

神経芽腫※治療戦略を 考える

※ユニツキシン®点滴静注17.5mg/5mLの効能又は効果：大量化学療法後の神経芽腫

【監修】

大阪市立総合医療センター 小児血液・腫瘍内科 顧問

原 純一 先生

大阪市立総合医療センター 小児血液・腫瘍内科 医長

仁谷 千賀 先生

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

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はDI頁をご参照ください。

症例

3歳時に発症したstage 4 高リスク神経芽腫(NMYC増幅あり)。
左副腎原発で多発骨転移、骨髄と肝臓にも転移を認めた。

経過

JNBSG^{*1}臨床試験登録後プロトコール治療を行い、大量化学療法(Bu/Mel^{*2})も実施した。その後、原発腫瘍の摘出と局所への放射線治療を行った。治療反応性はよく治療終了時には完全寛解に到達していた。

治療終了から約1年後に両側大腿骨と肝臓への転移で再発した。ICE療法^{*3}3コースとTMZ/Irinotecan/CBDCA^{*4} 1コースで肝臓の転移巣以外の病変は消失(MIBGシンチグラフィ、FDG-PETで確認)した。肝臓の腫瘍はやや縮小したがまだ長径で5cmで残存していたため、抗GD2抗体療法を開始した。抗GD2抗体療法2コース後のCTでの評価で、肝臓の腫瘍がやや増大していた。腫瘍マーカーは軽度高値であったが、抗GD2抗体療法開始前からは変化はなかった。

*1:JCCG(日本小児がん研究グループ)神経芽腫委員会

*2:ブスルファン+メルファラン

*3:イホスファミド+カルボプラチン+エトポシド

*4:テモゾロミド/イリノテカン/カルボプラチン

大阪市立総合医療センター 原 純一 先生 ご提供



memo

2

監修医コメント

【監修】大阪市立総合医療センター 小児血液・腫瘍内科 顧問 原 純一 先生

高リスクであっても神経芽腫は再発後も比較的化学療法への反応は良好であり、これまでの成績では50%生存期間は約2年である¹⁾。しかし、再発後例外的な症例を除いて3年後までに死亡する。わが国での高リスク神経芽腫再発例61例の後方視的調査で1年以上寛解生存していたのは5例で、うち4例の再発部位は局所リンパ節または軟部組織、1例では大脳半球であり、多発遠隔転移での再発例の予後は極めて厳しく化学療法の効果は限定的である。なお、61例中、22例が同種移植を、3例が自家移植を受けていた¹⁾。遠隔転移での再発例の予後を改善するためには、これまでと異なったアプローチの治療法が必要であるが、抗GD2抗体療法はその候補となり得る。

マウス抗体である3F8とGM-CSF、イソトレチノインを再発後CR/VGPRに到達した患者に用いたMSKCC^{*1}で実施された第Ⅱ相試験では、5年PFSとOSがそれぞれ33%と48%が得られている²⁾。再発後にCR/VGPRに到達したような比較的腫瘍の悪性度が低い症例での成績ではあるが、大いに期待できるものである。また、1st line治療での抗GD2抗体療法の有無は成績には関係がなく、この治療法は治療時の患者の免疫環境によっても効果が左右されることを示唆している可能性もあり興味深い。その後、米国COG^{*2}からは治療抵抗例と再発例での初回治療としての抗GD2抗体療法とイリノテカン、テモゾロミド併用療法の有効性が示された³⁾。

