

適正使用ガイド

[監修] 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 仁谷 千賀 先生
大阪市立総合医療センター 顧問 原 純一 先生

本適正使用ガイドでは、ユニツキシンを適正にご使用していただくため、使用にあたっての確認事項、患者選択基準、使用上の注意、特徴的な副作用とその対策などについて解説しています。熟読の上、ユニツキシンの適正使用にご活用ください。



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[®] 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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適正使用のお願い

ユニツキシシ点滴静注17.5mg/5mL[一般名：ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)](以下、ユニツキシシ又は本剤)はヒトの神経外胚葉性腫瘍(神経芽腫など)に多く発現している抗原であるジシアログングリオシド2(disialoganglioside2:GD2)と特異的に反応し、抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity:ADCC)作用及び補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity:CDC)作用を介して、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられています。

本剤は、2021年6月に「大量化学療法後の神経芽腫」を適応症として、フィルグラスチム(遺伝子組換え)(以下、フィルグラスチム)又はテセロイキン(遺伝子組換え)(以下、テセロイキン)との併用によって製造販売承認を取得しました。

国内第Ⅱb相試験(GD2-PⅡ試験)におけるユニツキシシを含むフィルグラスチム又はテセロイキン併用(以下、DIN/FIL/TEC)群(16例)の主な有害事象は、発熱16例(100.0%)、低アルブミン血症15例(93.8%)、ALT増加14例(87.5%)、GGT増加、嘔吐、好中球数減少、貧血、AST増加及び顔面浮腫各13例(81.3%)、血小板数減少及び便秘各12例(75.0%)、倦怠感及び食欲減退各11例(68.8%)、腹痛及び疼痛各10例(62.5%)、下痢9例(56.3%)等でした。

また、海外第Ⅲ相試験(DIV-NB-301試験)における米国レジメン群(134例)の主な有害事象は、発熱97例(72.4%)、血小板障害89例(66.4%)、リンパ球減少症86例(64.2%)、薬物過敏症81例(60.4%)、低血圧80例(59.7%)、低ナトリウム血症77例(57.5%)、腹痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各75例(56.0%)、ヘモグロビン低値68例(50.7%)等でした。

ユニツキシシは抗悪性腫瘍剤(抗GD2モノクローナル抗体)であり、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、ユニツキシシの投与が適切と判断される症例についてのみ投与してください。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してください。

本適正使用ガイドでは、ユニツキシシの使用にあたって留意すべき点、ユニツキシシの主要な臨床試験(GD2-PⅡ試験及びDIV-NB-301試験)で確認された副作用等について解説しています。

ユニツキシシの使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の添付文書並びに製品情報概要等を熟読の上、個々の患者背景を十分に考慮いただいた上で適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。なお、ユニツキシシの適正使用情報は、大原薬品工業Website(<https://unituxin.jp>)でもご確認ください。



投与前

投与中

投与開始後

1. ユニツキシンの使用にあたってのご注意	P3
(1) 患者選択における注意点	P3
1) 効能又は効果	
2) 禁忌	
3) 特定の背景を有する患者に関する注意	
(2) 患者・その家族の方への説明と指導	P4
(3) 重要な基本的注意	P5
(4) ユニツキシンの調製方法/希釈液調製の手順	P6
2. 投与直前及び投与中の注意事項	P7
用法及び用量	P7
【参考】国内第Ⅱb相試験(GD2-PⅡ試験)の治療概要	
各サイクルで用いるレジメン(CSFレジメン、IL-2レジメン)	P8
薬剤投与(支持療法を含む)	P8
CSFレジメン投与スケジュール	P9
IL-2レジメン投与スケジュール	P10
ユニツキシン投与中の支持療法(すべてのレジメン共通)	P11
DIN/FIL/TEC療法中の治療変更規定	P12
輸液ライン	P13
3. 特に注意を要する副作用とその対策	P14
【特に注意を要する副作用】	
(1) infusion reaction	P14
(2) 疼痛	P17
(3) 毛細血管漏出症候群	P18
(4) 低血圧	P20
(5) 感染症	P22
(6) 骨髄抑制	P23
(7) 電解質異常	P23
(8) 眼障害	P24
(9) 成長発達障害	P25
【その他注意を要する副作用】	
(10) 末梢性ニューロパチー	P26
(11) 尿閉	P26
(12) 横断性脊髄炎	P26
(13) 肝機能障害	P26
4. 臨床成績	P27
(1) 国内第Ⅱb相試験(GD2-PⅡ試験)	P27
(2) 海外第Ⅲ相試験(DIV-NB-301試験)	P31
5. 別添資料	P33
(1) 投与時のチェックリスト	P33
(2) ユニツキシンの調製	P34

1. ユニツキシンの使用にあたってのご注意

(1) 患者選択における注意点

1) 効能又は効果

大量化学療法後の神経芽腫

(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添付文書「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、適応患者を選択してください。

2) 禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3) 特定の背景を有する患者に関する注意

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してください。

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してください。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。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ります。

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してください。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、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ます。

*：非遺伝毒性医薬品については、FDAガイダンス（「抗がん剤の生殖毒性試験とラベル表示に関する推奨事項」）において、最終投与後、半減期の5倍の避妊期間が推奨されている。本剤の米国添付文書では、海外第Ⅱ相試験（DIV-NB-201試験）における本剤の最終相の半減期が10日（米国添付文書12.3 Pharmacokinetics）であることを踏まえ、最終投与終了後2箇月間は適切な避妊を行う旨が記載されている。



(2) 患者・その家族の方への説明と指導

ユニツキシンを投与される患者又はその家族の方に対しては、投与前に、ユニツキシンの効能又は効果、発現する可能性のある副作用とその予防・対処方法等について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

ユニツキシハンドブック

説明に際しては、以下の資料等をご活用ください。

ユニツキシによる治療期間中に異常を感じた場合には、すぐに医療機関に連絡するよう指導してください。





(3) 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してください。
- 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してください。
- 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ってください。
- 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してください。
- 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)を行ってください。
- 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してください。



(4) ユニツキシンの調製方法/希釈液調製の手順

- 各サイクル開始前に毎回、体表面積に基づきユニツキシンの投与量を決定し直してください。
- 体表面積の算出には小児科領域で最も一般的な以下のMosteller式を用いてください。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = ([\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)}] / 3600)^{1/2}$$

(大原薬品工業Website <https://unituxin.jp> の「使用方法」にある体表面積算出ツールをお使いください。)

- 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、使用せずに、弊社医薬情報担当者にご連絡ください。
- 正確な投与量を取り生理食塩液50～250mLに加え、0.044～0.52mg/mLの希釈範囲となるように調製してください。
(ユニツキシンは0.044～0.52mg/mLの濃度において24時間の安定性が認められています。)
- 希釈の際は、静かに転倒混和し、振らないでください。
- ユニツキシンの希釈液は、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してください。
- ユニツキシンのバイアルは、1回使い切りなので、未使用残液は、適切に廃棄してください。

ユニツキシン希釈液調製の手順



ユニツキシン投与量の決定

患者さんの体表面積*1に基づいてユニツキシン投与量を決定してください。

*1：体表面積の算出には上記のMosteller式を用いてください。



生理食塩液バッグの準備

ユニツキシン濃度が0.044～0.52mg/mLの希釈範囲となるように、適正量の生理食塩液バッグを準備*2してください。

*2：別添資料「ユニツキシンの調製」を参照して用いる生理食塩液量を決定してください。



ユニツキシンバイアル内の溶液の観察

濁り、粒状物質、着色がないか確認*3,4してください。

*3：ユニツキシン溶液は無色透明の液体です。

*4：濁り、粒状物質、着色がある場合は使用しないでください。



ユニツキシン溶液の生理食塩液への添加

STEP.1で決定した量のユニツキシン溶液をSTEP.2で決定した生理食塩液輸液バッグに無菌的に注入してください。



希釈液の混和

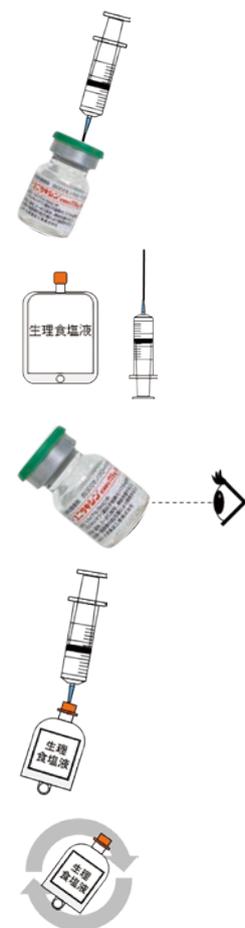
ユニツキシン溶液を生理食塩液輸液バッグに注入後、静かに転倒混和*5してください。また、混和する際には、その他の薬剤を生理食塩液輸液バッグに混入しないでください。

