

クリニカルパスを運用した ユニツキシンの副作用マネジメント ～兵庫県立こども病院～

監修

兵庫県立こども病院 血液・腫瘍内科
森 健 先生 小阪 嘉之 先生

ユニツキシンは、抗GD2モノクローナル抗体であり、フィルグラスチム（遺伝子組換え）およびテセロイキン（遺伝子組換え）との併用にて、神経芽腫における大量化学療法後の治療薬として用いられている。国内第IIb相試験（GD2-PII試験）では、主要評価項目である2年無イベント生存率において、米国レジメンに対する非劣性が示された一方、infusion reaction、疼痛などの特徴的な副作用が認められており、厳格な支持療法が必須となる。

こうした背景を受け、兵庫県立こども病院では、支持療法や併用療法が多岐にわたり、副作用の評価と対応が求められるユニツキシン治療について、クリニカルパスの運用により、投与スケジュール、指示、副作用評価を共通化する取り組みが行われている。本冊子では、ユニツキシン投与日のスケジュール、主な副作用マネジメントのポイントを中心に紹介する。

日本標準商品分類番号 874291

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤 抗GD2モノクローナル抗体 ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注）}



ユニツキシン[®] 点滴静注17.5mg/5mL

UNITUXIN[®] I.V. injection 17.5mg/5mL

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

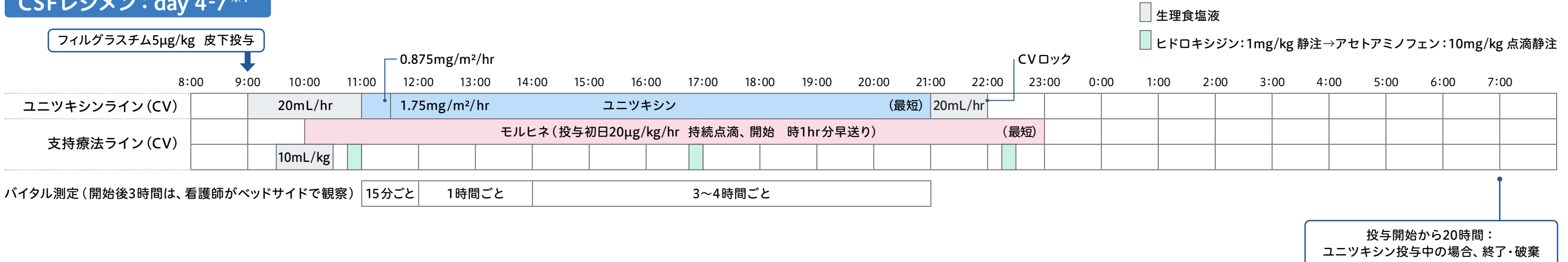
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

 ユニツキシン投与日の投与スケジュール：兵庫県立こども病院

ユニツキシン 用法及び用量：フィルグラスチム（遺伝子組換え）及びテセロイキン（遺伝子組換え）との併用において、通常、 ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）として1日1回17.5mg/m²（体表面積）を10～20時間かけて点滴静注する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルは4～7日目、2、4、6サイクルは8～11日目に投与する。

CSFレジメンにおける day1-3、8-14 のフィルグラスチム、IL-2レジメンにおける day1-4 のテセロ イキンの投与スケジュールにつきましては、ユニツキン適正使用ガイド等をご参照ください。

