

臍帯血移植後の 高リスク神経芽腫における ユニツキシン投与の実際

Case report シリーズ②

監修 | 師川 紘一先生 長野県立こども病院 血液腫瘍科 医長

監修医コメント

- ✓ 当院において、臍帯血移植(KIRリガンド不一致)後の高リスク神経芽腫に対して、ユニツキシン療法を実施した3症例を経験した。
- ✓ ユニツキシン療法後に、1例で軽度GVHDを認めたが、速やかに改善が得られた。いずれの症例においても、ユニツキシン療法は6サイクルを完遂することができた。
- ✓ ユニツキシン療法の副作用について、臍帯血移植後であっても、これまで当院で経験した非臍帯血移植例と比較して明らかな差は認められなかった。

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*



ユニツキシン[®]点滴静注17.5mg/5mL

UNITUXIN[®] I.V. injection 17.5mg/5mL

*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)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、DI頁をご参照ください。

紹介した症例は、臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様の結果を示すわけではありません。

Case 1 10歳未満、男児

|症例提供| 師川紘一先生 長野県立こども病院 血液腫瘍科 医長

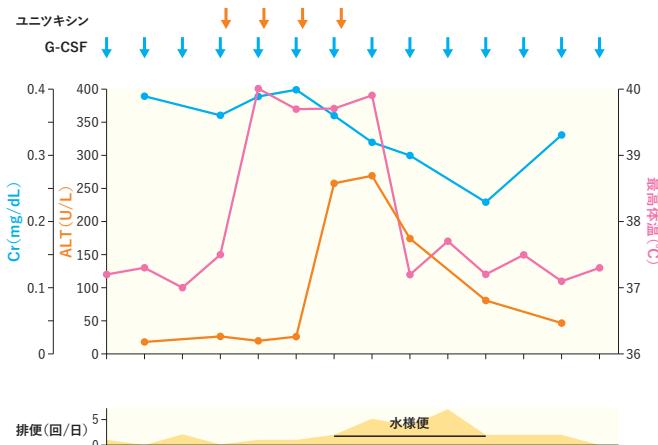
●患者背景

INRG病期分類	原発不明、Stage M:多発肝転移、骨髄転移	MYCN遺伝子増幅	なし
INPC分類	肝臓:Neuroblastoma, poorly differentiated subtype with low MKI; Unfavorable histology		
化学療法歴	化学療法24サイクル施行後、MIBGシンチグラフィ集積消失、骨髄TH-mRNA陰性化、MRIで肝転移が僅かに残存した状態で、自家移植(BU/L-PAM)を施行		
臍帯血移植歴	臍帯血HLA:GVHD方向7/8合致、KIRリガンド不適合 前処置:FLU/L-PAM/TBI 2Gy 移植後:GVHDなし、90日でタクロリムスを中止		

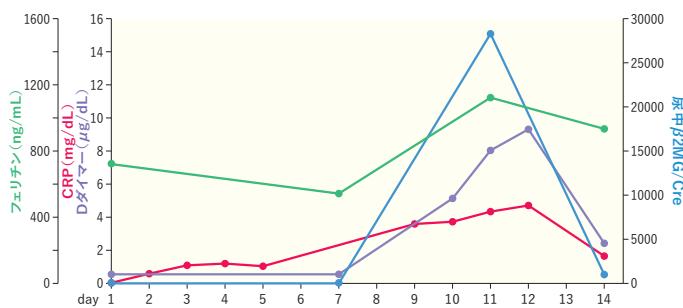
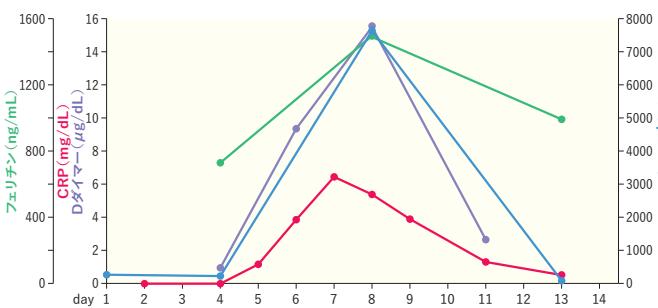
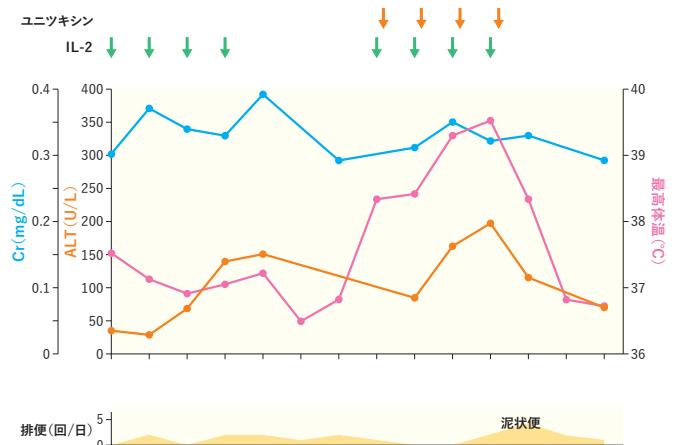
BU:ブスルファン FLU:フルダラビン L-PAM:メルファラン TBI:全身照射