*5：振って混和することはしないでください。



輸液セットの接続

輸液セットを輸液バッグに取り付け、輸液チューブをプライミング(輸液チューブの内腔を溶液で満たすこと)してください。



2. 投与直前及び投与中の注意事項

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。

（用法及び用量に関連する注意）

- 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。
- 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。
- 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。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、「副作用発現時の調節基準」*を参考に、本剤を減速、中断、中止すること。

*：P14～26を参照

引用：ユニツキシシ添付文書 第1版

（注意）

- ユニツキシシと併用するフィルグラスチム及びテセロイキンについては、各薬剤の添付文書を必ず確認すること。
- ユニツキシシの添付文書「17. 臨床成績」の項*の内容を熟知し、投与すること。
- フィルグラスチムの投与により白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は休薬し、その後白血球数が20,000/mm³以下になった場合、フィルグラスチムを減量して投与再開を検討すること。

*：P27～30を参照



【参考】国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) の治療概要

各サイクルで用いるレジメン (CSFレジメン、IL-2レジメン)

サイクル	1サイクル	2サイクル	3サイクル	4サイクル	5サイクル	6サイクル
レジメン	CSFレジメン	IL-2レジメン	CSFレジメン	IL-2レジメン	CSFレジメン	IL-2レジメン

薬剤投与 (支持療法を含む)

CSFレジメン

CSFレジメン投与日	1～3日目	4～7日目	8～14日目	15～28日目
ユニツキシシ (17.5mg/m ² /10～20時間点滴)		○		
フィルグラスチム (5μg/kg皮下投与)	○	○	○	
アセトアミノフェン静注 (以下、アセトアミノフェンIV) 投与		○		
ヒドロキシジン塩酸塩静注 (以下、ヒドロキシジンIV) 定期投与 (ユニツキシシ投与終了まで)		○		
モルヒネ塩酸塩 (以下、モルヒネ) 持続投与 (ユニツキシシ投与終了2時間後まで)		○		

IL-2レジメン

IL-2レジメン投与日	1～4日目	5～7日目	8～11日目	12～28日目
ユニツキシシ (17.5mg/m ² /10～20時間点滴)			○	
テセロイキン (75万単位/m ² /24時間持続点滴)	○			
テセロイキン (100万単位/m ² /24時間持続点滴)			○	
アセトアミノフェンIV投与	○		○	
ヒドロキシジンIV定期投与 (ユニツキシシ投与終了まで)	○		○	
モルヒネ持続投与 (ユニツキシシ投与終了2時間後まで)			○	

引用：国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) 治験総括報告書一部改編

ユニツキシシの使用にあたっての注意

投与前及び投与中の注意事項

特に注意を要する副作用とその対策

臨床成績

別添資料

CSFレジメン投与スケジュール

• フィルグラスチムの投与*¹

- (1) 1日目から14日目までフィルグラスチム5 μ g/kgを皮下投与された。
- (2) 4日目から7日目はフィルグラスチム投与終了後、10mL/kgの生理食塩液を1時間で点滴投与された。

• 投与中の支持療法

- (3) 生理食塩液投与終了後(ユニツキシリン投与1時間15分前)、ヒドロキシジンIV 0.5~1mg/kg(最大50mg)及びアセトアミノフェンIV*² 10mg/kgを投与された。
ヒドロキシジンIVは以後4~6時間ごとを目安にユニツキシリン投与終了まで定期的に投与された。
なお、発熱が認められた場合は、アセトアミノフェンIV*²を4~6時間ごと1日4回投与を目安に投与された。
ヒドロキシジンIV及びアセトアミノフェンIV*²投与10~30分後に、モルヒネをボーラス投与(ユニツキシリン投与直前に1時間分)した上で持続投与を開始された。
- (4) モルヒネ持続投与*³はユニツキシリン投与終了後2時間を終了の目安とされた。

• ユニツキシリンの投与*⁴

- (5) その後(1時間30分)、ユニツキシリンの投与を開始し、1回17.5mg/m²(体表面積)を10~20時間かけて点滴静注*⁵された。

- *1：白血球数が50,000/mm³以上が増加した場合はフィルグラスチム5 μ g/kgの投与を中止してください。その後、白血球数が20,000/mm³以下になった場合、フィルグラスチムを減量して投与再開を検討してください。
※フィルグラスチム(遺伝子組換え)の添付文書をご確認ください。
- *2：添付文書では、2歳以上の幼児及び小児の用量は1日総量として60mg/kg、乳児及び2歳未満の幼児の用量は1日総量として30mg/kgを限度としておりますのでご注意ください。
- *3：モルヒネに不耐性な場合、1)または2)に変更された。
1) オピオイドローテーションに準じたフェンタニル、オキシコドン等に変更する。なお、これらの薬剤の添付文書では各種癌における鎮痛のみの適応を有すること、小児等に対する安全性は確立していないこととなっておりますのでご注意ください。
2) リドカイン持続投与+モルヒネ間欠投与(突出痛への対応)。なお、リドカインの添付文書では疼痛の適応はないこと、小児等に対する安全性は確立していないこととなっておりますのでご注意ください。
① リドカイン2mg/kgをユニツキシリン投与前に30分でローディング投与する。
② ユニツキシリン開始後は、リドカイン1mg/kg/hrで持続投与する。
③ リドカイン投与終了の目安はユニツキシリン投与終了後2時間とする。
- *4：ユニツキシリン投与中は、薬剤投与、バイタル測定、副作用確認(主に疼痛)のため、ユニツキシリン投与開始から2~3時間(1~4時間頃まで)は看護師によるベッドサイドでの監視を実施してください。特に、ユニツキシリン投与開始から1時間の間、15~20分毎に血圧、脈拍、体温を測定するなどバイタルを確認してください。
- *5：1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で点滴静注してください。

引用：国内第IIb相試験(GD2-PII試験) 治験総括報告書



IL-2レジメン投与スケジュール

1～4日目

• 投与前の支持療法

(1) テセロイキン投与前(10～30分前を目安)にアセトアミノフェンIV*¹ 10mg/kgを投与された。

• テセロイキンの投与

(2) その後、テセロイキン75万単位/m²(体表面積)を200mL以上の生理食塩液に溶かして24時間持続点滴された。

• 投与中の支持療法

(3) 発熱が認められた場合、アセトアミノフェンIV*¹ 10mg/kgの定期投与(推奨: 4～6時間ごと1日4回)を開始し、テセロイキン投与中は継続された。

(4) 発熱が継続する場合、適宜、NSAID(イブプロフェンを5～10mg/kgなど)を6時間以上あけて1日3回まで投与された。ただし、NSAIDは出血傾向がある場合、血小板数が50,000/μL以下の場合、高度な腎機能障害がある場合は原則として使用されなかった。

(5) アレルギー反応や嘔気が発現した場合、ヒドロキシジンIV 0.5～1mg/kg(最大50mg)を投与された。症状にあわせ、4～6時間ごとに繰り返し投与を検討された。鎮静効果が強い場合などは減量や投与間隔をあけるなど調整された。

5～7日目

休薬

8～11日目

テセロイキンを1～4日目の間に休止し再開しなかった場合でも、ユニツキシンの投与の際は必ずテセロイキンを併用された。

• テセロイキンの投与

(1) テセロイキン100万単位/m²を200mL以上の生理食塩液に溶かして24時間持続点滴投与された。

(2) テセロイキン投与開始後(1時間後を目安に)10mL/kgの生理食塩液を1時間で投与された。

• 投与中の支持療法

(3) 生理食塩液投与終了後、ヒドロキシジン0.5～1mg/kg(最大50mg)及びアセトアミノフェンIV*¹ 10mg/kgを投与された。

ヒドロキシジンIVは以後4～6時間ごとを目安にユニツキシンの投与終了まで定期的に投与された。

なお、発熱が認められた場合は、アセトアミノフェンIV*¹を4～6時間ごと1日4回投与を目安に投与された。

(4) ヒドロキシジンIV及びアセトアミノフェンIV*¹投与10～30分後に、モルヒネをボーラス投与(ユニツキシンの投与直前に1時間分)した上で持続投与を開始された。

• ユニツキシンの投与*²

(5) その後、ユニツキシンの投与を開始し、1日1回17.5mg/m²(体表面積)を10～20時間かけて点滴静注*³された。

• 投与中の支持療法

(6) モルヒネ持続投与*⁴はユニツキシンの投与終了後2時間を終了の目安とされた。

*¹: 添付文書では、2歳以上の幼児及び小児の用量は1日総量として60mg/kg、乳児及び2歳未満の幼児の用量は1日総量として30mg/kgを限度となっていますのでご注意ください。

*²: ユニツキシンの投与中は、薬剤投与、バイタル測定、副作用確認(主に疼痛)のため、ユニツキシンの投与開始から2～3時間(1～4時間頃まで)は看護師によるベッドサイドでの監視を実施してください。特に、ユニツキシンの投与開始から1時間の間、15～20分毎に血圧、脈拍、体温を測定するなどバイタルを確認してください。

