投与後0日	300.0	300.0	156.4
2日	300.0	300.0	276.4
4日	300.0	300.0	300.0
血液学的検査	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-
尿検査	-	-	-
心電図検査	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-
器官重量	-	-	-
剖検			
左胸腔			
胸膜・器官表面のタルク付着 ^a	0	3	5
胸膜の癒着 ^b	0	3	5
右胸腔			
胸膜・器官表面のタルク付着	0	3	5
胸膜の癒着	0	0	5

a : 変化がみられた動物数、b : 癒着が複数箇所以上にみられた動物数、- : 特記すべき所見なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

本剤は、胸膜腔内投与で用いられ、投与部位からほとんど排出されないこと、また、動物への胸膜腔内反復投与は技術的に困難であることから、反復投与による試験は実施しなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)⁶⁹⁾

ラットの胸膜中皮細胞を用いた *in vitro* 不定期DNA合成試験及び *in vitro* 姉妹染色分体交換試験において、スペイン、イタリア及びフランス産の3種類のタルクは、いずれの用量でもチミジンの取り込み量に変化はなく、姉妹染色分体交換の頻度の増加も認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット)⁶²⁾

ラット(20~22匹/群)の妊娠6日に、ペントバルビタール麻酔下でNPC-05(0、200、800mg/kg)を胸膜腔内(左側)に単回投与した結果、母動物には各群とも死亡の発生はなく、一般状態、体重、摂餌量に異常は認められなかった。剖検では、200及び800mg/kg群の胸膜腔にNPC-05の付着あるいは胸膜の癒着が認められたが、黄体数及び着床数に変化はなかった。胚及び胎児では、各群とも着床後死亡数、生存胎児数、性比、胎児体重及び胎盤の肉眼所見に異常は認められなかった。胎児の外表、内臓及び骨格検査並びに骨化進行度の検査にも異常は認められなかった。

母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に及ぼす影響は認められないことから、NPC-05の母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも800mg/kg以上であると考えられた。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) ウサギ胸膜腔内投与による炎症性パラメータの変動³⁶⁾

NZW種ウサギ(体重2.0~2.5kg、雄18匹)の右胸部を切開して、生理食塩液に懸濁したタルク(ブラジル産、平均粒子径25.4 μ m)の400mg/kgを胸膜腔内に単回投与し、全血、胸水及び血清中の各種炎症性パラメータを測定した。

その結果、投与後6時間に血中の白血球数及び好中球数は増加し、その後時間とともに減少して投与後48時間には対照と同程度であった。血清中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の増加は投与後48時間まで認められた。一方、胸水では、投与後6、24時間に胸水中の白血球数の増加傾向、好中球数及びLDHの増加がみられたが、投与後48時間にはいずれも減少した。しかし、投与後48時間には胸水量の増加傾向がみられ、血清IL-8及び胸水中のVEGFに増加傾向が認められた。以上、ウサギへのタルクの胸膜腔内投与により急性の全身性炎症反応が観察された。

2) ウサギ胸膜腔内投与による肺の病理組織学的変化⁷⁰⁾

NZW種ウサギ(体重2.0~2.5kg、70匹)の右胸部を切開して、生理食塩液に懸濁したタルク(ブラジル産、平均粒子径25.4 μ m)の400mg/kgを胸膜腔内に単回投与し、胸膜癒着の肉眼的変化及び採取器官の病理組織学的変化を観察した。

その結果、胸膜癒着が、タルク投与後1~12ヵ月にわたって観察され、その癒着の程度に経時的変化はみられなかった。肺の病理組織学的所見では、投与後1~12ヵ月にわたり肺胞虚脱及び細胞浸潤が、また、散発的に肺の出血及び浮腫がみられたが、いずれも極めて軽度であった。肝臓及び脾臓には、特記すべき変化は認められなかった。

3) モルモット反復静脈内投与による器官の病理組織学的変化⁷¹⁾

モルモット(平均体重300g、雄24匹)に、生理食塩液に懸濁したタルク(インド産、粒子径5 μ m未満)の83mg/kgを1回/週、3週間静脈内投与し、臓器の病理組織学的検査を実施した。

その結果、剖検所見として、投与後初期の肝臓に限局性の退色が少数のモルモットにみられ、投与後後期の腹部リンパ節及び気管/気管支リンパ節に肥大がみられた。また、肺のうっ血が、観察期間を通じて認められた。

