

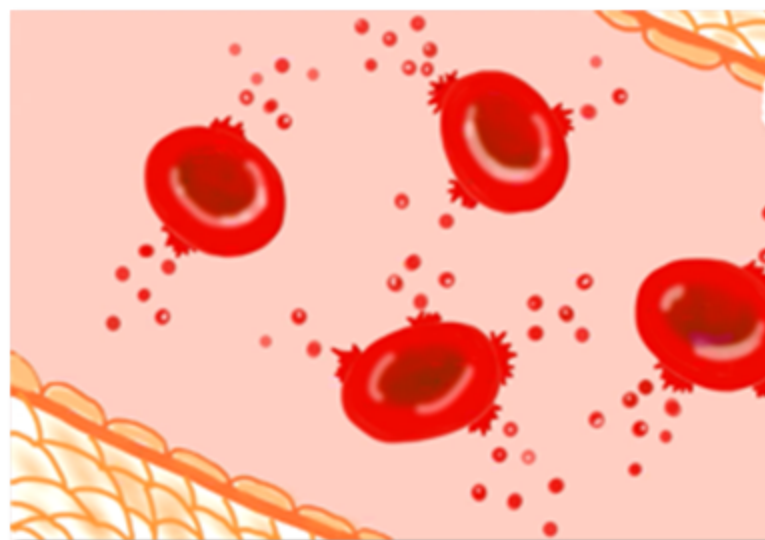
# 発作性夜間ヘモグロビン尿症 PNH

# PNHの疾患概念

# PNH：発作性夜間ヘモグロビン尿症とは？

- PNHは、血液細胞のもとになる細胞（造血幹細胞）が遺伝子変異を起こした結果、壊されやすい赤血球が作られ、壊されてしまう（溶血）病気です<sup>1</sup>。
- PNHは後天性の疾患なので、遺伝することはありません<sup>1</sup>。

赤血球の破壊＝溶血



発作性夜間ヘモグロビン尿症

(**P**aroxysmal **N**octurnal **H**emoglobinuria)

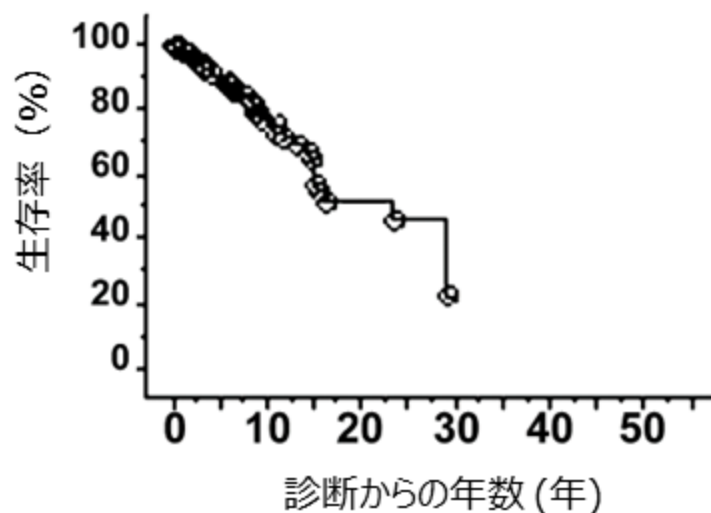
# PNHはまれな疾患ですが、あなたはひとりではありません

- 平成10年度に行われた日本の研究では、PNHの推定有病者数は430人でした<sup>1</sup>。
- 日本では令和3年度に959名の方がPNHで特定医療費（指定難病）受給者証を所持しています<sup>2</sup>。
- PNHは、男女の性別、人種、年齢にかかわらず発症します<sup>3</sup>。
  - 日本人での診断時（初診時）年齢平均値は45歳、20～60歳代でまんべんなく発症していました。

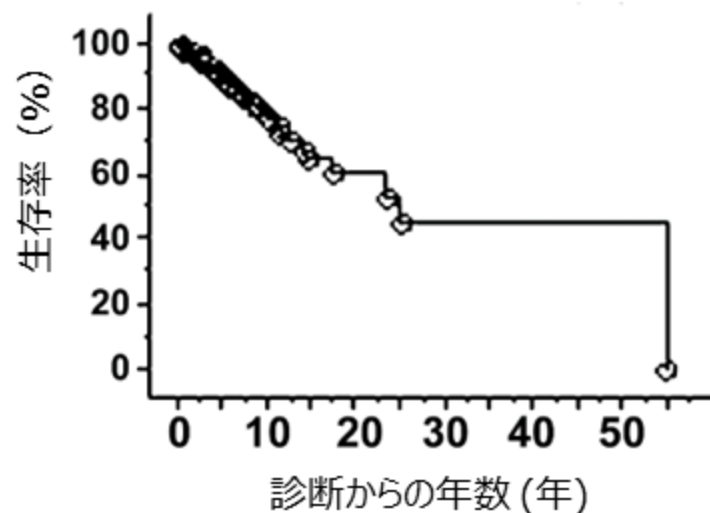
# PNHの症状は生命にかかわることがあります

- 1976年以降に登録された日本人PNH患者では、約5人に1人は診断されてから10年以内に死亡するという報告があります<sup>1</sup>。
  - 日本と欧米におけるPNH患者集団の生存率曲線は類似しています
- 今では新たな治療薬の開発なども進み、予後の改善が期待できるようになってきています<sup>2</sup>。

■ 米国人PNH患者173例における  
診断時点からの生存率 (海外データ)



■ 日本人PNH患者177例における  
診断時点からの生存率

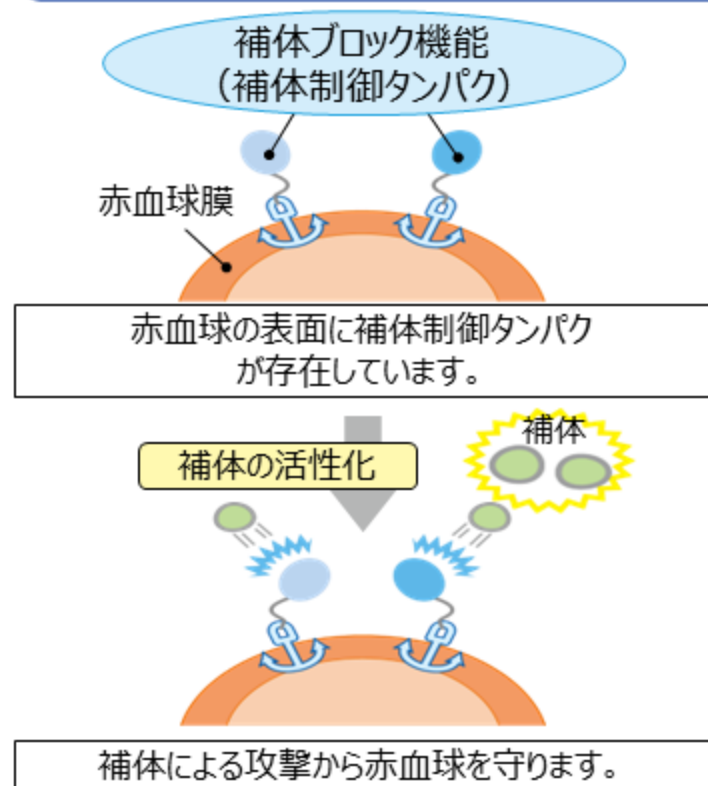


1. Nishimura JI, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(3):193-207.  
2. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和4年度改訂版, p8.

