

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

～全身型重症筋無力症(全身型MG)患者さんへ～

ソリリス®を投与される方へ



# はじめに

本書は、全身型重症筋無力症(全身型MG)患者の皆様やご家族の方などに、ソリリス®の正しい理解と、重大な副作用の早期発見などに役立つために作成したものです。

医薬品の使用による重大な副作用と考えられる場合には、ただちに医師または薬剤師に相談してください。ご不明な点などありましたら、末尾に記載の「お問い合わせ先」にお尋ねください。

さらに詳しい情報として、<http://www.soliris.jp/>に患者様向け情報が掲載されています。

## 全身型MGとは?

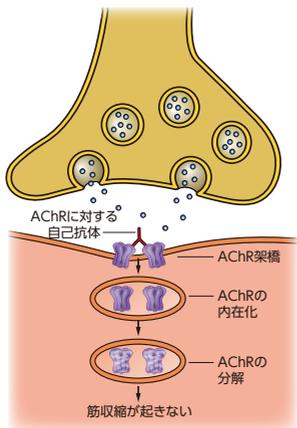
全身型MGは、体の免疫系が神経筋接合部を攻撃してしまう希少な消耗性の神経疾患です。この攻撃によって組織が損傷を受け、神経から筋肉に信号が伝わりにくくなると、患者さんは徐々に体が弱って脱力感や疲労感を感じるようになります。

全身型MG患者さんで最も多いのが、抗アセチルコリン受容体抗体が陽性となる患者さんです。このような患者さんでは、**図1**に示す3つの機序により、神経伝達が障害されていると考えられます。

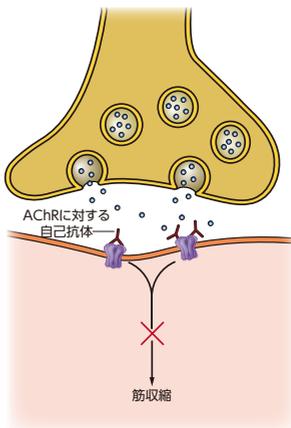
下線の用語については、18～19ページの用語集をご覧ください。

**図1** 抗アセチルコリン受容体抗体陽性MG患者さんにおける  
神経筋接合部での神経伝達障害のしくみ

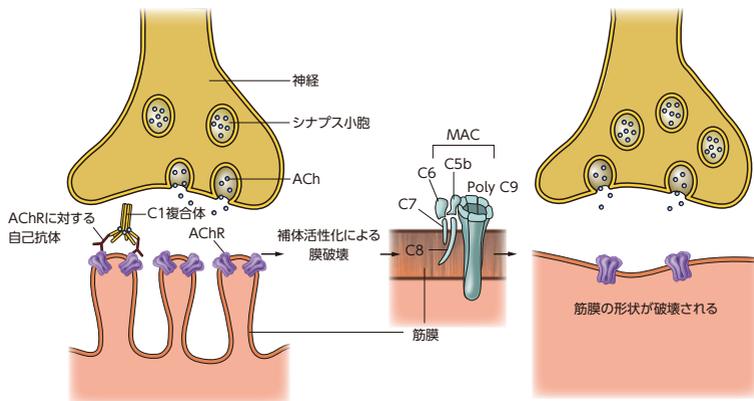
**アセチルコリン  
受容体崩壊促進**



**アセチルコリンと受容体との  
結合阻害**



**補体介在性運動終板の破壊**



AChR: アセチルコリン受容体    MAC: 膜侵襲複合体

Conti-Fine BM, et al.: J Clin Invest. 2006; 116: 2843-2854.