CSFレジメン：day 4-7※¹

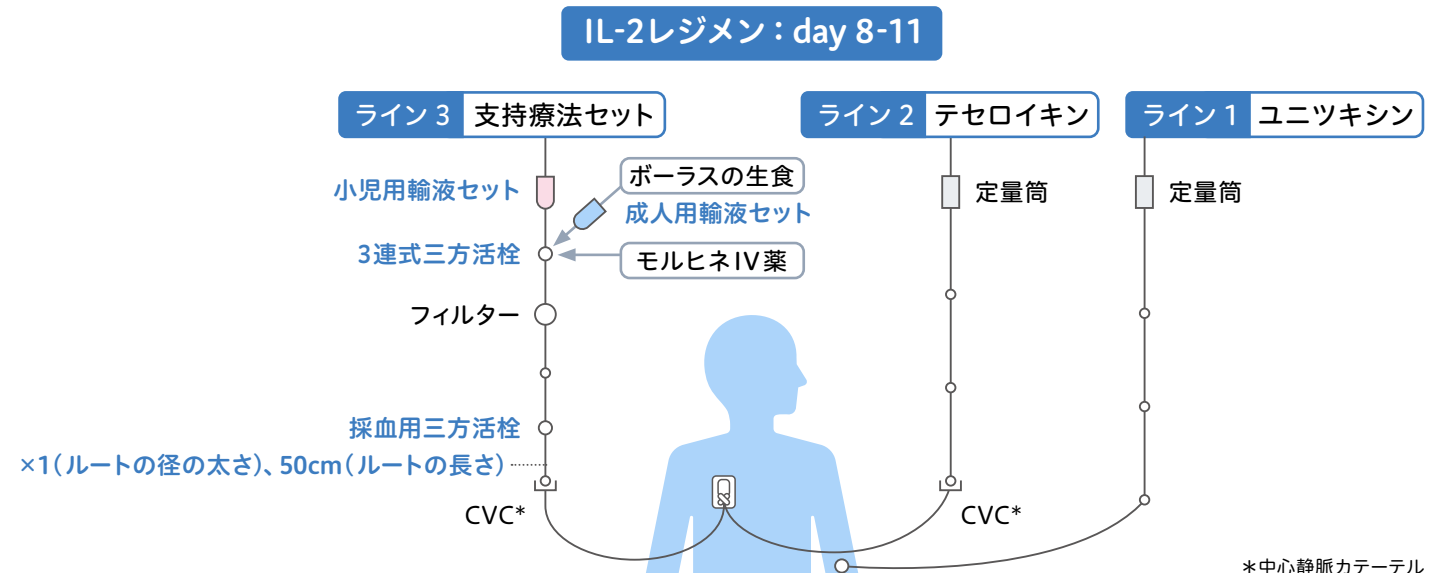
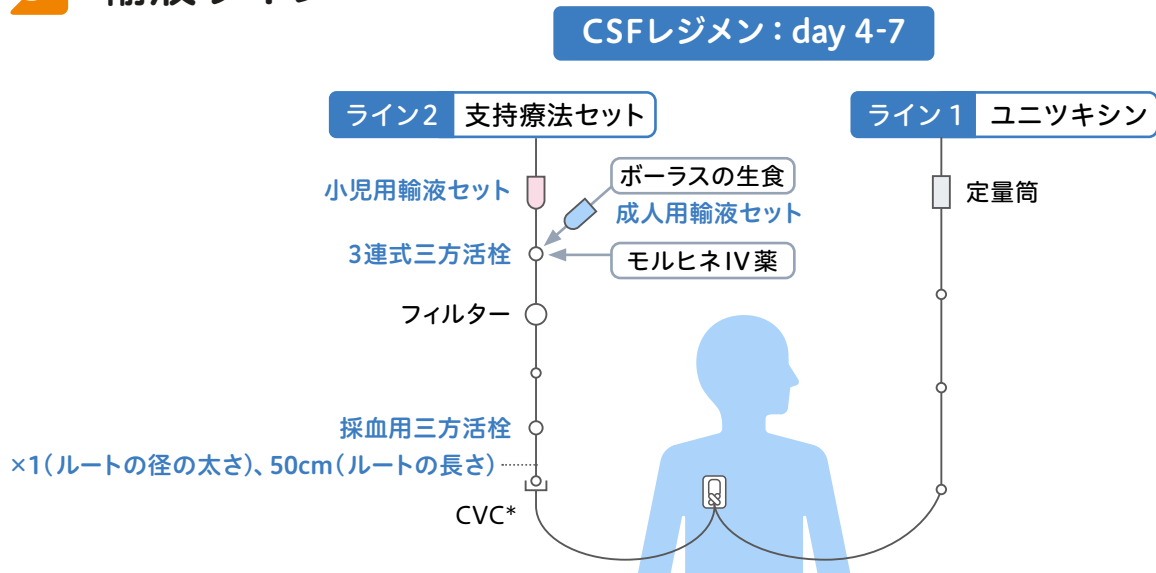
IL-2レジメン：day 8-11※2



