

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名日本小児血液・がん学会) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	Naxitamab-gqgk [Naxitamab, ナキシタマブ]
	販 売 名	DANYELZA
	会 社 名	Y-mAbs Therapeutics, Inc.
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	骨あるいは骨髄転移を有する再発・難治神経芽腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	3mg/kg の本剤を day1,3,5 に 4 週間ごとに投与 (その際 250 μ g/m ² /日の GM-CSF の皮下注射を day-4～0, 500 μ g/m ² /日の GM-CSF の皮下注射を day1～5 に併用する)
	備 考	(特記事項等)
		☒ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品	約 50 人 <推定方法> 2018 年の日本小児血液・がん学会の疾患登録数は 123 件であり、本邦に	

の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	における新規神経芽腫発症は年間 150-200 例と予想される。うち、約半数は大量化学療法を含む集学的治療を行っても 30-40% 程度の長期生存しか得られない「高リスク」例となる。Naxitamab 治療の対象となる高リスク神経芽腫の年間新規発症数は 100-150 例であり、また、標準治療のみで寛解を達成できない治療不応例、再発症例は年間 50 例程度と予測する。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 国内未承認
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 2. 医療上の有用性 ☒ ア 既存の療法が国内にない ☒ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる ☐ 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)

備 考	
-----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	☒ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）	DANYELZA (Y-mAbs Therapeutics, Inc.)
		効能・効果	骨あるいは骨髄転移を有する再発・難治神経芽腫
		用法・用量	各投与サイクルの 1 日目、3 日目、5 日目に DANYELZA(ナキシタマブ)3mg/kg/日（最大 150mg/日）を静脈内点滴で投与し、併用療法として GM-CSF を-4 日目から 0 日目に 250 μ g/m ² /日、1 日目から 5 日目に 500 μ g/m ² /日を皮下投与する。完全奏効または部分奏効するまで 4 週間ごとに繰り返す。その後は 4 週間ごとに 5 サイクル追加する。その後 8 週間ごとに繰り返すことができる。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）		

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
 み、該当国にチェックし、
 該当国の標準的使用内容を記載する。）

☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2023 年 11 月 19 日時点の Pubmed で Naxitamab, neuroblastoma もしくは、humanized 3F8, neuroblastoma で検索（時期は指定せず）、その中で 米国で承認を受けている Naxitamab + GM-CSF 併用療法に関する臨床試験のみ抽出。論文報告されていない FDA 公開文書中に明記されている臨床試験の結果に関しては、FDA 公開文書から抜粋して報告する。

<海外における臨床試験等>

- 1) Trial 12-230(NCT01757626) <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757626>
（論文としての報告は未、以下 FDA 公開文書からの抜粋）

【試験デザイン】

Phase1 パート：単施設・単アーム・オープンラベル・3+3 用量漸増モデル

Phase2 パート：単施設・単アーム・オープンラベル試験

【対象症例】

Phase1 パート：1 歳以上、標準治療に抵抗性の再発・難治神経芽腫

Phase2 パート：1 歳以上、骨あるいは骨髄に病変を持つ初回再発もしくは 2 回目の治療抵抗性の神経芽腫、MIBG シンチにて初回再発後に寛解になった症例も含む

【投与方法】

Phase1：0.3 から 3.2mg/kg/day (0.9 から 9.6mg/kg/cycle) の Naxitamab 用量漸増評価が行われ、RP2D が 3.0mg/kg/day (9.0mg/kg/cycle) に決定された。

Phase2：Day-4～0 GM-CSF 250µg/m²/day、Day1～5 GM-CSF 500µg/m²/day、Day1/3/5 Naxitamab 3mg/kg/day

【有効性】

被験者は以下の 3 グループに分類され解析された。

Group1 初回治療中の治療抵抗性症例（骨・骨髄転移あり）

Group2 初回再発後 2 度目の CR もしくは VGPR （骨・骨髄転移あり）

Group3 初回再発後の治療で非寛解状態（骨・骨髄転移あり）

Group2 の症例は Baseline 時に評価可能な病変を有しておらず、有効性評価は Group1 と 3 の患者のみで行われた(n=38)。Overall response rate(ORR) 34%(n=13)、Complete Response(CR) 26%(n=10)、Partial Response (PR) 8%(n=3)であった。