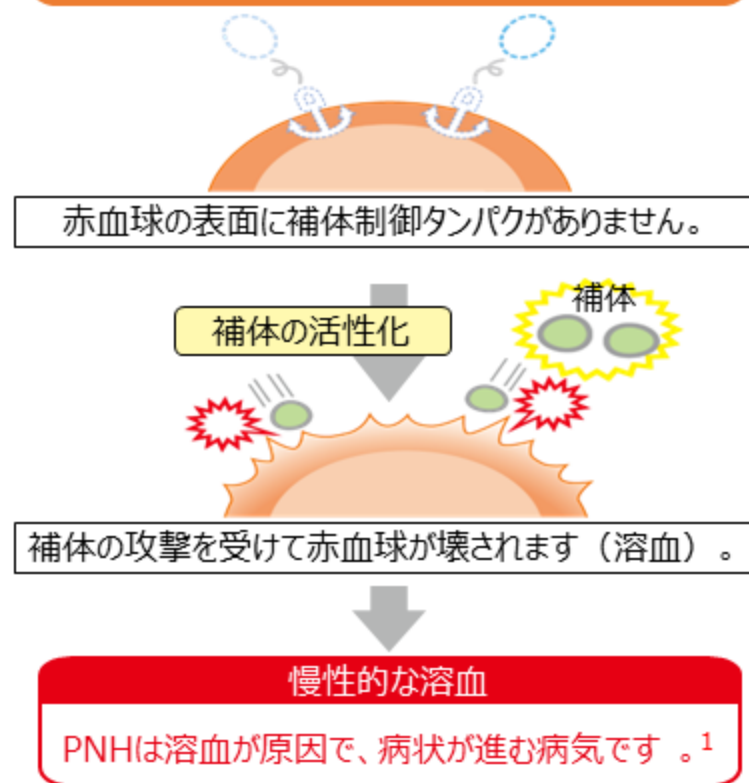
# 溶血はどのような仕組みでおこりますか？

- 補体は、体内に侵入した細菌などの外敵を攻撃し、感染症などから自分を守る免疫システムの一つです。
- 補体制御タンパクは、補体の攻撃から赤血球を守る役割を担っています。

## 正常赤血球



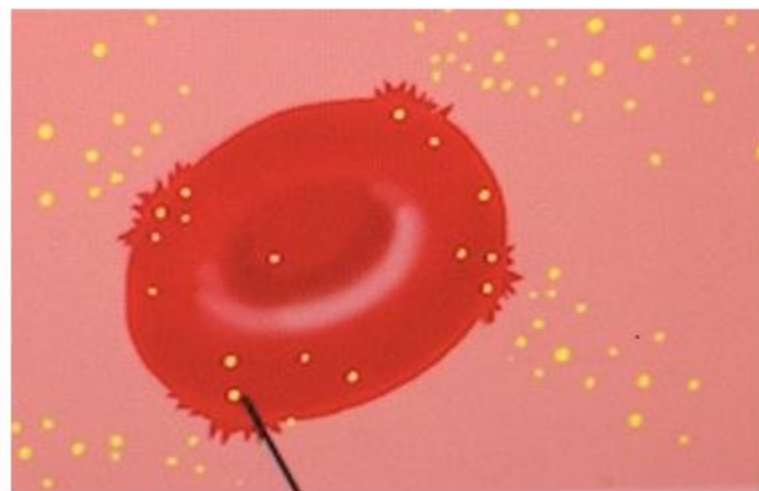
## PNH型赤血球



# 溶血がおこると

## LDHが上がる

**L**actate **D**ehydrogenase  
(乳酸脱水素酵素)



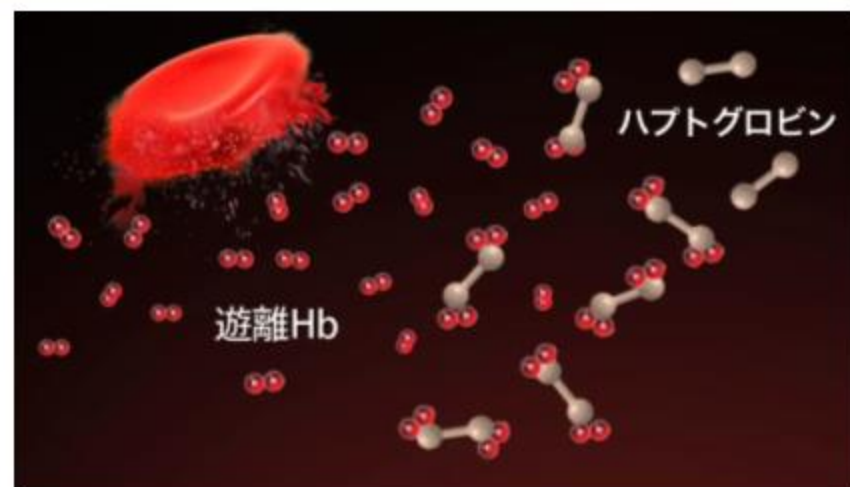
赤血球から流出するLDH

ほぼすべての生物に存在する酵素で、生体内では肝臓、心筋、骨格筋などに広く分布し、細胞内では細胞質に存在します<sup>1</sup>。

基準値※ 124～222 IU/L ※基準値は医療機関により異なります

# 溶血がおこると

## ハプトグロビンが下がる (感度以下)



遊離Hb : 遊離ヘモグロビン

ハプトグロビンは血中の遊離Hbと迅速にきわめて強固に結合し、遊離Hbの毒性を中和するように働く重要な役割をしているタンパク質です<sup>1</sup>。

溶血により血中に遊離されたヘモグロビン（遊離Hb）はPNHの病態に悪影響を及ぼします。

基準値※ 19～170 mg/dL ※ 基準値は医療機関により異なります

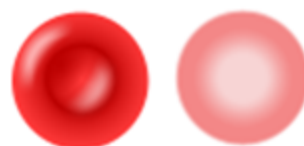


# 溶血がおこると

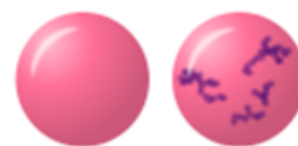
## 貧血になる

→赤血球の代償的産生能増加

- 骨髓赤芽球過形成
- 末梢血網赤血球増加



成熟赤血球



網赤血球

基準値：0.5～2.0%

※ 基準値は医療機関により異なります

ヘモグロビン低下（貧血）があるのに、網赤血球数が $10 \times 10^4$  /mL以上あれば、溶血か出血が考えられます。<sup>1</sup>

網赤血球：赤芽球から核が抜け落ちてきたばかりの若い赤血球です。

# PNHに関する誤解

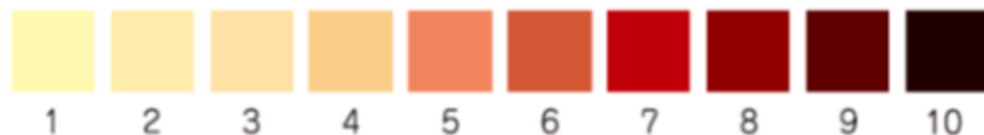
- 発作性ではない<sup>1,2</sup>
  - PNHの特徴は慢性溶血で、急性発作が発現することがある
- 夜間とは限らない<sup>3</sup>
  - PNH患者では1日のうち時刻を問わず溶血発作が発現することがある
- 常にヘモグロビン尿を伴うとは限らない<sup>3</sup>
  - 約75%の患者では受診時にヘモグロビン尿が発現していない<sup>4</sup>（海外データ）

## ヘモグロビン尿

- コーラ色
- 赤ワイン色



<参考<sup>5</sup>> 個人間で尿の色の違いはあります。



10 1. Rother RP, et al. *Nat Biotechnol.* 2007;25(11):1256-1264. [利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員が含まれる。] 2. Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2007;137(3):181-192. 3. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427. 4. Parker C, et al. *Blood.* 2005; 106(12):3699-3709. 5. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2004;350(6):552-559. [利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び顧問が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より研究助成金を受領している者が含まれる。]

# PNHの症状と合併症

# PNHによくみられる症状<sup>1</sup>

- PNHの多彩な臨床症状を見逃さないことが大切です。
- 主に（溶血性）貧血による一般的な症状



息切れ



疲れ



めまい



階段の上り下りで息切れする



皮膚や目の色が黄色い

- PNHに特徴的な症状



お腹の痛み



食べ物が飲み込みにくい



胸の痛み



背中や腰の痛み



男性機能不全

# 症状を見逃さないためにも問診票をご活用いただけます

医療関係者による説明サポート用 ALEXION  
AstraZeneca Rare Disease

## 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の 症状チェックシート

氏名 \_\_\_\_\_ 受診日 年 月 日

前回の受診日から今日までに、次の症状はありましたか？  
該当する症状の ( ) をチェック (○) しましょう

疲れ
めまい  
皮膚や目が黄色っぽい (黄疸)
食べ物の飲み込みづらさ (嚥下困難)  
息切れ
胸の痛み  
お腹の痛み
背中や腰の痛み  
男性機能不全
足の痛み、しびれ

