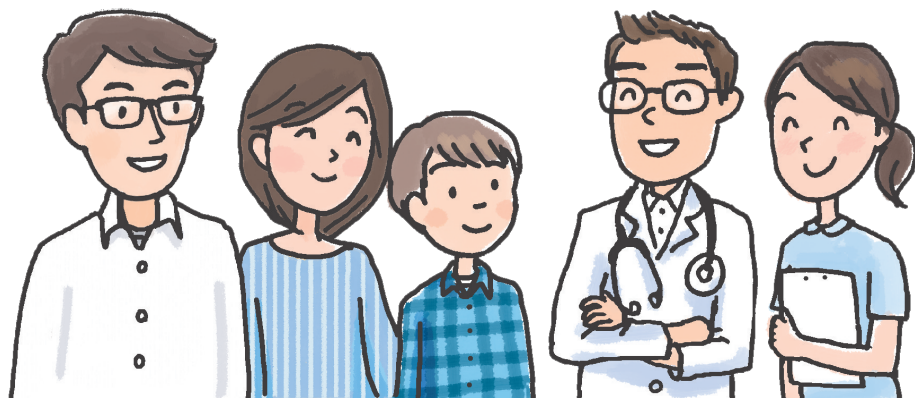


ソリリス[®]、 ユルトミリス[®]を投与される 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 患者さんへ



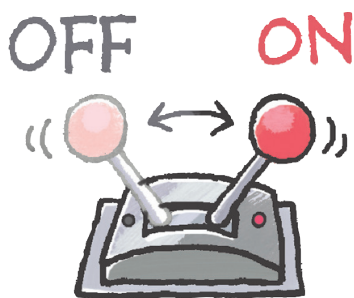
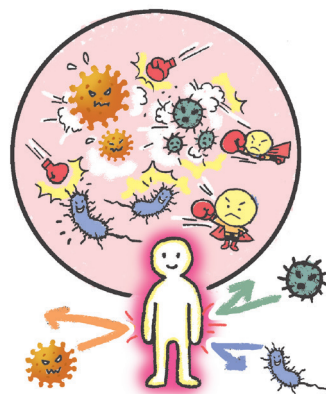
監修: あいち小児保健医療総合センター

田中 一樹 先生

aHUSはどんな病気なの？

■補体を制御する因子がうまく機能しないことで起こります

私たちの体には、外部から侵入するさまざまな種類の細菌やウイルスなどから身を守る免疫システムがあります。そして、この免疫システムで大切な役割を果たしている要素の一つが、血中に存在する補体と呼ばれるタンパク質です。



補体は細菌やウイルスなどの侵入に備え、いつでも直ちに活動（活性化）できるようにスタンバイしており、外敵が体内に侵入したときは、補体制御因子という物質のスイッチがオンになって活性化され、攻撃します。

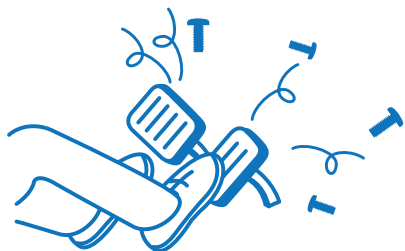
また、攻撃の必要がなくなると、補体制御因子のスイッチがオフになって補体の活動は収まります。

クルマで例えるなら、普段はエンジンをかけて待機しているアイドリング状態にあるものの、大きく動き出す（外敵を攻撃する）ときはブレーキを緩めてアクセルを踏み込み、信号で停止する（攻撃が終わる）ときは、アクセルを緩めてブレーキを踏み込み、元のアイドリング状態に戻るようなことが行われています。

つまり、補体の活性化は、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きちんとコントロールされているのです。