※1 day5-7：ユニツキシンは前日終了時の滴数 mL/hr で開始、モルヒネは前日終了時の滴数 mL/hr で開始、開始時1hr 分早送り

※2 day9-11: ユニツキシンは前日終了時の滴数mL/hrで開始、モルヒネは前日終了時の滴数mL/hrで開始、開始時1hr分早送り、テセロイキンは前日低血圧で中止した場合、投与速度を50%減速

輸液ライン



*中心静脈カテーテル

発熱

Point

- 発熱は必発であるため、アセトアミノフェンは6時間ごとに定時投与する
- 発熱の持続はユニツキシンの投与中に限定されることが多いため、38℃以上ではアセトアミノフェンを4時間ごとに短縮し、ユニツキシンの投与期間に集中させる
- infusion reactionが否定される発熱では、ユニツキシンの投与速度を減速しない
- NSAIDの追加投与は、39℃以上を目安とする

処置

アセトアミノフェンIV(6時間ごと)中に38℃以上の発熱

①アセトアミノフェンIVを4時間ごとに短縮(1日4回まで)

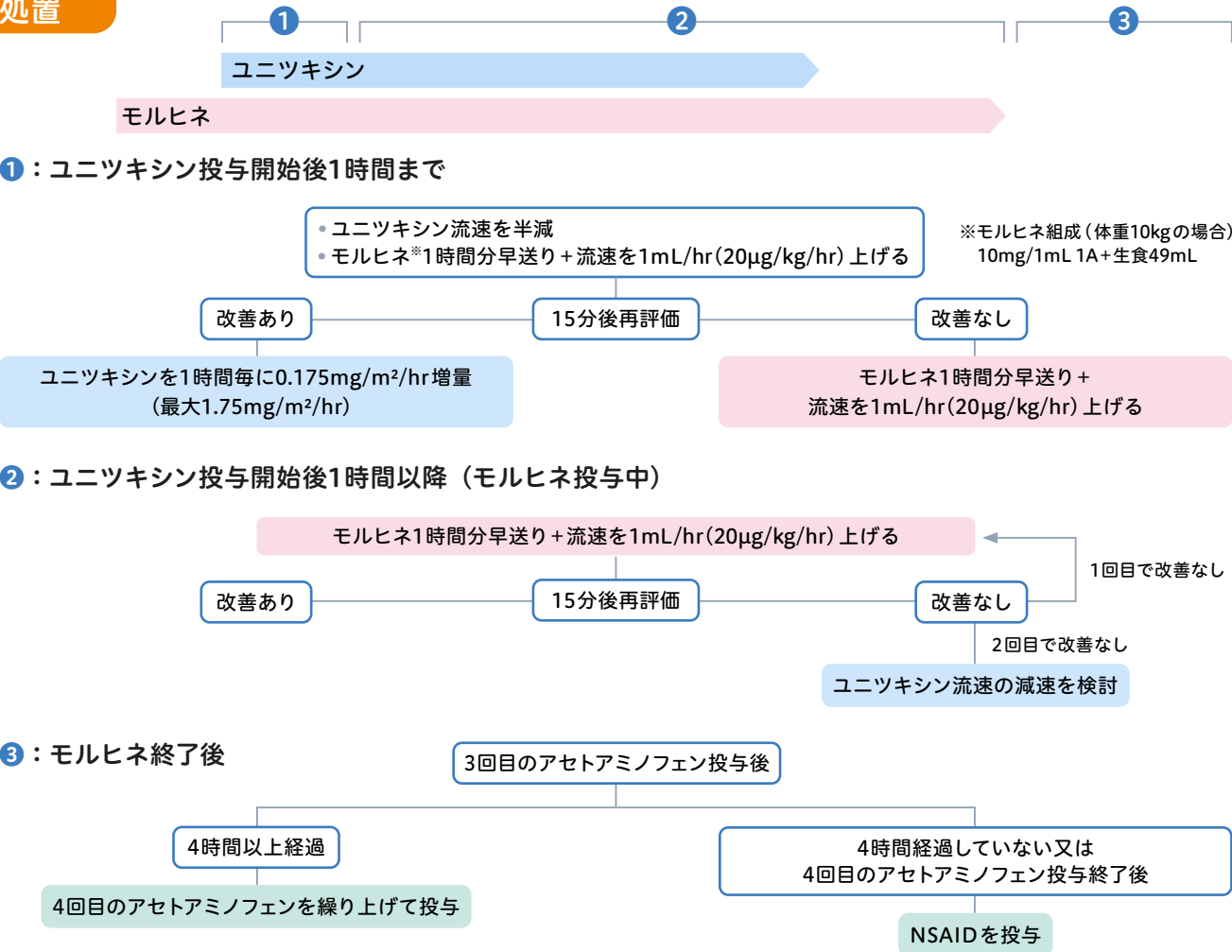
②アセトアミノフェンIV投与後≧1時間：NSAIDを6時間以上間隔で投与(1日3回まで)

