

監修

日本神経学会

[協力機関]

日本神経治療学会

日本神経免疫学会

日本小児神経学会

厚生労働省「難治性疾患等政策研究事業神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

編集

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会

委員長

村井 弘之 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学 教授 (代表)

副委員長

檜沢 公明 総合花巻病院 副院長

本村 政勝 長崎総合科学大学工学部医療工学コース 教授

委員

石垣 景子 東京女子医科大学小児科 准教授

今井 富裕 国立病院機構箱根病院 院長

鶴沢 顕之 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 診療講師

奥村明之進 国立病院機構大阪刀根山医療センター 院長

川口 直樹 脳神経内科千葉 同和会神経研究所 所長

紺野 晋吾 東邦大学医療センター大橋病院脳神経内科 准教授

鈴木 重明 東京都立神経病院 副院長

鈴木 靖士 国立病院機構仙台医療センター 臨床研修部長

高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授

中根 俊成 富山大学医学部脳神経内科 准教授

野村 芳子 野村芳子小児神経学クリニック 院長

南 尚哉 国立病院機構北海道医療センター 内科系診療部長

吉川 弘明 金沢大学保健管理センター 研究協力員

研究協力者

入岡 隆 横須賀共済病院脳神経内科 部長

岩佐 和夫 石川県立看護大学健康科学講座 教授

寒川 真 近畿大学内科学講座神経内科部門 講師

白石 裕一 国立病院機構長崎病院脳神経内科 医長

長根百合子 総合花巻病院神経内科 部長

矢部 一郎 北海道大学大学院医学研究院神経内科学 教授

山本 大輔 砂川市立病院脳神経内科 医長

システマティックレビュー委員

金井 哲也 明康会かない内科 理事長
神崎 隆 大阪国際がんセンター呼吸器外科 副部長
久保田智哉 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 准教授
佐藤 孝俊 東京女子医科大学医学部小児科 助教
豊岡 圭子 国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科 部長

外部委員

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系健康情報学 教授

評価委員

錫村 明生 偕行会城西病院 院長
高守 正治 金沢西病院脳神経センター センター長

(50 音順)

序

「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」が出版されてから3年が経過する。このあいだに重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) をめぐる状況はさらに変貌した。使用可能だった分子標的治療薬はエクリズマブただ1剤のみであったのが、2022年にエフガルチギモド (静注製剤) とラブリズマブ、2023年にロザノリキシズマブとジルコプラン、2024年にエフガルチギモド (皮下注製剤) が相次いで承認された。この結果、わが国でMGに使用可能な分子標的治療薬は計6種類となった。そのため、ここに追補版を出すこととした。

「ガイドライン 2022」の治療アルゴリズムによると、全身型MGの治療は次のように行うことが推奨されている。少量の経口ステロイド+免疫抑制薬 (カルシニューリン阻害薬)+抗コリンエステラーゼ薬で開始し、これで軽微症状 (minimal manifestations) に達しなければ早期速効性治療 (early fast-acting treatment : EFT) を行う。不十分であれば、速効性治療を繰り返す。胸腺腫関連MGでは胸腺摘除を適切なタイミングで行う。速効性治療を頻繁に繰り返す必要がある、もしくは施行できない理由があるなど治療抵抗性の症例では難治性MGと判断し、分子標的治療薬を使用する。この原則は現在も有効である。

とはいえ、多くの分子標的治療薬が発売され、リアルワールドでは治療者の考え方にに基づき様々な投与方針で使用され始めている。なかには分子標的治療薬の開始を前倒しして、通常ではEFTを用いる段階で使用したり、クリーゼの治療として使用したりというケースもある。最近の免疫グロブリンの供給不安定などもそれに拍車をかけている。このような分子標的治療薬の使用方針については、まだエビデンスがほとんどないことから本「追補版 2025」において推奨することはできない。したがって、今回の追補版で治療アルゴリズムを変更するということはしない。しかし今後、使用経験が増えるとともにエビデンスも蓄積していくと期待される。

この「追補版 2025」では、新しく承認された分子標的治療薬それぞれについての解説を加えることを目的とした。作用機序や使用法についてエビデンスとともに記載されている。とはいえ、これらの薬剤は世界的にまだ使用経験が浅いため、どのような症例にどの薬剤を使用したらよいのかという、いわゆる「使い分け」という観点での十分なコメントは難しい。

