

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

使用上の注意改訂のお知らせ

2015年8月

ノーベルファーマ株式会社

悪性胸水治療剤

処方箋医薬品^{注)}

ユニタルク[®] 胸膜腔内注入用懸濁剤 4g

Unitalc[®] Intrapleural 4g

(タルク胸膜腔内注入用)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、悪性胸水治療剤「ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4g」につきまして、「使用上の注意」を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報 (DSU) No. 242 (2015年8月発行) に掲載される予定です。

1. 改訂の概要

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 (平成 27 年 8 月 6 日付) に基づく改訂

- (1) 「慎重投与」の項に「間質性肺疾患のある患者」を追記致しました。
- (2) 「重大な副作用」の項に「間質性肺疾患」に関する記載を追記致しました。

次頁以降に改訂内容及び改訂理由を記載しておりますのでご参照ください。

2. 改訂内容（下線部は通知による改訂箇所、波線部は自主改訂箇所、取消線部は削除箇所）

改 訂 後	改 訂 前
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕</p> <p>(2)間質性肺疾患のある患者〔<u>間質性肺疾患が増悪するおそれがある。</u>〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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。〕</p>
<p>3. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)急性呼吸窮迫症候群（<u>頻度不明^{注1)}</u>）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。</p> <p>2)間質性肺疾患（<u>頻度不明^{注2)}</u>）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、<u>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。</u></p> <p>(2)その他の副作用 省略：現行のとおり</p> <p>注 1:省略：現行のとおり</p> <p>注 2:<u>自発報告において認められている副作用については頻度不明とした。</u></p>	<p>3. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p><u>急性呼吸窮迫症候群</u>：急性呼吸窮迫症候群（<u>頻度不明^{注1)}</u>）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。</p> <p>(2)その他の副作用 省略</p> <p>注 1:省略</p>

3. 改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成 27 年 8 月 6 日付）に基づき、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項の改訂を行いました。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「重大な副作用」の項に「間質性肺疾患」に関する記載を追記致しました。また、「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「慎重投与」の項に「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りました。

なお、「警告」及び「重大な副作用」の項に「急性呼吸窮迫症候群」を既に記載しておりますが、「間質性肺疾患」から「急性呼吸窮迫症候群」となった症例も報告されております。

本剤の効能・効果は「悪性胸水の再貯留抑制」です。「警告」及び「重大な副作用」の項に「急性呼吸窮迫症候群」を、「慎重投与」の項に「肺機能障害のある患者」を記載しておりますが、今回、「間質性肺疾患」を新たに記載して注意喚起することとなりました。引き続き呼吸器系の疾患には細心の注意を払い、本剤の適正使用を宜しくお願い申し上げます。

次頁以降に「間質性肺疾患」症例一覧及び症例概要を記載しておりますので、併せてご参照ください。

(1) 「間質性肺疾患」症例一覧

症例	性別	年齢	副作用名 LLT (下層語) (MedDRA、Ver18.0)	重篤度	発現までの日数 (本剤投与日を 1日目とした)	転帰
1	男	60歳代	間質性肺炎	重篤	15日	回復
2	男	70歳代	間質性肺炎	重篤	13日	軽快
3	女	60歳代	間質性肺疾患	重篤	2日	軽快
4	男	80歳代	間質性肺炎増悪	重篤	12日	死亡
5	男	70歳代	間質性肺炎増悪	重篤	2日	死亡
6	女	70歳代	間質性肺炎増悪	重篤	14日	死亡
7	男	60歳代	肺臓炎	重篤	9日	死亡