疼痛

Point

- 側管からのモルヒネ投与では、除痛効果の発現までに時間を要する。そのため、モルヒネは、ユニツキシンの投与時には十分な血中濃度を得るために、ユニツキシンの投与1時間前から開始する

処置

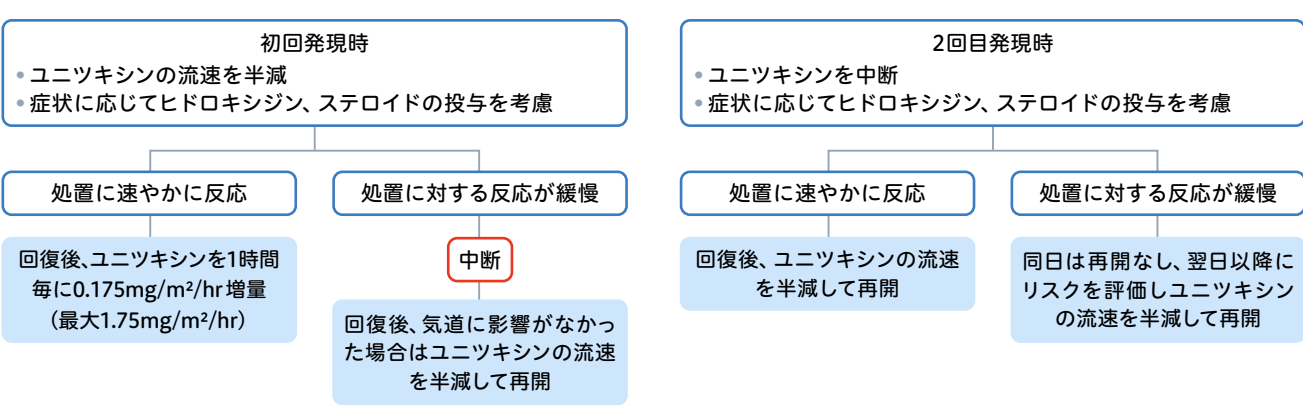


infusion reaction

Point

- infusion reactionでは、複数の症状があらわれ、明確な基準がないため、判断に迷うことが少なくない。ユニツキシンの適正使用ガイドにおいては、Grade3/4は中断または中止とあるが、評価が難しい場合は、担当医に相談する