最も近い色はどの番号ですか？

● 朝起きてすぐの尿 ( )     1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
● 体動をくずしたときの尿 ( )  
(例：風邪をひいたとき等)

他に気づいたこと、先生に伝えたいことを記入してください。

【監修】獨協医科大学 内科学(血液・腫瘍)教授 三谷 綾子 先生

- 主に溶血性貧血による一般的な症状
- PNHに特徴的な症状

血栓症など  
合併症を疑うサイン<sup>1</sup>

医師用問診票, アレクシオンファーマ合同会社発行

1. Lee JW, et al. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749-757.

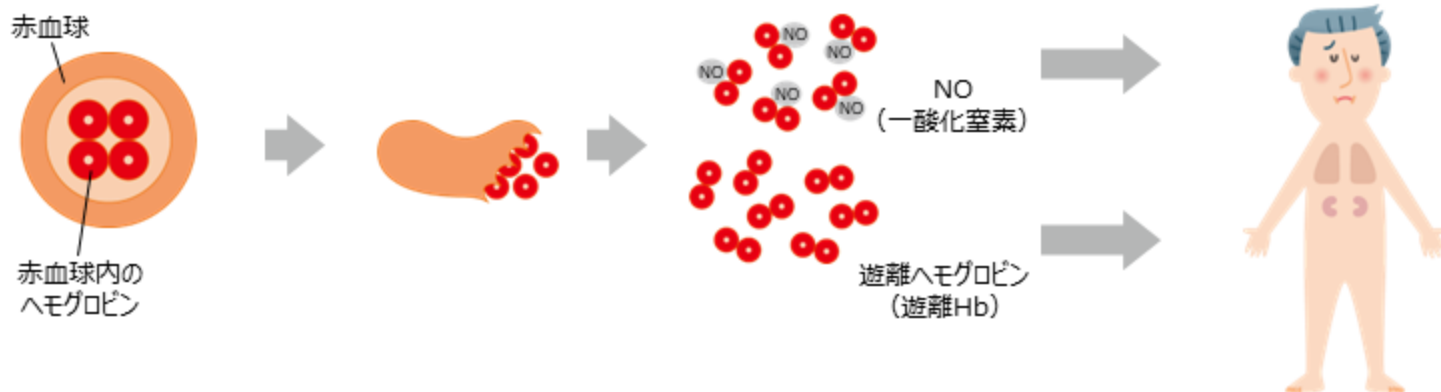
[利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc. の支援によって実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc. の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc. より謝礼金、顧問料、研究助成金等を受領している者が含まれる。]

# PNHの合併症

- 慢性的な溶血がPNHのさまざまな症状、時に重い合併症も引き起こすことがあります。

**PNHの溶血は、自覚症状がある、ないにかかわらず起こっています。**

そのため、赤血球の中にあるヘモグロビン（Hb）などが血液中に流れ出て、NO（一酸化窒素）と結合することで、血液中からNOが少なくなり、合併症を発症することがあります<sup>1</sup>。



## 合併症

### ● 血栓症：

血管の中で固まった血液が、静脈や動脈をふさぐことで、心臓発作や脳卒中、臓器障害などの問題を起こすことがあります。

### ● 腎臓の障害：

PNHの患者の約3分の2が慢性腎臓病にかかっています（海外データ）<sup>2</sup>。

### ● 疲労：

遊離Hbによるさまざまな影響で、以前は普通だった日常活動がつかなくなるほど、脱力感や疲労感を感じることがあります。

### ● 肺の障害：

海外では肺高血圧症が多くみられます。息切れや呼吸困難感などの症状を引き起こします。

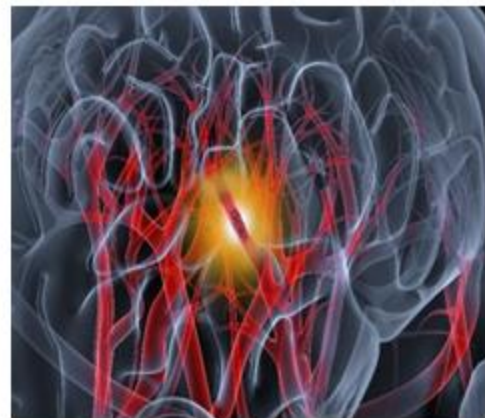
**PNHは早めに治療することが大切です。**

1. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和4年度改訂版, p15.

2. Hillmen P, et al. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553-559. [本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の顧問、諮問委員会のメンバーが含まれる。著者に研究助成金を受領している者が含まれる。]

# 血栓症はPNHにおける死因の一つです<sup>1</sup> (国内および海外データ)

- 42.1% (米国) および 7.9% (日本) の患者で血栓症が死亡の原因であるという報告があります<sup>2</sup>。
- クローンサイズ※、輸血必要性、抗凝固療法に関係なく、PNH患者には血栓症のリスクがあります<sup>3</sup>。
- 血栓は静脈および動脈を含むあらゆる部位に発現します<sup>4</sup>。
  - 腹腔内および脳の静脈に発症することが多い
- 初めて起きた血栓でも致命的になることがあります<sup>3</sup>。



※PNH型血球の比率は、クローンサイズで表されます。

# 血栓症の見方

- 画像診断（エコー、CT、MRI）

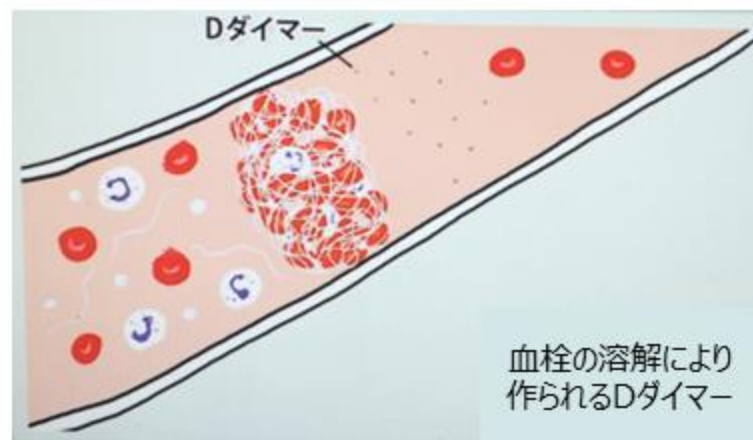
- 血液検査

  - ・Dダイマー

線維素溶解現象（フィブリン溶解現象）を調べる検査で、体の中のどこかに血栓ができていれば線維素溶解現象が亢進し、高値を示します。フィブリン（血栓の成分）分解産物の最小単位であり、溶血の影響を受けます<sup>1</sup>。

基準値※ 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満

※ 基準値は医療機関により異なります





## 腎不全はPNHにおける死因の一つです<sup>1</sup> (国内および海外データ)

- 7.9% (米国) および18.4% (日本) の患者で腎不全が死亡の原因であるという報告があります<sup>1</sup>。



# 慢性腎臓病（CKD）の見方

## ●尿タンパク+

## ●血清クレアチニン値↑

アミノ酸の一種が代謝された物質で、腎臓の糸球体で濾過されますが、体に不要な老廃物の一種なので尿細管ではほとんど再吸収されず、尿中に排泄されます。

血中のクレアチンが多いということは、腎機能が障害されています<sup>1</sup>。

### 基準値※

男性 0.65～1.07 mg/dL

女性 0.46～0.79 mg/dL

※基準値は医療機関により異なります



# 症状や臨床検査値を記録しましょう<sup>1</sup>

## 症状や臨床検査値を記録しましょう

自覚症状のチェックと同時に定期的な受診と臨床検査値の測定によって、さらに詳しくPNHの状態を知ることができます。

## ご自分の症状を知りましょう

症状の記録は、健康状態がどのように変化しているかをみる有効な手段です。特に急な変化が起こったときには、すぐに担当医師に連絡してください。

## ご自分の臨床検査値を知りましょう

いまの状態をよく知るためには、体調や症状をチェックすると同時に臨床検査値の変化を知っておくことが大切です。

記入日 月 日

症状							
息切れ	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 中くらい	<input type="checkbox"/> ひどい	めまい	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 時々・軽く	<input type="checkbox"/> ひどい
食べ物が飲み込みにくい	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 飲み込みにくい	<input type="checkbox"/> ひどく飲み込みにくい	視力感	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 時々力が抜ける	<input type="checkbox"/> 全く力が入らない
物起不全	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 中くらい	<input type="checkbox"/> ひどい	前回の受診以降に、風邪や感染症にかかりましたか？	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
疲労感	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 疲れやすい	<input type="checkbox"/> 疲れる	皮膚や目が黄色っぽい(黄疸)	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 少し黄色っぽい	<input type="checkbox"/> 濃い黄色
日常生活への支障	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 時々支障をきたしている	<input type="checkbox"/> 支障をきたしている	尿の色(尿色の濃さ)	番号を記入してください <input type="text"/>		
集中力	<input type="checkbox"/> 普通	<input type="checkbox"/> 時々欠ける	<input type="checkbox"/> 全く持続しない				