*³: 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で点滴静注してください。

*⁴: モルヒネに不耐性な場合、1)または2)に変更された。

1) オピオイドローテーションに準じたフェンタニル、オキシコドン等に変更する。なお、これらの薬剤の添付文書では各種癌における鎮痛のみの適応を有すること、小児等に対する安全性は確立していないこととなっていますのでご注意ください。

2) リドカイン持続投与+モルヒネ間欠投与(突出痛への対応)。なお、リドカインの添付文書では疼痛の適応はないこと、小児等に対する安全性は確立していないこととなっていますのでご注意ください。

① リドカイン2mg/kgをユニツキシンの投与前に30分でローディング投与する。

② ユニツキシンの投与開始後は、リドカイン1mg/kg/hrで持続投与する。

③ リドカイン投与終了の目的はユニツキシンの投与終了後2時間とする。

ユニツキシンの投与中の支持療法(すべてのレジメン共通)

• アレルギー対策

ヒドロキシジンIV 0.5~1mg/kg(最大50mg)をユニツキシンの投与前(10~30分前を目安)に投与とされた。以後4~6時間ごとを目安にユニツキシンの投与終了まで定期投与とされた。鎮静効果が強い場合などは減量や投与間隔をあけるなど調整された。

• 発熱対策

アセトアミノフェンIV^{*1} 10mg/kgをユニツキシンの投与前(10~30分前を目安)に投与とされた。以後は、発熱が認められた場合、又は、IL-2レジメンでユニツキシンの投与される4日間に、4~6時間ごと1日4回を目安に投与とされた。

【注意】アセトアミノフェンIVを投与しても発熱が続く場合

適宜、NSAID(イブプロフェンを5~10mg/kgなど)を6時間以上あけて1日3回まで投与とされた。ただし、出血傾向がある場合、血小板数が50,000/ μ L以下の場合、高度な腎機能障害がある場合は投与しないとされた。

• 神経性疼痛予防

モルヒネを20~50 μ g/kg/時間を目安として、個人に合わせて増減し、安全に開始できるように投与量、投与方法を決定後、ユニツキシンの投与前に1時間分をボーラス投与(シリンジポンプ早送り5~10秒)の上、持続投与とされた。また低血圧、呼吸抑制に注意し、呼吸数、心拍、血圧、酸素飽和度を確認された。

持続投与はユニツキシンの投与終了後2時間を終了の目安とされた。疼痛発現及び酸素飽和度低下などの場合は投与量を増減された。

モルヒネ不耐症(そう痒感や蟻走感など)の場合は、オピオイドローテーションに準じてフェンタニル、オキシコドン^{*2}などに変更された。

【注意】モルヒネ持続投与で不耐性な場合

リドカイン持続投与+モルヒネ間欠投与

a) リドカイン^{*3} 2mg/kgをユニツキシンの投与前に30分かけてローディングされた。ユニツキシンの投与前30分の間に、個人に合わせて増減し、安全に開始できるように投与量、投与方法を決定された。また低血圧、呼吸抑制に注意し、呼吸数、心拍、血圧、酸素飽和度を確認し、心拍モニターによる監視を考慮された。

b) ユニツキシンの投与開始後はリドカイン^{*3} 1mg/kg/時間で持続投与し、ユニツキシンの投与終了後2時間を終了の目安とされた。

c) 疼痛発現時はモルヒネ1時間量を目安にボーラスで定期(目安:2時間ごと)投与された。なお、めまい、口周囲のしびれ、耳鳴りなどが見られる場合はリドカインを中止とされた。

※各薬剤の投与については各薬剤の最新の添付文書を参照のこと。

*1: 添付文書では2歳以上の幼児及び小児の用量は1日総量として60mg/kg、乳児及び2歳未満の幼児の用量は1日総量として30mg/kgを限度としていますのでご注意ください。

*2: これらの添付文書では各種癌における鎮痛のみの適応を有すること、小児等に対する安全性は確立していないこととなっていますのでご注意ください。

*3: 添付文書では疼痛の適応はないこと、小児等に対する安全性は確立していないこととなっていますのでご注意ください。

引用: 国内第IIb相試験(GD2-PII試験) 治験総括報告書



DIN/FIL/TEC療法中の治療変更規定

薬剤投与中に以下の内容に該当する場合は、当該薬剤を減量、スキップ、休止された。

- テセロイキンを投与中、発熱などのために一時休止し再開することは制限しなかったが、原則として解熱鎮痛剤による対応とし、休止しないこととした。
- 発熱が認められた場合、アセトアミノフェンIV^{*1} 10mg/kgの定期投与（推奨：4～6時間ごと1日4回）を開始し、テセロイキン投与中は継続された。
- 発熱が継続する場合、適宜、NSAID（イブプロフェンを5～10mg/kgなど）を6時間以上あけて1日3回まで投与可能とした。ただし、NSAIDは出血傾向がある場合、血小板数が50,000/ μ L以下の場合、高度な腎機能障害がある場合は原則として使用しないこととした。
- フィルグラスチムを投与中、白血球数が50,000/ μ L以上となった場合は、フィルグラスチムを休止された。20,000/ μ L以下となった後、フィルグラスチム2 μ g/kgで再開された。

P14以降に解説する有害事象以外（帯状疱疹をはじめとした感染症等）の事象が発現した場合には、治療の可否、および変更を以下とした。

- (1) 投与休止が6日間以内の場合、休止分から投与を再開。
- (2) 投与休止が7日間以上の場合。
 - 1) ユニツキシンの投与前の休止：当該サイクルの1日目から再開。
 - 2) ユニツキシンの投与中又は投与終了後の休止：当該DIN/FIL/TEC療法は以降中止。

* 1：添付文書では2歳以上の幼児及び小児の用量は1日総量として60mg/kg、乳児及び2歳未満の幼児の用量は1日総量として30mg/kgを限度としていますのでご注意ください。

引用：国内第IIb相試験（GD2-PII試験）治験総括報告書

輸液ライン

ユニツキシンは他剤との配合変化に関するデータがないため、本剤を使用する場合は**単独**の輸液ラインを確保してご使用ください。

CSFレジメン(4~7日目)

(フィルグラスチムは皮下投与)

ライン1：副作用等の発現により症状に応じて「3. 特に注意を要する副作用とその対策」を参照の上、ユニツキシンの投与速度を調整してください。

ライン2：支持療法(生理食塩液、ヒドロキシジンIV、アセトアミノフェンIV、モルヒネ)の投与として、別輸液ラインをもう一つ確保してください。

IL-2レジメン(1~4日目)

ライン1：副作用等の発現により症状に応じて「3. 特に注意を要する副作用とその対策」を参照の上、テセロイキンの投与速度を微調整してください。

ライン2：支持療法(生理食塩液、ヒドロキシジンIV、アセトアミノフェンIV)の投与として、別輸液ラインをもう一つ確保してください。

IL-2レジメン(8~11日目)

ライン1：副作用等の発現により症状に応じて「3. 特に注意を要する副作用とその対策」を参照の上、ユニツキシンの投与速度を調整してください。

ライン2：副作用等の発現により症状に応じて、テセロイキンの投与速度を微調整してください。

ライン3：支持療法(生理食塩液、ヒドロキシジンIV、アセトアミノフェンIV、モルヒネ)の投与として、別輸液ラインをもう一つ追加してください。

監修：国内第IIb相試験(GD2-PII試験) 治験調整医師 仁谷 千賀 先生、原 純一 先生

3. 特に注意を要する副作用とその対策



【特に注意を要する副作用】	
有害事象	ページ
infusion reaction	P14~16
疼痛	P17~18
毛細血管漏出症候群	P18~19
低血圧	P20~21
感染症	P22
骨髄抑制	P23
電解質異常	P23~24
眼障害	P24~25
成長発達障害	P25

【その他注意を要する副作用】	
有害事象	ページ
末梢性ニューロパチー	P26
尿閉	P26
横断性脊髄炎	P26
肝機能障害	P26

【特に注意を要する副作用】

(1) infusion reaction

- 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。
- 本剤の投与前には、必要な静脈内輸液を行うこと。
- 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。

対処方法

- 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。

〈副作用発現時の調節基準〉

重症度*等		処置
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。

* : GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

infusion reactionの発現状況(有害事象)

ユニットキシン投与の当日又は翌日に発現したinfusion reactionの定義に該当する有害事象(PT)の内、いずれかの群で発現率が3%以上の事象の発現状況(GD2-P II試験及びDIV-NB-301試験)