処置

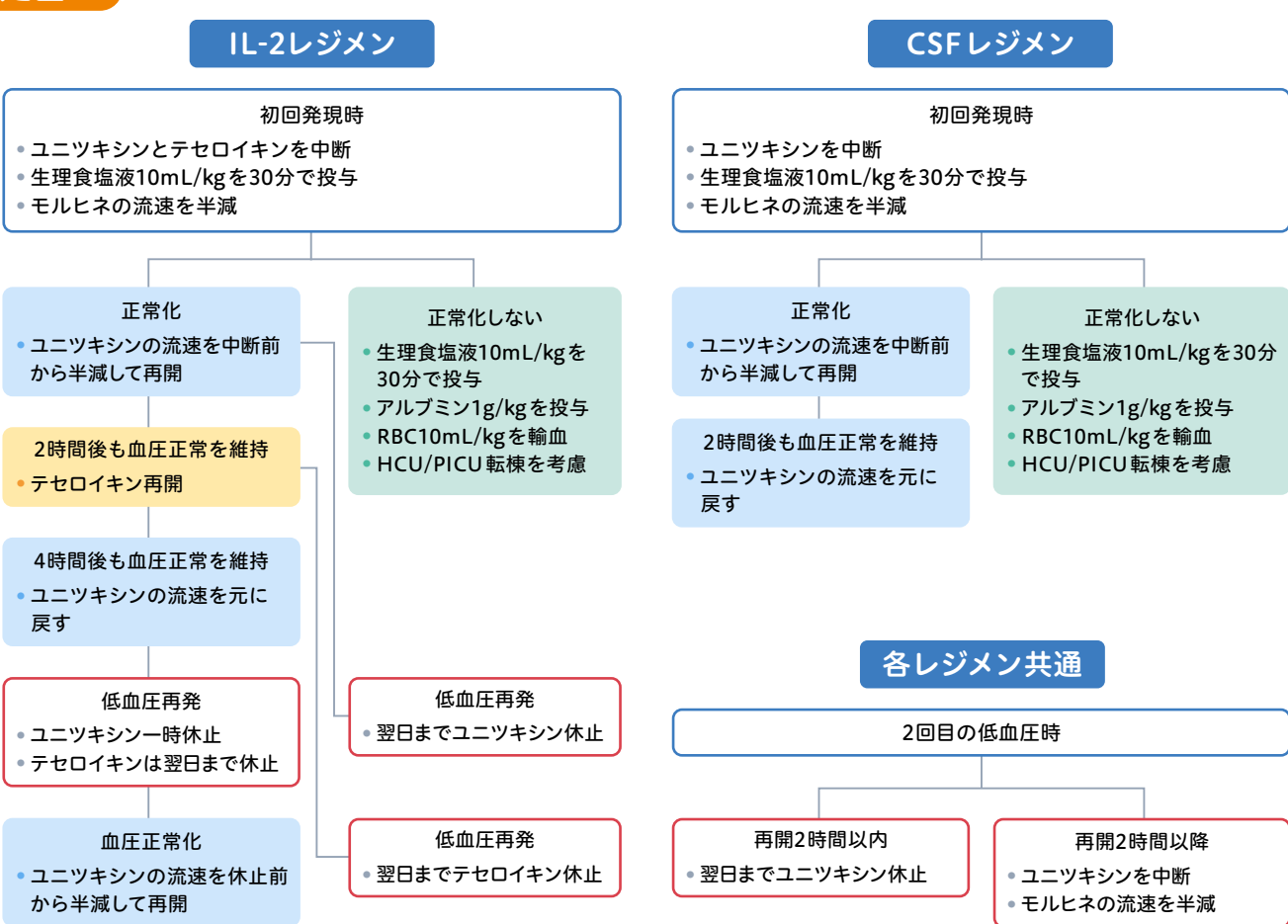


低血圧

Point

- 定義が明確化されているため、指示簿に基づき対応する

処置



クリニカルパスの導入

小児がんでのクリニカルパス導入は、年齢や体重の違い、少ない患者数などから、一般に困難とされている。しかしながら、神経芽腫に対するユニツキシンの治療は、適応症例の年齢や体重が一定範囲内、支持療法や併用療法により投与方法が複雑、副作用の評価と対応が必要、患者数や投与スケジュールから、のべ投与回数の多いレジメンであることを背景として、クリニカルパス運用を試みた。

クリニカルパスは、指示を受ける看護師の意見を取り入れながら作成した。副作用の評価では、発熱、疼痛、低血圧などは基準を基に対応を設定し、infusion reactionでは、あらわれる症状や確認ポイントなどを組み入れた。また、副作用により投与の減速・中断した後、症状の回復により、投与速度の増加や投与再開が可能となる指示簿とした。

クリニカルパス導入により、複雑な処方オーダー、指示、副作用の評価や対応が共通化された。投与時間が長いため、これまで看護師は不安を抱えながらの勤務交代となっていたと想定されるが、導入以降、そういった不安の軽減にもつながったと考えている。

クリニカルパス導入までの流れと運用の成果

クリニカルパス導入の背景

- 適応症例の年齢や体重が一定範囲内
- 支持療法や併用療法により投与方法が複雑
- 副作用の評価と対応が必要
- 患者数や投与スケジュールから、のべ投与回数が多い

クリニカルパスの作成

- 指示を受ける看護師の意見を取り入れながら作成
- 副作用への評価、対応が可能となる指示簿
- 副作用による用量変更、中断後に再開可能となる指示簿

クリニカルパス運用の成果

- 処方オーダー、指示、副作用の評価や対応が共通化
- 勤務交代時の看護師の不安を軽減

患者さん、ご家族へのユニツキシンの副作用の説明における留意点

ユニツキシンの投与を受ける患者さんやご家族は、既に大量化学療法などを受けられているため、抗がん剤治療に対する知識や副作用の経験がある。しかしながら、ユニツキシンの副作用は、化学療法とは種類や発現時期が異なることから、投与スケジュールを踏まえた見通しなどを説明する必要がある。