# はじめに

## 全身型MGの症状とは？

MG患者さんの多くは、最初に眼の筋力が低下します。眼の症状だけの場合を「眼筋型」と言います。「眼筋型」は、MG全体の約1/3です。MGは通例、徐々に重症度が増して全身に症状がみられるようになり、「全身型」へと進行します。筋力が低下する場所は眼の周り、口の周り、肩の周り、腕、腰、足、呼吸器系など、人によって様々です。

主な症状として、瞼の下垂、複視、斜視、不明瞭な発語、食べ物が噛みにくい・飲み込みにくい、手足の筋力低下、呼吸困難などが見られ、生命に危険が生じる可能性がある「MGクリーゼ（急性増悪）」の状態に陥ることがあります。

以下の図2は、全身型MGの各種症状を表したものです。

図2 一般的な全身型MGの症状経過

左から右へ：

無症状 → 瞼の下垂 → 筋力の低下 → 歩行困難 → 呼吸不全



## 眼の症状

「瞼が下がって開かない(眼瞼下垂)」、「物が二重に見える(複視)」、「左右の焦点が合わない(斜視)」などの症状です。

## 全身の症状

### 球症状

「しゃべりにくい、鼻声になる(構音障害)」、「かたい食べ物が噛めない、ものが飲み込みにくい(嚥下障害)」などの症状です。これらを球症状と言いますが、球というのは延髄球のことで、脳の最下部にあり、口や舌などの運動を司る神経が集まっている部分です。

## 手足の症状

手足の筋力が低下することにより、「持ったものをよく落とす」、「字が書きにくい」、「歩きにくい」などの症状が現れます。さらに進行すると、「洗濯物が干せない」、「顔を洗えない」、「立てない」、「歩けない」など日常生活が困難になります。特に、繰り返し同じ場所の筋肉を使うと、その筋肉で症状が出やすくなることがあります。

## 呼吸症状

呼吸に関係する筋力が低下するために、日常生活で息苦しさや、呼吸困難などの症状が現れます。

## 症状の程度は日内変動があり、日によっても変動します。

症状の程度は日内変動があり、日によっても変わります。日内変動では、筋肉をまだあまり動かしていない朝は症状が軽く、筋肉をよく動かした後の夕方以降は症状が重くなる場合があります。過度の疲労、ストレス、風邪などの感染症、薬剤、転居などの環境変化、女性であれば生理で症状が悪化することもあります。

## ！ 注意！

### MGクリーゼに注意してください。

全身型で呼吸困難が強くなった場合には、呼吸ができなくなり、人工呼吸器が必要となるMGクリーゼと呼ばれる状態になることがあります。クリーゼが起きることがないように、治療はきちんと行い、症状の悪化には注意してください。

## MGの治療について

短期的な症状改善を目的とした対症療法、長期的なMGの改善を目的とした治療、重症の場合や急激に悪化した場合の治療に大きく分けられます。

(参考: Murai H. Clin Exp Neuroimmunol. 2015; 6: 21-31.)

### <短期的な症状改善を目的とした対症療法>

#### ● 抗コリンエステラーゼ薬

MGの眼症状、脱力や疲れやすさなどの全身症状の改善を目的とした内服薬です。神経から筋肉へ刺激を伝えるアセチルコリンは体内でアセチルコリンエステラーゼという酵素によって大変速く分解されます。しかし、この薬はアセチルコリンエステラーゼを阻害することにより、筋肉でのアセチルコリンの濃度を高め、筋肉を収縮しやすくすることで症状を改善します。その効果は早くみられます。

### <長期的なMGの改善を目的とした治療>

#### ● 胸腺摘除術

胸腺腫はMGを引き起こす原因と考えられています。そのため、胸腺腫のあるMGの患者さんでは、胸腺腫を摘除する胸腺摘除術を行うことにより症状が改善します。また、全身型MGの患者さんで胸腺腫がない場合には、年齢や症状、自己抗体の種類などを考慮して胸腺摘除術を行うかどうかを判断します。

#### ● ステロイド薬(内服)

MGに対する最も基本的な治療薬です。ステロイド薬は、MGを引き起こす免疫反応の異常を抑えることにより、神経から筋肉への指令の伝達を改善し、筋力を回復させます。長期間の服薬が必要となりますが、減量や中止により症状が悪化することや、長期使用により副作用が現れることがありますので十分注意が必要です。