上記 13 名中 23%が半年以上の奏功期間を認めた（後療法の規定はないため、参考データ）。

【安全性】

解析対象となった 72 名のうち、Grade 3-4 のインフュージョンリアクションを 32%に認めた。1 名（1.4%）で Naxitamab 投与後 1.5 時間後に Grade 4 の心停止を認め

た。

また、5%以上の症例で認めた重篤な有害事象は、高血圧 14%、低血圧 11%、発熱 8%であった。高血圧 6% (n=4)、PRLS 1.4% (n=1) により Naxitamab の投与が永久的に中止された。

10%以上の症例で認めた Grade 3-4 の有害事象は、インフュージョンリアクション 32%、疼痛 2.8%、高血圧 7%、嘔吐 2.8%、嘔気 1.4%、下痢 4.2%、食欲低下 4.2%、洞性頻脈 1.4%であった。

また、20%以上の症例で認めた Grade 3-4 の血液検査異常は、低アルブミン血症 7%、低カルシウム血症 8%、ALT 増加 9%、AST 増加 4%、低リン血症 5%、低カリウム血症 32%、低ナトリウム血症 6%、低血糖 8%、リンパ球数減少 56%、ヘモグロビン低下 42%、好中球数減少 46%、血小板数減少 40%であった。

2) Trial 201 NCT 03363373 <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03363373>

(論文としての報告は未、以下 FDA 公開文書からの抜粋)

【試験デザイン】

多施設国際共同、単アーム、non-randomized、オープンラベルの Phase 2 試験。米国 2 施設、スペインに 1 施設で行われた。

【対象症例】1 歳以上の骨・骨髄転移を有し前治療に対して反応不良 (SD、MR、PR) であった難治・再発神経芽腫患者。治療中増悪症例は除外された。

【治療内容】Day -4~0 GM-CSF 250µg/m²/day、Day1~5 GM-CSF 500µg/m²/day、Day1/3/5 Naxitamab 3mg/kg/day 投与

【有効性】22 名が解析対象となり、Overall response rate(ORR)は 45%(95%CI:24-68%)、うち CR 36% (n=8)、PR 9% (n=2) であった。

【安全性】解析対象となった 25 名のうち、Grade 3-4 のインフュージョンリアクションを 68%に認めた。インフュージョンリアクションは Naxitamab 投与 24 時間以内に発生することが一般的であり、多くは投与 30 分以内の発症であった。

重篤な有害事象としてアナフィラキシー反応 12% (n=3)、疼痛 8% (n=2) を認めた。また、アナフィラキシー反応 8% (n=2)、呼吸抑制 4% (n=1) により Naxitamab の投与が永久的に中止された。

10%以上の症例で認めた Grade 3-4 の有害事象は、疼痛 72%、インフュージョンリアクション 68%、高血圧 4%、嘔吐 4%、下痢 8%、蕁麻疹 4%、頻脈 4%、頭痛 8%、意識レベル低下 16%であった。

また、20%以上の症例で認めた Grade 3-4 の血液検査異常は、低カリウム血症 8%、ALT 増加 8%、リンパ球数減少 30%、血小板数減少 17%、好中球数減少 39%、ヘモグロビン低下 4%であった。

3) Trial2PR01 (論文としての報告は未、以下 FDA 公開文書からの抜粋)

【試験デザイン】

Naxitamab+GM-CSF の治療を受けた高リスク神経芽腫患者に対する後方視的、米国

内単独、非対象、単施設の観察研究

【対象患者】

2017 年 1 月から 2018 年 11 月までの間に Naxitamab+GM-CSF の治療を受けたことのある患者(Trial 12-230、 Trial201 と同一レジメン)