試験	GD2-P II試験				DIV-NB-301試験			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例		米国レジメン群 134例		isotretinoin群 106例	
発現時期 (中央値、範囲)	56.5日(4~160日)		40日(4~147日)		42日(1~164日)		66日(1~204日)	
有害事象(全体) 有害事象名(PT)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
infusion reaction*	16(100.0)	11(68.8)	19(100.0)	13(68.4)	122(91.0)	82(61.2)	47(44.3)	10(9.4)
発熱	16(100.0)	10(62.5)	18(94.7)	13(68.4)	94(70.1)	53(39.6)	29(27.4)	6(5.7)
嘔吐	10(62.5)	0(0.0)	15(78.9)	0(0.0)	59(44.0)	7(5.2)	20(18.9)	3(2.8)
咳嗽	7(43.8)	0(0.0)	4(21.1)	0(0.0)	12(9.0)	2(1.5)	2(1.9)	0(0.0)
蕁麻疹	5(31.3)	0(0.0)	3(15.8)	0(0.0)	48(35.8)	16(11.9)	3(2.8)	0(0.0)
過敏症	3(18.8)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬物過敏症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	79(59.0)	33(24.6)	8(7.5)	0(0.0)
悪心	2(12.5)	0(0.0)	6(31.6)	0(0.0)	13(9.7)	3(2.2)	3(2.8)	1(0.9)
低血圧	2(12.5)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	79(59.0)	21(15.7)	3(2.8)	0(0.0)
アナフィラキシー反応	1(6.3)	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪寒	1(6.3)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)	11(8.2)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
潮紅	1(6.3)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	3(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	0(0.0)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻脈	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	12(9.0)	1(0.7)	1(0.9)	0(0.0)
注入に伴う反応	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(6.7)	3(2.2)	1(0.9)	1(0.9)
気管支痙攣	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(3.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
喉頭浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)

infusion reactionに関連する有害事象名(PT)：発熱、嘔吐、咳嗽、蕁麻疹、過敏症、悪心、低血圧、アナフィラキシー反応、悪寒、潮紅、ほてり、頻脈、注入に伴う反応、気管支痙攣、喉頭浮腫、薬物過敏症

GD2-P II試験ではMedDRA/J ver.21.1、DIV-NB-301試験ではMedDRA ver.13.1、*：集計対象とされた事象の合計

DIN/FIL/TEC：ユニットキシン/フィルグラスチム/テセロイキン

米国レジメン：ユニットキシン/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin

aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認



【参考】国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) における infusion reaction 発現時の対処方法

副作用発現時の対処方法 (ユニツキシンの)

- ユニツキシンの投与による infusion reaction を軽減させるため、ユニツキシンの投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与された。
- 重度の infusion reaction があらわれた場合にはユニツキシンの投与を中止し、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された。

【参考】アナフィラキシーショック (infusion reaction) 発現の場合

- エピネフリン 0.01 mg/kg を静脈内投与*とされた。反応が乏しい場合はさらにヒドロコルチゾン 2 mg/kg を使用とされた。

* : GD2-PⅡ試験における対処方法であり、エピネフリン (アドレナリン) の添付文書では、静脈内投与は蘇生などの緊急時の用法及び用量であることにご留意ください。また、エピネフリン (アドレナリン) 投与の際にはエピネフリン (アドレナリン) の最新の添付文書をご参照ください。

〈副作用発現時の調節基準〉

重症度*等		処置
Grade 1又は2 (蕁麻疹、悪寒など)	初回発現	発現時の投与速度の50%にユニツキシンを減速する。 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	ユニツキシンの投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度で再開できる。
Grade 3 (気管支痙攣や 血管性浮腫など)	初回発現	ユニツキシンの投与を中断する。 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回目発現	ユニツキシンの投与を中断し、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	ユニツキシンの投与を中止する。
Grade 4 (重度のアナフィラキシー又は血清病など)		ユニツキシンの投与を中止する。

* : GradelはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

副作用発現時の対処方法 (フィルグラスチム及びテセロイキン)

(1) Grade 1、2のアレルギー反応 (蕁麻疹、悪寒など)

時期	処置	
	CSFレジメン	IL-2レジメン
発現時	対処なし。	

(2) 血管性浮腫でも気道に影響なく、気管支痙攣でも軽度で他に症状がない場合 (Grade 3相当)

時期	処置	
	CSFレジメン	IL-2レジメン
発現時	(フィルグラスチムの対処なし)	直ちにテセロイキンの投与を中断する。
ユニツキシンの再開後、 症状再燃がない場合	翌日以降フィルグラスチムは予定通り投与継続する。	翌日以降、50%量 (50%の投与速度、24時間) と してテセロイキンを再開する。
ユニツキシンの再開後、 症状再燃した場合	翌日以降フィルグラスチムは予定通り投与継続する。 (フィルグラスチムのみ投与)	当該サイクルのテセロイキンを休薬する。

(3) アナフィラキシーショック又は症候性の気管支痙攣の場合 (Grade 4相当)

時期	処置	
	CSFレジメン	IL-2レジメン
発現時	ユニツキシンの投与/フィルグラスチム/テセロイキン療法は中止する。	

* : GradelはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

(2) 疼痛

- 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。
- 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。

対処方法

〈副作用発現時の調節基準〉

重症度等	処置
投与開始から1時間以内に発現した疼痛	発現時の投与速度の50%に減速する。 回復後に、投与速度を漸増し、発現時の投与速度まで漸増できる。
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	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。

引用：ユニツキシソ添付文書 第1版

疼痛の発現状況(有害事象)

いずれかの群で発現率が3%以上の疼痛の発現状況(GD2-P II試験及びDIV-NB-301試験)

試験	GD2-P II試験				DIV-NB-301試験			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例		米国レジメン群 134例		isotretinoin群 106例	
群	35.5日(2~159日)		39日(3~174日)		60日(1~181日)		86.5日(1~204日)	
発現時期 (中央値、範囲)	35.5日(2~159日)		39日(3~174日)		60日(1~181日)		86.5日(1~204日)	
有害事象(全体) 有害事象名(PT)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
疼痛*	13(81.3)	2(12.5)	19(100.0)	4(21.1)	114(85.1)	68(50.7)	17(16.0)	5(4.7)
疼痛	10(62.5)	1(6.3)	11(57.9)	3(15.8)	45(33.6)	28(20.9)	1(0.9)	0(0.0)
腹痛	10(62.5)	0(0.0)	11(57.9)	1(5.3)	75(56.0)	39(29.1)	9(8.5)	0(0.0)
四肢痛	3(18.8)	0(0.0)	3(15.8)	0(0.0)	25(18.7)	12(9.0)	5(4.7)	2(1.9)
頸部痛	2(12.5)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	7(5.2)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格痛	1(6.3)	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
背部痛	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	16(11.9)	9(6.7)	1(0.9)	0(0.0)
口腔内痛	0(0.0)	0(0.0)	2(10.5)	1(5.3)	4(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門周囲痛	0(0.0)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)	2(1.5)	1(0.7)	1(0.9)	1(0.9)
神経痛	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	16(11.9)	11(8.2)	0(0.0)	0(0.0)
関節痛	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	8(6.0)	4(3.0)	2(1.9)	2(1.9)
口腔咽頭痛	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	5(3.7)	3(2.2)	0(0.0)	0(0.0)
生殖器痛	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系胸痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(8.2)	6(4.5)	2(1.9)	0(0.0)
胸痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(4.5)	5(3.7)	0(0.0)	0(0.0)
骨痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(4.5)	3(2.2)	1(0.9)	1(0.9)
筋肉痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.7)	3(2.2)	1(0.9)	0(0.0)
上腹部痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(3.0)	2(1.5)	1(0.9)	0(0.0)

GD2-P II試験ではMedDRA/J ver.21.1、DIV-NB-301試験ではMedDRA ver.13.1、*：集計対象とされた事象の合計

DIN/FIL/TEC：ユニツキシソ/フィルグラスチム/テセロイキン

米国レジメン：ユニツキシソ/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin

aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認



【参考】国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) における疼痛発現時の対処方法

副作用発現時の対処方法 (ユニツキシンの)

発現時期	対処法
投与開始から1時間以内に発現した疼痛	オピオイドのボース投与とユニツキシンの投与速度を発現時の50%に減速してください。疼痛消失後は、ユニツキシンの投与速度を漸増し、発現時の投与速度まで漸増してください。
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	オピオイドのボース投与とオピオイド投与量増加を優先してください。
突出痛が4～6時間の間に複数回出現する場合	ユニツキシンの投与速度の減量を検討してください。
翌日以降	ユニツキシンの開始投与速度は前日の最終投与速度としてください。ユニツキシンの減量を開始している場合は、疼痛の出現がなければユニツキシンの投与速度を漸増してください(最大速度は10時間で投与する速度)。

参考：国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) 治験総括報告書一部改編

(3) 毛細血管漏出症候群

- 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。
- 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与前には、必要な静脈内輸液を行うこと。

対処方法

〈副作用発現時の調節基準〉

重症度*等	処置	
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。

*：GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

引用：ユニツキシンの添付文書 第1版

毛細血管漏出症候群の発現状況 (有害事象)

毛細血管漏出症候群の発現状況 (GD2-PⅡ試験及びDIV-NB-301試験)