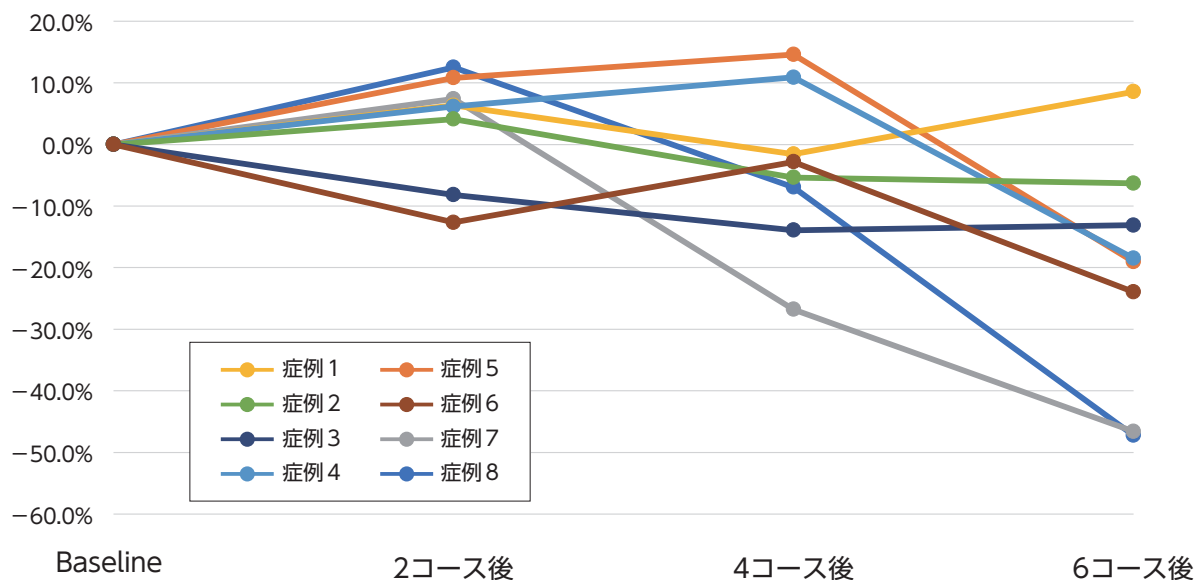
抗GD2抗体療法の効果発現は遅く、2コース後には腫瘍体積がやや増大したのちに縮小に転じる症例が散見される(図1)。抗腫瘍免疫に即効性がないことに加え、ジヌツキシマブは半減期が長く28日周期で治療を繰り返すごとにトラフ値が上昇することも関係しているかもしれない。

以上のことから、例示された症例ではいったん抗GD2抗体療法を開始したため、効果発現を期待してこのまま治療を継続し、抗GD2抗体療法の効果判定を行ってもよいと思われる。効果があつた場合は、6コース終了後に腫瘍が残存すれば放射線治療を追加することも考えられる。また、効果がないと判断されればその時点で放射線治療を併用することも考えられる。

*1 : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

*2 : Children's Oncology Group

図1 国内GD2-P2b試験：抗GD2抗体による治療中の残存腫瘍体積の推移



対象：第Ⅱb相試験登録例のうち、ベースラインで残存腫瘍が認められた自験例8例
 方法：ベースラインを基準として、2、4、6コース後における残存腫瘍体積の推移を調べた。

大阪市立総合医療センター 仁谷 千賀 先生 ご提供

- 1) Hara J, et al. Outcome of children with relapsed high-risk neuroblastoma in Japan and analysis of the role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Jpn J Clin Oncol. 2022; 52: 486-92.
- 2) Kushner BH, et al. Prolonged progression-free survival after consolidating second or later remissions of neuroblastoma with Anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin: a prospective Phase II study. Oncoimmunology. 2015; 4: e1016704. doi: 10.1080/2162402X.2015.1016704.
- 3) Mody R, et al. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2020; 38: 2160-9.

症例

1歳5ヵ月女児

経過

腹部膨満を主訴に精査。右副腎腫瘍と肝腫大を認めた。U-HVA^{*1}/CR:1082.43 μ g/mg $\cdot$ Cr、U-VMA^{*2}/CR:1672.45 μ g/mg $\cdot$ Cr、NSE^{*3}:169.0ng/mLと腫瘍マーカー上昇あり、骨髄検査にて腫瘍細胞浸潤が確認され神経芽腫と診断された。末梢血でのNMYC増幅は検出されなかった。その他、多発骨転移が確認された。

COGの中間リスクレジメンでの治療を開始した。治療開始後、腫瘍は縮小傾向を認めたが、肝転移と多発骨転移は消失せず、合計8コースを完遂した。8コース後の腫瘍マーカーはU-HVA/CR:71.19 μ g/mg $\cdot$ Cr、U-VMA/CR:67.80 μ g/mg $\cdot$ Cr、NSE:35.0ng/mLであった。