肺の病理組織学的所見では、初期にうっ血、肺胞中隔の多形核球の浸潤、肺胞中隔毛細血管内にタルクの散在がみられた。投与後15日ではタルクの沈着が増加した肺胞の毛細血管周囲で、リンパ球、マクロファージを含む小結節及び肺の血管内皮細胞の増殖が観察された。投与後150日では、血管内血栓性病変あるいは血管周囲の肉芽腫を示唆する徴候はみられなかった。

胸部のリンパ節の中では、気管/気管支のリンパ節に、いずれの時期にもタルクの沈着はみられなかったが、リンパ球の産生は観察された。その他、心臓、動脈、脾臓、副腎、腎臓、精巣、脳には、異常はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤4g：処方箋医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：4年6ヶ月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

7. 国際誕生年月日

2013年9月20日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2013年9月20日

承認番号：22500AMX01801000

薬価基準収載年月日：2013年11月19日

販売開始年月日：2013年12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加 2022年3月28日

追加された効能又は効果

○外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

悪性胸水の再貯留抑制 8年間(2013年9月20日～2021年9月19日)

外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸 10年間(2022年3月28日～2032年3月27日)(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ユニタルク胸膜腔内 注入用懸濁剤4g	4299405D1022	4299405D1022	1229394010101	622293901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. BTS Pleural Diseases Guideline Group, Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(suppl 2): ii32-ii40 (PMID: 20696691)
- 2) Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(5): 1987-2001 (PMID: 11069845)
- 3) MacDuff A, Arnold A, Harvey J, et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 2): ii18-ii31 (PMID: 20696690)
- 4) Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 2001; 119(2): 590-602 (PMID: 11171742)
- 5) Maskell NA, Lee YCG, Gleeson FV, et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4): 377-82 (PMID: 15142871)
- 6) Donington JS. Management of malignant pleural effusion. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al, editors. *Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the IASLC 4th edition 2010*(chap 62); 901-10
- 7) Kwong KF, Nguyen DM. Malignant effusions of the pleura and the pericardium. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition 2011*(chap 151); 2205-13
- 8) 一瀬幸人. がん性胸膜炎 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために. 日本臨床腫瘍学会改訂 第2版 2009(47): 763-6
- 9) Kvale PA, Sleky PA, Parakash UBS. Palliative care in lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132(3): 368S-403S (PMID: 17873181)
- 10) 儀賀理暁. 悪性胸水. 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン2011年版 2011(IV): 70-3
- 11) 社内資料: 悪性胸水に対する臨床試験(2013年9月20日承認、CTD 2.7.6.1.1)
- 12) Saka H, Oki M, Kitagawa C, et al. Sterilized talc pleurodesis for malignant pleural effusions: a Phase II study for investigational new drug application in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48(4): 376-81 (PMID: 29528450)
- 13) Debeljak A, Kecelj P, Triller N, et al. Talc pleurodesis: comparison of talc slurry instillation with thoroscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON* 2006; 11: 463-7 (PMID: 17309178)
- 14) 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、CTD2.7.6.1.1)
- 15) Stefani A, Natali P, Casali C, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2006; 30: 827-32 (PMID: 17113008)
- 16) Mohsen TA, Zeid AAA, Meshref M, et al. Local iodine pleurodesis versus thoroscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardio-thoracic surg* 2011; 40: 282-6 (PMID: 20961772)
- 17) Prevost A, Costa B, Elamarti R, et al. Long-term effect and tolerance of talc slurry for control of malignant pleural effusions. *Oncology Reports* 2001; 8: 1327-31 (PMID: 11605059)
- 18) Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoroscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 128(3): 1431-5 (PMID: 16162739)
- 19) Gravino E, Griffo S, Gentile M, et al. Comparison of two protocols of conscious anagosedation in video-assisted talc pleurodesis. *Minerva Anestesiologica* 2005; 71(4): 157-65 (PMID: 15756156)