このような補体制御因子の一部の遺伝子の構成が変化（遺伝子の変質）したことで起こるのが、aHUSという病気です。



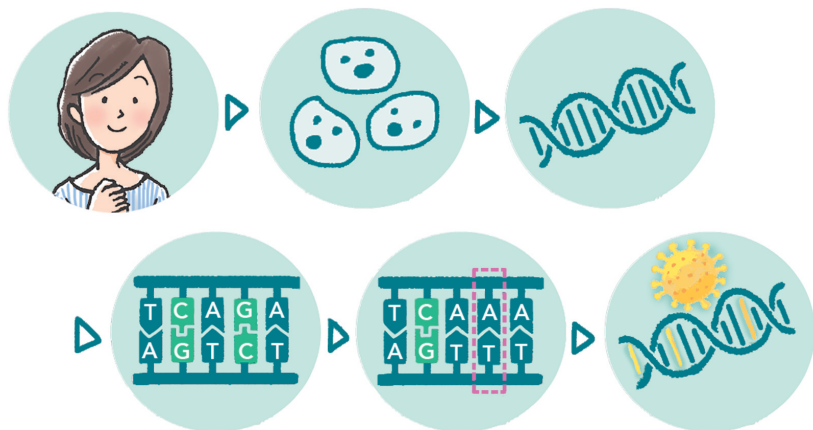
そして、この病気の患者さんでは、アクセルとブレーキの巧みな動作が失われることで補体の活性化をうまくコントロールできなくなる可能性があります。

■遺伝子の変異などで起こります

aHUSは、遺伝子の変異などで起こるとてもまれな病気です。

原因となる遺伝子の変異は、親から子へ受け継がれる可能性があるものの、仮に遺伝子の変異を受け継いだとしてもこの病気を発症するかどうかはわかりません。

また、発症のきっかけや時期もさまざまで、性別に関係なく、乳児から大人までの幅広い年齢層で発症する可能性があります。



aHUSでは体の中でどんなことが起こるの？

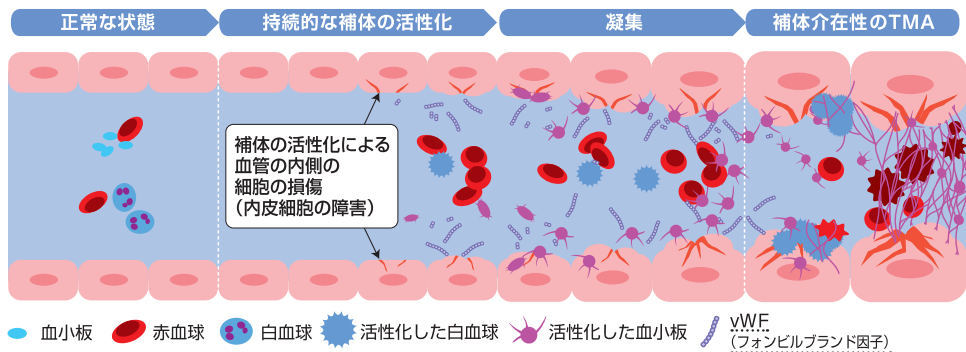
■活性化した補体が細い血管の内側を攻撃することで血栓が形成されます

aHUSでは、活性化状態になっている補体が全身にはりめぐらされた細い血管の内側の細胞(血管内皮細胞)を傷つけます。

血管内皮細胞が傷つくと、炎症などが起こるとともに、細胞の傷に反応して、血中の血小板が活性化されてしまいます。

本来、血小板は、切り傷などを負ったときに傷口に集まることで血液を固める、いわば止血の役割を担っているのですが、血管内皮細胞の傷に反応して活性化された血小板は血管内で集まり、さらに血小板の活性化や炎症に反応した白血球も集まってきて、血栓と呼ばれる血液のかたまりを形成します。

■制御不可能な補体の活性化により、血管が傷つけられ、血栓が形成されます



正常

免疫システムの一つである「補体」は、細菌などの外敵の侵入に備えて、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)になっています。細菌などが侵入するとブレーキは解除され、アクセルが踏み込まれることで「補体」は活性化し、体内に侵入した細菌などを攻撃します。

遺伝的素因

補体制御異常によるaHUSの患者さんでは、遺伝的素因を持っていると補体を活性化する何らかのきっかけによって(きっかけが明確でない時もある)アクセルとブレーキがうまく作動しなくなり、補体をきちんと制御することができなくなる可能性があります。

血管内皮障害

その結果、活性化した「補体」が自分自身の血管の内側の細胞(血管内皮細胞)を攻撃し、腫脹や炎症が起こります。

血管内皮細胞の障害と血液凝固

内皮細胞が障害されると、傷ついた細胞を修復するために活性化した血小板が集まり、そこに白血球も集積して血液のかたまりである血栓が形成されます。

補体介在性のTMA(血栓性微小血管症)

