

患者・家族向け説明ガイド(医療関係者用)

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)で ソリリス[®]/ユルトミリス[®]を投与される 患者さんへ



監修 伊藤 秀一 先生 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授

アレクシオンファーマ合同会社



補体制御異常による 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) について



補体のはたらき

私たちには、からだに侵入した細菌などの外敵を攻撃して感染症などから身を守る免疫システムが備わっています。この免疫システムの要素の一つが血中に存在する「補体」という物質で、「補体」はからだに侵入してきた外敵に穴をあけて破壊します。「補体」は、自動車に例えるなら常にエンジンがかかった状態(アイドリング状態)になっており、アクセルとブレーキの役割を担う補体制御因子によってコントロールされています。

ひとたび細菌などがからだに侵入すると、ブレーキは解除されて、アクセルが踏み込まれることで「補体」は活発になり外敵を攻撃します。このように「補体」はからだに侵入した外敵を攻撃するのに重要な役割を果たしています。

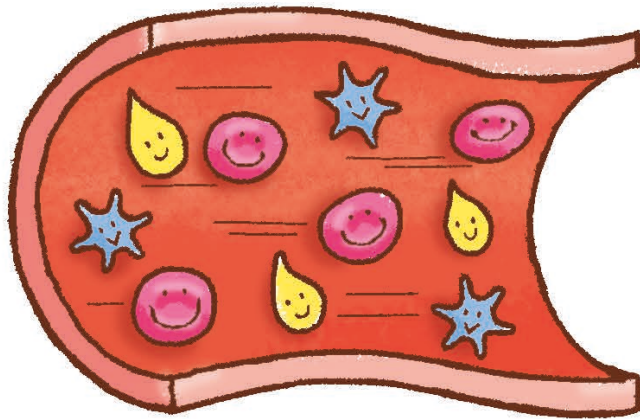


免疫システムの要素の一つである「補体」は細菌などの外敵の侵入に備えて常に「アイドリング状態」になっています。

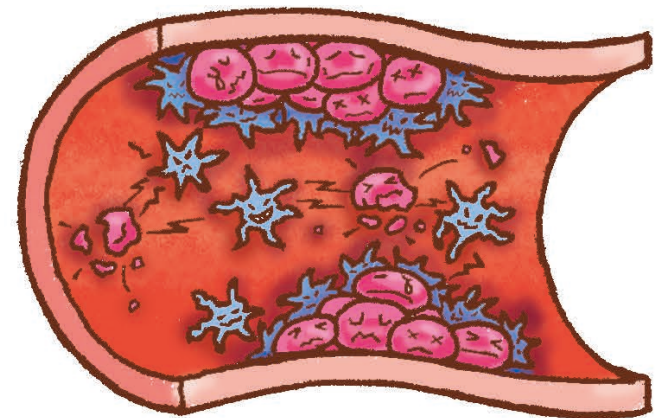


補体の活性化のコントロール異常

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)は、「補体」の活性化をコントロールするアクセルとブレーキの異常、つまり補体制御因子の異常によって起こる病気です。aHUS患者さんでは、アクセルとブレーキが上手く作動しないので、「補体」がたえず活性化した状態になります。その結果、活性化した「補体」が自分自身の細い血管の内側の細胞(血管内皮細胞)を攻撃することで傷つけてしまい、これに反応して血小板がたくさん集まり、血栓という血液のかたまりを作ります。このように血小板が血栓の材料に使われると血小板が著しく減少したり、赤血球が血栓にぶつかって破壊されると貧血になったりします。こうした状態を血栓性微小血管症(TMA)と呼び、これによってさまざまな症状が引き起こされます。