●投与状況と臨床経過

サイクル1:CSFレジメン



サイクル2:IL-2レジメン



監修医コメント

臍帯血移植後102日でユニツキシン療法を開始した。6サイクルの投与を完遂し、寛解を維持した。

有害事象について、発熱は、サイクル1,2はGrade 3、サイクル3以降はGrade 1、疼痛は、サイクル1,2はFRS(Fase Rating Scale) 5、サイクル3以降はFRS 0、下痢は、サイクル1はGrade 2、サイクル2以降はGrade 1、肝障害は、サイクル1,2,4,6はGrade 3、サイクル3,5はGrade 1だった。

ユニツキシン療法中において、GVHDは惹起されず、安全に実施可能だった。

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の電子添文をご参照ください。

Case 2 10歳未満、男児

|症例提供| 師川紘一先生 長野県立こども病院 血液腫瘍科 医長

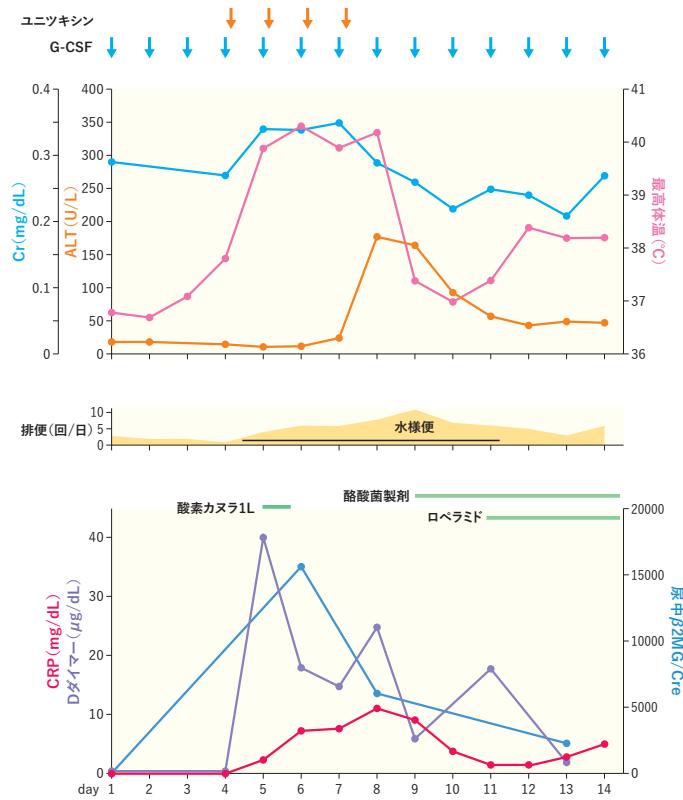
●患者背景

INRG病期分類	原発巣:後腹膜、Stage M:肝転移、全身骨転移、骨髄転移	MYCN遺伝子増幅	なし
INPC分類	交感神経節:Neuroblastoma, poorly differentiated subtype ; Unfavorable histology		
化学療法歴	化学療法11サイクル施行後、MIBGシンチグラフィで後腹膜腫瘍、右大腿骨、左右脛骨に集積残存、MRIで肝転移不明瞭化、骨髄TH-mRNA陰性化した状態で、自家移植(BU/L-PAM)を施行		
臍帯血移植歴	臍帯血HLA:GVHD方向5/8合致、KIRリガンド不適合 前処置:FLU/L-PAM/TBI 2Gy 移植後:GVHD(皮膚、下痢、口唇腫脹)を認め、最大Grade II、133日にタクロリムスを中止		
その他の治療歴	移植後111-134日、陽子線治療を後腹膜腫瘍、右大腿骨、左右脛骨に対して施行		