試験	GD2-PⅡ試験				DIV-NB-301試験			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例		米国レジメン群 134例		isotretinoin群 106例	
発現時期 (中央値、範囲)	—		—		40日 (4～139日)		44日	
有害事象 (全体) 有害事象名 (PT)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)
毛細血管漏出症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (39.6)	31 (23.1)	1 (0.9)	0 (0.0)

DIV-NB-301試験ではMedDRA ver.13.1

DIN/FIL/TEC：ユニツキシンのフィルグラスチム/テセロイキン

米国レジメン：ユニツキシンのaldesleukin/sargramostim/isotretinoin

aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

【参考】国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) における 毛細血管漏出症候群発現時の対処方法

副作用発現時の対処方法 (ユニツキシシ)

- Grade 3以上の毛細血管漏出症候群が出現した際は、下記の処置とともに、酸素投与 (必要に応じて) と生理食塩液投与を開始し、フロセミド0.5~1mg/kg (最大40mg) を投与してください。
- 症候性の肺水腫、腹部膨満感を伴う腹水、著明な体重増加 (10%増) があれば、6~12時間おきに症状にあわせてフロセミドを投与してください。アルブミン<3.0g/dLの場合は、アルブミンの同時投与も考慮してください。

〈副作用発現時の用量調節基準〉

重症度*等	対処法	
Grade 2	ユニツキシシの投与速度を50%にする。 症状消失すれば、ユニツキシシは元の投与速度に戻す。 悪化する場合は、ユニツキシシを休止し、症状消失後、ユニツキシシは元の50%の投与速度で開始する。 再度症状が出現する場合や10時間以上症状が消失しない場合は、その日のユニツキシシの投与を休止し、同サイクルの以後の投与予定日ではユニツキシシは50%の投与速度で投与する。	
Grade 3 ※低血圧を伴う場合は 低血圧に従う	ユニツキシシを含めた投与中のすべての投与を即時休止する。 症状消失後はGrade 2と同じ方法で再開する。 翌日以降も症状が消失しない場合は、治療は開始しないで支持療法を継続する。	
Grade 4	初回発現	ユニツキシシの投与を中断し、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%の投与速度でユニツキシシは再開できる。
	2回目発現	本治療を中止する。

* : GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

副作用発現時の対処方法 (フィルグラスチム及びテセロイキン)

(1) Grade 2の場合

時期	処置	
	CSFレジメン	IL-2レジメン
ユニツキシシと併用中でない場合	フィルグラスチムは症状が消失するまで休止する。 症状消失後、フィルグラスチムを翌日から用量レベルを一つ下げて再開する。 下げるレベルがない場合は、前の投与量の半量で投与する。 (治験時の用量レベルの定義は、Level 0が5 µg/kg、Level -1が2 µg/kgであった。)	テセロイキンの投与速度を50%にする。 症状消失後、テセロイキンは元の速度に戻す。 悪化する場合は、テセロイキンは一旦休止し、症状消失後、元の50%の投与速度で再開する。 再度出現する場合はその日のテセロイキンの投与を休止し、同サイクルの以降の投与予定日は50%の投与速度で投与する。
ユニツキシシと併用中の場合	フィルグラスチムは、症状が消失するまで休止し、症状が消失した翌日から用量レベルを一つ下げて再開する。 下げるレベルがない場合は、半量で再開する。	テセロイキンは休止する。 10時間以上症状が消失しない場合は、翌日 (投与予定がある場合は) プロトコール治療通りの時間にテセロイキンは50%量 (50%の投与速度、24時間) で投与する。

(2) Grade 3以上の場合 (低血圧を伴う場合は「低血圧発現時の対処方法」に従う。)

時期	処置	
	CSFレジメン	IL-2レジメン
発現時	投与中の薬剤をすべて即時休止する。	
消失後	Grade 2と同じ方法で再開する。	

参考：国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験) 治験総括報告書一部改編



(4) 低血圧

- 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。
- 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。

対処方法

〈副作用発現時の調節基準〉

重症度等		処置
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。

引用：ユニツキシン添付文書 第1版

低血圧の発現状況(有害事象)

低血圧の発現状況(GD2-P II試験及びDIV-NB-301試験)

試験	GD2-P II試験				DIV-NB-301試験			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例		米国レジメン群 134例		isotretinoin群 106例	
発現時期 (中央値、範囲)	53日(32~55日)		15.5日(2~32日)		40日(4~190日)		88.5日(49~140日)	
有害事象(全体) 有害事象名(PT)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
低血圧	2(12.5)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)	80(59.7)	22(16.4)	3(2.8)	0(0.0)

GD2-P II試験ではMedDRA/J ver.21.1、DIV-NB-301試験ではMedDRA ver.13.1

DIN/FIL/TEC：ユニツキシン/フィルグラスチム/テセロイキン

米国レジメン：ユニツキシン/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin

aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

【参考】国内第Ⅱb相試験(GD2-PⅡ試験)における低血圧発現時の対処方法

副作用発現時の対処方法(ユニツキシシ)

- ユニツキシシの投与前には、毎回、必要な静脈内輸液を行ってください。
- ユニツキシシの投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。
- 用量調節や処置を要する低血圧が出現した際は、下記の処置とともに、生理食塩液の急速静注(10mL/kgを30分)を行い、可能であれば麻薬性鎮痛薬も減量してください。
- 上記実施後も低血圧が続く場合、再度生理食塩液の急速静注(10mL/kgを30分、低アルブミンの場合はアルブミンを1g/kg加える、ヘモグロビン<10gの場合は10mL/kgの濃縮赤血球輸血に変える)を実施し、必要に応じてカテコラミン製剤を用いてください(ドーパミン製剤は推奨されません)。

症状出現日

時期	処置	
初回発現	ユニツキシシの投与を中断する。 回復後、発現時の50%の投与速度でユニツキシシを再開できる。	
	<CSFレジメン> ユニツキシシ再開2時間後に血圧が安定している場合は、発現時の投与速度までユニツキシシを漸増できる。	<IL-2レジメン> ユニツキシシ再開2時間後に血圧が安定している場合は、テセロイキンを再開し、テセロイキン再開2時間後に血圧が安定していれば、ユニツキシシを元の速度に戻す。
2回目発現	ユニツキシシの投与を中断し、同日は再開しない。 翌日以降、回復した場合は、発現時の50%の投与速度でユニツキシシを再開できる。	

症状出現翌日

時期	処置	
症状出現翌日	<CSFレジメン> 前日の最終投与速度でユニツキシシを開始する。	<IL-2レジメン> 前日の症状発現時の50%の投与速度でユニツキシシを開始する。
発現時	ユニツキシシは翌日まで休止する。	ユニツキシシは翌日まで休止する。

副作用発現時の対処方法(フィルグラスチム及びテセロイキン)

症状出現日

時期	処置	
	CSFレジメン	IL-2レジメン
発現時	(フィルグラスチムの対処なし)	テセロイキンの投与を休止する。
血圧が正常化した場合	(フィルグラスチムの対処なし)	ユニツキシシ再開2時間後に血圧が安定していればテセロイキンを再開する。
再開後、低血圧が出現した場合	(フィルグラスチムの対処なし)	テセロイキン再開後に低血圧が出現した場合はテセロイキンを翌日まで休止する。

症状出現翌日

時期	処置	
	CSFレジメン	IL-2レジメン
症状出現翌日	ユニツキシシ終了後にフィルグラスチムを投与する。	(前日にプロトコール治療通りの時間でテセロイキンを50%量(50%投与速度、24時間)で開始する。症状出現翌日も低血圧症状が出現した際は、テセロイキンの投与は休止する。その翌日以降はテセロイキンの投与は行わない。

引用：国内第Ⅱb相試験(GD2-PⅡ試験) 治験総括報告書



(5) 感染症

- 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。

対処方法

〈副作用発現時の調節基準〉

重症度*等	処置
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。

* : GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

引用：ユニツキシンの添付文書 第1版

感染症の発現状況(有害事象)

いずれかの群で発現率が3%以上の感染症の発現状況(GD2-P II試験及びDIV-NB-301試験)

試験	GD2-P II試験				DIV-NB-301試験			
	DIN/FIL/TEC群16例		米国レジメン群19例		米国レジメン群 134例		isotretinoin群 106例	
群	95.5日(24~141日)		58日(11~158日)		61日(3~188日)		70.5日(1~205日)	
発現時期 (中央値、範囲)	95.5日(24~141日)		58日(11~158日)		61日(3~188日)		70.5日(1~205日)	
有害事象(全体) 有害事象名(PT)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
感染症*	8(50.0)	5(31.3)	8(42.1)	4(21.1)	71(53.0)	60(44.8)	44(41.5)	29(27.4)
医療機器関連感染	4(25.0)	4(25.0)	2(10.5)	2(10.5)	23(17.2)	22(16.4)	12(11.3)	12(11.3)
肺炎	1(6.3)	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
上気道感染	1(6.3)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	2(1.9)	0(0.0)
中耳炎	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(3.0)	1(0.7)	2(1.9)	0(0.0)
副鼻腔炎	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.8)	1(0.9)
結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	3(15.8)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)
帯状疱疹	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	1(5.3)	4(3.0)	4(3.0)	1(0.9)	1(0.9)
皮膚感染	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	2(1.5)	2(1.5)	2(1.9)	1(0.9)
敗血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	24(17.9)	22(16.4)	10(9.4)	9(8.5)
ブドウ球菌性菌血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(7.5)	10(7.5)	0(0.0)	0(0.0)
限局性感染	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(7.5)	8(6.0)	6(5.7)	4(3.8)
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(4.5)	1(0.7)	2(1.9)	0(0.0)
クレブシエラ性菌血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(3.0)	4(3.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿路感染	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(3.0)	2(1.5)	2(1.9)	1(0.9)