コントロールされている血管



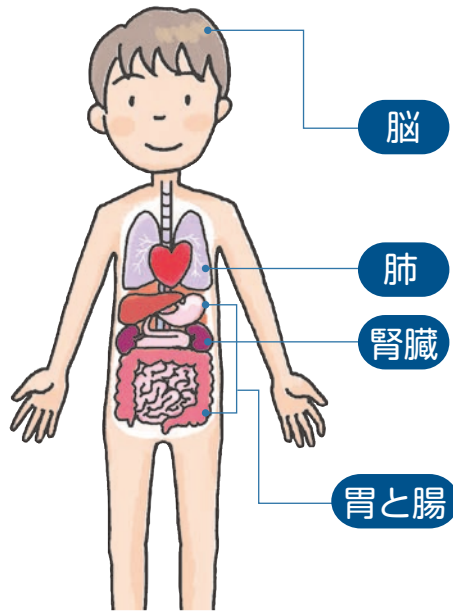
コントロール異常の血管



今ある症状や病気について

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)では、血栓性微小血管症(TMA)と呼ばれる病的な状態が生じ、全身の臓器に損傷や機能障害を引き起こします。そしてこのTMAによってさまざまな症状や合併症が現れます。

障害が出やすい臓器



- 息苦しい
- 疲労
- 胃痛
- 頭痛
- 吐き気
- 下痢
- 尿変色



息苦しい



胃痛



頭痛



疲労

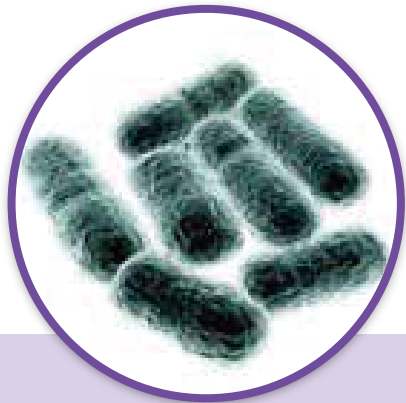
これらはTMAによって生じる症状の一つです



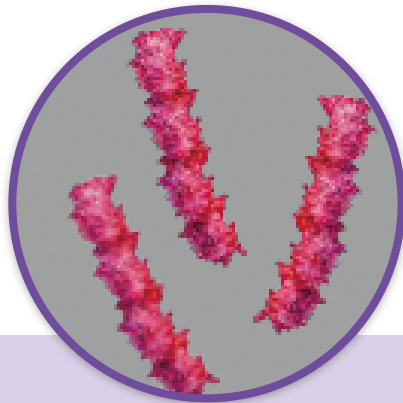
非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断について

aHUSは、血栓性微小血管症 (TMA) の代表的な疾患の一つです。TMAをきたす疾患はいくつかの種類があるため、aHUSの診断には他の疾患を否定することが必要です。

TMAをきたす代表的な疾患



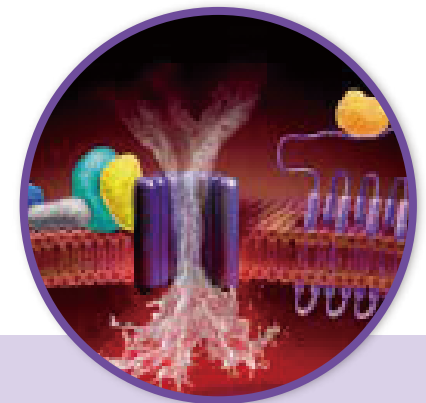
O157などの毒素による食中毒



血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)



二次性TMA※
(妊娠、移植、
高血圧緊急症、代謝関連、
薬剤、感染、自己免疫疾患、
悪性腫瘍)



非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

※二次性TMAのうち分娩後や腎移植後、高血圧緊急症のTMAは補体介在性TMAである場合があり、その場合はaHUSと診断されます¹⁾

※二次性TMAの他に、明確な原因の特定ができない「その他のTMA」もあります

1) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド改定委員会 編. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2023. 東京医学社. p1-4, 42-43.
[利益相反:本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]