長期にわたり患者QOLとメンタルヘルスを良好に保つという治療の基本理念は2014年の診療ガイドラインではじめて掲げられ、それは現在も引き継がれている。分子標的治療薬の相次ぐ登場はそれを後押しする可能性があり、さらなる検討結果を待ちたい。

推奨度については、「ガイドライン 2022」と同様に「Minds診療科ガイドライン作成の手引き 2014」(監修 福井次矢, 山口直人, 医学書院, 第2刷 2015年3月15日)を参考に、以下のように取り決めた。

- ・推奨の強さを2段階 (1 : 強く推奨する, 2 : 弱く推奨する) で示す (表 1)。
 - ・エビデンスの強さを4段階 (A : 強い, B : 中程度, C : 弱い, D : とても弱い) で示す (表 2)。
- (例)
- 1) 強いエビデンスに基づき、治療Pを行うことを強く推奨する。→1A
 - 2) エビデンスは弱いながら、治療Pを行うことを強く推奨する。→1C
 - 3) エビデンスはほとんどないが、治療Pを行わないことを提案する。→2D
 - 4) 中程度のエビデンスに基づき、治療Pを行わないことを強く推奨する。→1B

表 1 推奨の強さ

1：強く推奨する (recommend)	行うことを推奨する / 行わないことを推奨する
2：弱く推奨する (suggest)	行うことを提案する / 行わないことを提案する

表 2 エビデンスの強さ

A (強い)	効果の推定値に強く確信がある
B (中程度)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱い)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

エビデンスの高いものはそのまま掲載し、エビデンスの高くないものは全委員のコンセンサスのもとで推奨度を決定して記載した。

この追補版により MG 治療に関する理解が深まること、また患者さんの QOL がさらに向上することを願っている。

2025 年 5 月

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会 委員長

村井 弘之

目 次

重症筋無力症 (MG)

1. 補体阻害薬	1
CQ 1-1 補体阻害薬エクリズマブをどのように用いるか	1
CQ 1-2 補体阻害薬ラブリズマブをどのように用いるか	6
CQ 1-3 補体阻害薬ジルコプランをどのように用いるか	10
2. FcRn 阻害薬	14
CQ 2-1 FcRn 阻害薬エフガルチギモドをどのように用いるか	14
CQ 2-2 FcRn 阻害薬ロザノリキシズマブをどのように用いるか	18
3. 眼筋型 MG の治療指針	21
CQ 3-1 眼筋型 MG に対する免疫療法をどのように行うか	21

補体阻害薬エクリズマブをどのように用いるか

推奨

- AChR 抗体陽性全身型 MG の成人および小児にエクリズマブは有効である (推奨提示 1B)。
- ステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合、投与を検討してもよい。
- エクリズマブ投与中は、髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が特に低下する可能性があるため、原則、エクリズマブ投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要がある (推奨提示 1B)。

背景・目的

エクリズマブは補体 C5 を標的としたヒト化モノクローナル抗体であり、C5 を阻害することで補体活性経路の最終産物である膜侵襲複合体 C5b-9 (membrane attack complex : MAC) の形成を阻害し、組織障害を抑制することが主な作用機序である。MG において、エクリズマブの有効性を検証した第Ⅲ相多施設国際共同 RCT (REGAIN 試験) が実施され、AChR 抗体陽性の難治例に対する有効性および安全性が確認されたため、日本でも 2017 年 12 月に承認され臨床現場で使用されている¹⁾。REGAIN 試験は 26 週間の評価であり、長期の有効性に関しては十分なデータはなかったが、本試験終了以降に施行された非盲検長期継続試験および市販後使用成績調査による新たな有効性が報告されている²⁻⁵⁾。さらに、これまでは成人の適用であったが、小児に対するエクリズマブの臨床試験が実施され有効性が確認されたため、2023 年 8 月に小児においても保険承認された⁶⁾。

エクリズマブは当初、免疫グロブリン大量静注療法または血漿浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り使用が認められていたが、2025 年 4 月よりステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分奏効しない場合に限る、と変更された。