Category1 初回治療中の治療抵抗性症例（骨・骨髄転移のみ認める）

Category2 初回再発後骨・骨髄転移が残存している患者

Category3 CR と判定されるが、骨髄 MRD 陽性の患者

【有効性】

N=52 のうち、有効性については 19 名が解析対象となった。

Category 1+2 は n=6 であり、うち CR 33.3% (n=2) と PR 33.3% (n=2)、Category3 は n=13、そのうち MRD が消失したものは 53.8% (95%CI:25.1-80.8%, n=7) であったと報告されている。(ただ、この結果に関しては、後方視的検討であることと患者数の少なさから現時点で FDA は意味のあるデータとしては捉えていない。)

【安全性】

N=52 の解析で、治験薬関連の AE として挙げられているものを以下に抜粋する。疼痛 100%、低血圧 86.5%、頻脈 82.7%、尿閉 69.2%、気管支攣縮 57.7%、嘔吐 53.8% であった。

また、治験薬と関連する SAE として挙げられているものを抜粋。気管支攣縮 3.8%(n=2)、喉頭浮腫 1.9%(n=1)、気管浮腫 1.9%(n=1)、上気道性喘鳴 1.9%(n=1)、神経痛 1.9%(n=1)、アナフィラキシー反応 1.9%(n=1)、アナフィラキシーショック 1.9%(n=1)、腎不全 1.9%(n=1)、血管浮腫 5.8%(n=3)、背部痛 1.9%(n=1)、腫瘍出血 1.9%(n=1)

- 4) Kushner B, et al. Humanized 3F8 Anti-GD2 Monoclonal Antibody Dosing with Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Patients with Resistant Neuroblastoma: A Phase 1 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 Dec 1;4(12):1729-1735.

【試験デザイン】

Naxitamab + GM-CSF 治療の 3+3 デザインの Phase1 試験。単施設。

【対象患者】1 歳以上の再発・難治神経芽腫患者

【治療内容】

Day-4～0 GM-CSF 250 μ g/m²/day、Day1～5 GM-CSF 500 μ g/m²/day、Day1/3/5 Naxitamab 投与（投与量を 0.3mg/kg/dose を初期投与量として、3 名で DLT が発現しなければ 0.3m/kg/dose ずつ増やす。最終的に 3.6mg/kg/dose まで増加させる）

【安全性】

57 名の患者が投与を受け、Cycle1 の間に発現した Grade3 以上の有害事象は、下痢 (2%)、呼吸障害(4%)、AST 上昇(9%)、ALT 上昇(4%)、低血糖(4%)、低マグネシウム血症(2%)であった。Grade1/2 の有害事象は蕁麻疹(54%)、発熱(61%)、低血圧(42%)、掻痒 (41%)、嘔吐 (27%)、咳嗽(35%)、呼吸障害(18%)、下痢(16%)、眼障害(4%)、高血糖(62%)、低アルブミン血症(56%)、AST 上昇(43%)、低カルシウム血症(46%)、

ALT 上昇(34%)、低カリウム血症(18%)、低血糖(16%)、低マグネシウム血症(13%)であった。

【有効性】解析対象となった 31 名のうち、45% (n=14) が CR+PR、16% (n=5) が SD、35% (n=11) が PR であった。8 名 (26%) が治療開始から 37 ヶ月以上 (中央値: 22-54 ヶ月) 無増悪状態を維持していた。

観察研究ではあるが乳幼児に対する Naxitamab 投与の安全性に言及した文献があり引用する。

5) Kushner B, et al. Immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody in infants with high-risk neuroblastoma. *Int J Cancer*. 2023 Jan 15;152(2):259-266.

【概要】米国の 1 施設において、乳児に対する Naxitamab 投与の安全性および有効性を解析した後方視的解析である。33 名の患者が対象となり、3F8・Naxitamab 投与開始月齢は生後 19 ヶ月未満であった。有害事象 (疼痛、蕁麻疹、咳嗽) はいずれも管理可能であり、年長児におけるプロファイルと同様であったことが報告されている。

<日本における臨床試験等※>

本邦では未開発

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

2023 年 11 月 19 日時点で Pubmed で Naxitamab, neuroblastoma もしくは、humanized 3F8, neuroblastoma で検索 (時期は指定せず)、Naxitamab に関する総説を 3 編抽出。

1) Chan GC, et al. Anti-GD2 Directed Immunotherapy for High-Risk and Metastatic Neuroblastoma. *Biomolecules*. 2022 Feb 24;12(3):358.