非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の治療法

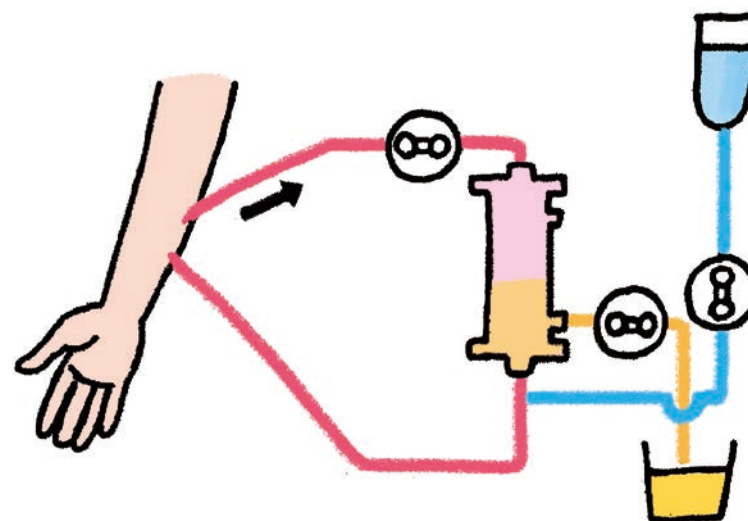
薬物療法

(モノクローナル抗体: ソリス®/ユルトミス®)



血漿療法

(血漿交換 / 血漿輸注)



血漿療法は以前から用いられていた治療法でしたが、現在では2013年9月にソリス®、2020年9月にユルトミス®といった薬物療法が選択できるようになっています。



ソリリス[®]/ユルトミリス[®] について



非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の経過

血栓性微小血管症(TMA)を初めて発症して診断後1ヵ月以内に、成人aHUS患者さんの46%で末期腎不全または死亡がみられ、さらに末期腎不全がみられなかった成人aHUS患者さんの47%で57ヵ月(中央値)後に末期腎不全に進行したり、死亡に至ったという報告があります(海外データ)¹⁾。

TMA症状の
初発時*

ESRD
または死亡 **46%** (57/125例)

長期転帰[†]

ESRDまたは死亡
47%
(32/68例)

ESRD：末期腎不全

試験概要：フランス人の成人(16歳以上)aHUS患者さん125例および小児aHUS患者さん89例の後ろ向き解析。補体制御因子の遺伝子変異が疾患の発症、症状および転帰に及ぼす影響を評価した。aHUSの初回診断時には成人患者さんの81%、小児患者さんの59%において腎障害が認められた(P<0.001、 χ^2 検定)。

* 診断後1ヵ月以内。

† 最終フォローアップ時に新たにESRDまたは死亡が確認された患者：追跡期間の中央値は57ヵ月(範囲：1~353ヵ月)。



ソリリス®/ユルトミリス®の補体制御異常による 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) への作用

ソリリス®/ユルトミリス®は補体の活性化をブロックし、コントロール不良な補体の働きによる血栓性微小血管症 (TMA) を抑えることでaHUSを治療します。

補体制御因子の異常

補体の異常な活性化を抑制できなくなる

活性化した補体が自分の細胞を攻撃してしまう

全身の細い血管内にたくさんの血栓ができて
aHUSを発症

ソリリス®/ユルトミリス®は
補体の活性化をブロック
してaHUSを治療します

<ソリリス®の効能又は効果> (抜粋)
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
<ユルトミリス®の効能又は効果> (抜粋)
非典型溶血性尿毒症症候群



ソリリス[®]とユルトミリス[®]の違いについて

ソリリス[®]とユルトミリス[®]の作用機序はどちらも補体を抑制するという点では類似していますが、異なる点は投与間隔です。

ソリリス[®]に比べ、ユルトミリス[®]では投与間隔が延長されるので、患者さんの通院の負担の軽減や利便性の向上が期待できます。

ただし、どちらの薬剤を使って治療を進めるかは、担当医師の判断に基づいて決定されます。

ソリリス[®]
(エクリズマブ)

ユルトミリス[®]
(ラブリスマブ)



ソリリス®とユルトミリス®の主な副作用

- ソリリス®/ユルトミリス®の最も重大な副作用として髄膜炎菌感染症があります。また、重大な副作用として感染症や注射投与時に起こりうる過敏性反応(infusion reaction)が報告されています。