全身の細い血管の中で血栓が形成されるとさまざまな症状が現れます。

■全身の細い血管で形成された多数の血栓が、臓器などに影響を及ぼします。

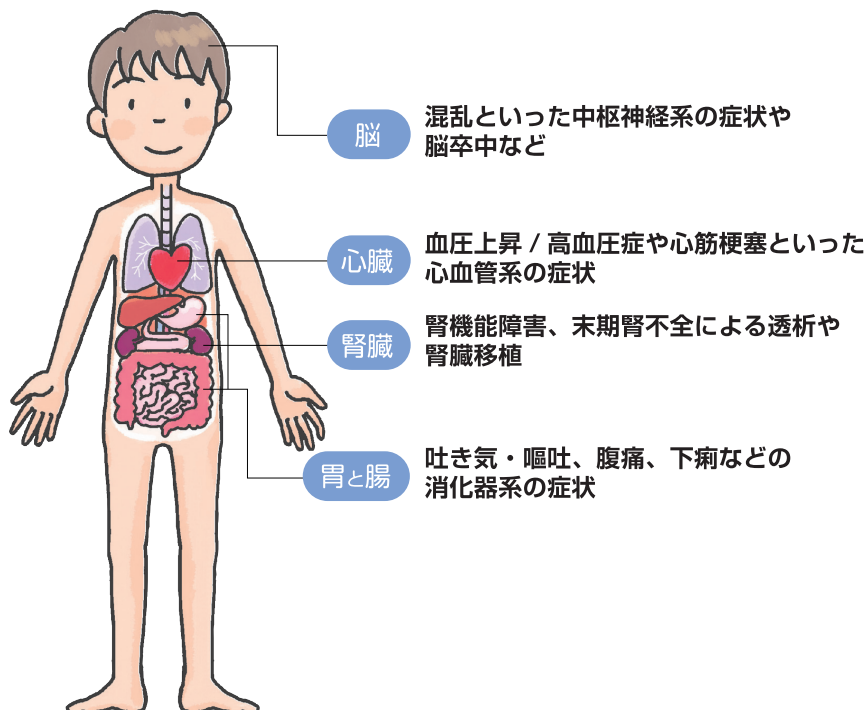
『補体制御因子がうまく機能しない ▶ 補体の活性化がコントロールできなくなる ▶ 自分の血管内皮細胞を攻撃してしまう ▶ 血小板などの血液の成分が集まって血栓が形成される』ことは、全身のいろいろな臓器にある細い血管でおこり、これら臓器の損傷や機能障害を引き起こします。