再発・難治神経芽腫に対しての抗 GD2 抗体療法に関してまとめられた項目からの抜粋では、Children Oncology Group(COG)で行われた Dinutuximab (キメラ型抗 GD2 抗体)+化学療法 vs Tamsirolimus+化学療法を比較したランダム化比較試験の結果、Dinutuximab+化学療法の response rate が 53%であるのに対し、Tamsirolimus+化学療法の response rate は 6%であったと報告している。Mora が報告している Naxitamab 投与の文献も引用され、疼痛の副作用が 65%に見られたことに言及されているが、効能効果に関しての言及はされていなかった。

2) Mora J, et al. Outpatient administration of Naxitamab in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma: Management of adverse events, *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Jan; 6(1): e1627.

Naxitamab+GM-CSF の副作用の取り扱いに関する総説であり、疼痛、低血圧、気管支攣縮、アナフィラキシー反応、高血圧、神経症状、尿閉などの有害事象に対する対応策をまとめている。疼痛に対してはガバペンチンの内服やオピオイドの内服（場合によっては経静脈投与）によってコントロール可能であることを述べており、低血圧に対しては Naxitamab 投与開始前からの生理食塩水のボラス投与(10ml/kg)にて対応していると述べられており、他にも CTCAE、Grade 別に細かい補助療法の設定についてアルゴリズムを用いて行なっており、AE に適格に対応すれば外来での Naxitamab 投与が可能であることを述べている。

3) Casaneda MA, et al. How we approach the treatment of patients with high-risk neuroblastoma with Naxitamab: experience from the Hospital Sant Sjoan de Deu in Barcelona, Spain. ESMO Open. 2022 Apr; 7(2): 100462. Trial201 に参加の患者もしくは Memorial Sloan Kettering で行われた Naxitamab + chemotherapy 試験 MSK trial 17-251 と同一のプロトコルで治療された患者の外来での補助療法を中心とした治療プランを述べている総説である。疼痛、低血圧、気管支攣縮などの AE に対しての単施設での対応法が記載されており、上記と同様に適格に対応すれば外来での Naxitamab 投与が可能であることを述べている。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) 検索範囲内で該当なし

＜日本における教科書等＞

1) 検索範囲内で該当なし

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) 検索範囲内で該当なし

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 検索範囲内で該当なし

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

1) 該当なし（国内未開発）

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

要望の効能・効果は「骨あるいは骨髄転移を有する再発・難治神経芽腫」である。米国での効能効果と同様にしており、上記のように米国を中心に臨床試験がなされて

おり、FDA の判断に準拠して同様の効能効果とすることは妥当と思われる。

< 要望用法・用量について >

Naxitamab は抗体製剤であることから薬理作用上、人種差は生じにくい製剤であり、本邦における小数例での安全性確認を行う試験は必要と考えるが、米国で薬事承認となった『3mg/kg の本剤を day1,3,5 に 4 週間ごとに投与（その際 250 μ g/m²/日の GM-CSF の皮下注射を day-4~0, 500 μ g/m²/日の GM-CSF の皮下注射を day1~5 に併用する）』という用法用量は妥当であると考ええる。

< 臨床的位置づけについて >

神経芽腫は、初回再発症例および初回治療時の増悪症例の 10 年生存率がそれぞれ 14.4%と 6.8%であり、非常に予後不良である⁶⁾⁷⁾。また、本邦における再発神経芽腫患者の予後に関するデータは原らが 2022 年に報告しており 3 年の無再発生存率は 15.3%と⁸⁾、海外の報告とほぼ変わらない成績であることが示唆される。