GD2-P II試験ではMedDRA/J ver.21.1、DIV-NB-301試験ではMedDRA ver.13.1、* : 集計対象とされた事象の合計

DIN/FIL/TEC : ユニツキシンの添付文書/フィルグラスチム/テセロイキン

米国レジメン : ユニツキシンの添付文書/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin

aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

【参考】国内第IIb相試験(GD2-P II試験)における感染症発現時の対処方法

副作用発現時の対処方法

- 感染兆候を認める場合は血液培養による監視(発熱が継続すれば1日1回)を行うことを推奨した。
- 感染兆候を認める場合は菌血症(「感染症および寄生虫症」Grade 3)に準じて対応された。
- 敗血症の場合はプロトコール治療を中止しショック対応を含む対応を行うこととした。

引用：国内第IIb相試験(GD2-P II試験) 治験総括報告書

(6) 骨髄抑制

- 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。
- 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。

対処方法

- 骨髄抑制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。

引用：ユニツキシソ添付文書 第1版

骨髄抑制の発現状況(有害事象)

いずれかの群で発現率が3%以上の骨髄抑制の発現状況(GD2-PⅡ試験及びDIV-NB-301試験)

試験 群	GD2-PⅡ試験				DIV-NB-301試験			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例		米国レジメン群 134例		isotretinoin群 106例	
発現時期 (中央値、範囲)	62日(4~174日)		57日(1~173日)		57日(1~201日)		55.5日(1~732日)	
有害事象(全体) 有害事象名(PT)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
骨髄抑制*	15(93.8)	14(87.5)	18(94.7)	15(78.9)	106(79.1)	95(70.9)	57(53.8)	39(36.8)
好中球数減少	13(81.3)	11(68.8)	15(78.9)	12(63.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
貧血	13(81.3)	8(50.0)	13(68.4)	7(36.8)	2(1.5)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
血小板数減少	12(75.0)	7(43.8)	14(73.7)	7(36.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球数減少	7(43.8)	5(31.3)	3(15.8)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白血球数減少	3(18.8)	1(6.3)	8(42.1)	3(15.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱性好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	1(5.3)	5(3.7)	5(3.7)	0(0.0)	0(0.0)
血小板障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	89(66.4)	52(38.8)	45(42.5)	26(24.5)
リンパ球減少症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	86(64.2)	70(52.2)	39(36.8)	21(19.8)
顆粒球異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	52(38.8)	45(33.6)	17(16.0)	14(13.2)
白血球障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	46(34.3)	26(19.4)	16(15.1)	9(8.5)

GD2-PⅡ試験ではMedDRA/J ver.21.1、DIV-NB-301試験ではMedDRA ver.13.1、*：集計対象とされた事象の合計

DIN/FIL/TEC：ユニツキシソ/フィルグラスチム/テセロイキン

米国レジメン：ユニツキシソ/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin

aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

(7) 電解質異常

- 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。
- 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。

対処方法

- 電解質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。

引用：ユニツキシソ添付文書 第1版



電解質異常の発現状況(有害事象)

いずれかの群で発現率が3%以上の電解質異常の発現状況(GD2-P II試験及びDIV-NB-301試験)

試験 群	GD2-P II試験				DIV-NB-301試験			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例		米国レジメン群 134例		isotretinoin群 106例	
発現時期 (中央値、範囲)	90日(1~154日)		79.5日(4~200日)		62日(4~185日)		67.5日(1~275日)	
有害事象(全体) 有害事象名(PT)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
電解質異常*	12(75.0)	0(0.0)	17(89.5)	3(15.8)	98(73.1)	72(53.7)	21(19.8)	11(10.4)
低リン酸血症	7(43.8)	0(0.0)	8(42.1)	0(0.0)	27(20.1)	10(7.5)	3(2.8)	0(0.0)
高カリウム血症	5(31.3)	0(0.0)	6(31.6)	0(0.0)	10(7.5)	4(3.0)	4(3.8)	0(0.0)
高ナトリウム血症	5(31.3)	0(0.0)	3(15.8)	0(0.0)	3(2.2)	1(0.7)	1(0.9)	0(0.0)
低ナトリウム血症	4(25.0)	0(0.0)	10(52.6)	1(5.3)	77(57.5)	31(23.1)	13(12.3)	4(3.8)
低カリウム血症	4(25.0)	0(0.0)	8(42.1)	1(5.3)	58(43.3)	49(36.6)	4(3.8)	2(1.9)
高マグネシウム血症	2(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(3.0)	1(0.7)	1(0.9)	0(0.0)
高カルシウム血症	1(6.3)	0(0.0)	7(36.8)	1(5.3)	11(8.2)	7(5.2)	8(7.5)	6(5.7)
低マグネシウム血症	0(0.0)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)	17(12.7)	2(1.5)	1(0.9)	0(0.0)
低カルシウム血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	36(26.9)	9(6.7)	0(0.0)	0(0.0)

GD2-P II試験ではMedDRA/J ver.21.1、DIV-NB-301試験ではMedDRA ver.13.1、*：集計対象とされた事象の合計
 DIN/FIL/TEC：ユニツキシンのフィルグラスチム/テセロイキン
 米国レジメン：ユニツキシンのaldesleukin/sargramostim/isotretinoin
 aldlesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

(8) 眼障害

- 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。
- 海外市販後の使用経験において、ユニツキシンの因果関係ありの「失明」は8例、「一過性失明」が1例認められている。

対処方法

〈副作用発現時の調節基準〉

重症度*等		処置
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。

*：GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

引用：ユニツキシンの添付文書 第1版

眼障害の発現頻度(有害事象)

いずれかの群で発現率が3%以上の眼障害の発現状況(GD2-P II試験及びDIV-NB-301試験)

試験 群	GD2-P II試験				DIV-NB-301試験			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例		米国レジメン群 134例		isotretinoin群 106例	
発現時期 (中央値、範囲)	56日(4~117日)		80日(11~109日)		53.5日(6~138日)		122日(50~155日)	
有害事象(全体) 有害事象名(PT)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
眼障害*	7(43.8)	0(0.0)	3(15.8)	0(0.0)	10(7.5)	0(0.0)	6(5.7)	1(0.9)
眼瞼浮腫	6(37.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼感染	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼炎	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	3(15.8)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)
羞明	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.2)	0(0.0)	2(1.9)	0(0.0)
霧視	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ドライアイ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.5)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)
散瞳	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
瞳孔不同	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
複視	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
流涙増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
失明	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.9)	1(0.9)
眼瞼下垂	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)

GD2-P II試験ではMedDRA/J ver.21.1、DIV-NB-301試験ではMedDRA ver.13.1、*：集計対象とされた事象の合計
 DIN/FIL/TEC：ユニツキシシ/フィルグラスチム/テセロイキン
 米国レジメン：ユニツキシシ/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin
 aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

(9) 成長発達障害

- ユニツキシシの国内外で実施した臨床試験において、成長発達障害に関連する有害事象は認められていない。しかし、ユニツキシシが神経細胞に存在するGD2に作用すること及び現時点までに得られている本剤投与後の成長発達障害に係る長期成績が限られていることを考慮すると、ユニツキシシ投与により成長発達障害が発現する可能性は否定できないため、重要な潜在的リスクとした。

引用：社内資料



【その他注意を要する副作用】

(10) 末梢性ニューロパチー

- DIV-NB-301試験の米国レジメン群において、末梢神経障害は13.4% (18/134例) に認められ、発現時の中央値は58日 (4~173日) でした。

対処方法

〈副作用発現時の調節基準〉

事象	重症度*等		処置
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。

* : GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

引用：ユニツキシンの添付文書 第1版

(11) 尿閉

- DIV-NB-301試験の米国レジメン群において、尿閉は8.2% (11/134例) に認められ、発現時の中央値は62日 (4~119日) でした。

引用：社内資料

(12) 横断性脊髄炎

- 海外市販後の使用経験において、横断性脊髄炎が認められている。

引用：社内資料

(13) 肝機能障害

- GD2-P II試験のDIN/FIL/TEC群において、ALT増加 (87.5%)、AST増加 (81.3%)、GGT上昇 (81.3%)、血中ビリルビン増加 (12.5%)、血中ALP増加 (6.3%) 等の肝機能障害が認められており、発現時の中央値は50日 (1~148日) でした。