髄膜炎菌感染症が疑われる 注意が必要な症状

初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザ、新型コロナウイルスの症状と区別がつきにくい場合がありますので注意が必要です。

- 発熱
- 吐き気、嘔吐
- 頭痛
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

- 錯乱(混乱して考えがまとまらない、物事を理解できない)
- うなじのこわばり(首の後ろが硬直しあごを傾けられない)
- 発疹、出血性皮疹(赤や紫色の斑点状の発疹)
- 光に対する過剰な感覚
(光が異様にキラキラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等)
- 手足の痛み

感染症

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染などの重篤な感染症があらわれることがあります。

点滴静注に伴う過敏性反応 (infusion reaction)

主な症状は、発熱、悪寒、頭痛、発疹、嘔吐、呼吸困難、血圧低下、アナフィラキシーショックなどです。


重大な副作用として髄膜炎菌感染症等の感染症や点滴静注に伴う過敏性反応が報告されています



ソリリス®の投与スケジュール

(18歳未満で体重40 kg未満の患者さん)

- 18歳未満の患者さんでは、ソリリス®は1～4時間かけて点滴で静脈注射(点滴静注)します。
- 投与量は体重区分をもとにした投与計画に従います。

		ソリリス®投与(初回投与から3ヵ月)												
		導入期		維持期										
		1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目	9週目	10週目	11週目		
髄膜炎菌ワクチン  投与開始2週間前までに接種*	体重30 kg以上 40 kg未満	600 mg	600 mg	900 mg	—	900 mg	—	900 mg	—	900 mg	—	900 mg	以後2週に 1回点滴静注	
	体重20 kg以上 30 kg未満	600 mg	600 mg	600 mg	—	600 mg	—	600 mg	—	600 mg	—	600 mg	以後2週に 1回点滴静注	
	体重10 kg以上 20 kg未満	600 mg	300 mg	—	300 mg	—	300 mg	—	300 mg	—	300 mg	—	以後2週に1回点滴静注	
	体重5 kg以上 10 kg未満	300 mg	300 mg	—	—	300 mg	—	—	300 mg	—	—	300 mg	以後3週に 1回点滴静注	