セカンドライン以降の治療に抵抗性の小児難治悪性固形腫瘍に対して、現在長期生存の期待できる標準治療は存在しない。これまでの総抗がん剤投与量が多量であり、臓器障害や造血能低下の点で、殺細胞性の抗がん剤を組み合わせた化学療法は強い毒性のため、遂行困難な事が多く、治療選択肢は限られる。本邦では、適応外の薬剤も含まれているものの、再発の小児悪性固形腫瘍に対するセカンドラインの治療としても比較的多く使用されるトポテカンとシクロホスファミドの併用療法⁹⁾、テモゾロミドとイリノテカンの併用療法¹⁰⁾が用いられることが多いが、いずれも根治せしめるものではない。

上記でも述べたとおり、Dinutuximab(キメラ型抗 GD2 抗体)+化学療法 vs Temsirolimus+化学療法を比較したランダム化比較試験の結果、Dinutuximab+化学療法の response rate が 53%であるのに対し、Temsirolimus+化学療法の response rate は 6%であったと報告している¹¹⁾。昨今、抗 GD2 抗体を併用薬として用いる治療ストラテジーが海外を中心に構築されつつある。

本邦において Dinutuximab は初回治療で寛解に至った症例の維持療法としての位置づけで薬事承認されており、再発/難治神経芽腫の治療として使用できる抗 GD2 抗体医薬品は存在しないのが現状である。

今回要望としてあげている Naxitamab はヒト化抗 GD2 抗体であり、GM-CSF との併用で再発/難治神経芽腫患者に対しても高い奏効率を示しており、本邦においても開発が望まれる。

Naxitamab + GM-CSF の phase1 試験において²⁾、Dinutuximab を含めた抗 GD2 抗体療法を過去に施行された患者が 47 名リクルートされていたが、過去の抗 GD2 抗体投与が有害事象の増加につながったとされるデータはない。本邦においては、初発高リスク神経芽腫患者の多くに Dinutuximab が使用されていることを考慮すると、再発患者に Naxitamab を投与することの安全性の根拠の一つにできると考える。

また、Naxitamab は Dinutuximab と同様、高率に疼痛や発熱、低血圧といった有害

事象を認めているが、Dinutuximab が長時間の経静脈投与かつ持続的なオピオイドの投与を必要¹²⁾とする一方、Naxitamab は投与時間が 1 時間以内で、海外では外来治療が一般的である。長期間にわたる治療が必要な患者において、外来治療の道が開けることは患者・患者家族に対して有益である。この点からも Naxitamab の国内開発が強く望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 骨あるいは骨髄転移を有する再発・難治神経芽腫患者に対する Naxitamab + GM-CSF の国内での安全性を評価する小数例の安全性確認試験

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Danyelza FDA multi discipline review
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761171Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- 2) FDA approval Package insert
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761171lbl.pdf
- 3) Kushner B, et al. Humanized 3F8 Anti-GD₂ Monoclonal Antibody Dosing With Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Patients With Resistant Neuroblastoma JAMA2018
- 4) Chan GC, et al. Anti-GD2 Directed Immunotherapy for High-Risk and Metastatic Neuroblastoma. Biomolecules, 2021.
- 5) Mora J, et al. Outpatient administration of Naxitamab in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma: Management of adverse events, 2022.
- 6) Casaneda MA, et al. How we approach the treatment of patients with high-risk neuroblastoma with Naxitamab: experience from the Hospital Sant Joan de Deu in Barcelona, Spain. ESMO open, 2021.
- 7) London WB, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma : a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. J Clin Oncol. 2011;29(24):3286-92
- 8) Garaventa A, et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. Eur J Cancer. 2009;45(16):2835-42
- 9) 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(5):486-492.

- 1 0) Ashraf K, et al. Treatment with topotecan plus cyclophosphamide in children with first relapse of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1636-41
- 1 1) Kushner BH, et al. Irinotecan plus temozolomide for relapses or refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5271-6.
- 1 2) 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(19):2160-2169.

ユニツキシンの適正使用ガイド 大原薬品工業株式会社
[7bc3e686-2f59-4d4d-a871-edb748bd40c8 \(pmda.go.jp\)](https://pmda.go.jp/7bc3e686-2f59-4d4d-a871-edb748bd40c8)