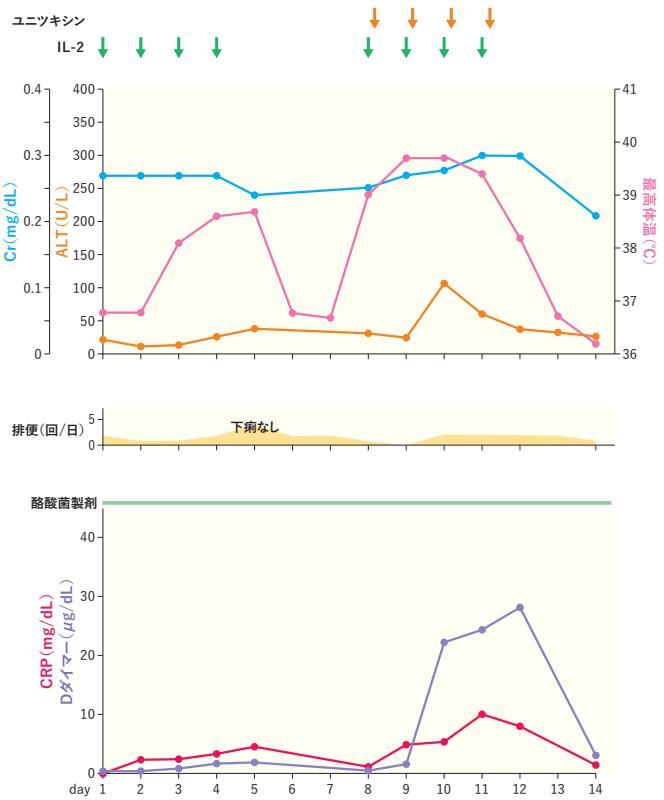
BU:ブスルファン FLU:フルダラビン L-PAM:メルファラン TBI:全身照射

●投与状況と臨床経過

サイクル1:CSFレジメン



サイクル2:IL-2レジメン



監修医コメント

臍帯血移植後155日にユニツキシン療法を開始した。6サイクルの投与を完遂し、PR(後腹膜腫瘍の集積残存)を維持した。有害事象について、発熱は、サイクル1,2はGrade 3、サイクル3以降はGrade 1、疼痛は、サイクル1,2はFRS 5、サイクル3以降はFRS 0、下痢は、サイクル1はGrade 3、サイクル2以降はGrade 1、肝障害は、サイクル1,2,4,6はGrade 3、サイクル3,5はGrade 1だった。サイクル3以降は発熱や疼痛、消化器症状もほぼ認めず、非常に落ち着いた経過だった。ユニツキシン療法によるGVHDの再燃及び増強は認められず、問題なく6サイクルを完遂可能だった。

Case 3 10歳未満、男児

|症例提供| 師川紘一先生 長野県立こども病院 血液腫瘍科 医長

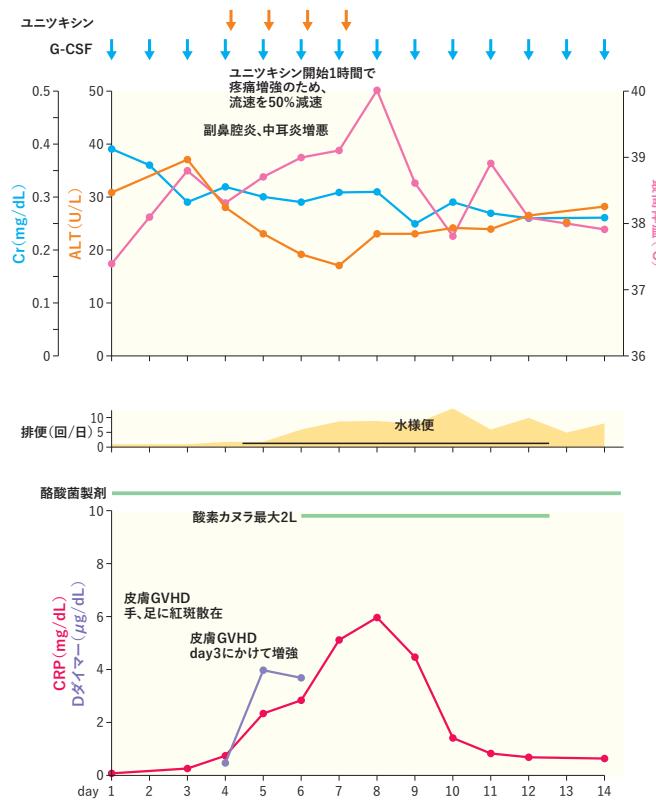
●患者背景

INRG病期分類	原発巣:右後腹膜、Stage M:多発肝転移、全身骨転移、骨髄転移	MYCN遺伝子増幅	なし
INPC分類	肝十二指腸間膜リンパ節:Neuroblastoma, poorly differentiated subtype with low MKI; Unfavorable histology		
化学療法歴	化学療法11サイクル施行後、MIBGシンチグラフィで集積消失、MRIで後腹膜原発巣、肝転移ともに縮小傾向も残存、骨髄TH-mRNA陰性化した状態で自家移植(BU/L-PAM)を施行		
臍帯血移植歴	臍帯血HLA:GVHD方向5/8合致、KIRリガンド不適合 前処置:FLU/L-PAM/TBI 2Gy 移植後:GVHD(発熱、皮膚、下痢)を認め、最大Grade III、プレドニゾロンは186日、タクロリムスはユニツキシンサイクル1終了後に中止		
その他の治療歴	移植後138-160日、陽子線治療を後腹膜腫瘤に対して施行		