#### <ステロイド薬の主な副作用>

顔が丸くなる(満月様顔貌)、体重増加、骨粗鬆症、糖尿病、高血圧、脂質異常症、消化性潰瘍、感染症、白内障、緑内障など

### ● ステロイド薬以外の免疫抑制薬

ステロイド薬と同様に、免疫の異常を改善することにより、筋力を回復させます。この薬は、通常、ステロイド薬と一緒に、あるいはステロイド薬が使えない場合、また胸腺摘除術の効果が不十分な場合に使用します。

### ● 免疫グロブリン療法 (IVIg)

免疫グロブリンを5日間連日点滴静注するのが一般的な方法です。自分の身体を攻撃している免疫系成分(自己抗体)に対して直接的に作用したり、除去することで早期の効果発現が期待できますが、血液浄化療法に比べると効果発現が遅い傾向があります。

### ● 血液浄化療法

血液浄化療法は、即効性のある人工透析のような方法で、自己抗体を血液中から取り除く治療法です。

現在、約10～15%のMG患者さんが「難治性」、つまり、現行の治療法では、耐え難い副作用が現れたり、深刻な筋力低下が続いて、話す、飲み込む、食べ物を噛み砕く、ひいては呼吸するというような単純な日常動作もできなくなる程に重度の障害に見舞われる状態にあると考えられています。

## ソリリス®について

ソリリス®は全身型MG患者さんの治療に使用される、ヒト化モノクローナル抗体という種類のお薬です。抗体は、血中で特定の標的に結合することができる物質です。ヒト化抗体とは、抗体を操作し、人の体内にある抗体にできる限り近づけた抗体です。

ソリリス®は補体の一部に結合して、その活動を止める抗体です。つまり、ソリリス®は全身型MGの徴候および症状の原因である免疫系の一部の活動を抑えます。

# ソリス®使用時に特に注意が必要な副作用：

重大な副作用に「髄膜炎菌感染症」があります。

## 重要な安全性情報

ソリス®は免疫系の一部を阻害するため、重篤な感染症、特に髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)への感染リスクが増加します。これらは、重大な脳の炎症や重度の血液感染症である敗血症の発症の原因となる可能性があります。実際に、本剤投与により髄膜炎菌感染症を発症し、発症後短期間(24時間以内)で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。

これらの感染症により急死または生命が危険な状態が生じる可能性、あるいは重大な身体障害が残る可能性がありますので、感染症に対しては至急に適切な治療を受ける必要があります。

これらの感染症のリスクを減らすための注意事項と、感染症が疑われる場合にすべきこと(以下を参照)を理解しておくことが重要です。

## <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の症状と区別がつきにく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
- 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、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

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。

- 髄膜炎菌ワクチン接種は公的医療保険でカバーされています。
- 本剤投与を開始する2週間前までに、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。
- 免疫抑制剤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おります。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。

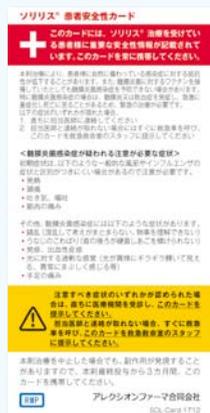
ステロイドや免疫抑制剤といった免疫に影響を及ぼす可能性のある薬剤の投与を受けている場合、そのような薬剤の投与を受けていない患者さんと同等のワクチンの効果が得られない可能性があり、髄膜炎菌感染症のリスクが高まるおそれがあります。

2017年10月1日時点で、国内において髄膜炎菌感染症による死亡が1例報告されています。本剤投与開始から約4ヵ月後に発熱、寒気、手のしびれが発現しました。入院から約6時間後に症状が悪化し、重篤な低血圧（ショック）に対する治療とともに抗菌薬が投与されましたが、入院から約12時間後に死亡されました。