※ 詳細は「髄膜炎菌ワクチンの接種」ページをご参照ください。

表中の投与量は1回量を示します。

体調不良や旅行、ライフイベントなどの都合により医師への相談なしに
治療を中止・延期しないでください

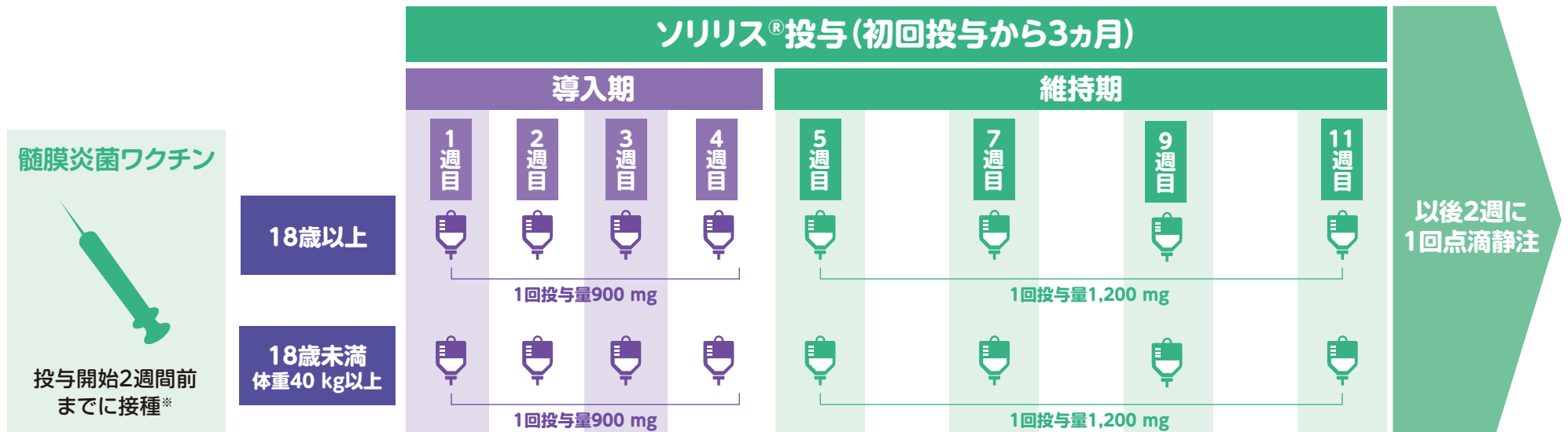


ソリリス®の投与スケジュール

(18歳以上の患者さんと18歳未満で体重40 kg以上の患者さん)

18歳以上の患者さん:ソリリス®は、25～45分かけて点滴で静脈注射(点滴静注)します。導入期は週1回、その後、維持期は2週に1回ごと点滴静注します。

18歳未満の患者さん:ソリリス®は、1～4時間かけて点滴で静脈注射(点滴静注)します。投与量は体重区分をもとにした投与計画に従います。



※ 詳細は「髄膜炎菌ワクチンの接種」ページをご参照ください。

表中の投与量は1回量を示します。

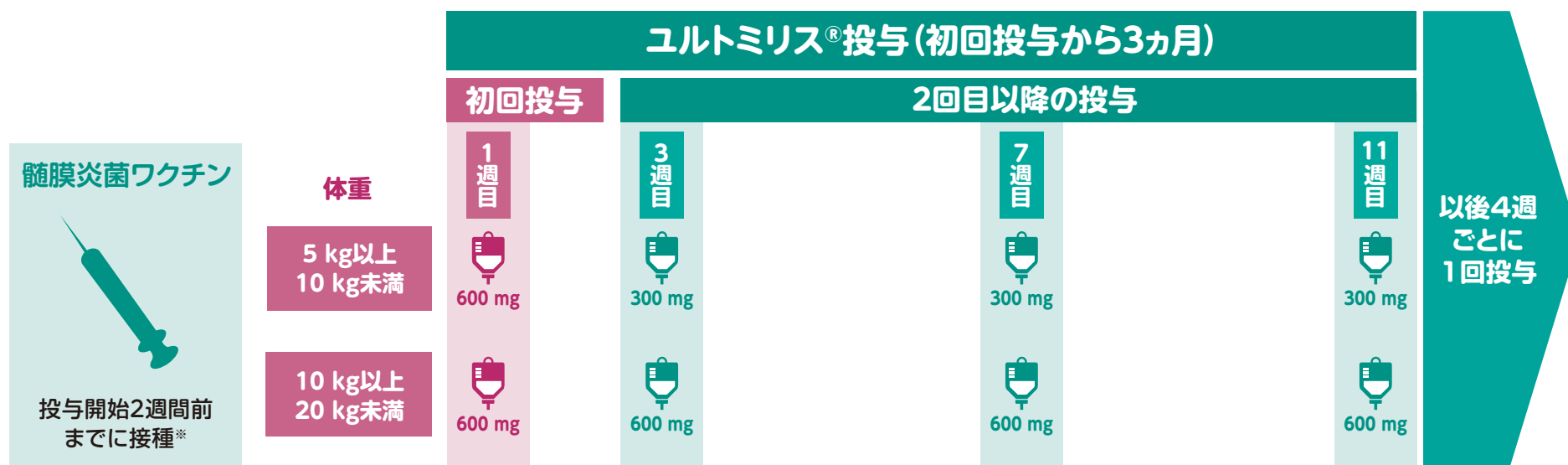
体調不良や旅行、ライフイベントなどの都合により医師への相談なしに治療を中止・延期しないでください



ユルトミリス®の投与スケジュール

(体重5 kg以上20 kg未満の患者さん)