引用：社内資料

4. 臨床成績

(1) 国内第Ⅱb相試験 (GD2-PⅡ試験)

初回診断時に31歳未満の大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者*¹35例を対象として、本剤、フィルグラスチム及びテセロイキンの併用投与*² (DIN/FIL/TEC群)と、本剤、sargramostim、aldesleukin及びisotretinoinの併用投与 (米国レジメン群)の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化比較試験を実施した*³。

*1：臨床試験に組み入れられた患者の年齢は2～8歳であった。

*2：28日間を1サイクルとして、①本剤17.5mg/m²を第1、3、5サイクルの第4～7日目及び第2、4、6サイクルの第8～11日に静脈内投与、②フィルグラスチム5μg/kgを第1、3、5サイクルの第1～14日目に皮下投与、③テセロイキン75万単位/m²を第2、4、6サイクルの第1～4日目及び100万単位/m²を同サイクルの第8～11日に静脈内投与された。

*3：疼痛及びinfusion reactionの軽減を目的として、オピオイド鎮痛剤並びに抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤が全例に投与された。

■ 有害事象は全例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。
いずれかの群で発現率が40%以上の有害事象

器官別大分類 (SOC) 有害事象名 (PT)	例数 (%)			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	16(100.0)	16(100.0)	19(100.0)	19(100.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	13(81.3)	8(50.0)	13(68.4)	7(36.8)
胃腸障害				
腹痛	10(62.5)	0	11(57.9)	1(5.3)
便秘	12(75.0)	0	11(57.9)	0
下痢	9(56.3)	1(6.3)	11(57.9)	2(10.5)
嘔吐	13(81.3)	0	15(78.9)	0
一般・全身障害及および投与部位の状態				
顔面浮腫	13(81.3)	0	12(63.2)	0
倦怠感	11(68.8)	0	14(73.7)	0
疼痛	10(62.5)	1(6.3)	11(57.9)	3(15.8)
発熱	16(100.0)	11(68.8)	19(100.0)	13(68.4)
臨床検査				
ALT増加	14(87.5)	5(31.3)	15(78.9)	2(10.5)
AST増加	13(81.3)	0	13(68.4)	1(5.3)
血中尿素増加	8(50.0)	0	7(36.8)	0
GGT増加	13(81.3)	2(12.5)	16(84.2)	6(31.6)
リンパ球数減少	7(43.8)	5(31.3)	4(21.1)	2(10.5)
好中球数減少	13(81.3)	11(68.8)	15(78.9)	12(63.2)
血小板数減少	12(75.0)	8(50.0)	14(73.7)	7(36.8)
体重増加	7(43.8)	0	3(15.8)	0
白血球数減少	3(18.8)	1(6.3)	8(42.1)	3(15.8)



器官別大分類 (SOC) 有害事象名 (PT)	例数 (%)			
	DIN/FIL/TEC群 16例		米国レジメン群 19例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	15 (93.8)	0	19 (100.0)	0
低カリウム血症	4 (25.0)	0	8 (42.1)	1 (5.3)
低ナトリウム血症	4 (25.0)	0	10 (52.6)	1 (5.3)
低リン酸血症	7 (43.8)	0	8 (42.1)	1 (5.3)
食欲減退	11 (68.8)	1 (6.3)	12 (63.2)	2 (10.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	8 (50.0)	0	6 (31.6)	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	3 (18.8)	0	9 (47.4)	0

MedDRA/J ver.21.1

DIN/FIL/TEC：ユニツキシシ/フィルグラスチム/テセロイキン

米国レジメン：ユニツキシシ/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin

aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

引用：社内資料

ユニツキシシの使用にあたっての注意

投与前及び投与中の注意事項

特に注意を要する副作用とその対策

臨床成績

別添資料

■ 重篤な有害事象、投与中止及び死亡に至った有害事象の内訳

GD2-PII試験	DIN/FIL/TEC群16例	米国レジメン群19例
重篤な有害事象	4例 医療機器関連感染2例 肺臓炎1例* 肺水腫1例*	1例 □唇感染1例*
投与中止に至った有害事象	0例	2例 発熱性好中球数減少症1例* 好中球数減少1例*
休薬に至った有害事象	0例	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例*
減量に至った有害事象	0例	0例
投与開始速度減速に至った有害事象	0例	1例 過敏症1例* 疼痛1例*
死亡に至った有害事象	疾患進行1例	0例

MedDRA/J ver.21.1

*：治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

引用：社内資料

処置	DIN/FIL/TEC群16例			米国レジメン群19例			
	ユニツキシシ	フィルグラスチム	テセロイキン	ユニツキシシ	sargramostim	aldesleukin	isotretinoin
投与中止*	0例	0例	0例	2例	2例	1例	1例
休薬	0例	0例	0例	0例	1例	0例	1例
減量	0例	0例	0例	0例	0例	0例	0例
減速	0例	0例	0例	1例	0例	0例	0例

*：プロトコール治療中止

DIN/FIL/TEC：ユニツキシシ/フィルグラスチム/テセロイキン

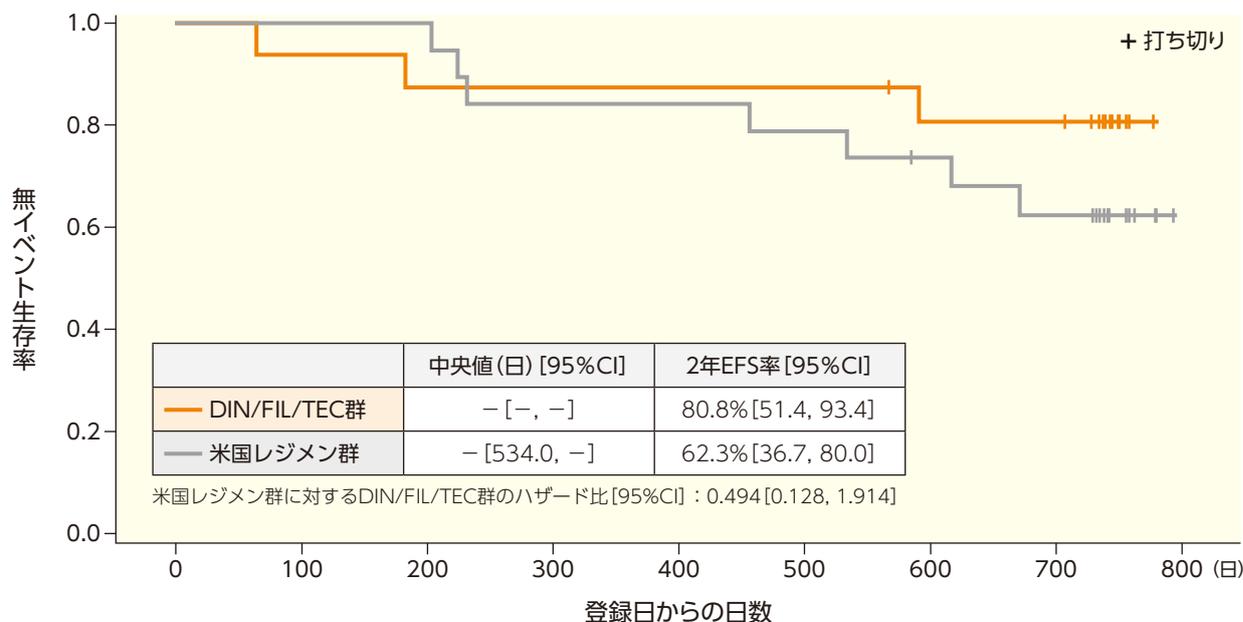
米国レジメン：ユニツキシシ/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin
aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

引用：社内資料



■ 主要評価項目：無イベント生存期間 (EFS) 【FAS、登録日から2年間の追跡データ】

EFSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであった。イベント発生数はDIN/FIL/TEC群が3例、米国レジメン群が7例であり、いずれのイベントも再発又は増悪によるものであった。EFSについて、米国レジメン群に対するDIN/FIL/TEC群のハザード比 [95%CI] は0.494 [0.128, 1.914] (片側70%CIの上限は0.710) であった。



NO. AT RISK	0	100	200	300	400	500	600	700	800 (日)
DIN/FIL/TEC群	16	15	14	14	14	14	12	12	0
米国レジメン群	19	19	19	16	16	15	13	11	0

DIN/FIL/TEC：ユニツキシシ/フィルグラスチム/テセロイキン
 米国レジメン：ユニツキシシ/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin
 aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

引用：社内資料

ユニツキシシの使用にあたっての注意

投与前及び投与中の注意事項

特に注意を要する副作用とその対策

臨床成績

別添資料

(2) 海外第Ⅲ相試験 (DIV-NB-301 試験)