解説・エビデンス

1) 成人例に対する長期投与の有用性

第Ⅲ相多施設国際共同 RCT (REGAIN 試験) に登録された 125 例のうち 117 例が続けてエクリズマブの投与を受ける非盲検多施設共同長期継続試験 (REGAIN 継続試験) が実施された²⁾。主要評価項目は MG-ADL スケールのベースラインからの変化量、副次評価項目は QMG スコア、MGC スコア、MG-QOL15 スコアのベースラインからの変化量などに設定し、2 週間ごとにエクリズマブを平均 22.7 ヶ月投与した 117 例の治療成績を解析した。

主要評価項目に関しては、REGAIN 試験でプラセボを投与され REGAIN 継続試験でエクリズマブを投与された患者 (プラセボ/エクリズマブ群) において、REGAIN 継続試験ベースラインか

らの MG-ADL スケールの改善が 1 週目から認められ (平均 -1.6 , $p < 0.0001$), 治療効果は 52 週まで持続した (平均 -2.7 , $p < 0.0001$).

副次評価項目に関しては, プラセボ/エクリズマブ群では, REGAIN 継続試験ベースラインからの QMG スコアの有意な改善が 1 週目から認められ ($p < 0.0001$), 治療効果は 52 週まで持続した ($p < 0.0001$). MGC および MG-QOL15 においても同様に早期かつ持続的な有効性が示された.

安全性評価に関しては, REGAIN 継続試験に移行した患者のうち, エクリズマブ/エクリズマブ群の 52 例 (92.9%) およびプラセボ/エクリズマブ群の 55 例 (90.2%) に有害事象が認められ, いずれの群でも主なものは頭痛, 鼻咽頭炎であった. 有害事象による死亡はエクリズマブ/エクリズマブ群で 1 例 (サイトメガロウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症) に認められた.

本試験により, 52 週間の投与期間を通じて, REGAIN 試験の 26 週と同程度の MG-ADL 総スコアなどが維持され, エクリズマブが MG において長期に有効かつ安全であることが示された.

さらに REGAIN 試験および REGAIN 継続試験において治療効果発現時期に関して解析が行われている³⁾. エクリズマブ投与開始から 12 週以内に効果がみられた症例を early responder, 12 週より後に改善がみられた症例を late responder と定義している. 解析対象は 98 例 (REGAIN 試験のプラセボ群は除外) で, MG-ADL early / late responder (%) が 66 例 (67.3)/17 例 (17.4), QMG early / late responder (%) が 55 例 (56.1)/15 例 (15.3), そして治療に反応しない non responder の 3 つの response pattern に分かれることが示された. エクリズマブを使用する際には late responder の存在に留意する必要がある.

2) 成人例に対する実臨床での有用性

実臨床でのデータとして本邦で実施された製造販売後調査の解析結果が報告された^{4,5)}. 2017 年 12 月の承認以降, 2021 年 4 月までに実臨床においてエクリズマブ治療を受け, 少なくとも投与開始から 26 週間の症例報告書のある AChR 抗体陽性全身型 MG の日本人成人患者 134 例のデータを集計し, 安全性と有効性の解析を行ったものである. 主な評価項目は, MG-ADL スケールと QMG スコアの 12 週, 26 週, 52 週目におけるベースラインからの変化量や有害事象などである. 安全性解析対象は 134 例, 有効性解析対象は 126 例であった (REGAIN 継続試験に参加した症例は有効性評価対象から除外).

MG-ADL スケールのベースラインからの変化量は, エクリズマブ投与 12 週目で平均 -4.11 ポイント, 26 週目で平均 -4.88 ポイント, 52 週目で -5.00 ポイントであり, QMG スコアも同様に臨床的に有意な減少を認めた. 経口プレドニゾロンの投与量が 5mg/日 以下の症例の割合は, エクリズマブ投与前の 7% から投与後 52 週では 26.4% に増加していた. 10mg/日 以上の投与量の症例の割合も減少しており, 副腎皮質ステロイドの減量効果が確認された.

有害事象は 62.7% (84/134 例) に発現した. 重篤な薬物有害反応は 25 例に発現した. 死亡例は 4 例で内訳は真菌感染症 1 例, MG クリーゼ中の窒息 1 例, 緑膿菌性肺炎 1 例, そして急性心筋梗塞/心室細動が 1 例であった. 調査期間中の髄膜炎菌感染症の報告はなかった.