- 投与量は体重区分をもとにした投与計画に従います。



* 詳細は「髄膜炎菌ワクチンの接種」ページをご参照ください。
















表中の投与量は1回量を示します。

体調不良や旅行、ライフイベントなどの都合により医師への相談なしに治療を中止・延期しないでください



ユルトミリス®の投与スケジュール (体重20 kg以上の患者さん)

- 投与量は体重区分をもとにした投与計画に従います。

		ユルトミリス®投与(初回投与から3ヵ月)		
		初回投与	2回目以降の投与	
体重		1週目	3週目	11週目
20 kg以上 30 kg未満		900 mg	 2,100 mg	 2,100 mg
30 kg以上 40 kg未満		1,200 mg	 2,700 mg	 2,700 mg
40 kg以上 60 kg未満		2,400 mg	 3,000 mg	 3,000 mg
60 kg以上 100 kg未満		2,700 mg	 3,300 mg	 3,300 mg
100 kg以上		3,000 mg	 3,600 mg	 3,600 mg

髄膜炎菌ワクチン



投与開始2週間前
までに接種*

以後8週
ごとに
1回投与

* 詳細は「髄膜炎菌ワクチンの接種」ページをご参照ください。

表中の投与量は1回量を示します。

体調不良や旅行、ライフイベントなどの都合により医師への相談なしに
治療を中止・延期しないでください



ソリリス[®]とユルトミリス[®]の投与時間

ソリリス[®]の1回あたりの投与時間の目安

18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注しますが、患者さんの年齢、体重に応じて適宜調整されます。

ユルトミリス[®]の1回あたりの投与時間の目安¹⁾

体重	10 mg/mL製剤		高濃度製剤	
	初回投与	2回目以降の投与	初回投与	2回目以降の投与
5 kg以上10 kg未満	233分	117分	90分	45分
10 kg以上20 kg未満	115分	115分	45分	45分
20 kg以上30 kg未満	90分	199分	36分	77分
30 kg以上40 kg未満	79分	169分	32分	67分
40 kg以上60 kg未満	114分	144分	45分	56分
60 kg以上100 kg未満	102分	120分	36分	41分
100 kg以上	109分	132分	25分	30分

※ 投与時間は投与量や状態によって異なります。



ユルトミリス®の補充投与

- 血液浄化療法を行った場合、ユルトミリス®の血中濃度が低下することがあるため、ユルトミリス®を追加で投与する場合があります。
- 追加で投与する場合も、ユルトミリス®の投与方法に違いはありません。

※ユルトミリス®投与期間中に血漿交換または新鮮凍結血漿輸注をする場合、ユルトミリス®の血清中濃度が低下し、効果が弱まる可能性があります^{1,2)}。

血液浄化療法施行後4時間以内に補充投与を行う場合の ユルトミリス®の投与量と投与時間の目安³⁾

体重	直近の投与量	補充投与量	10 mg/mL製剤	高濃度製剤
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	1,200 mg	60分	26分
	3,000 mg	1,500 mg	72分	30分
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	1,500 mg	60分	22分
	3,300 mg	1,800 mg	66分	26分
100 kg以上	3,000 mg	1,500 mg	60分	15分
	3,600 mg	1,800 mg	66分	18分

※ 投与時間は投与量や状態によって異なります。



ソリリス[®]/ユルトミリス[®]の重大な副作用 「髄膜炎菌感染症」について

補体は髄膜炎菌感染症の発症を抑えるうえでとても大切な役割を果たしています。そのためソリリス[®]/ユルトミリス[®]によって補体の活性化をブロックしてしまうと、この感染症の発症リスクが高まるとともに重症化する可能性が示唆されるので注意が必要です。

下記のような症状が現れた場合には、すぐに担当医師に連絡してください。

髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状

初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザ、新型コロナウイルスの症状と区別が付きにくい場合があるので注意が必要です。

- 発熱
- 吐き気、嘔吐
- 頭痛
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

- 錯乱(混乱して考えがまとまらない、物事を理解できない)
- うなじのこわばり(首の後ろが硬直しあごを傾けられない)
- 発疹、出血性皮疹(赤や紫色の斑点状の発疹)
- 光に対する過剰な感覚(光が異様にギラギラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等)
- 手足の痛み