大量化学療法を含む集学的治療施行後に疾患進行が認められない高リスク群神経芽腫患者を対象に、米国レジメンとisotretinoinの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験を実施した。

■ 主な有害事象

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)	
	米国レジメン群134例	RA療法群106例
全有害事象	132 (98.5)	89 (84.0)
血液およびリンパ系障害	106 (79.1)	55 (51.9)
血小板障害	89 (66.4)	46 (43.4)
リンパ球減少症	86 (64.2)	39 (36.8)
白血球障害	46 (34.3)	16 (15.1)
胃腸障害	100 (74.6)	40 (37.7)
腹痛	75 (56.0)	9 (8.5)
嘔吐	61 (45.5)	21 (19.8)
下痢	58 (43.3)	16 (15.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	112 (83.6)	32 (30.2)
発熱	97 (72.4)	30 (28.3)
疼痛	45 (33.6)	1 (0.9)
免疫系障害	81 (60.4)	9 (8.5)
薬物過敏症	81 (60.4)	9 (8.5)
臨床検査	106 (79.1)	57 (53.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	75 (56.0)	33 (31.1)
ヘモグロビン*	68 (50.7)	23 (21.7)
顆粒球異常	52 (38.8)	17 (16.0)
代謝および栄養障害	105 (78.4)	29 (27.4)
低ナトリウム血症	77 (57.5)	13 (12.3)
低カリウム血症	58 (43.3)	4 (3.8)
低アルブミン血症	45 (33.6)	3 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	67 (50.0)	24 (22.6)
蕁麻疹	49 (36.6)	3 (2.8)
血管障害	100 (74.6)	9 (8.5)
低血圧	80 (59.7)	3 (2.8)
毛細血管漏出症候群	53 (39.6)	1 (0.9)

* : 「ヘモグロビン」はCTCAE ver.3.0に基づき、基準値以下未満のヘモグロビン値(すなわち、ヘモグロビン低値)を示す。
 米国レジメン : ユニツキシン/aldesleukin/sargramostim/isotretinoin
 aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認
 RA療法 : isotretinoin

引用 : 社内資料



■ 重篤な有害事象、投与中止及び死亡に至った有害事象の内訳

DIV-NB-301試験	米国レジメン群 134例	RA療法群 106例
重篤な有害事象	71例 主な内訳 低血圧12例(うち3例* ¹) 低カリウム血症11例(うち2例* ¹) 発熱9例(うち1例* ¹) アナフィラキシー9例(うち1例* ¹) 毛細血管漏出症候群9例(うち2例* ¹) カテーテル関連感染9例(うち4例* ¹)	5例 主な内訳 カテーテル関連感染3例(うち1例* ¹) 眼障害* ² 1例 悪心1例 嘔吐1例
死亡に至った有害事象	28例 疾患進行26例 多臓器不全1例 IL-2過量投与後の全身性炎症反応症候群1例	31例 疾患進行27例 多臓器不全2例* ³ 詳細不明2例* ³

*1: 治験薬との因果関係が否定されない有害事象

*2: 具体的な事象名は不明のためSOCで記載

*3: 治験薬との因果関係の情報はない

米国レジメン: ユニツキシンのaldesleukin/sargramostim/isotretinoin

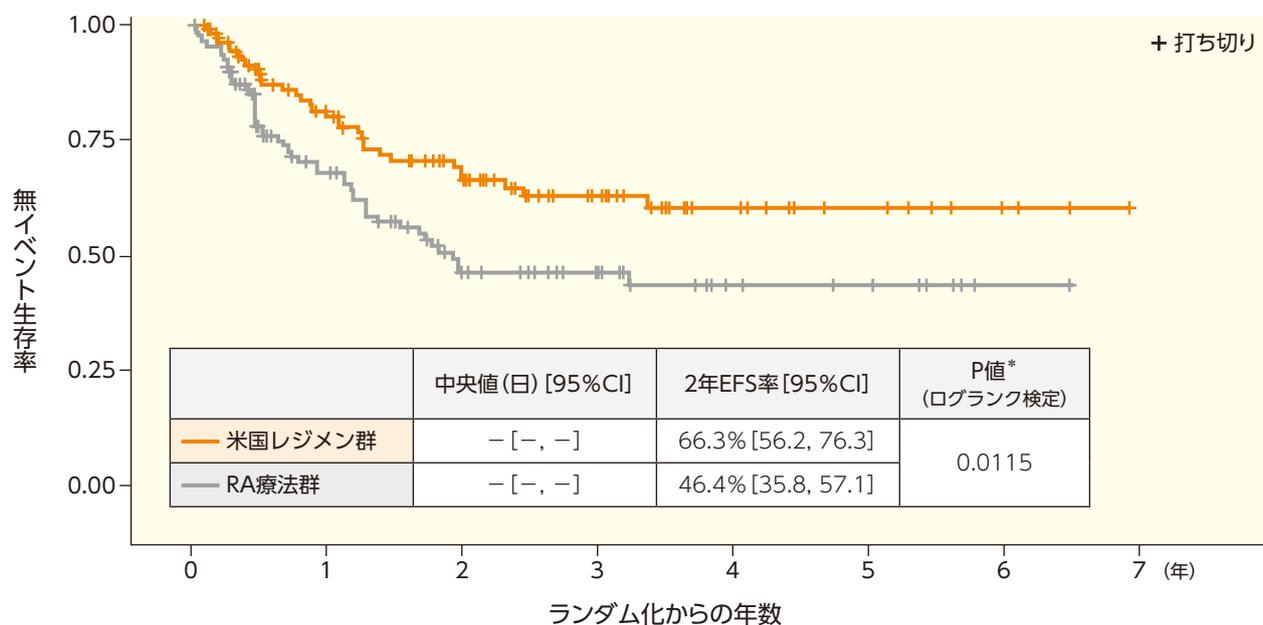
aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

RA療法: isotretinoin

引用: 社内資料

■ 主要評価項目: 無イベント生存期間 (EFS) [ITT解析対象集団、データカット日: 2009年1月13日]

EFSのKaplan-Meier曲線は以下の通りであり、主要有効性解析の時点で打ち切りとなった患者の割合は、米国レジメン群では71%、RA療法群では56%であった。



NO. AT RISK

米国レジメン群	113	69	47	29	15	9	3	0
RA療法群	113	59	32	20	10	8	1	0

*: 有意水準(両側)0.0108

米国レジメン: ユニツキシンのaldesleukin/sargramostim/isotretinoin

aldesleukin/sargramostim/isotretinoinは国内未承認

RA療法: isotretinoin

引用: 社内資料

5. 別添資料

(1) 投与時のチェックリスト

ユニツキシンの投与に際しては、患者の安全確保と適正使用のために以下のチェックリストを用いて患者の状態を確認してください。

投与前の確認事項

- 大量化学療法後の神経芽腫患者である。
- ユニツキシンの成分に対して過敏症の既往歴はない。
- 患者又はその家族の方に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得る。
- 各サイクル開始前に、眼科検査、血液検査等を行う。
- フィルグラスチム、テセロイキンの添付文書を確認する。
- 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ユニツキシンの添付文書の「17. 臨床成績」の項の内容を踏まえ、適切な患者であることを確認する。

投与前から投与終了時までの確認事項

- ユニツキシンの投与前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与する（infusion reactionを軽減するため）。
- ユニツキシンの投与前から投与2時間後まで、オピオイド鎮痛剤を投与する（疼痛を軽減するため）。
- ユニツキシンの投与前には、必要な静脈内輸液を行う。
- ユニツキシンは1時間あたり0.875mg/m²で点滴静注を開始し、患者の忍容性を確認する。
- 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。



(2) ユニツキシンの調製

本剤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。

上記の希釈範囲となる生理食塩液と本剤の溶液量は以下の通りである。

- 生理食塩液 50mL…本剤0.7～ 8.7mL
- 生理食塩液 100mL…本剤1.3～17.4mL
- 生理食塩液 250mL…本剤3.2～43.6mL

【注意】ユニツキシンの承認用量は17.5mg/m²である。

参考：社内資料

(参考文献)

- 1) 承認時評価資料：国内第Ⅱb相試験 (GD2-PIⅡ試験) (CTD2.7.6.4)
- 2) 承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱa相試験 (GD2-PI試験) (CTD2.7.6.2)
- 3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (DIV-NB-301試験) (CTD2.7.6.3)
- 4) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (DIV-NB-201試験) (CTD2.7.6.1)

ユニットキシン[®]点滴静注17.5mg/5mL 製品情報サイト

ユニットキシン.jp



ユニットキシンの適正使用情報は、

<https://unituxin.jp>でもご確認いただけます。

電子化された添付文書は、添付文書閲覧アプリ「添文ナビ[®]」てんぶんを利用し、GS1バーコードを読み取ることでご覧いただくこともできます。

ユニットキシン[®]点滴静注17.5mg/5mLのGS1バーコード



(01)14987407374008