- 20) Froudarakis ME, Klimathianaki M, Pougounias M. Systemic inflammatory reaction after thoroscopic talc poudrage. *Chest* 2006; 129(2): 356-61 (PMID: 16478852)
- 21) Janssen JP, Collieret G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007; 369(May 5): 1535-9 (PMID: 17482984)
- 22) Kelly MG. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to talc pleurodesis. *Eur J Intern Med* 2007; 18(8): 611 (PMID: 18054722)
- 23) 北川智余恵, 市原智史, 足立崇, 他. 癌性胸膜炎に対するタルク注入による癒着療法の第II相試験. *肺癌* 2007; 47: 462
- 24) 龍華美咲, 堀和美, 船橋依理子, 他. 局所麻酔下胸腔鏡を用いたがん性胸膜炎に対するタルク噴霧癒着療法. *気管支学: 第34回日本呼吸器内視鏡学会学術集会抄録集* 2011; 33: S210
- 25) Ishida A, Nakamura M, Miyazawa T, et al. Novel approach for talc pleurodesis by dedicated catheter through flexi-rigid thoracoscope under local anesthesia. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011; 12: 667-70 (PMID: 21297136)
- 26) Sahn SA. Is Talc Indicated for Pleurodesis? Pro: Talc should be used for pleurodesis. *J Bronchology* 2002; 9(3): 223-7
- 27) Janssen JP. Is thoroscopic talc pleurodesis really safe? *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61(1): 35-8 (PMID: 15366334)
- 28) 奥村武弘. 悪性胸水に対するタルク散布術 新癌の外科-手術手技シリーズ9. *肺癌* (メジカルビュー社) 2005: 132-5
- 29) Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1: CD002916 (Issue 9, 2010)
- 30) Almind M, Lange P, Viskum K. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. *Thorax*. 1989; 44(8): 627-30 (PMID: 2799742)
- 31) Agarwal R, Paul AS, Aggarwal AN, et al. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. *Respirology*. 2011; 16(7): 1064-9 (PMID: 21605278)
- 32) Cobanoglu U, Melek M, Edirne Y. Autologous blood pleurodesis: A good choice in patients with persistent air leak. *Ann Thorac Med*. 2009; 4(4): 182-6 (PMID: 19881163)
- 33) Ng CK, Ko FW, Chan JW, et al. Minocycline and talc slurry pleurodesis for patients with secondary spontaneous pneumothorax. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(10): 1342-6 (PMID: 20843428)
- 34) Kim SJ, Lee HS, Kim HS, et al. Outcome of Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Secondary Pneumothorax. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 44(3): 225-8 (PMID: 22263156)
- 35) Genofre EH, Vargas FS, Antonangelo L, et al. Ultrastructural acute features of active remodeling after chemical pleurodesis induced by silver nitrate or talc. *Lung* 2005; 183(3): 197-207 (PMID: 16078041)
- 36) Marchi E, Vargas FS, Acencio MMP, et al. Talc and silver nitrate induce systemic inflammatory effects during the acute phase of experimental pleurodesis in rabbits. *Chest* 2004; 125(6): 2268-77 (PMID: 15189951)
- 37) Acencio MMP, Vargas FS, Marchi E, et al. Pleural mesothelial cells mediate inflammatory and profibrotic responses in talc-induced pleurodesis. *Lung* 2007; 185(6): 343-8 (PMID: 17932716)
- 38) 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、CTD 2.6.6.2.1)
- 39) 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、CTD 2.6.6.2.2)
- 40) Light RW, Wang N-S, Sassoon CS, et al. Talc slurry is an effective pleural sclerosant in rabbits. *Chest* 1995; 107(6): 1702-6 (PMID: 7781371)
- 41) Cohen RG, Shely WW, Thompson SE, et al. Talc pleurodesis: talc slurry versus thoroscopic talc insufflation in a porcine model. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(4): 1000-4 (PMID: 8823079)
- 42) Bresticker MA, Oba J, LoCicero III J, et al. Optimal pleurodesis: a comparison study. *Ann Thorac Surg* 1993; 55(2): 364-7 (PMID: 8431042)