乳幼児においては、左記以外の
下記の症状にもご注意ください。

- 手足が冷たい
- 顔色が悪い
- 眠気、低緊張、無反応、目覚めにくい
- 触れられるのを嫌がる
- 異常な泣き方、うめき、怒りっぽい
- 抑えられないふるえ
- 授乳・食事を嫌がる
- 呼吸促迫(呼吸が速い)、呼吸困難
- 頭部のこわばり/膨らみ
(通常軟らかい部分)



ソリリス®/ユルトミリス®の重大な副作用 「患者安全性カード」の提示

「患者安全性カード」にはソリリス®/ユルトミリス®の治療を受ける患者さんおよび関係する医療従事者に対する安全性ガイダンスが記載されています。ソリリス®/ユルトミリス®の治療を受けている患者さんは、このカードを携帯してください。そして、ほかの病気の治療にかかわるすべての医師にこのカードを提示してください。

ユルトミリス® 患者安全性カード

このカードには、ユルトミリス® 治療を受けている患者様に重要な安全性情報が記載されています。このカードを常に携帯してください。

本剤治療により、患者様に自然に備わっている感染症に対する抵抗力が低下することがあります。また、髄膜炎菌に対するワクチンを接種していたとしても髄膜炎菌感染症を予防できない場合があります。特に髄膜炎菌感染症の場合は、髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死亡に至ることがあるため、緊急の治療が必要です。

以下の症状のいずれかが現れた場合、

1. 直ちに担当医師に連絡してください
2. 担当医師と連絡が取れない場合にはすぐに救急車を呼び、このカードを救急救命室のスタッフに提示してください

ソリリス® 患者安全性カード

このカードには、ソリリス® 治療を受けている患者様に重要な安全性情報が記載されています。このカードを常に携帯してください。

本剤治療により、患者様に自然に備わっている感染症に対する抵抗力が低下することがあります。また、髄膜炎菌に対するワクチンを接種していたとしても髄膜炎菌感染症を予防できない場合があります。特に髄膜炎菌感染症の場合は、髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死亡に至ることがあるため、緊急の治療が必要です。

以下の症状のいずれかが現れた場合、

1. 直ちに担当医師に連絡してください
2. 担当医師と連絡が取れない場合にはすぐに救急車を呼び、このカードを救急救命室のスタッフに提示してください

ユルトミリス® 治療を受けている患者様は、このカードを常に携帯し、患者様の治療にあたる医師全員に、このカードを提示してください。

患者名 _____ 病院： _____

患者名 _____

ソリリス® 治療 (かかりつけ) 病院： _____

担当医師： _____

電話及びメール： _____

緊急時受診可能医療機関 _____

病院名： _____

連絡先医師名： _____ 電話： _____

※緊急時受診可能病院をあらかじめ担当医師と相談してください。

- ・注意すべき症状のいずれかが認められた場合は、**直ちに担当医師または緊急時受診可能医療機関に連絡してください**
- ・担当医師または緊急時受診可能医療機関と連絡が取れない場合、**すぐに救急車を呼び、患者安全性カードを救急救命室のスタッフに提示してください**
- ・髄膜炎菌感染症が疑われる場合は、できるだけ速やかに抗菌薬(第三世代セフェム系など)の投与が行われます



髄膜炎菌ワクチンの接種

髄膜炎菌感染症のリスクをできるかぎり低下させるために髄膜炎菌ワクチンの接種が必要です。

ソリリス®/ユルトミス®で初めて非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 治療を開始される方は、初回投与の2週間前までにワクチンを接種します。
ただし、ワクチン接種前あるいはワクチン接種後2週間以内にこの薬を投与する必要がある場合には、ワクチン接種後2週間は抗菌薬 (感染症の治療薬) が併用されることがあります。