一般的な抗がん剤では説明する機会の少ない眼障害は、「ユニツキシンは、神経芽腫細胞とともに、あらゆる神経細胞に作用するため、そのひとつとして眼の症状があらわれる可能性がある」と説明している。また、予見する兆候はないため、「まぶしい、見えにくいなどの訴えがあったら教えてください」と伝えている。

神経芽腫の治療におけるユニツキシンの役割

神経芽腫は、白血病、脳腫瘍に次いで多い小児がんであり、診断時に約70%で転移を認め、予後は不良である。海外では、2010年に抗GD2抗体によるがん免疫療法での予後改善が公表されて以降、標準治療として用いられてきたが、本邦では2021年に、ようやくユニツキシンの使用可能となった。

ユニツキシンは、画像では確認できない微小残存病変を減少させる治療であり、神経芽腫の再発抑制において重要な役割を担っている。併用療法、支持療法により、複雑な投与スケジュールに加え、特徴的な副作用に対するマネジメントが必須となるが、ユニツキシンの効果を最大限に発揮するためにも、各施設に応じたマネジメント体制が構築されることを期待する。

抗悪性腫瘍剤 抗GD2モノクローナル抗体 薬価基準収載
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(※)

ユニツキシ[®] 点滴静注 **17.5mg/5mL**
UNITUXIN[®] I.V. injection 17.5mg/5mL
(ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)製剤)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：18箇月

日本標準商品分類番号	
874291	
承認番号	3Q300AMX00291000
承認年月	2021年6月
薬価収載	2021年8月
販売開始	2021年9月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ユニツキシ [®] 点滴静注 17.5mg/5mL		
有効成分	1バイアル中(5mL) ジヌツキシマブ(遺伝子組換え) ^(注) 17.5mg含有		
添加剤	1バイアル(5mL)中		
	L-ヒスチジン	15.5mg	
	塩化ナトリウム	43.85mg	
	ポリソルベート20	2.75mg	
	pH調節剤(塩酸)	適量	

注) マウスミエローマ(Sp2/O)細胞により産生される遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体である。

3.2 製剤の性状

販売名	ユニツキシ [®] 点滴静注 17.5mg/5mL		
剤形	水性注射剤		
性状	無色透明の液		
pH	6.6～7.0		
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)		

4. 効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者のリスク群、腫瘍の状況等について「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

6. 用法及び用量

フィルグラスチム(遺伝子組換え)及びテセロイキン(遺伝子組換え)との併用において、通常、ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)として1日1回17.5mg/m²(体表面積)を10～20時間かけて点滴静注する。28日間を1サイクルとし、1、3、5サイクルは4～7日目、2、4、6サイクルは8～11日目に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は1時間あたり0.875mg/m²で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合、投与開始20～40分以降は1時間あたり1.75mg/m²で点滴静注する。副作用のため減速した場合は、最大20時間で投与終了とする。[14.2.1、14.2.2参照]

7.2 本剤投与による疼痛を軽減させるため、本剤の投与前から投与2時間後まで、オピオイド鎮痛剤を投与すること。[11.1.2、17.1.1参照]

7.3 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[11.1.1、17.1.1参照]

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。

副作用発現時の調節基準

事象	重症度 ^(注) 等		処置
infusion reaction	Grade 1又は2	初回発現	発現時の投与速度の50%に減速する。 回復後、投与速度を1時間あたり1.75mg/m ² まで漸増できる。
		2回目以降の発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
	Grade 3	初回発現	投与を中断する。 気道に影響のない血管性浮腫及び他の症状を伴わない軽度の気管支痙攣の場合、回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血圧、体液バランス、尿比重、体重、血清アルブミン値の測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.4参照]

8.2 低血圧があらわれることがあるので、本剤の投与中は頻回に血圧測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.5参照]

8.3 infusion reaction、毛細血管漏出症候群、低血圧等があらわれることがあるので、本剤の投与前には、必要な静脈内輸液を行うこと。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.4、11.1.5参照]