このような病態を血栓性微小血管症 (TMA) と言います。

TMAは他の病気でも起こるのですが、aHUSでは持続性のコントロール不能な補体の活性化によってTMAが起こるため、「補体介在性のTMA」と呼ばれます。

補体介在性のTMAは、さまざまな症状を引き起こすだけでなく、症状の悪化は生命をおびやかす事態を招くので、TMAを進行させないようにすることが重要です。

障害が出やすい臓器



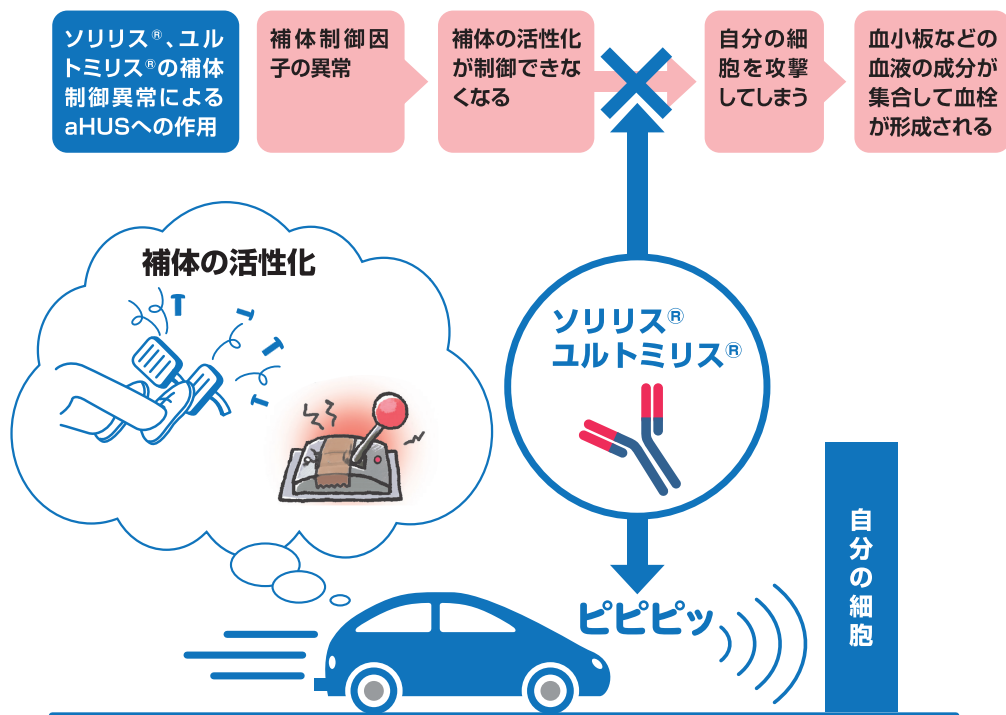
ソリリス®、ユルトミリス®について

aHUSには、いくつかの治療法があります。

ソリリス®、ユルトミリス®は、補体タンパク質の機能を阻害し、血管内皮の機能異常、血小板血栓などによるTMAを抑制するaHUSの治療薬です。

ユルトミリス®はソリリス®と同じ作用機序ですが、ソリリス®に比べ投与間隔が長い薬剤です。

ユルトミリス®とソリリス®の選択は、患者さんの病態等に応じて担当医師によって判断されます。



ソリリス[®]、ユルトミリス[®]の副作用

■投与後にあらわれやすい副作用

- 使用後に現れやすい副作用として、頭痛、吐き気・嘔吐、関節痛などがあります。
- このような症状を認めた場合、担当医師にご相談ください。



ここで取り上げた副作用は、



ソリリス[®]、ユルトミリス[®]の副作用のすべてではありません。
気になる症状があれば、担当医師に伝えるようにしてください。

注意が必要な副作用「髄膜炎菌感染症」

頻度は低いものの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、死亡した患者さんや後遺症が認められた患者さんがいます。下記のような症状が現れた場合には、すぐに担当医師または緊急時受診医療可能機関に連絡してください。

初期症状

以下のような一般的な風邪やインフルエンザ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。



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



注意すべき症状のいずれかが認められた場合は、ご自身で判断せずに、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、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。

髄膜炎菌ワクチンの接種

初めて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。

すでにソリリス®もしくはユルトミリス®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。



免疫抑制剤等を投与されている患者さんには
髄膜炎菌ワクチンの第1期2回接種が推奨されています。
なお、ワクチンは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^{1,2)}。

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版追補版髄膜炎菌ワクチン・破傷風トキソイド、環境感染誌；32(Suppl.)，[http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/tsuiho_1-2\(2\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/tsuiho_1-2(2).pdf) (2019年6月アクセス)

2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General best practice guidelines for immunization: altered immunocompetence. 2017; 119-145.



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を済ませておく必要があります。

髄膜炎菌感染症対応



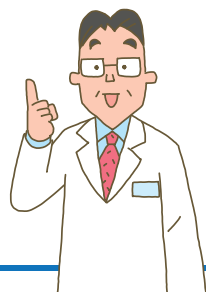
いずれかの症状がある場合は直ちに担当医師に連絡してください。もし、担当医師と連絡が取れない場合、カードに記入した緊急時受診可能医療機関の連絡先医師に連絡してください。



いずれの医師とも連絡が取れない場合は、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。



髄膜炎菌に感染して24時間以内に急速に症状が悪化して死亡に至った症例が報告されています。



患者安全性カード

■ ユルトミリス® 患者安全性カード

(ソリリス®患者安全性カードも同様の内容が記載されています)

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。

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性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、急速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 _____

ユルトミリス® 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。

- ◆ かかりつけの病院、担当医師、連絡先を忘れずに記入していることをご確認ください。担当医師が代わりましたら記入内容を変更してください。
- ◆ お一人何枚でも持つことができます。
- ◆ 緊急時にはカードに記入した担当医師に連絡できるようにしてください。

患者安全性カード

『患者安全性カード』とは

- ◆ソリリス®もしくはウルトミス®で治療中の患者さんとそのご家族に、「髄膜炎菌感染症」の初期症状について知っていただき、疑われる症状がある場合は、すぐに担当医師または緊急時受診医療可能機関へ連絡していただくことを目的に配布しています。
- ◆他の診療科や医療機関を受診された際に、受診医療機関の先生方に適切な治療を開始いただくための情報提供も兼ねています。