集積期間：2013年12月9日（販売開始日）～2015年6月30日

症例4、5、6の「間質性肺炎増悪」は合併症として「間質性肺炎」が報告されている。

(2) 症例概要

1) 間質性肺炎

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		
男 70歳代	悪性胸水の 再貯留抑制 (膀胱癌) (胸膜転移) (蜂巣炎)	4g 1回	<p>薬剤性肺炎</p> <p>[本剤投与] 本剤 4g を胸膜腔内投与。</p> <p>投与 13 日目 SpO₂ : 88~90% (Room Air)。呼吸苦の訴えありにてカニューレで酸素 2L/分、SpO₂ 94%。湿性咳嗽は続いているが、自己で排痰できている。</p> <p>CT 所見：右肺中心のすりガラス陰影増強、左肺にも新たに出現。</p> <p>投与 14 日目 BAL 施行。</p> <p>投与 15 日目 蜂窩織炎に対して抗生剤使用してきたが、肺陰影の広がりあり、呼吸状態も悪化。院内肺炎として抗生剤は MEPM+VCM +AZM に escalation。BAL ではリンパ球中心で本剤による薬剤性肺炎が疑われた。本日よりステロイド開始(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 250mg)。</p> <p>投与 17 日目 SpO₂ 95% (Room Air)。全身状態良好にてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム中止。</p> <p>投与 18 日目 抗生剤中止。PSL 60mg/body。</p> <p>投与 21 日目 リハビリ開始。PSL 40mg/body に変更。</p> <p>投与 25 日目 PSL 30mg/body に変更。</p> <p>投与 28 日目 PSL 25mg/body に変更。</p> <p>投与 30 日目 退院。</p>

併用薬：スルタミシリントシル酸塩水和物

臨床検査値：

検査項目	施設基準値	投与 3 日前	投与日	投与 4 日目	投与 7 日目	投与 13 日目	投与 18 日目	投与 28 日目
白血球数 (10 ³ /μL)	3.9~9.8	7.3	5.7	17.4	9.1	14.1	12.1	9.4
血小板数 (10 ⁴ /μL)	13.0~37.0	30.7	31.2	23.8	29.3	28.0	30.9	19.5
LDH (IU/L)	120~250	196	137	149	193	177	159	147
CRP (mg/dL)	0.00~0.50	0.59	2.06	25.12	16.15	8.07	0.76	1.16

2) 間質性肺炎増悪

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置		
性・ 年齢	使用理由 (合併症)				
男 70歳代	悪性胸水の 再貯留抑制 (肺腺癌) (間質性肺疾患) (タバコ使用者)	4g 1回	<p>間質性肺炎増悪</p> <p>[本剤投与] パフォーマンスステータス 3、本剤 4g を胸膜腔内投与。</p> <p>投与 2 日目 SpO₂ 90%未満となり O₂ 5L (元々 5L を癌性胸膜炎のため導入中)まで up。胸部レントゲンにて左肺野のすりガラス影の増悪あり。</p> <p>投与 3 日目 朝方にも SpO₂ 低下があり再度胸部レントゲンにて左全肺野にすりガラス影が広がっていた。 メチルプレドニゾロン 500mg×2V/日でステロイドパルスを実施。(3日間) 感染性の肺炎の可能性も考慮し、TAZ/PIPC 4.5g×3回/日をスタート。(3日間) その後も呼吸状態悪化を認める。</p> <p>投与 4 日目 血液検査にて CRP 31.5 まで著高しており、ステロイドの反応性が乏しい状態であった。</p> <p>投与 5 日目 徐々に意識レベルが低下。</p> <p>投与 6 日目 死亡を確認。</p>		
併用薬：スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム (被疑薬)、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ラベプラゾールナトリウム、酸化マグネシウム					
臨床検査値：					
検査項目	施設基準値	投与 9 日前	投与 4 日前	投与 1 日前	投与 4 日目
白血球数 (/μL)	3,500~8,500	6,700	6,100	9,000	16,500
血小板数 (/μL)	15,000~35,000	321,000	395,000	424,000	523,000
LDH (IU/L)	119~229	151	151	144	251
CRP (mg/dL)	0.00~0.03	9.60	11.85	13.38	31.54
KL-6 (U/L)	500 未満	1,644	—	—	—
SP-D (ng/mL)	110 未満	68.2	—	—	—

改訂後の添付文書につきましては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)及び弊社医療関係者向け WEB サイト (<http://nobelpark.jp/>) に掲載されます。