痛みを伴う症状

腹痛	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 軽い痛みがある	<input type="checkbox"/> ひどく痛い	胸が痛い	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 軽い痛みがある	<input type="checkbox"/> ひどく痛い
足の痛み、しびれ	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 軽い	<input type="checkbox"/> ひどい	背中や腰が痛い	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 軽い痛みがある	<input type="checkbox"/> ひどく痛い

■参考：尿の色 尿の色を記録する場合、下記の尿の色スケールを参考にしてください。  
2. Hillmen P, et al. N Engl J Med. 2004;350(5):522-529. 記載内容は

## 臨床検査結果を記録してください。

検査日 月 日

臨床検査値					
乳酸脱水素酵素値 (LDH) (U/L)		ヘモグロビン値 (Hb) (g/dL)		ヘマトクリット値 (HCT) (%)	
白血球数 (WBC) (/ $\mu$ L)		血小板数 (PLT) (/ $\mu$ L)		PNH型赤血球 (%)	
PNH型白血球 (%)		クレアチニン値 (Cr) (mg/dL)		D-ダイマー値 (ng/mL)	

## 自分の症状を知りましょう

- PNHの症状は、さまざまで、まったく無症状であったり、予期せず発現したりする場合があります。
- 症状が時間の経過とともに変わってくることもありますので、自覚症状がなくても、PNHに潜んでいるリスクをしっかりと理解し、自分の症状の変化に気をつけましょう。
- 症状や臨床検査値を記録してください。

# PNHの検査

# PNHの検査<sup>1</sup>にはどのようなものがありますか？

- 骨髄不全症や血球減少がある方や溶血の徴候が認められた方は、「フローサイトメトリー検査を受けてください」と言われることがあります。
- フローサイトメトリーとは、採血した少量の血液を用いる検査で、PNH型血球の数を測定することができます。
- PNH型血球の比率は、クローンサイズで表されます。
- クローンサイズが大きいことは、PNH型血球の比率が高いことを示し、PNHの診断が確定されます。
- 溶血所見が明らかではなく、微少なPNH型血球がある骨髄不全症は、subclinical PNH（PNHsc）と呼ばれ、溶血所見がみられる臨床的PNHと区別されます。

骨髄不全症：骨髄の機能不全でおこる疾患の総称。

PNHはこの中に含まれ、その他の代表的な疾患としては再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などがあります。

血球減少：骨髄の中で血液細胞を作る造血幹細胞の減少または異常などによっておこります。

PNH型血球：PIGA遺伝子に突然変異をきたした異常造血幹細胞に由来する血球のこと。

クローンサイズ：PNH型血球をフローサイトメトリーで分析することで求められます。

# フローサイトメトリーとは？

- 液体中に浮遊させた細胞を細い管の中に流しながら、細胞個々にレーザー光線を当てて散乱するレーザー光線と細胞に結合した蛍光色素から発する光の強弱により細胞個々の素性・性質を知る方法です。



BD FACSymphony™ フローサイトメーター※  
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社ご提供  
※当機器はフローサイトメーターの1機種です。

# フローサイトメトリー検査の意義や実施頻度<sup>1</sup>

## ① 赤血球と白血球の一種である顆粒球の測定の意義：

PNHクローンを把握することは、PNHの早期診断や病態の評価に欠かせません。赤血球のみでの測定では、PNH型赤血球の比率が溶血により減少したり、正常赤血球の輸血により減少したりすることがあるため、顆粒球も測定することが推奨されます。

## ② 通常感度と高精度で測定する意義：

高感度フローサイトメトリーは、通常感度の測定法で検出されない微少なPNH型血球（微少クローン）を検出できます。この微少なPNH型血球の検出は、免疫抑制剤の効き方や予後を評価するうえで重要です。

「高感度フローサイトメトリー」は保険適用外です。

## ③ PNHスクリーニングとフォローアップ：

スクリーニングとは、溶血、骨髓の機能不全（再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、血球減少）、原因不明の血栓症といったPNHの可能性のある患者に、フローサイトメトリーを用いてPNH型血球の有無を確認することです。また、PNHクローンが検出された場合、フローサイトメトリーでそのサイズを定期的にモニタリングすることがフォローアップです。

「免疫抑制剤」はPNHに対して保険適用外です。



# PNHと骨髄不全

# PNHにはどのような分類がありますか？

- PNHは大きく3つに分類されます<sup>1</sup>。

- 1) 古典的PNH  
造血不全がない
- 2) 骨髄不全型PNH  
造血不全が併発
- 3) 混合型PNH  
両者の特徴を兼ね備えたりする場合

造血不全：造血幹細胞から血液細胞がうまく作れないこと。これによって、赤血球減少、白血球減少、血小板減少などが起こります。

# PNHの診断時の特徴的な併存疾患にはどのようなものがありますか？

- PNH診断時の特徴的な併存疾患として、骨髄不全症があります<sup>1</sup>。
- PNHは、再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患を合併したり移行したりすることがあります<sup>1</sup>。

- 再生不良性貧血（AA）
- 骨髄異形成症候群（MDS）
- 血球減少

再生不良性貧血： 骨髄不全症の一つ。先天性と後天性のものがありますが、大部分は後天性で、そのほとんどが原因不明（特発性）です。正常な血液細胞が減少することで、貧血、出血、感染に伴う発熱などが起こります。

骨髄異形成症候群： 骨髄不全症の一つ。後天性に生じ、一部は急性白血病に進んでしまうこともあります。正常な血液細胞が減少することで、貧血、出血、感染に伴う発熱などが起こります。

血球減少： 骨髄の中で血液細胞を作る造血幹細胞の減少または異常によって起こります。

# PNHの重症度

# PNHの重症度はどのように評価されますか？

- PNHの重症度<sup>1</sup>は、溶血発作の回数や溶血程度の指標となる臨床検査値（LDH値、網赤血球、間接ビリルビン、ハプトグロビンなど）の程度によって評価されます。
- 溶血に伴う症状や臓器障害によっても、PNHの重症度は変わってきます。

## 【症状、臓器障害】

- 胸痛、腹痛、嚥下障害（嚥下痛、嚥下困難）、男性機能不全
- 急性腎障害、慢性腎障害のステージの進行、透析が必要な腎障害
- 血栓症
- 肺高血圧症

溶血発作 : 強い溶血により、ヘモグロビン尿（コーラ色やワイン色の尿）が認められる状態のこと。

LDH（乳酸脱水素酵素） : 生体内では肝臓、心筋、骨格筋などに広く分布し、細胞内では細胞質に存在する酵素で、溶血がおこると上昇します。

# 溶血所見に基づいた重症度分類（令和4年度改訂）<sup>1</sup>

軽 症 下記以外

中等症 以下のいずれかを認める

溶血

- 中等度溶血※1、または時に溶血発作※2を認める

重 症 以下のいずれかを認める

溶血

- 高度溶血※3、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり頻回に溶血発作※2を繰り返す
- 定期的な輸血を必要とする※4