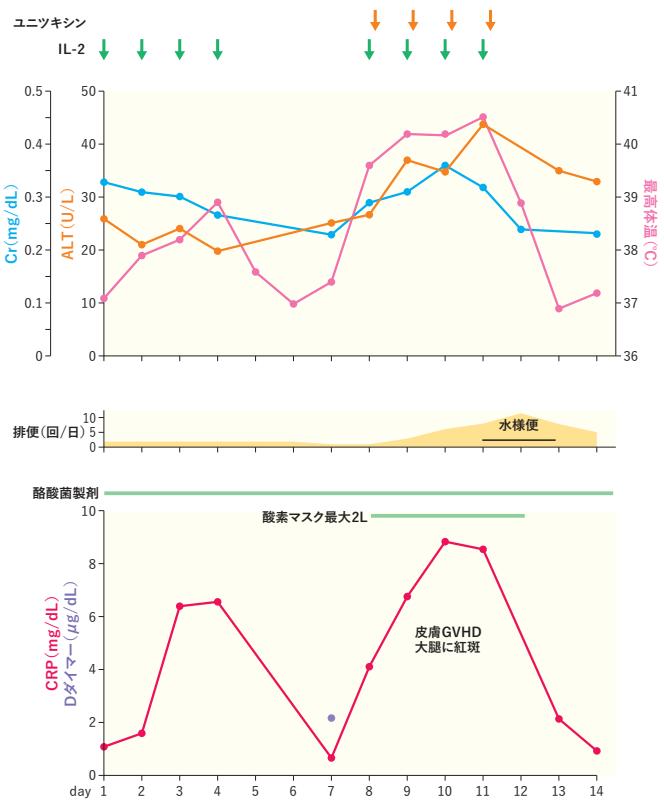
BU:ブスルファン FLU:フルダラビン L-PAM:メルファラン TBI:全身照射

●投与状況と臨床経過

サイクル1:CSFレジメン



サイクル2:IL-2レジメン



監修医コメント

臍帯血移植後213日にユニツキシン療法を開始した。タクロリムスは最低量を内服しながらサイクル1を行い、終了後に中止した。ユニツキシン療法は6サイクルの投与を完遂し、寛解を維持した。

有害事象について、発熱は、全サイクルでGrade 3、疼痛は、サイクル1,4で開始1時間後に増強したため流速を半減、下痢は、サイクル1,2,4,5はGrade 3、サイクル3,6はGrade 1、肝障害は、サイクル3はGrade 3、それ以外ではGrade 1だった。

GVHDは、サイクル1,2の開始時に一過性のGrade 1の皮膚症状を認めたが、速やかに消退した。その後は問題なく6サイクルを完遂可能だった。

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^{注)}

ユニツキシン[®]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) 注意一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°C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	30300AMX00291000
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	ユニツキシン [®] 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(Sp2/0)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	ユニツキシン [®] 点滴静注 17.5mg/5mL	
剤形	水性注射剤	
性状	無色澄明の液	
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。	

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。
低血圧	Grade 4	初回発現	投与を中止する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
		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	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。
疼痛	Grade 4	初回発現	投与を中断する。 回復後、発現した疼痛
		2回目発現	投与速度を減速する。 翌日以降、減速した速度で投与を開始し、発現がなければ、発現時の投与速度まで漸増できる。
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。
感染症	Grade 3又は4	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。
末梢性感覺ニューロパシー	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シー	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 ver.4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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 妊娠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、荨麻疹、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 痛痙(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、歯茎ヘルニア	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、脾炎、齶歯、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	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%)	カテーテル留置部位そう痒感	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	AI-P増加	
腎および尿路障害	血中尿素増加(50.0%)	白血球尿、血中クリアチニン増加、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、リバーゼ増加、リンパ球数増加、尿中ケトン体陽性
呼吸器、胸郭および縫隔障害		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、胸水、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とり日局生理食塩液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°C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				
一般的な名称：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イド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(Sp2/0)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°C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)