その他の国内のリアルワールドデータとして, Japan MG Registry Study 2021 に登録された AChR 抗体陽性全身型 MG 1,106 例のうちエクリズマブが投与された 36 例の使用状況が報告されている⁷⁾. 平均 35 ヶ月投与され, MG-ADL スケールの改善が認められた (平均 -3.5 ポイント). 36 例のうち 13 例が投与を中断され, 継続例の大半はラブリズマブへ移行している. その詳細については他項に譲る.

海外の実臨床のデータとしてイタリアから良好な長期成績が報告されている⁸⁾。エクリズマブで治療された 32 例の AChR 抗体陽性全身型 MG においてベースラインから 48 週までの MG-ADL スケールの有意な低下と副腎皮質ステロイドの減量効果が確認された。

これらの調査により、エクリズマブは実臨床においても第Ⅲ相国際共同臨床試験の成績と同等で、有効かつ安全に使用できることが示された。

3) 小児例に対する有効性

小児に対するエクリズマブの有効性および安全性を示した第Ⅲ相非盲検単群多施設共同試験 (ECU-MG-303 試験) の結果が報告された⁶⁾。本試験の対象は 6 歳以上 18 歳未満の AChR 抗体陽性全身型 MG で、1 年以上の免疫抑制療法が無効または症状コントロールのため維持的な免疫グロブリン大量静注療法もしくは血漿浄化療法を要すること、試験登録時の QMG スコアが 12 点以上であること、スクリーニング時に MGFA 臨床分類クラスがⅡからⅣである難治例と定められた。本試験におけるエクリズマブの投与量は体重に基づく用法・用量が設定された(表 1)。主要評価項目は 26 週までの QMG 総スコアのベースラインからの変化量、副次評価項目は 26 週における MG-ADL スケールのベースラインからの変化量、レスキュー治療なしで 26 週における QMG スコアがベースラインから 5 ポイント以上低下した患者の割合などに設定された。

本試験では 26 週間にわたり 12 歳から 17 歳までの 11 例 (平均年齢 14.8 ± 1.8 , 日本人患者 3 例) が組み入れられた。主要評価項目である QMG スケールのベースラインから 26 週目までの変化量は有意な低下を示した (-5.8 , $p=0.0004$)。副次評価項目である MG-ADL スケールのベースラインから 26 週目までの変化量も有意な低下を示した ($p=0.0017$)。レスキュー治療なしで QMG スコアがベースラインから 5 ポイント以上低下した患者の割合は、12 週時に 54.5% (6/11 例), 26 週時に 70.0% (7/10 例) であった。レスキュー治療を受けた患者は 1 例であった。本試験で最も多くみられた有害事象は頭痛と鼻咽頭炎であった。有害事象の大半は軽度または中等度と判断された。本試験によりエクリズマブは小児の AChR 抗体陽性全身型 MG に対し良好な有効性および安全性を示し、これらは成人の全身型 MG 患者を対象とした臨床試験の結果とも一致していたことが示された。結果、エクリズマブは、AChR 抗体陽性全身型 MG の小児患者の治療に対し追加承認された。

表 1 小児の全身型 MG における投与スケジュールおよび用量

体重	導入期	維持期
40kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1,200 mg を 2 週に 1 回
30kg 以上 40kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回
20kg 以上 30kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回
10kg 以上 20kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回
5kg 以上 10kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

有害事象として重要なものとして髄膜炎菌感染症が報告されている。膜侵襲複合体 MAC は、髄膜炎菌などの莢膜形成菌に対する免疫機能に関与している。エクリズマブは、補体経路の最終産物の MAC の形成を抑制することから、投与によって髄膜炎菌感染症のリスクを健常人に

比して1,000～2,000倍ほど高めることが報告されている⁹⁾。そのため、原則としてエクリズマブ投与開始の2週間前までに4価の髄膜炎菌ワクチンを接種する必要がある。

本邦で保険適用となっている4価髄膜炎菌ワクチンは血清型A, C, W, Yの髄膜炎菌には効果を呈するが、比較的頻度が高い血清型Bの髄膜炎菌には対応していないことに注意する必要がある。本邦では保険適用のある血清型Bの髄膜炎菌に対するワクチンはない。