溶血に伴う以下の臓器障害・症状

- 血栓症またはその既往を有する（妊娠を含む※5）
- 透析が必要な腎障害
- 平滑筋調節障害：日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害（嚥下痛、嚥下困難）
- 肺高血圧症※6

※1 中等度溶血の目安は、血清LDH値で正常上限の3～5倍程度

※2 溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。

時にとは年に1～2回程度、頻回とはそれ以上を指す。

※3 高度溶血の目安は、血清LDH値で正常上限の8～10倍程度。

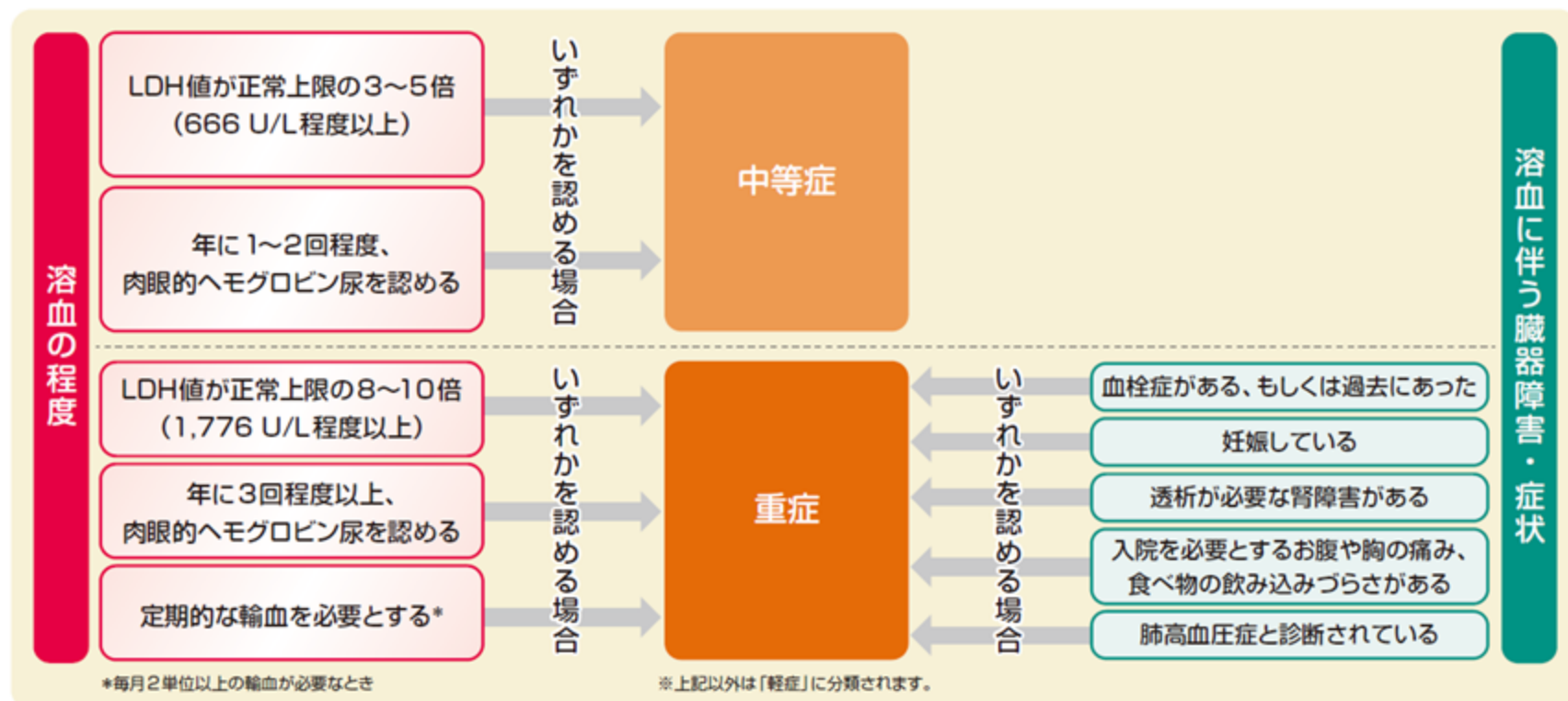
※4 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

※5 妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、重症として扱う。

※6 右心カテーテル検査にて、安静仰臥位での平均肺動脈圧が25mmHg以上。

# 溶血所見に基づいた重症度分類（令和4年度改訂）<sup>1</sup>

- PNHの重症度は、溶血の程度（LDH値、溶血の頻度）、溶血に伴う臓器の障害や症状などによって、「軽症」「中等症」「重症」の3つに分類されます。
- 溶血の程度に関わらず、臓器の障害や症状によっては、重症度が変わる可能性があります。



LDH値の正常範囲：124～222U/L<sup>2)</sup>（医療機関によって数値が異なります）

発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド令和4年度改訂版に基づき作成

# PNHの治療



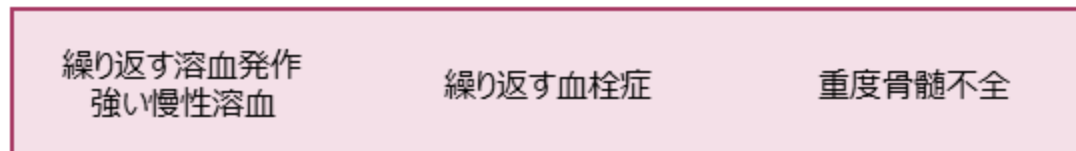
# PNHの治療にはどのようなものがありますか？

- PNHの治療は各病態に対する対症療法が中心となります。
- PNHに対する唯一の根治療法は造血幹細胞移植です。合併症のリスクの高さから、重度の骨髄不全や繰り返す血栓症など、生命予後に関わる病態を伴う若年者に適応は限られます。

## ■ PNHの病態別治療方針<sup>1</sup>

溶血（ヘモグロビン尿）	血栓症	骨髄不全
<b>慢性溶血</b> エクリズマブまたはラブリズマブ 副腎皮質ステロイド 輸血 支持療法（葉酸、鉄剤など） 経過観察	<b>急性期</b> 血栓溶解剤（tPA） ヘパリン  <b>予防投与</b> ワーファリン DOAC	<b>再生不良性貧血の治療に準じる</b> ATG シクロスポリン 副腎皮質ステロイド 蛋白同化ステロイド TPO受容体作動薬 輸血 G-CSF デフェラシロクス 経過観察
<b>溶血発作</b> 誘因除去 輸血/補液/ハプトグロビン 副腎皮質ステロイドパルス	<b>血栓予防・改善効果</b> エクリズマブまたはラブリズマブ	

生命予後に関わる病態



DOAC：直接〔作用型〕経口抗凝固薬

ATG：抗胸腺細胞グロブリン

TPO：トロンボポエチン

G-CSF：顆粒球コロニー形成刺激因子

ソリス®の効能又は効果（抜粋）：発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

マルチリス®の効能又は効果（抜粋）：発作性夜間ヘモグロビン尿症

# PNHの治療中に使用されることがある薬剤にはどのような特徴がありますか？<sup>1</sup>

- **抗補体薬**

PNHの主な症状である溶血や血栓症を引き起こす補体の異常な活性化をブロックする。

- **副腎皮質ステロイド薬**

PNHの溶血発作の軽減を期待して用いられます。

- **鉄剤**

PNHで慢性の血管内容血により、しばしば鉄欠乏状態になります。貧血の自覚症状が強い場合や、輸血量を減らす必要がある場合に、少量から注意深く用いられます。

- **ATG（抗胸腺細胞グロブリン）**

骨髄の中で血球を作り出すもとになっている造血幹細胞を攻撃するT細胞を破壊し、正常な造血の回復を促します。ウサギまたはウマ由来の2種類のATGがありますが、現在、日本ではウサギATG製剤のみが販売され、再生不良性貧血の治療や臓器移植における免疫抑制薬として使われています。