*1:尿中ホモバニリン酸

*2:尿中バニリルマンデル酸

*3:神経特異エノラーゼ

大阪市立総合医療センター 仁谷 千賀 先生 ご提供



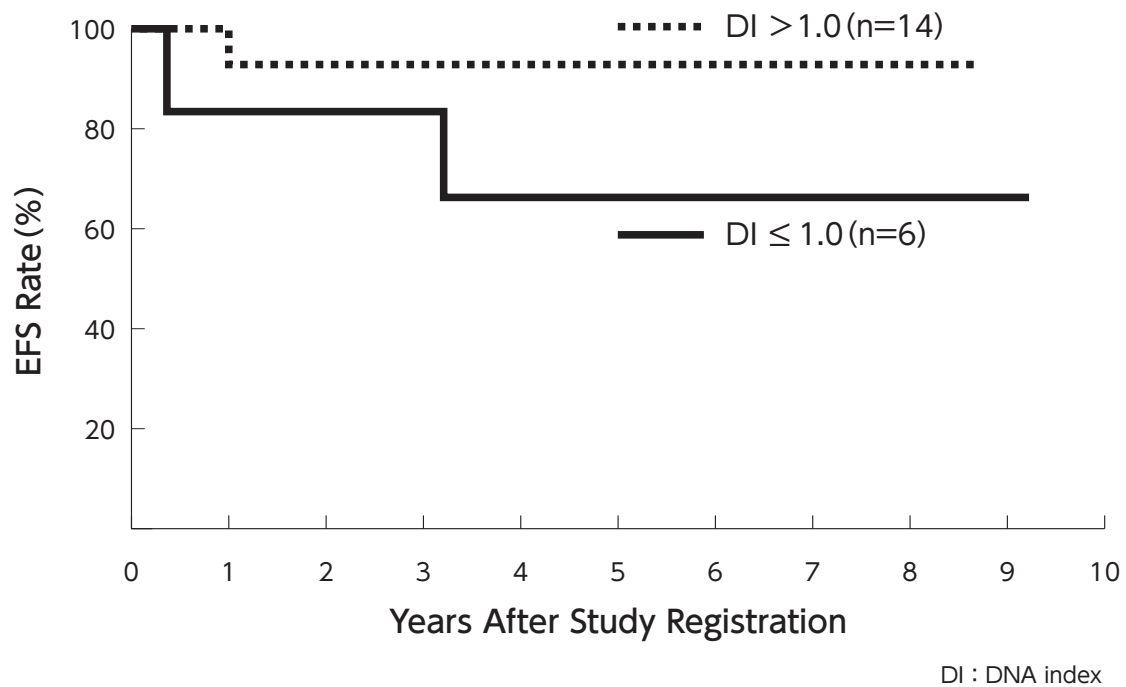
監修医コメント

【監修】大阪市立総合医療センター 小児血液・腫瘍内科 医長 仁谷 千賀 先生

例示された症例は1歳5ヵ月発症、Stage M、MYCN非増幅の神経芽腫症例である。1歳以上発症のStage Mではあるが、18ヵ月未満発症・MYCN非増幅であることから、COG 中間リスクの治療¹⁾ に準じて治療が行われ、8コースの治療にて腫瘍縮小、腫瘍マーカー低下は認めたが、肝・骨の転移病変が残存し、腫瘍マーカーはやや高値であった。1歳以上発症のStage Mは、以前は全て高リスクとして大量化学療法も含めた治療が行われていたが、サブグループ解析にて18ヵ月未満発症・MYCN非増幅例では他のサブグループと比べ成績が良いこと²⁾ や、hyperdiploidが予後良好因子であること³⁾ が示され(図2)、治療軽減が図られてきた。Diploidy、unfavorable histology、1p or 11qのsegmental chromosomal aberrations (SCAs) といったunfavorable feature を有していなければ、高リスクの治療を行わなくても5年EFS 86.4%、5年OS 100.0%と良好な成績であることが示され⁴⁾、治療軽減によっても治療成績は担保され、急性期や晩期の合併症軽減に成功している。一方、12ヵ月以上18ヵ月未満発症・MYCN非増幅例の中でもunfavorable featureを一つでも有せば、5年EFS 73.5%、5年OS 73.4%であり、現在のIRNG分類では、この群は高リスクとされており、治療軽減はなされていない。