## 患者安全性カードを常に携帯してください。

- ✓ ソリリス®を使用される患者さんには、「患者安全性カード」をお渡しします。可能であれば、ご家族や介護者の方々にもお渡しください。
- ✓ このカードには、いつも気を付けておくべき特定の症状が書かれていますので、常にこのカードを携帯し、カードに記載された症状がないかを確認してください。
- ✓ カードに記載されたいずれかの症状がある場合、カードの指示に従ってください。
  1. 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。
  2. 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。
- ✓ 医療機関を受診された際は、医療関係者に必ず提示してください。

気を付けるべき症状



# ソリス®の投与を受けるにあたって

## どんな人がソリス®の治療を受けられるのですか？

全身型MGと診断された患者さんのうち、以下の患者さんが対象となります。

- **抗アセチルコリン受容体抗体が陽性のMG患者さん：**  
神経伝達物質の一つであるアセチルコリンが結合する受容体に対し、抗体が産生されている患者さんです。MG発症の原因と考えられています。
- **免疫グロブリン大量静注療法などの治療で効果が不十分なMG患者さん：**  
ソリス®の投与は、免疫グロブリン大量静注療法または血液浄化療法による症状の管理が困難な患者さんに限られています。

## 次の人は、ソリス®を使用することはできません。

1. **髄膜炎菌感染症**にかかっている人
2. ソリス®に対し、過敏な反応を起こしたことのある人

## 次の人は、慎重に使用する必要があります。

### 使用する前に医師または薬剤師に伝えてください。

1. 以前に**髄膜炎菌感染症**にかかったことのある人
  2. 投与する日に、全身性感染症にかかっている人
- ソリス®の使用前に病気の詳しい診断やこの薬を使用するかどうかを判断するための検査が行われます。

**全身型MG患者さんを対象としたソリス®の臨床試験では、免疫抑制剤等の免疫に影響を及ぼす治療を併用し、ソリス®の臨床効果が得られた患者さんのほとんどが、ソリス®の投与開始から12週後までに全身型MGの症状の改善を認めました。**

ソリス®は、**髄膜炎菌感染症**またはその他の感染症のリスクがあるため、投与開始から12週後までに症状の改善が認められない場合には、投与が中止される可能性があります。

## 治療を開始する前に必要なステップはありますか？

### ステップ 1

ソリス®の有効性および安全性に関する説明を担当医師から受けます。



### ステップ 2

同意説明文書に署名していただきます。



### ステップ 3

ソリス®のスターターキットが配布されます。

- 患者安全性カード(→p.9参照)
- ~全身型重症筋無力症(全身型MG)患者さんへ~ソリス®を投与される方へ(本冊子)

- 髄膜炎菌という細菌への感染リスクを減らすため、髄膜炎菌ワクチンを接種します。
- 感染に伴う症状を理解し、そのような症状が出た場合にとるべき行動を知っていただきたいと思いますようお願いいたします。

**担当医師または看護師は、最初の点滴の少なくとも2週間前までに患者さんに髄膜炎菌ワクチンを接種します。**

# ソリス®の投与を受けるにあたって

## ソリス®を使う前に確認しておくことは何ですか？

- ソリス®は、製造工程でウシ血清アルブミンを使用しており、他の生物由来製品と同様に伝達性海綿状脳症(狂牛病)のリスクを完全に排除できないので、この薬による治療の必要性を十分に理解できるまで説明を受けてください。
- 髄膜炎菌感染症またはその他の感染症の症状が現れた際の対応について、事前に担当医師と相談してください。  
例：連絡先、緊急時受診医療機関の決定など
- ご家族や介護者の方々にも、本冊子および患者安全性カードを見せて、髄膜炎菌感染症またはその他の感染症発現時の対応(上記)について、共有してください。可能であれば、ご家族や介護者の方々にもお渡しください。
- 投与スケジュールおよび来院頻度は必ず遵守してください。  
⇒投与スケジュール(➡p.14参照)