「副腎皮質ステロイド」、「鉄剤」、「ATG（抗胸腺細胞グロブリン）」はPNHに対して保険適用外です。

# PNHの治療中に使用されることがある薬剤にはどのような特徴がありますか？<sup>1</sup>

## ● シクロスポリン

ATGと同じく、造血幹細胞を攻撃するT細胞を破壊し、正常な造血の回復を促す薬です。病態が重い場合は、本剤とウサギATG製剤を組み合わせた併用治療を行います。

## ● TPO（トロンボポエチン）受容体作動薬

血小板を作る細胞に作用し、血小板の数を増加または維持させます。TPO受容体作動薬は再生不良性貧血とともに、慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療に用いられます。

## ● G-CSF

造血幹細胞を特異的に好中球に分化させる増殖因子です。骨髄不全型PNHの場合に、好中球が減少している場合に用いられます。

## ● 蛋白同化ステロイド薬

蛋白同化作用といって、タンパク質の合成を促進する作用があります。造血機能を高めて赤血球を増やす作用があります。

「シクロスポリン」、「TPO（トロンボポエチン）受容体作動薬」、「G-CSF」、「蛋白同化ステロイド薬」はPNHに対して保険適用外です。

# PNHの治療中に使用されることがある薬剤にはどのような特徴がありますか？<sup>1</sup>

- **ワルファリン**  
血栓症の発症予防を目的に使用する薬です。
- **DOAC（直接【作用型】経口抗凝固薬）**  
血栓症の発症予防を目的に使用する薬です。

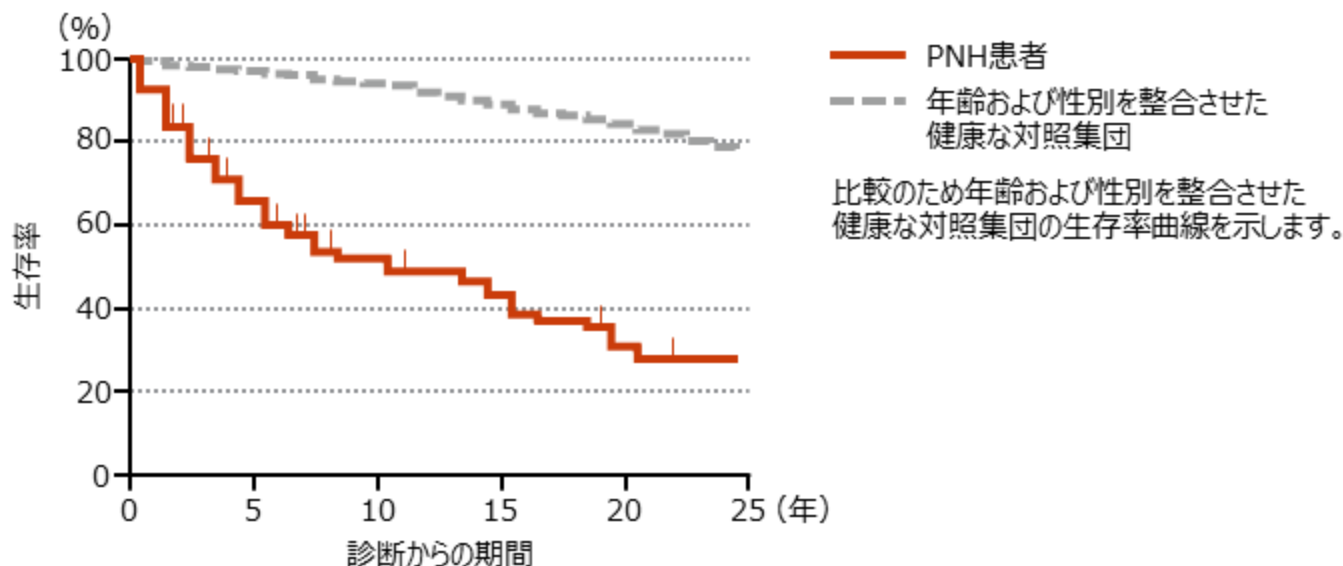
「ワルファリン」、「DOAC（直接【作用型】経口抗凝固薬）」はPNHに対して保険適用外です。

# PNHの経過（補体阻害薬登場前）

- PNHは、患者の生命にかかわる進行性の疾患であり、診断から5年以内に35%の患者が死亡したという報告があります<sup>1</sup>。

## 1995年当時のPNH患者の経過

### PNH患者の生存率曲線（健康な対照集団との比較）（海外データ）<sup>1</sup>



#### 試験概要：

英国のHammersmith病院で継続的に治療を受けているPNH患者80例を追跡。

PNH患者は、対症療法（例：血栓症が認められた後の経口抗凝固薬治療や輸血など）の治療を受けていました。

# ユルトミス®のはたらき

- ユルトミス®は補体阻害薬であり、PNH型赤血球を破壊する補体のはたらきを阻害し、血管内の溶血を防ぎます。

## PNH型赤血球



## ユルトミス®による治療



# 試験概要：国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-PNH-301試験)

- 目的：** [主要目的] 補体阻害薬未治療のPNH患者を対象に、ソリス®を対照薬としてエルトミス®の非劣性を検証する。26週間の治療後、(1) 輸血回避を達成した被験者の割合の差 (エルトミス®群-ソリス®群) の95%信頼区間 (CI) の下限が-20%を上回り、さらに (2) エルトミス®群でのLDH値の正常化を達成した患者の割合のソリス®群に対するオッズ比の95%CIの下限が0.39を上回る場合に非劣性が検証されることとした。
- [副次目的]
- ・本試験の患者集団でのエルトミス®の安全性と忍容性の特性を明らかにする。
  - ・エルトミス®の有効性を追加の有効性尺度で評価する。
  - ・エルトミス®のPK/PDおよび免疫原性の特性を明らかにする。
- 対象：** 他の補体阻害薬未治療の18歳以上のPNH患者246例 (エルトミス®群125例、ソリス®群121例、うち日本人集団はエルトミス®群18例、ソリス®群15例)
- 方法：** 第Ⅲ相非盲検ランダム化実薬対照多施設共同試験。4週間のスクリーニング期間の後、対象患者をエルトミス®群またはソリス®群にランダム割り付けした。エルトミス®群はDay 1に体重に基づいて決定した初回用量、Day 15およびそれ以降は8週に1回体重に基づいて決定した維持用量を、ソリス®群はDay 1、8、15、22に導入用量600mg、Day 29およびそれ以降は2週に1回維持用量900mgを26週間静脈内投与した。
- 主要評価項目：** Day 183までの輸血回避達成率、Day 29からDay 183までのLDH値の正常化達成率
- 副次評価項目：** ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率、ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化、Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合、Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率など
- 解析計画：** 有効性解析対象集団はFAS (最大の解析対象集団) とした。主要評価項目である輸血回避達成率の投与群間差とその95%CIを、層別化Newcombe信頼区間法を用いて算出した。投与群間差は、層別化された6つのグループ内での群間差の加重組合せを用いてMantel-Haenszel weight法により算出した。主要評価期間中に有効性が認められなかったため本試験を中止した患者を不応例とみなし、輸血を要した患者として集計した。この期間中に他の理由で中止した患者については、中止時までのデータを用いて輸血回避を評価した。また、LDH値正常化達成率の解析では、一般化推定方程式の手法を用いてオッズ比とその95%CIを算出した。Day 29からDay 183 (26週) までのLDH値の正常化を従属変数とし、治療の指標変数、輸血歴 (層別因子レベルに基づくカテゴリカル変数)、およびベースラインのLDH値 (連続変数) を説明変数として含めた。