- 43) Colt HG, Russack V, Chiu Y, et al. A comparison of thoracoscopic talc insufflation, slurry, and mechanical abrasion pleurodesis. *Chest* 1997; 111(2): 442-8 (PMID: 9041994)
- 44) Whitlow CB, Craig R, Brady K, et al. Thoracoscopic pleurodesis with minocycline vs talc in the porcine model. *Surg Endosc* 1996; 10(11): 1057-9 (PMID: 8881051)
- 45) 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、CTD 2.6.4)
- 46) 社内資料：イヌの組織中分布試験(2013年9月20日承認、CTD 2.6.4.4)
- 47) Werebe EC, Pazetti R, Milanez JRC, et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999; 115(1): 190-3 (PMID: 9925083)
- 48) Phillips JC, Young PJ, Hardy K, et al. Studies on the absorption and disposition of 3H-labelled talc in the rat, mouse, guinea-pig and rabbit. *Fd Cosmet Toxicol* 1978; 16(2): 161-3 (PMID: 669513)
- 49) Wehner AP, Tanner TM, Buschbom RL. Absorption of ingested talc by hamsters. *Fd Cosmet Toxicol* 1977; 15(5): 453-5 (PMID: 598798)
- 50) Wehner AP, Wilkerson CL, Cannon WC, et al. Pulmonary deposition, translocation and clearance of inhaled neutron-activated talc in hamsters. *Fd Cosmet Toxicol* 1977; 15(3): 213-24 (PMID: 892677)
- 51) Pickrell JA, Snipes MB, Benson JM, et al. Talc deposition and effects after 20 days of repeated inhalation exposure of rats and mice to talc. *Environ Res* 1989; 49(2): 233-45 (PMID: 2753008)
- 52) Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* 2002; 122(3): 1018-27 (PMID: 12226049)
- 53) Genofre EH, Vargas FS, Acencio MMP, et al. Talc pleurodesis: Evidence of systemic inflammatory response to small size talc particles. *Respir Med* 2009; 103(1): 91-7 (PMID: 18789662)
- 54) 食品安全委員会添加物専門調査会 添加物評価書 ケイ酸マグネシウム 2010年1月
- 55) O'Neil MJ, et al. *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 2001; p.1017-8 (Magnesium Silicates)
- 56) Calomme MR, Berghe DAV. Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56(2): 153-65 (PMID: 9164661)
- 57) Carlisle EM. Silicon. Frieden E, editor. *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements* 1984(chap 11); 257-91 (262-4)
- 58) Fraticelli A, Robaglia-Schlupp A, Riera H, et al. Distribution of calibrated talc after intrapleural administration. An experimental study in rats. *Chest* 2002; 122(5): 1737-41 (PMID: 12426279)
- 59) Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, et al. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(3): 348-55 (PMID: 12773332)
- 60) Noppen M. Who's (still) afraid of talc? *Eur Respir J* 2007; 29(4): 619-21 (PMID: 17400875)
- 61) Shinno Y, Kage H, Chino H, et al. Old age and underlying interstitial abnormalities are risk factors for development of ARDS after pleurodesis using limited amount of large particle size talc. *Respirology* 2018; 23(1): 55-9 (PMID: 28980363)
- 62) 社内資料：ラットの生殖発生毒性試験(2013年9月20日承認、CTD 2.6.6)
- 63) Steritalc®(仏国Novatech社製)の添付文書
- 64) Sterile Talc Power™(米国Bryan社製)の添付文書
- 65) Xie C, Teixeira LR, McGovern JP et al. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 pt 1): 1441-4 (PMID: 9603121)
- 66) Haddad FJ, Younes RN, Gross JL, et al. Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: Talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2004; 28(8): 749-54 (PMID: 15457352)
- 67) Hunt I, Teh E, Southon R, et al. Using non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) following pleurodesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(1): 102-4 (PMID: 17669782)
- 68) 社内資料：イヌの安全性薬理試験(2013年9月20日承認、CTD 2.6.2)

- 69) Endo-Capron S, Renier A, Janson X, et al. In vitro response of rat pleural mesothelial cells to talc samples in genotoxicity assays (sister chromatid exchanges and DNA repair). *Toxicol in Vitro* 1993; 7(1): 7-14 (PMID: 20732166)
- 70) Vargas FS, Antonangelo L, Capelozzi V, et al. Lung damage in experimental pleurodesis induced by silver nitrate or talc. *Chest* 2002; 122(6): 2122-6 (PMID: 12475856)
- 71) Dogra RK, Iyer PK, Shanker R, et al. Effect of talc injected intravenously in guinea pigs. *Toxicology* 1977; 7(2): 197-206 (PMID: 857344)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国では、欧州において本剤と同じ原料タルクを使用するSTERITALC®(Novatech社、仏国)が医療機器又は医薬品として、仏、独、英、豪、米など、50 ヶ国以上で発売されている。(2022年3月現在)

フランス、イギリス、ドイツ、アンドラ、イタリア、インド、オーストラリア、オーストリア、オランダ、ギリシャ、コスタリカ、スイス、スペイン、チリ、チュニジア、トルコ、ニュージーランド、ハンガリー、フィンランド、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、ルクセンブルク、アメリカなど
(2022年3月現在)

なお、米国では本剤と粒子径が異なるタルク製剤として、Bryan社よりSterile Talc Powder™が医薬品として発売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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。

本剤の海外での承認状況は以下の通りである。(2021年9月現在)