8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.5 電解質異常の発現が報告されているので、本剤の投与中は定期的に血清中電解質検査(カリウム、ナトリウム、マグネシウム等)を行うこと。[11.1.8参照]

8.6 眼障害があらわれることがあり、失明に至った例も報告されているので、本剤の投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

事象	重症度 ^(注) 等		処置
infusion reaction	Grade 3	2回目発現	投与を中断し、同日は再開しない。 回復し、かつ投与継続が適切と考えられる場合には、翌日以降、綿密なモニタリング下でステロイドを前投与した上で、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		3回目発現	投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。	

低血圧	以下のいずれかに該当する場合 ・症候性 ・収縮期血圧 80mmHg未満(12歳以上)、70mmHg未満(1歳以上12歳未満)、65mmHg未満(1歳未満) ・収縮期血圧がベースラインから15%以上の低下	初回発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。血圧が安定している場合は、発現時の投与速度まで漸増できる。
		2回目以降の発現	投与を中断し、同日は再開しない。 翌日以降、回復した場合は、発現時の50%の投与速度で再開できる。

毛細血管漏出症候群	Grade 3	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。	
	Grade 4	初回発現	投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。 回復後、次のサイクル以降、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		2回目発現	投与を中止する。

疼痛	投与開始から1時間以内に発現した疼痛		
	投与開始から1時間以降に発現したコントロール不良の疼痛		

眼障害	Grade 2	初回発現	投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		2回目発現	投与を中止する。
	Grade 3又は4		投与を中止する。

感染症	Grade 3又は4		
	投与を中断し、同一サイクルでは再開しない。 回復後、次のサイクル以降、発現時と同一の投与速度で再開できる。		

末梢性感覚ニューロパチー	Grade 3又は4	2週間以上持続する場合	投与を中止する。
末梢性運動ニューロパチー	Grade 2以上	全身性の筋力低下が認められる場合	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血圧、体液バランス、尿比重、体重、血清アルブミン値の測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.4参照]

8.2 低血圧があらわれることがあるので、本剤の投与中は頻回に血圧測定を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.5参照]

8.3 infusion reaction、毛細血管漏出症候群、低血圧等があらわれることがあるので、本剤の投与前には、必要な静脈内輸液を行うこと。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.4、11.1.5参照]

8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.5 電解質異常の発現が報告されているので、本剤の投与中は定期的に血清中電解質検査(カリウム、ナトリウム、マグネシウム等)を行うこと。[11.1.8参照]