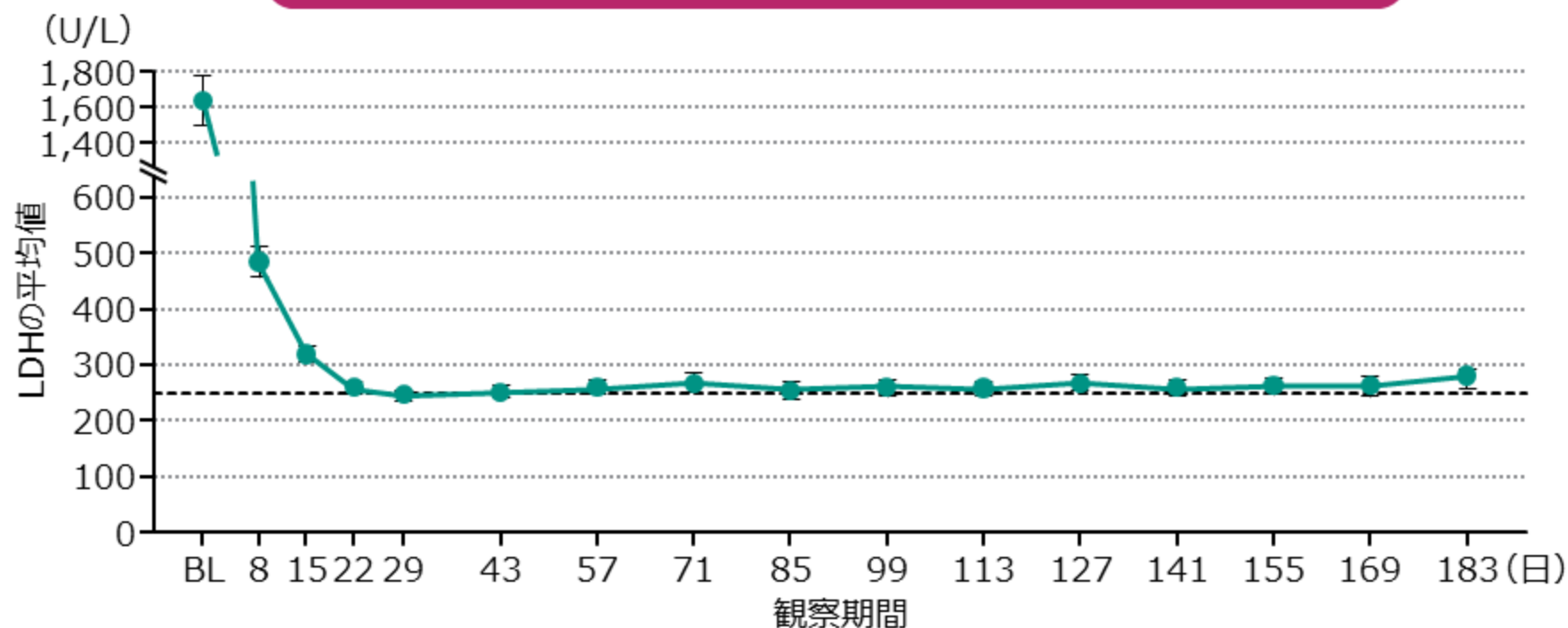
## 安全性

副作用発現率はエルトミス®群では40.8% (51/125例)、ソリス®群では41.3% (50/121例) でした。主な副作用は頭痛であり、エルトミス®群では20.0% (25/125例)、ソリス®群では23.1% (28/121例) に認められました。重篤な有害事象はエルトミス®群で11例 (深部静脈血栓症、レプトスピラ症、発熱、血小板減少症、貧血/左室不全、裂傷、好中球減少症/子宮平滑筋腫、全身性感染、再生不良性貧血、心筋虚血、腎仙痛が各1例)、ソリス®群で9例 (発熱2例、イレウス/結腸腺癌、肺炎/ウイルス性上気道感染、感染、四肢膿瘍、蜂巣炎/好中球減少性大腸炎、肺腺癌、発作性夜間血色素尿症が各1例) に認められました。死亡はエルトミス®群では認められず、ソリス®群で1例 (肺腺癌) に認められました。有害事象による投与中止例はエルトミス®群では認められず、ソリス®群で1例 (肺腺癌による死亡) に認められました。

# ユルトミス®の臨床試験データ (外国人を含む)

- ユルトミス®は溶血の指標であるLDH (乳酸脱水素酵素) を減少させ、溶血を抑えました。<sup>1</sup>

## ユルトミス®投与の患者のLDH (乳酸脱水素酵素) 値の推移



BL: ベースライン  
 ベースラインとは、治験薬初回投与前の平均値と定義しました。点線は正常値上限 (246U/L) を表します。

1. Lee JW, et al. *Blood* 2019; 133: 530-539

[利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、顧問料、研究助成金等を受領している者が含まれる。]

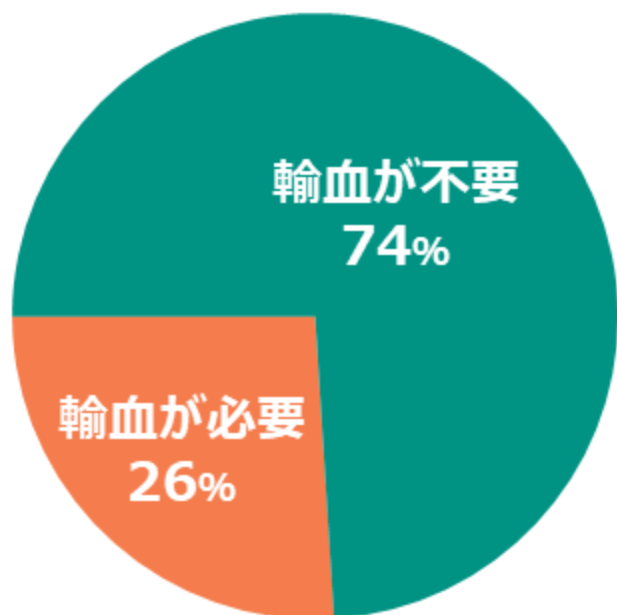


# ユルトミス®の臨床試験データ [主要評価項目]

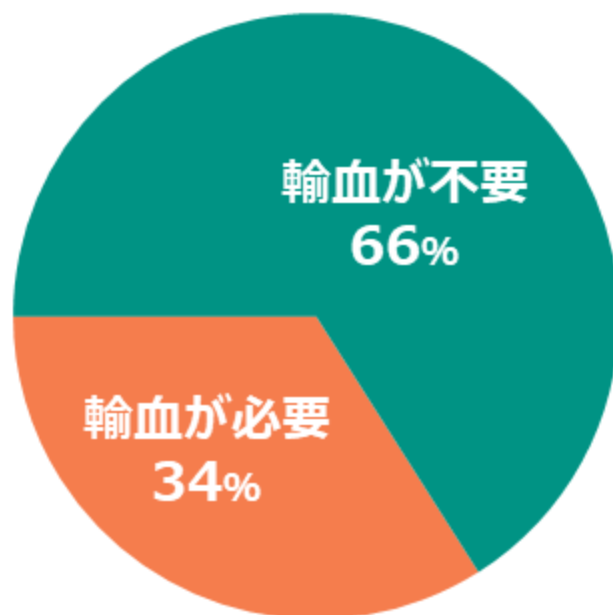
- ユルトミス®を投与した患者の74%で輸血が不要でした<sup>1</sup>。

## 輸血の必要がなかった患者の割合

ユルトミス®投与の患者



ソリス®投与の患者



Day 183までの輸血回避達成率は、ユルトミス®群で73.6%、ソリス®群で66.1%でした。群間差は6.8%（95%CI：-4.66~18.14）で、95%CIの下限は-20%を上回り、ユルトミス®のソリス®に対する非劣性が検証されました。

1. Lee JW, et al. *Blood*. 2019;133(6):530-539.

【利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、顧問料、研究助成金等を受領している者が含まれる。】

# ユルトミス®の安全性

## ● 副作用について

国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-301試験）<sup>1</sup>では、52週までユルトミス®が投与継続された患者（ユルトミス®継続群）において、副作用は44.0%に発現しました。主な副作用は頭痛で20.0%に認められました。投与中あるいは投与後に次のような副作用が現れることがあります。



頭痛



のどや鼻の  
痛み



吐き気・嘔吐



発熱

ここで取り上げた副作用は、ユルトミス®とソリス®の副作用のすべてではありませんのでご注意ください。

# ユルトミリス®の治療における注意点

## 重大な副作用

- 重大な副作用の一つである「髄膜炎菌感染症」は、生命にかかわる重大な転帰になる可能性のある病気で、死亡や後遺症が認められた患者がいます。

重大な副作用	下記のような症状が現れた場合には、すぐに担当医師へ連絡するように伝えることが大切です。
髄膜炎菌感染症	発熱
	頭痛
	吐き気、嘔吐
	筋肉の痛み
	その他の症状
	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	