## ソリス®の使用中に気をつけなければならないことは？

- 妊娠または妊娠している可能性のある方は、担当医師にご相談ください。
- ソリス®の使用中に妊娠した場合、直ちに担当医師に知らせてください。
- ソリス®の使用中は授乳をしないでください。
- 高齢者では腎機能、肝機能、免疫機能等が低下している可能性があり、ソリス®を慎重に投与する必要がありますので、担当医師等にご相談ください。
- 他の医師を受診する場合や、薬局などで他の薬を購入する場合は、「患者安全性カード」を見せ、必ずソリス®を使用していることを、医師または薬剤師に伝えてください。
- 現在服用中のお薬の中には、医師に相談せずに変更してはならないものがあることを理解することが重要です。担当医師には必ずあなたが服用しているお薬をすべて伝えてください。
- 髄膜炎菌感染症またはその他の感染症の症状が現れた際は、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にはすぐに救急車を呼んでください。

1. ソリリス®の投与は、感染症、特に髄膜炎菌感染症等に対する患者さんの抵抗力を低下させる可能性があります。安全性に関する注意として、この薬の投与開始前に、この髄膜炎菌感染症等に関して十分に理解できるまで説明を受けてください。
2. 患者さんの安全を確保するために、ソリリス®の国内臨床試験では、すべての患者さんに髄膜炎菌ワクチン接種を実施しています。
3. ワクチン接種に際しては、ワクチン接種の良い点とリスクを十分にご理解ください。ワクチンの接種は、感染症が発症するリスクを減らしますが、完全ではありません。さらに、ワクチンにも望ましくない副反応が報告されています。
4. 万一、ソリリス®による治療開始後に感染症が疑われた場合、担当医師は、感染症の原因をつきとめ（髄膜炎菌、肺炎球菌等の特に注意が必要な細菌であるか、他の細菌、ウイルス等であるか）、一番良い方法で感染症を早期に治療するため、必要な準備をして治療を行います。患者さんに、ソリリス®による治療のすべてを十分にご理解いただくことが非常に重要です。疑問点、不明点があれば、担当の医療従事者にご質問ください。

# ソリス®の投与方法

## ソリス®の投与方法は？

- ソリス®は、注射剤です。
- 使用量、使用回数、使用方法等は、この薬の[用法・用量]等に従い担当医師が決め、医療機関において25分～45分かけて点滴静注されます。(点滴静注以外の方法では注射できません)

### [用法・用量]

通常、成人には、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、1回900mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)から1回1200mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

投与スケジュール(成人)										
投与前	導入期					維持期				
導入期の少なくとも2週間前	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9 その後は 2週間間隔
髄膜炎菌ワクチン接種	ソリス® 用量(mg)	900	900	900	900	1200	-	1200	-	1200
	バイアル数	3	3	3	3	4	-	4	-	4

# ソリス®の副作用

## 1. 髄膜炎菌感染症

『ソリス®使用時に特に注意が必要な副作用：髄膜炎菌感染症』を参照(P.8)。

## 2. 髄膜炎菌以外の感染症

ソリス®投与中、髄膜炎菌だけでなく、その他の細菌(インフルエンザ菌、肺炎球菌、淋菌など)による感染症に対する抵抗力も低下する可能性があります。典型的な感染症の多くは初期症状から判断することが困難です。なお、淋菌感染症は、多くの場合は無症状ですが、排尿時の痛み、陰茎先端部からの膿様分泌物、膣分泌物の増加および腹部／骨盤部の痛みなどの症状がみられることがあります。また、淋菌感染症および感染症状の報告があります。原因不明の発熱や一般的な風邪とは異なる症状が現れた場合は、診察を受けてください。

## 3. infusion reaction

ソリス®に含まれるタンパク質は、一部の患者さんにアレルギー反応を引き起こす可能性があります。ソリス®投与後に何らかの徴候や症状が現れたら、医療関係者に相談してください。

- 点滴静注をしている途中で、頭痛などの注射による症状が発現した場合は、担当医師にすぐに知らせてください。必要に応じ点滴速度を遅くする等の処置をとります。
- この薬は、点滴静注終了後も、一定の時間、注射による症状(頭痛等)が現れないかどうかを観察することが必要です。
- 注射による頭痛等は、通常、点滴終了後1～2時間で消失あるいは軽快していきます。頭痛等が発現した場合は、医療機関に留まり点滴後しばらく様子を見て、ひどくなる場合は担当医師や看護師にすぐ知らせてください。