緊急にこの薬を使う場合には、必要に応じワクチン接種後一定期間は抗菌薬が併用されることがあります。



ワクチンを接種しても髄膜炎菌感染症を完全に予防できるわけではありませんので注意してください

- ※ このワクチン接種には保険が適用されます。
- ※ 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています^{1,2)}。
- ※ 国内で承認されているワクチンは血清型A、C、W-135 (W) およびY型の髄膜炎菌に対するものです。B型に対するワクチンを希望される場合は、担当医師にご相談ください。

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン第3版. 環境感染誌. 2020;35(Suppl II):S17-S18. http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf (2023年6月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Altered Immunocompetence, p126. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> (2023年6月アクセス)



非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)治療の選択肢 ーソリス®/ユルトミス®

aHUSは再発を繰り返し、透析の導入や死亡のリスクのある難治性の疾患です¹⁾。
aHUSの治療は1980年代から血漿療法(血漿交換/血漿輸注)が
中心でしたが、2013年にソリス®がaHUSの治療薬として承認され
ました²⁾。

ソリス®については、長期の有効性も報告されており、再発の抑制が
期待されています³⁻⁵⁾。

さらに2020年にはソリス®と同じ作用機序の長時間作用型の治療薬
ユルトミス®が承認され、治療の選択肢が広がりました。

一方、ソリス®/ユルトミス®の重大な副作用として、髄膜炎菌感染症が報告されていま
す。治療に際しては、ソリス®/ユルトミス®について担当医師より十分な説明を受けて
ください。

私たち医師は、効果や安全性に加えて、患者さんの仕事や学校など、社会生活への影響も
考慮し、治療法を選択しています。



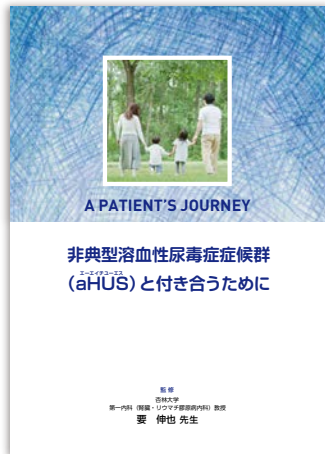
<ソリス®の効能又は効果>(抜粋)
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
<ユルトミス®の効能又は効果>(抜粋)
非典型溶血性尿毒症症候群

- 1) 難病情報センター。 <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3847> (2023年6月アクセス)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド改定委員会 編。非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2023。東京医学社。p39-44。[利益相反:本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]
- 3) Licht C, et al. *Kidney Int.* 2015;87(5):1061-1073。[利益相反:本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。]
- 4) Fakhouri F, et al. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):84-93。[利益相反:本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。]
- 5) Greenbaum LA, et al. *Kidney Int.* 2016;89(3):701-711。[利益相反:本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。]



非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)とソリリス® / ユルトミリス®をもっとよく知っていただくために

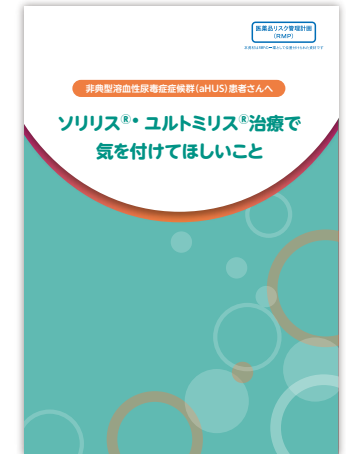
- aHUSと診断された患者さん、ソリリス®/ユルトミリス®で治療を始められる患者さんに配布される冊子です。



〔成人の患者さん向け〕



〔小児の患者さん向け〕



- aHUSの疾患情報や患者会について紹介されているウェブサイトです。

aHUS Source™

<https://www.ahussource.jp/patient>

aHUS kids Japan

小児非典型溶血性尿毒症症候群患者会

<https://ahuskidsjapan.jimdofree.com>



ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease

製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター
〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN
フリーダイヤル：0120-577-657
受付時間：9：00～18：00（土、日、祝日及び当社休業日を除く）

HUS034(4)-2306
2023年6月改訂