例示された症例では追加治療をせず厳重に経過観察をすることも選択肢に挙がるが、中間リスクとしての治療への反応性が不良であること、unfavorable featureの有無が不明であることから、高リスクに準じた治療強化を行うことも検討する必要がある。プラチナ製剤、アントラサイクリン系、アルキル化剤を用いた8コースの化学療法が完遂されており、通常抗がん剤での治療強化は難しいと思われる。一方、抗GD2抗体療法は高リスク神経芽腫に対してPFS、OSともに改善させることがシステマティックレビューでも示されていることから⁵⁾、本邦での抗GD2抗体療法の保険適用の条件を考慮して、まず大量化学療法を実施しその後、抗GD2抗体療法を行うことを検討してもよいと考えられる。

図2 12ヵ月以上18ヵ月未満発症、stage 4、MYCN非増幅症例における Event Free Survival (海外データ)



対 象 : Pediatric Oncology Group NB Biology Study 9047 (1990～2000年)に登録されたstage 4の神経芽腫患児 560例のうち、生後12～18ヵ月の患児20例。
 方 法 : DNA indexが1.0未満群及び1.0以上群で無イベント生存率(EFS)を比較した。
 解析方法 : 生存曲線はKaplan Meier法で作成した。EFSのイベントは、再発、病態進行、二次性悪性腫瘍、死亡と定義した。最初のイベントが発生するまでの時間、又はイベントが発生しなかった場合は患者と最後に接触するまでの時間に基づき解析を行った。

3) George RE, et al. J Clin Oncol. 2005; 23: 6466-73
 ©2005 by American Society of Clinical Oncology

- 1) Baker DL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. N Engl J Med. 2010; 363: 1313-23.
- 2) Schmidt ML, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol. 2005; 23: 6474-80.
- 3) George RE, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005; 23: 6466-73.
- 4) Irwin MS, et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2021; 39: 3229-41.
- 5) Peinemann F, et al. Anti-GD2 antibody-containing immunotherapy postconsolidation therapy for people with high-risk neuroblastoma treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 4: CD012442. doi: 10.1002/14651858.CD012442.pub2.

総括

高リスク神経芽腫に対する治療開発はこれまで、耐性出現を防ぐためにより短期間に高用量の抗がん剤を投与することを基本的な考え方として行われてきた。治療強度については、日本のA1などのレジメンはその考え方に基づいたもので当時は寛解導入率は欧米を凌いでおり、一定の成功をもたらした。また、自家移植併用大量化学療法もその延長線上にあり、標準治療の重要な部分を占めている。一方、切れ目なくより短期間に化学療法を完了させるために、欧州ではRapid COJECが開発され、わが国では大量化学療法後に原発巣摘出を行う遅延手術が標準的となっている。しかし、これ以上の成績の向上を図る手段としては、化学療法は限界に到達しているとの考えが一般的となっている。また、コクランレビューによるメタ解析では、大量化学療法やレチノイン酸は、PFSは延長させるものの生存期間の延長にはつながらないことが報告されている。結局、治療強化により治癒したと思われていた症例の多くでは、再発を後に遅らせただけでも言える。神経芽腫で晩期再発がしばしばみられるのはこのことを反映しているのかもしれない。

化学療法に限界がある中で、米国で開発が進んでいるのは抗GD2抗体療法と抗がん剤の併用であり、現在COGでは寛解導入療法に抗GD2抗体療法を組み合わせた治療法の試験が進行中である。以前は、抗がん剤は免疫療法の効果を低下させるとの考え方が一般的であったが、今や成人がんでは免疫チェックポイント阻害薬と抗がん剤の併用が普通となっている。神経芽腫は免疫担当細胞の浸潤が見られないcold tumorであるが、その理由の一つとして神経芽腫細胞が腫瘍の周りに骨髄系細胞である免疫抑制細胞を呼び集めていることがある。これまで化学療法はがん細胞を直接障害するのみと考えられていたが、抗がん剤がこのような免疫抑制細胞を除去してがん免疫を活性化する機序も働いている可能性が示されている。今後は化学療法と抗GD2抗体療法の併用や、GD2を標的としたbispecific抗体やCAR-T細胞療法を中心とした免疫療法がブレイクスルーとなっていくことが期待される。

1) Yalcin B, et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 8: CD006301. doi: 10.1002/14651858.CD006301.pub3.