# ソリス<sup>®</sup>の副作用

## ソリス<sup>®</sup>の使用後に現れやすい副作用

頭痛、鼻漏および風邪、咽頭痛、背部痛および悪心等があります。このうちいずれかの症状を認めた場合、担当医師にご相談ください。

ここで取り挙げた副作用はこの薬による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。

## ソリス<sup>®</sup>の治療の中止について

- 医師の診察を受けることなく治療を中止しないでください。

ソリス<sup>®</sup>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。

## ソリリス®についてのお問い合わせ先は？

- 症状、使用方法、副作用などのより詳しい質問がある場合は、担当医師や薬剤師にお尋ねください。
- 一般的な事項に関する質問は下記へお問い合わせください。

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：

Tel. 0120-577657

受付時間：9:00 ～ 18:00

(日、祝日及び当社休業日を除く)

## アセチルコリン受容体崩壊促進

抗アセチルコリン受容体抗体が受容体に作用し、細胞表面上にあるアセチルコリン受容体が分解されます。アセチルコリン受容体の数が減少することでMG症状が引き起こされます。

## アセチルコリンと受容体との結合阻害

抗アセチルコリン受容体抗体がアセチルコリンとアセチルコリン受容体との結合を阻害します。これにより、神経伝達が阻害されMG症状が引き起こされます。

## 抗アセチルコリン受容体抗体

アセチルコリン受容体に対する自己抗体です。「アセチルコリン受容体崩壊促進」、「アセチルコリンと受容体との結合阻害」、「補体介在性運動終板の破壊」などの機序によって、MG症状が引き起こされます。

## 神経筋接合部

神経と筋肉が繋がっている部分です。神経筋接合部では、アセチルコリンという物質が、筋肉を収縮させるための神経伝達を担っています。

## 髄膜炎菌感染症

*Neisseria meningitidis* (別名：髄膜炎菌) という細菌に感染した状態で、髄膜炎や全身の血液感染症(敗血症)の原因になります。

## 全身型重症筋無力症(全身型MG)

MGは、免疫系が神経筋接合部を攻撃してしまう希少な消耗性の神経疾患です。この攻撃によって組織が損傷を受け、神経から筋肉に信号が伝わりにくくなると、患者さんは徐々に筋力が低下して脱力感や疲労感を感じます。

## 敗血症

敗血症は、感染によって発症した全身性炎症反応症候群(SIRS)です。下記のうち2項目以上が該当する場合、SIRSと診断されます。

- 1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$
- 2) 心拍数 $>90$  回/分
- 3) 呼吸数 $>20$  回/分または  $\text{PaCO}_2 < 32\text{Torr}$
- 4) 末梢血白血球数 $>12,000\text{mm}^3$  または $<4,000\text{mm}^3$ , あるいは未熟型顆粒球(band) $>10\%$

## 補体

体内に侵入した細菌などの外敵を攻撃して感染症などから体を守る免疫システムがあります。「補体」は、この免疫システムの一つであり、血中に存在します。健康な体では「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おり、アクセルとブレーキのような役割を果たしている「補体制御因子」によって上手くコントロールされています。

## 補体介在性運動終板の破壊

抗アセチルコリン受容体抗体がアセチルコリン受容体に結合すると、免疫システムの一つである補体が活性化されます。補体が活性化し、MAC（膜侵襲複合体）が過剰に形成されます。過剰に形成されたMACは筋膜の形状を破壊し、アセチルコリン受容体の数が減少することでMG症状が引き起こされます。

## 免疫

免疫は、体内に侵入した病原菌などを排除し体を守る防御システムです。免疫にはさまざまな細胞や因子が関わっています。

## モノクローナル抗体

体内に侵入した病原菌などの異物を特定し攻撃するため、免疫細胞のB細胞がつくる異物の目印に結合する抗体（体内の異物を認識して結合し、排除する分子）を指します。

医療機関名