### ● 注射の前に確認すること

- ☑ 以前に薬や注射を受けて、過敏症、発疹やかゆみなどが出たことがある。
- ☑ 治療日（点滴日）に感染症にかかっている。
- ☑ 以前に髄膜炎菌感染症にかかったことがある。



このような症状の場合にはすぐに担当医師に連絡するよう患者さんへお伝えください。



# ユルトミリス®の治療における注意点

## 患者安全性カード

- 治療中の患者さんの安全を守るために「患者安全性カード」をいつも携帯し、PNH治療の担当医師以外の医師、薬剤師にもこのカードを提示してもらうことが重要です。

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。
<small>本剤治療により、異常な免疫反応を誘起している状態に対する反応性が低下することがあります。また、感染発症に対するリスクを軽減しているとしても、感染発症を予防できない場合があります。特に、感染発症のリスクは、免疫低下が顕著な場合は、発症に留意し、対応することがあります。緊急の場合は、以下の症状が認められる場合、</small>	
<small>1. 常に医師に連絡してください 2. 緊急時と連絡が取れない場合にはすぐに救急車を呼び、このカードを救急隊のスタッフに提示してください</small>	
	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、緊急時の治療にあたり医師等に、このカードを提示してください。
患者名:	_____
ユルトミリス® 治療 (のり/シス) 病名:	_____
担当医師:	_____
電話及びメール:	_____
緊急時対応可能な連絡先	_____
住所:	_____
連絡先電話番号:	_____ 電話: _____
<small>*緊急時対応可能な連絡先をあらかじめ医師に確認してください。</small>	

患者安全性カード

緊急受診の際は、すぐにこのカードを提示するようにお伝えください。



# 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。

ユルトミス®で初めて  
PNH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。

すでにソリス®を投与されている方は  
推奨されるスケジュール※で追加接種します。



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。

※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。  
また、免疫抑制状態の患者に対しては、髄膜炎菌ワクチンを第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種すること、  
また5年ごとに追加接種することが推奨されています<sup>1,2</sup>。

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\(3\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03(3).pdf) (2023年7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. 2021:123-148.  
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html> (2023年7月アクセス)

# ユルトミス®の治療

(ユルトミス®HI点滴静注300 mg/3 mL・1100 mg/11 mL投与の場合)

- ユルトミス®は維持期において8週間に1回、1時間以内で点滴投与されます。



## 投与時間(目安)

初回	25分～45分
2回目以降	30分～56分

・投与時間は投与量や状態によって異なります。

## 用法・用量

- ユルトミス®の投与量は、体重を考慮します。

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

# ユルトミス®の治療

(ユルトミス®点滴静注300 mg投与の場合)

- ユルトミス®は注射剤のお薬です。治療は点滴で行われます。



投与時間(目安)

120分～144分

- 上記は2回目以降の投与時間の目安です。
- 投与時間は投与量や状態によって異なります。

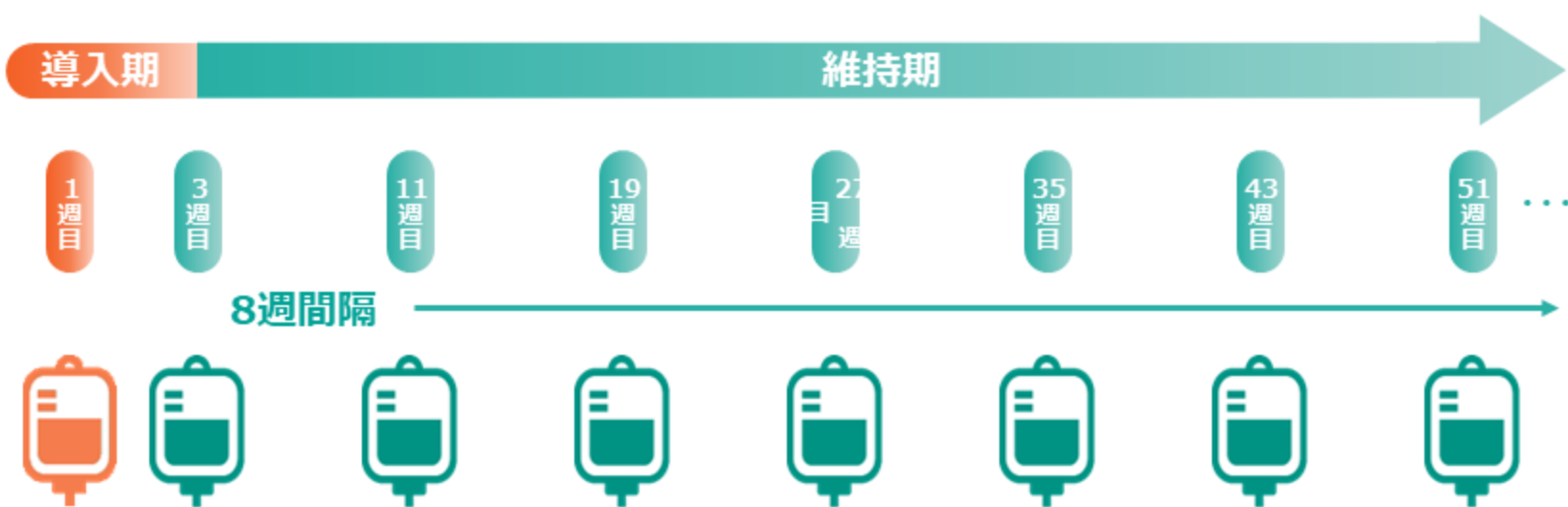
## 用法・用量

- ユルトミス®の投与量は、体重を考慮します。

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

# ユルトミス<sup>®</sup>の投与スケジュール

## ● 投与スケジュール





# PNHサポートツール

# PNH患者の症状コントロールのために

## PNH記録ノート

- 日々の症状を記録して体調管理に役立ちます。
- ご自身のデータは受診時に医師と共有して、疾患についての理解を深める一助となります。

### アプリ版



ご自身の症状や臨床検査値をグラフで見ることで、ご自身の体調や治療経緯などの変化を視覚的にとらえることができます。

Androidの方



iPhoneの方



### 書き込み式



## 臨床検査値記録ノート

- 臨床検査値を担当医師から聞いて記録します。
- ご自身のデータの変化を観察するのに役立ちます。



## Webサイト

### PNHSource<sup>®</sup>

(<https://pnhsources.jp>)  
PNHに関する詳しい情報をまとめて紹介しています。

### 患者さんとそのご家族へ — PNHの症状について

(<https://pnhsources.jp/patients/patient-viewpoints>)  
PNHについての解説ビデオです。



# PNH関連ウェブサイト

- **難病情報センター** (<https://www.nanbyou.or.jp>) (2023年7月アクセス)  
厚生労働省が難治性疾患克服研究事業としている病気を中心とした情報を提供しています。
- **再生つばさの会** (<http://www.iplus.jp/~tsubasa/>) (2023年7月アクセス)  
AA・MDS・PNH・ファンコニー貧血・ダイヤモンドブラックファン貧血と診断された患者とそのご家族により構成され、病気の苦しみと不安をなくすために、会員同士が互いに連絡しあい、励まし助け合い、病気に対する認識の向上と、治療方法の情報交換を行っています。
- **PNH倶楽部** (<https://www.pnhclub.jp>) (2023年7月アクセス)  
PNH倶楽部は、PNH患者およびそのご家族、支援者により構成され、療養生活などへの具体的な相談にお答えする事業を実施しています。また、PNHに詳しい医師との連携による適切な情報提供、医療費助成基金の運営、医師を招いての講演会・情報交換会などの活動により、PNH患者およびそのご家族のQOLの向上、社会復帰などに寄与しています。
- **PNH Source** (<https://pnhsources.jp>) (2023年7月アクセス)  
PNHについて分かりやすく解説したサイトです。
- **日本PNH研究会** (<https://pnhsg.jp>) (2023年7月アクセス)  
PNHに関する研究について記載されたサイトです。

## PNHとうまく付き合うために

- PNHをコントロールするためには、まず病気をよく知ることが大切です。
- PNHについてわからないことがある場合は、一人で悩まず専門医や医療スタッフに相談し理解を深めていってください。