2) Peinemann F, et al. Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 8: CD010685. doi: 10.1002/14651858.CD010685.pub3.

3) Mora J, et al. The Role of Autologous Stem-Cell Transplantation in High-Risk Neuroblastoma Consolidated by anti-GD2 Immunotherapy. Results of Two Consecutive Studies. Front Pharmacol. 2020; 11: 575009. doi: 10.3389/fphar.2020.575009.



memo

10

参考資料

表1 国際神経芽腫リスク分類 (INRGリスク分類)

INRG 病期	診断時年齢 (月齢)	INPC 組織分類		MYCN 増幅	染色体異常 (11q欠失)	核DNA量 (染色体数)	治療前 リスクグループ
病期 L1/L2	—	神経節腫 成熟型； 神経節芽腫 混在型		—	—	—	超低リスク
病期L1	—	神経節腫 成熟型； 神経節芽腫 混在型を除くすべて		なし	—	—	
				あり	—	—	高リスク
病期L2	18ヵ月 未満	神経節腫 成熟型； 神経節芽腫 混在型を除くすべて		なし	なし	—	低リスク
					あり	—	中間リスク
	18ヵ月 以上	神経節芽腫 結節型 または 神経芽腫	分化型	なし	なし	—	低リスク
			低分化型または 未分化型		あり	—	中間リスク
			—	—	なし	—	
			—	あり	—	—	高リスク
病期M	18ヵ月 未満	—	なし	—	—	高2倍体	低リスク
						2倍体	中間リスク
	18ヵ月 以上	—	あり	—	—	—	高リスク
病期MS	18ヵ月 未満	—	なし	なし	—	—	超低リスク
							高リスク
			あり	—	—	—	

[日本小児血液・がん学会編. 小児がん診療ガイドライン 2016年版. 2016年, 金原出版. より作成]
 国立がん研究センター. がん情報サービス_神経芽腫(小児)治療
<https://ganjoho.jp/public/cancer/neuroblastoma/treatment.html> (2024年5月閲覧)

表2 COGによる神経芽腫のリスク分類(中間リスク)

病期	年齢	MYCNの状態	DNA倍数性	INPC	その他
2a/2b	0～12歳	増幅なし	不問	不問	生検または 切除<50%
3	<18ヵ月	増幅なし	不問	不問	
3	≥18ヵ月～12歳	増幅なし	不問	予後良好	
4	<12ヵ月	増幅なし	不問	不問	
4	12ヵ月～<18ヵ月	増幅なし	DI>1	予後良好	
4s	<12ヵ月	増幅なし	不問	不問	症状あり
4s	<12ヵ月	増幅なし	DI=1	不問	症状なしまたは 症状あり
4s	<12ヵ月	増幅なし	不問	予後不良	症状なしまたは 症状あり
4s	<12ヵ月	欠落	欠落	欠落	生検を行うには 状態が悪すぎる

DI : DNA Index

PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Neuroblastoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <04/30/2024>.

Available at: <https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq>.

Accessed <05/09/2024>. [PMID: 26389190]より作成

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[®]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	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 [®] 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。
		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。

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、腟径ヘルニア	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
	50%以上	10%以上～50%未満	10%未満	頻度不明
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、皮膚乾燥、発疹、湿疹	斑状丘疹状皮疹、多形紅斑、紅斑、全身性剥脱性皮膚炎、点状出血	皮脂欠乏性湿疹、水疱性皮膚炎、皮膚剥脱、汗疹、紫斑、剥脱性皮膚炎、皮膚腫脹
神経系障害		頭痛	熱性痙攣	横断性脊髄炎、振戦、末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、痙攣発作、末梢性ニューロパチー
その他				高血圧、心臓障害、心不全、挫傷、擦過傷、脾腫、心室性不整脈、不安、激越、不眠症、回転性めまい、聴覚障害、包茎、頻脈、出血、播種性血管内凝固
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				
一般名: 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 ₂₀₀₆ S ₄₈ (タンパク質部分、4本鎖) H鎖: C ₂₁₅₃ H ₃₃₃₅ N ₅₆₇ O ₆₆₉ 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