ステロイドあるいはカルシニューリン阻害薬などの免疫抑制薬を使用しているなど免疫抑制状態にある患者は髄膜炎菌ワクチンを8週間以上の間隔をあけて2回接種すること、それ以降も5年ごとに追加接種することが推奨されている。

免疫能の発達していない小児においては、インフルエンザ菌b型と肺炎球菌に対する感染および重症化リスクが高くなる可能性が示唆されていることから、これらの細菌に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合には接種を検討する必要がある。

添付文書上、小児の年齢制限は明確に記載されていないが、新生児、乳児または6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施されておらず、かつ、実際の臨床試験では12歳未満の症例は組み入れがなかったことに留意する必要がある。

日本人のなかにエクリズマブがまったく効果を示さない不応例が存在することが報告されている¹⁰⁾。エクリズマブ不応例において、C5遺伝子の塩基配列を解析したところ、エクソン21上にヘテロの変異c.2654G>Aが同定され、エクリズマブ有効例ではこの変異を認めないことも示された。本研究では288人中10人(約3.5%)にヘテロの変異を認めたことから、日本人におけるc.2654G>Aの保有率は3～4%であると報告された。日本においてエクリズマブによるMG治療を行う際は、不応例が存在することに注意する必要がある。

文献

- 1) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986
- 2) Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; **60**: 14-24
- 3) Howard JF Jr, Karam C, Yountz M, et al. Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; **8**: 1398-1407
- 4) Murai H, Suzuki S, Hasebe M, et al. Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of post-marketing surveillance. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; **14**: 1-12
- 5) Murai H, Suzuki S, Fukamizu Y, et al. Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: Analysis of 1-year postmarketing surveillance. *Clin Exp Neuroimmunol* 2022; **13**: 280-289
- 6) ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Open-Label Study of Eculizumab in Pediatric Participants With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03759366> [2024年12月20日アクセス]
- 7) Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, et al. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; **11**: 1338-1346
- 8) Pane C, Di Stefano V, Cuomo N, et al. A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2024; **271**: 6209-6219
- 9) McNamara LA, Topaz N, Wang X et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; **66**: 734-737
- 10) Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab. *N Engl J Med* 2014; **370**: 632-639

検索式・参考にした二次資料

Cochrane Library：検索日 2024 年 12 月 20 日

PubMed：検索日 2024 年 12 月 20 日

医中誌：検索日 2024 年 12 月 20 日

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした。

補体阻害薬ラブリズマブをどのように用いるか

推奨

- AChR 抗体陽性全身型 MG にラブリズマブは有効である (推奨提示 1B)。
- ステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合、投与を検討してもよい。
- エクリズマブに比べて、持続的な効果が得られるよう改変されており、投与間隔を長くすることが可能である。
- エクリズマブと同様、ラブリズマブでも髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が特に低下する可能性があるため、投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種する必要がある (推奨提示 1B)。

背景・目的

ラブリズマブは、ヒト化モノクローナル抗体で、エクリズマブと同様に、補体 C5 に特異的に結合し、C5a および C5b への開裂を阻害することで膜侵襲複合体 (MAC) 生成を阻害する。ラブリズマブはエクリズマブの誘導体であるが、エクリズマブと比べ消失半減期が延長し、投与間隔を延長するよう設計されている。エクリズマブと類似した安全性プロファイルを維持しながら、エクリズマブよりも PK トラフ回数が少なくなるよう PK/PD プロファイルが改良されている。このため、8 週に 1 回の投与でよく、患者のメリットになる。

全身型 MG (gMG) は自己抗体が神経筋接合部のアセチルコリン受容体 (AChR) 分子を標的とし、補体活性化により神経筋伝達障害が生じ、筋力低下が全身に及ぶ自己免疫疾患である。ラブリズマブは、2019 年より実施された日本人を含む全身型 MG 患者を対象とした臨床試験において、8 週間隔の維持投与で有効性および安全性が検討され、2022 年 8 月に「全身型重症筋無力症」を効能または効果として製造販売承認を取得した。