■ウルトミス®患者安全性カード(ソリリス®患者安全性カードも同様の内容が記載されています)

■開いた状態

ウルトミス® 患者安全性カード

+ このカードには、ウルトミス® 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ても髄膜炎菌感染症を発症する場合があります。特に髄膜炎菌感染症の場合は、髄膜炎又は敗血症を発生し、急速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。

+ ウルトミス® 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: _____
ウルトミス® 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。

ウルトミス® 患者安全性カード

+ このカードには、ウルトミス® 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だい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生し、急速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。

<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の症状と区別がつかない場合があるので注意が必要です。

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 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(光が真様にキラキラ輝いて見える、真実にまぶしく感じる等)
- 手足の痛み

! 注意すべき症状のいずれかが認められた場合は、直ちに医療機関を受診し、このカードを提示してください。
担当医師と連絡が取れない場合、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。

本剤治療を中止した場合でも、髄膜炎菌感染症が発生することがありますので、本剤の投与終了後も最低8か月間はこのカードを携帯してください。

RMP アレクシオンファーマ合同会社
ULT-Card-1907

ウルトミス® 患者安全性カード

+ 医師向け情報

! この患者様は、ウルトミス® (ラプリズマブ) が処方されており、髄膜炎菌感染症(髄膜炎菌)及び一般的な感染症の発症リスクが増加しています。

本剤は終末補体複合体活性を抑制する抗体製剤です。その作用機序のために、本剤を使用すると髄膜炎菌感染症に対し患者様の抵抗力が低下します。

- 髄膜炎菌感染症は早期の認識及び抗菌薬の治療が行われないと致死性のあるいは死亡に至ることがあります。
- 髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、適切な抗菌薬を用いた治療を直ちに開始してください。詳しい治療法に関する情報は、以下の細菌性髄膜炎診療ガイドラインを参照ください。
https://www.neurology.jp/guideline/zumaku_2014.html
第三世代セフェム系(例:セフトリアキソン、セフトキシム、等)の抗生物質療法が推奨されています。
- 緊急で診察した場合は、ウルトミス® 治療病院の担当医師に連絡してください。

本剤の最新の添付文書はこちらでご確認いただけます。
<https://www.ultomis.jp>

+ ウルトミス® 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: _____
ウルトミス® 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。

患者安全性カードには、いつも気を付けておくべき、髄膜炎菌感染症に関する特定の症状が書かれています。常にこのカードを携帯し、記載された症状がないかを確認してください。

患者さんの情報を記入する欄にお名前、かかりつけ病院の担当医師と相談の上、担当医師名、緊急時受診可能医療機関の病院名、連絡先医師名など必ずご記入ください。

ソリス®の投与方法

■18歳未満の患者さん

	週	1	2	3	4	5	6	7	8	以後3週に1回投与	
体重	5kg以上 10kg未満	 300mg	 300mg	—	—	 300mg	—	—	 300mg		
	10kg以上 20kg未満	 600mg	 300mg	—	 300mg	—	 300mg	—	 300mg	以後2週に1回投与	
	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	以後2週に1回投与
体重	20kg以上 30kg未満	 600mg	 600mg	 600mg	—	 600mg	—	 600mg	—	 600mg	
	30kg以上 40kg未満	 600mg	 600mg	 900mg	—	 900mg	—	 900mg	—	 900mg	
	40kg以上	 900mg	 900mg	 900mg	 900mg	 1200mg	—	 1200mg	—	 1200mg	

■18歳以上の患者さん

	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
体重	体重区分 なし	 900mg	 900mg	 900mg	 900mg	 1200mg	—	 1200mg	—	 1200mg	以後2週に 1回投与

✓ 使用量、使用回数、使用方法等は、体重を考慮し、医師によって決められます。

✓ ソリス®による治療の中止に際しては、担当医師・薬剤師等の医療従事者との十分な話し合いが非常に重要です。この薬による治療に伴うリスクだけでなく、この薬の治療を中止した場合にも別のリスクが生じる可能性があります。