米国(2003年12月承認)

会社名: Novatech SA

販売名: STERITALC

剤形・規格

3. Dosage Forms and Strengths

White or off-white to light gray sterile powder provided in the following strengths:

- ・ Powder, for intrapleural use: STERITALC®, 2 grams in a 50 mL single-dose vial
- ・ Powder, for intrapleural use: STERITALC®, 4 grams in a 50 mL single-dose vial
- ・ Powder, for intrapleural use: STERITALC®, 3 grams in a 10 mL single-dose vial, for use with Novatech SA's NOVATECH®TALCAIR™

効能又は効果

1. Indications and Usage

1.1 Malignant Pleural Effusion

STERITALC is indicated to decrease the recurrence of malignant pleural effusions in symptomatic patients following maximal drainage of the pleural effusion.

1.2 Pneumothorax

STERITALC is indicated in adults to decrease the recurrence of pneumothorax.

用法及び用量

2. Dosage and Administration

2.1 Important Use Information

STERITALC is for pleurodesis only-Do NOT administer STERITALC intravenously. Administer STERITALC after adequate drainage of the pleural effusion or air.

2.2 Recommended Dose for Malignant Pleural Effusion

The recommended dose for malignant pleural effusion is 2 to 5 grams administered intrapleurally. According to the physician's discretion, and in consideration of diagnosis and patient's condition, different dosages may be applied, but a total dosage of 10 grams should not be exceeded.

2.3 Recommended Dose for Pneumothorax

The recommended dose for pneumothorax is 2 grams administered intrapleurally. According to physician's discretion and in consideration of diagnosis and patient's condition, different dosages may be applied, but a cumulative dosage of 10 grams should not be exceeded.

2.4 Preparation

Slurry for Tube Thoracostomy

STERITALC® 2 grams and 4 grams dosage forms

Do not prepare the slurry in advance. Use the slurry immediately after preparation.

Prepare the talc suspension using aseptic technique in an appropriate laminar flow hood as follows:

Step 1: Fully bend or remove the flap into the direction of the arrow. The top can now be punctured to mix the slurry.

Step 2: Using a 16 gauge needle attached to a 60-mL Luer Lok syringe, draw up 50 mL of 0.9% Sodium Chloride injection, USP. Vent the talc bottle using a needle. Slowly inject the 50 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP into the glass vial.

Step 3: Swirl the glass vial to disperse the talc powder.

Step 4: Divide the contents of the glass vial equally into two 60-mL Luer Lok syringes, each attached with a 16 gauge needle, by withdrawing 25 mL of the suspension into each syringe with continuous swirling. Add 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to a total volume of 50 mL in each syringe. Draw 10 mL of air into each syringe to the 60 mL mark to serve as a headspace for mixing prior to administration.

For STERITALC 2 grams, each syringe should contain 1 gram of Sterile Talc Powder in 50 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP with an air headspace of 10 mL.

For STERITALC 4 grams, each syringe should contain 2 grams of Sterile Talc Powder in 50 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP with an air headspace of 10 mL.

Step 5: Label the syringes with the talc concentration, the expiration date and time, the identity of the patient intended to receive the material, and the following statements: "SHAKE SYRINGE WELL to resuspend before administration" "FOR PLEURODESIS ONLY – not for intravenous administration"

Step 6: If not used immediately, store prepared suspension in refrigerator. Discard the prepared suspension if not used within 12 hours.

Insufflation/Poudrage

STERITALC® 2 grams and 4 grams dosage forms

Use an FDA-approved or cleared device for STERITALC insufflation/poudrage.

Step 1: Fully remove the top from the vial.

Step 2: Fill the content into the applicator for insufflation/poudrage.

Step 3: Follow the selected device manufacturer's instructions for insufflation/poudrage.

STERITALC® 3 grams dosage form

STERITALC® 3 grams is designed to be used for the administration of talc in combination with a compatible FDA approved or FDA cleared device intended for manual insufflation of medical grade talc into the pleural cavity during pleurodesis such as Novatech SA's NOVATECH® TALCAIR™.

Step 1: Remove the aluminum tear-off cap from the vial.

Step 2: Remove the stopper from the vial.

Step 3: Close the vial with the vial coupling.

Step 4: Firmly press the vial coupling onto the vial until you feel and hear the lid "click" onto the vial top. To do this, place the vial on a firm and level base.

Step 5: Connect the insufflation bulb to the vial coupling using the Luer lock connector.

Step 6: Ensure that all components are firmly connected with each other.