8.6 眼障害があらわれることがあり、失明に至った例も報告されているので、本剤の投与中は定期的に眼科検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意				
9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]				
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の標的であるGD2は、ヒト胎児において脳、神経幹細胞及び骨髄間葉系幹細胞に発現が認められており、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.4、18.1参照]				
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgG抗体は、ヒト乳汁中に排出されることが知られている。				
11. 副作用				
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
11.1 重大な副作用				
11.1.1 infusion reaction(100%) 発熱、嘔吐、咳嗽、蕁麻疹、過敏症、悪心等を含むinfusion reactionがあらわれることがある。 重度のinfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.3、8.3参照]				
11.1.2 疼痛(81.3%) 腹痛(62.5%)、四肢痛(18.8%)、頸部痛(12.5%)、筋骨格痛(6.3%)、背部痛(6.3%)等の疼痛があらわれることがある。[7.2参照]				
11.1.3 眼障害(37.5%) 失明(頻度不明)、羞明(頻度不明)、瞳孔散大(頻度不明)等の眼障害があらわれることがある。[8.6参照]				
11.1.4 毛細血管漏出症候群(頻度不明) [8.1、8.3参照]				
11.1.5 低血圧(12.5%) [8.2、8.3参照]				
11.1.6 感染症(43.8%) 医療機器関連感染(12.5%)等の重篤な感染症があらわれることがある。				
11.1.7 骨髄抑制(93.8%) 好中球減少(81.3%)、貧血(81.3%)、血小板減少(75.0%)、リンパ球減少(43.8%)、白血球減少(18.8%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.4参照]				
11.1.8 電解質異常(75.0%) 低リン酸血症(43.8%)、高カリウム血症(31.3%)、高ナトリウム血症(31.3%)、低カリウム血症(25.0%)、低ナトリウム血症(25.0%)、高マグネシウム血症(12.5%)、高カルシウム血症(6.3%)、低マグネシウム血症(頻度不明)等の電解質異常があらわれることがある。[8.5参照]				
11.2 その他の副作用				
	50%以上	10%以上～50%未満	10%未満	頻度不明
胃腸障害	便秘(75.0%)、下痢(56.3%)		口内炎、腭径ヘルニア	口唇炎、口角口唇炎、肛門出血、下部消化管出血、イレウス、肛門の炎症、痔炎、齦歯、口唇乾燥、消化管浮腫、舌障害、舌発疹、大腸炎、肛門周囲紅斑、上部消化管出血、吐血
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫(81.3%)、倦怠感(68.8%)	末梢性浮腫、浮腫、限局性浮腫、疲労	カテーテル留置部位そう痒感	注射部位反応、全身性浮腫、注射部位そう痒感、注入部位血管外漏出
代謝および栄養障害	低アルブミン血症(93.8%)、食欲減退(68.8%)			脱水、高尿酸血症、低血糖、高トリグリセリド血症、高血糖
肝胆道系障害	ALT増加(87.5%)、AST増加(81.3%)、GGT増加(81.3%)	血中ビリルビン増加	ALP増加	
腎および尿路障害	血中尿素増加(50.0%)	白血球尿、血中クレアチニン増加、蛋白尿	血尿	尿閉、尿量減少、尿路出血、腎出血
臨床検査		体重増加	ヘマトクリット増加、尿中ブドウ糖陽性	体重減少、心電図QT延長、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、リンパ球数増加、尿中ケトン体陽性
呼吸器、胸郭および縦隔障害		低酸素症、発声障害	鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、肺水腫	鼻漏、鼻閉、呼吸困難、口腔咽頭不快感、呼吸抑制、胸痛、上気道の炎症、気道出血
14. 適用上の注意				
14.1 薬剤調製時の注意				
14.1.1 バイアル内の溶液の濁り、粒状物質又は着色が認められた場合は、使用せず廃棄すること。				
14.1.2 無菌環境下において、本剤(17.5mg/5mL)から正確な投与量を取り日局生理食塩液50～250mLに加え、0.044～0.52mg/mLの希釈範囲となるように調製すること。				
14.1.3 希釈の際は、静かに転倒混和し、振らないこと。				
14.1.4 本剤の希釈液は、凍結を避け2～8℃で保存し、調製から4時間以内に投与を開始すること。				
14.1.5 本剤のバイアルは、1回使い切りである。未使用残液は、適切に廃棄すること。				
14.2 薬剤投与時の注意				
14.2.1 投与は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。[7.1参照]				
14.2.2 点滴時間が20時間に到達した時点で投与を終了し、残液は廃棄すること。[7.1参照]				
15. その他の注意				
15.1 臨床使用に基づく情報				
15.1.1 臨床試験において、本剤投与により本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は68%(15/22例)であり、このうち11例においては、本剤に対する中和抗体が認められた。				
19. 有効成分に関する理化学的知見				
一般的名称：ジヌツキシマブ(遺伝子組換え) Dinutuximab (Genetical Recombination) 分 子 式：C ₆₄₂₂ H ₉₉₈₂ N ₁₇₂₂ O ₂₀₀₈ S ₄₈ (タンパク質部分、4本鎖) H鎖：C ₂₁₅₃ H ₃₃₃₅ N ₅₆₇ O ₆₆₈ S ₁₈ L鎖：C ₁₀₅₈ H ₁₆₆₀ N ₂₉₄ O ₃₃₆ S ₆ 分 子 量：約150,000 本 質：ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ガングリオシドGD2モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)は、マウスミエローマ(Sp2/O)細胞により産生される。ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)は、443個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。				
20. 取扱い上の注意				
20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。				
20.2 振盪しないこと。				
20.3 凍結を避け、2～8℃で保存すること。				
21. 承認条件				
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。				
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。				
22. 包装				
1バイアル(5mL)				
24. 文献請求先及び問い合わせ先				
大原薬品工業株式会社 お客様相談室 〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階 ☎ 0120-419-363 FAX 03-6740-7703 URL https://www.ohara-ch.co.jp				

※詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂に十分ご留意ください。 2021年9月作成(第1版)



製造販売元

大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15

2025年3月作成