ユルトミリス®の投与方法

■体重5kg以上20kg未満の患者さん

	週	1	3	7	11	15	19	
体重	5kg以上 10kg未満	 600mg	 300mg	 300mg	 300mg	 300mg	 300mg	以後4週毎に 1回投与
	10kg以上 20kg未満	 600mg	 600mg	 600mg	 600mg	 600mg	 600mg	

■体重20kg以上の患者さん

	週	1	3	7	11	15	19	
体重	20kg以上 30kg未満	 900mg	 2,100mg	—	 2,100mg	—	 2,100mg	以後8週毎に 1回投与
	30kg以上 40kg未満	 1,200mg	 2,700mg	—	 2,700mg	—	 2,700mg	
	40kg以上 60kg未満	 2,400mg	 3,000mg	—	 3,000mg	—	 3,000mg	
	60kg以上 100kg未満	 2,700mg	 3,300mg	—	 3,300mg	—	 3,300mg	
	100kg 以上	 3,000mg	 3,600mg	—	 3,600mg	—	 3,600mg	

✓ 使用量、使用回数、使用方法等は、体重を考慮し、医師によって決められます。

✓ ユルトミリス®による治療の中止に際しては、担当医師・薬剤師等の医療従事者との十分な話し合いが非常に重要です。この薬による治療に伴うリスクだけでなく、この薬の治療を中止した場合にも別のリスクが生じる可能性があります。

ユルトミリス®HIの投与方法

■体重5 kg以上20 kg未満の患者さん

	週	1	3	7	11	15	19	
体重	5 kg以上 10 kg未満	 600 mg	 300 mg	 300 mg	 300 mg	 300 mg	 300 mg	以後4週ごとに 1回投与
	10 kg以上 20 kg未満	 600 mg	 600 mg	 600 mg	 600 mg	 600 mg	 600 mg	

■体重20 kg以上の患者さん

	週	1	3	7	11	15	19	
体重	20 kg以上 30 kg未満	 900 mg	 2,100 mg	—	 2,100 mg	—	 2,100 mg	以後8週ごとに 1回投与
	30 kg以上 40 kg未満	 1,200 mg	 2,700 mg	—	 2,700 mg	—	 2,700 mg	
	40 kg以上 60 kg未満	 2,400 mg	 3,000 mg	—	 3,000 mg	—	 3,000 mg	
	60 kg以上 100 kg未満	 2,700 mg	 3,300 mg	—	 3,300 mg	—	 3,300 mg	
	100 kg 以上	 3,000 mg	 3,600 mg	—	 3,600 mg	—	 3,600 mg	

✓ 使用量、使用回数、使用方法等は、体重を考慮し、医師によって決められます。

✓ ユルトミリス®HIによる治療の中止に際しては、担当医師・薬剤師等との十分な話し合いが非常に重要です。この薬による治療に伴うリスクだけでなく、この薬の治療を中止した場合にも別のリスクが生じる可能性があります。

ユルトミリス®HIの投与時間

ユルトミリス®HIは、体重ごとに投与量と最短投与時間が異なります。

■体重5 kg以上20 kg未満の患者さん

体重	初回投与時			2回目以降の投与時		
	投与量	総量	最短投与時間 (参考)	投与量	総量	最短投与時間 (参考)
5 kg以上 10 kg未満	600 mg	12 mL	90分	300 mg	6 mL	45分
10 kg以上 20 kg未満	600 mg	12 mL	45分	600 mg	12 mL	45分

■体重20 kg以上の患者さん

体重	初回投与時			2回目以降の投与時		
	投与量	総量	最短投与時間 (参考)	投与量	総量	最短投与時間 (参考)
20 kg以上 30 kg未満	900 mg	18 mL	36分	2,100 mg	42 mL	76分
30 kg以上 40 kg未満	1,200 mg	24 mL	31分	2,700 mg	54 mL	66分
40 kg以上 60 kg未満	2,400 mg	48 mL	45分	3,000 mg	60 mL	55分
60 kg以上 100 kg未満	2,700 mg	54 mL	35分	3,300 mg	66 mL	40分
100 kg 以上	3,000 mg	60 mL	25分	3,600 mg	72 mL	30分

Memo

あなたの症状や、気になること、分からないこと、先生に聞きたいことなどをメモしておくとう便利です。

Memo

あなたの症状や、気になること、分からないこと、先生に聞きたいことなどをメモしておくとう便利ですよ。



アレクシオンファーマ合同会社