2.5 Administration

Slurry for Tube Thoracostomy

STERITALC® 2 grams and 4 grams dosage forms

Prior to administration, continuously agitate the syringes to evenly redisperse the talc and avoid settlement. Immediately prior to administration, vent the 10 mL air headspace from each syringe. Administer the talc suspension through the chest tube according to standard procedures.

Step 1: Inject the slurry through the pleural drainage into the pleural cavity.

Step 2: Clamp the pleural drainage. Keep the negative pressure in the pleural cavity.

Step 3: While the slurry remains in the pleural cavity, reposition the patient regularly to achieve even distribution of the slurry.

Step 4: Aspirate the slurry through the pleural drainage.

Insufflation/Poudrage

Perform intervention by means of a tube thoracoscopy. Follow the selected device manufacturer's instructions for insufflation/poudrage.

STERITALC® 2 grams and 4 grams dosage forms

Step 1: Introduce the cannula into the trocar.

Step 2: Distribute the talc evenly in the pleural cavity. To do this, carefully spray several times. After spraying a few times, change the cannula direction.

After use, some talc may remain in the vial. Discard unused portion.

STERITALC® 3 grams dosage form

Keep the product upright during use. Avoid contact between the cannula tip and tissue/body fluids. Otherwise the cannula may be blocked. In case of blockage: Shorten the cannula with a scalpel to be able to continue the intervention. Cut perpendicularly to the cannula and ensure that the cutting edge is straight and free of burs.

Step 1: Introduce the cannula into the trocar.

Step 2: Distribute the talc evenly in the pleural cavity. To do this, press the insufflation bulb carefully and at regular intervals. After spraying a few times, change the cannula direction.

After use, some talc may remain in the vial. Discard unused portion.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等への投与に関する情報

本邦における9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

Novatech社STERITALC®の添付文書では、妊婦等への投与に関する記載は以下の通りである。

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2021年9月)</p>	<p>5.3 Lead Content</p> <p>Lead is present in STERITALC® as an impurity. The main target organ for lead toxicity is the nervous system, but effects of lead exposure also include increased blood pressure, anemia, decreased sperm production, and damage to the kidneys in children and adults. Minimal risk levels of lead have not been derived for humans because clear thresholds for effects have not been identified.</p> <p>Children are more sensitive to lead toxicity than adults, and no safe blood level has been determined in children. Cognitive and neurobehavioral deficits are observed in children exposed to lead. Exposure of a pregnant woman to lead may cause miscarriage, premature birth, lower birth weights and slow or impaired mental development in the child.</p> <p>Administration of STERITALC® at the highest recommended dose of 10 grams may deliver up to 40 mcg of lead.</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>STERITALC® is contraindicated for use in pregnant women because it contains lead, which can cause fetal harm and potential loss of pregnancy [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>]. There are no human data on the use of STERITALC® in pregnant women. In an animal reproduction study, oral administration of talc in pregnant rabbits during organogenesis revealed no evidence of teratogenicity at dose up to approximately 5 times the human dose [see <i>Data</i>].</p> <p><i>Data</i></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In an embryo-fetal developmental toxicity study in rabbits, talc was administered to rabbits by oral gavage daily during the period of organogenesis at doses up to 900 mg/kg (approximately 5 times the human dose on a mg/m² basis). No significant dose-related toxicity was reported except at maternally toxic doses. In multiple animal studies, intrapleurally administered talc was not absorbed systemically.</p>

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of talc in human milk, the effects on the breastfed infants, or the effects on milk production. STERITALC® contains lead, which is known to have adverse effects on health and development in neonates, infants and children [see *Warnings and Precautions (5.3)*]. Because of the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants from lead content in STERITALC®, advise lactating women not to breastfeed during treatment with STERITALC® and for 5 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

STERITALC® contains lead, which can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Warnings and Precautions (5.3)* and *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 5 months following the final dose of STERITALC®.

Infertility

STERITALC® contains lead, which may impair fertility in males of reproductive potential [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

小児等への投与に関する情報

本邦における9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

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。

Novatech社STERITALC®の添付文書では、小児等への投与に関する記載は以下の通りである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2021年9月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients. Lead is present in STERITALC® as an impurity [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

「VIII.11.適用上の注意」及び「取扱い方法」(43、44ページ)を参照

2. その他の関連資料

ユニタルク適正使用ガイド

<https://unitalc.nobelpark.jp>



ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

TLC-036-PI
2022年4月改訂