解説・エビデンス

1) MG に対する有効性

ラブリズマブの有効性は本邦も含む国際共同第Ⅲ相試験 (CHAMPION-MG) で検討され、報告された。

①ラブリズマブ vs. プラセボ比較試験期

この試験は、ランダム化二重盲検国際共同試験であり、本邦からの 13 例を含む 175 例の AChR 抗体陽性全身型 MG 患者が参加し、ラブリズマブ群とプラセボ群に 1 対 1 に割り付けられた。実薬群では投与開始時に初回投与量が投与され、2 週後と、その後 8 週ごとに維持量が投与され、26 週間継続された。MG-ADL スケール、QMG スコアの投与前からの変化量を実薬

群とプラセボ群とで比較した。

この結果、26 週目では、ラブリズマブ群がプラセボ群に対して MG-ADL (−3.1 vs. −1.4), QMG (−2.8 vs. −0.8) とともに有意に低下していた。MG-ADL, QMG とも投与 1 週目で有意な改善がみられ、26 週間目までその効果が持続していた。また、QMG スコアが 5 ポイント以上改善した症例はラブリズマブ群で 30% (プラセボ群では 11.3%) にのぼった。26 週間で副作用の発現に大きな差は認められなかった¹⁾。

②長期オープンラベル試験期

この試験では、上記の 26 週のランダム化二重盲検期間に続き、継続試験として長期的な有効性と安全性を評価することを目的とした。この試験では上記のランダム化二重盲検期間におけるラブリズマブ群、プラセボ群のどちらにもラブリズマブが投与され、60 週間観察された。最終観察時点で、両群とも有効性が維持されていた。当初プラセボが投与されていた群では、投与開始 2 週後に有効性が認められ、その効果は維持されていた。なお、この間、懸念されていた髄膜炎感染症例は認められなかった²⁾。

2) ラブリズマブの適用について

本剤は、当初 AChR 抗体陽性の全身型 MG で、免疫グロブリン大量静注療法または血漿浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者または、合併症や副作用などにより、免疫グロブリン大量静注療法または血漿浄化療法の施行が困難な患者に適用がある、とされていたが、2025 年 4 月に「ステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合に限る」と変更された。軽症例、眼筋型、AChR 抗体陰性例には適用がない。なお、MuSK 抗体は主に補体を活性化しない IgG4 サブクラスからなるため、ラブリズマブの効果は期待できず、適用はない。

また、国際共同第Ⅲ相試験では除外基準として MG クリーゼの患者が設定されていたことから、MG クリーゼにおける有効性および安全性に関する情報は今のところ確立していない。

3) ラブリズマブの投与方法

ラブリズマブは、1 回 2,400～3,000mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600mg を点滴静注する。なお、1 回投与量は体重ごとに規定されている。

なお、本剤の臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始 18 週後までに症状の改善が認められていたことなどから、投与開始 18 週後までに症状の改善が得られない患者では、本剤の投与中止を検討することが推奨されている。

また、ラブリズマブの投与中に免疫グロブリン大量静注療法または血漿浄化療法を施行すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤の補充投与を考慮することとされている（投与量に関しては添付文書などを参照）。

4) ラブリズマブの副作用、安全性について

副作用、安全性に関する情報は、臨床試験のデータとしてはランダム化比較期（26 週間）と長期投与期間（60 週まで）が報告されている。

ランダム化比較期（26 週間）での有害事象の発現はラブリズマブ群では 90.7%（78/86 例）、プラセボ群では 86.5%（77/89 例）にみられたが、個別の有害事象のうちラブリズマブ群に顕著な有

害事象はなかった。

長期投与期間（60 週までのデータ）では、有害事象の発現頻度は 88.8%（150/169 例）で、主な有害事象は頭痛（28 例，16.6%），下痢（23 例，13.6%）であった。入院などが必要となった重篤な有害事象の発現割合は 24.3%（41 例）に認められ、2 例以上に認められた事象は重症筋無力症の悪化（4 例），COVID-19（3 例），COVID-19 肺炎，丹毒，肺炎，一過性脳虚血発作，発熱，呼吸困難および嚥下障害（各 2 例）であった。有害事象による投与中止例は 3 例（COVID-19 肺炎，感染性皮膚潰瘍，重症筋無力症の増悪）に認められた。

5) エクリズマブとラブリズマブの QOL への影響

エクリズマブは 2 週間ごとの投与が必要であったのに対して，ラブリズマブは 8 週間ごとの投与期間であり，投与間隔の延長による通院回数の減少は，就労や家庭生活など，社会活動の促進につながることから患者の QOL の改善に大きく貢献していると考えられる。ラブリズマブの臨床試験期間中は COVID-19 のパンデミック期と重なっていたことからそれに関連する有害事象が散見されたものの，基本的には安全性プロファイルに関してはエクリズマブとほぼ変わらない。

6) 実臨床での効果

本邦からの報告によると，エクリズマブからラブリズマブに切り替えた例では，引き続き良好な反応と忍容性が維持されており，アンケートではラブリズマブがエクリズマブよりも好まれる傾向がみられた³⁾。また，リアルワールドにおけるラブリズマブの長期的な有効性について，各国から報告がなされているが，対象患者の違いもあり，レスポンスレートなどの長期有効性に関しては，報告によってばらつきがみられる⁴⁾。

〔推奨を臨床に用いる際の注意点〕

1) 髄膜炎菌感染症

ラブリズマブはエクリズマブと同様，髄膜炎菌などの莢膜形成菌に対する免疫機能低下が懸念される。そのため，髄膜炎菌ワクチンを投与開始 2 週間前までに接種する必要がある。さらに 2 ヶ月後，以降は 5 年ごとに接種することが推奨されている。

患者には「患者安全性カード」を手渡し，医療機関を受診する際には必ず提示するよう指導する。また，頭痛，発熱が起きた場合には速やかに医療機関を受診することを徹底させる。患者が受診した際には血液培養を採取したのち，直ちにセフトリアキソンなどの抗生剤の投与を行う。自宅が遠方で速やかな受診ができない場合には，あらかじめ内服の抗生剤を手渡ししておき，内服してもらう。

2) 他の薬剤との併用

上述のとおり，免疫グロブリン大量静注療法または血漿浄化療法の施行により，ラブリズマブの血中濃度が低下するので，本剤の補充投与を考慮することとされている。また，エフガルチギモドなどの FcRn 阻害薬は本剤の効果を減弱する可能性が高く，併用はできない。使用する場合には投与間隔を十分空ける必要がある。

文献

- 1) Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *NEJM Evid* 2022; **1**: EVIDoa2100066
- 2) Meisel A, Annane D, Vu T, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol* 2023; **270**: 3862-3875
- 3) Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, et al. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; **11**: 1338-1346
- 4) Stascheit F, Sousa CDF, Aigner A, et al. Ravulizumab and Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A Real-World Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2025; **12**: e200331

検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチした。

補体阻害薬ジルコプランをどのように用いるか

推奨

- AChR 抗体陽性全身型 MG にジルコプランは有効である (推奨提示 1B)。
- ステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合、投与を検討してもよい (推奨提示 1B)。
- ジルコプラン投与中は、髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が特に低下する可能性があるため、原則、投与開始 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要がある。

背景・目的

ジルコプランは 15 個のアミノ酸から構成される環状ペプチド製剤である。AChR 抗体陽性全身型 MG に対するはじめての自己皮下注射による C5 標的薬として開発された。ジルコプランは C5 に特異的に結合し、C5 転換酵素による C5a、C5b への開裂を阻害する。また、C5b-C6 複合体形成をも抑制する。この 2 つの作用機序により、終末補体経路の活性化と膜侵襲複合体の形成を阻害する¹⁻³⁾。従来の抗 C5 抗体製剤エクリズマブでは、C5 遺伝子変異による不応例 (日本人の約 3.5% に存在する) が指摘されている⁴⁾が、ジルコプランの C5 への結合部位は C5 遺伝子変異の影響を受けない³⁾。この理由として、ジルコプランは抗体製剤に比べて低分子量 (3.5kDa) であることから基底膜を透過しやすく、神経筋接合部に高い浸透性を発揮する可能性が示唆されている³⁾。

解説・エビデンス

1) MG に対する有効性

AChR 抗体陽性全身型 MG に対するジルコプランの有効性・安全性に関し 2 つの RCT が行われている。北米においては、第 II 相多施設共同二重盲検試験 (MG0009 試験) が行われた¹⁾。この試験では、AChR 抗体陽性全身型 MG 45 例 (MGFA 分類 II～IVa, QMG 総スコアが 12 点以上) がジルコプラン 0.3mg/kg 群、ジルコプラン 0.1mg/kg 群、プラセボ群の 3 群にランダムに割り付けられ、1 日 1 回皮下投与された。12 週における QMG 総スコアのベースラインからの変化量が主要評価項目とされ、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で -6.0 点、プラセボ群で -3.2 点、両群の差は -2.8 ($p=0.05$) と有意であった。ジルコプラン 0.1mg/kg 群でもプラセボ群に対し有意改善が認められたが、0.3mg/kg 群ほど明快ではなく、効果発現が遅かった。

次いで、第 III 相国際共同二重盲検試験 (MG0010 試験, RAISE 試験) が実施された²⁾。対象は AChR 抗体陽性、18 歳以上の全身型 MG (MGFA 分類 II～IV, MG-ADL 総スコアが 6 点以上かつ QMG 総スコアが 12 点以上) 174 例 (日本人患者 16 例を含む) であり、ジルコプラン 0.3mg/kg あるいはプラセボ (1:1 に無作為割り付け) が盲検下で 1 日 1 回皮下投与された。第

Ⅱ相試験で早期から有効性が示された結果を踏まえ、第Ⅲ相試験でも観察期間は12週と短期間に設定された。主要評価項目は投与12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量とされ、重要な副次評価項目として12週におけるQMG総スコア、MGC総スコア、MG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量が設定された。さらに副次評価項目として、MG-ADLレスポnder（レスキュー療法を受けずにベースラインからMG-ADL総スコアが3点以上低下した患者）の発生比率、QMGレスポnder（レスキュー療法を受けずにベースラインからQMG総スコアが5点以上低下した患者）の発生比率などが設定された。

投与12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量は、ジルコプラン群で-4.39、プラセボ群で-2.30、両群間の差は-2.09 ($p<0.001$)であり、統計学的に有意であった。QMG総スコア、MGC総スコア、MG-QOL15r総スコアのベースラインからの各変化量についても、ジルコプラン群でプラセボ群に比較し統計学的に有意な改善が認められた。MG-ADLレスポnderの発生比率はジルコプラン群で73%、プラセボ群で46%、QMGレスポnderの発生比率はジルコプラン群で58%、プラセボ群で33%といずれも有意な差が示された（それぞれ $p<0.001$, $p=0.0012$ ）。

全有害事象の発現率はジルコプラン群77%、プラセボ群70%と差はなく、ジルコプラン群での主な有害事象（10%以上）は注射部位内出血（16%）、頭痛（15%）、下痢（10%）、MGの増悪（10%）であった。重篤な有害事象、重篤な感染症の発現率は両群で差はなかった。ジルコプラン群でCOVID-19肺炎による死亡、プラセボ群で脳出血による死亡が各1例報告されたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。RAISE試験全集団から日本人16例（ジルコプラン群7例、プラセボ群9例）のデータを抽出した解析も行われたが、日本人集団も全集団と同様の改善が認められ、有害事象の発現内容・頻度についても全集団と相違はなかった⁵⁾。以上の結果より、AChR抗体陽性全身型MG患者に対するジルコプランの有効性・安全性が示され、欧米に先駆け、2023年9月に本邦で承認された。

長期的な有効性、安全性・忍容性については、MG0009試験またはMG0010試験を完了し、非盲検継続長期試験（MG0011試験、RAISE-XT試験）へ移行した200例を対象に解析が行われた⁶⁾。ジルコプラン継続群における、先行試験のベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量は、RAISE-XT試験12週（延長12週、先行試験開始から24週）-6.06、延長48週（60週）-6.04であり、改善が続いた。プラセボからジルコプランへの切り替え群でも、先行試験ベースラインからのMG-ADL総スコア変化量は延長12週（24週）で-6.46に改善し、延長48週（60週）においても-6.51と改善が維持された。QMG総スコア、MGC総スコア、MG-QOL15r総スコアの先行試験ベースラインからの各変化量についても、ジルコプラン投与により同様の改善が示された。

RAISE-XT試験における主な有害事象はMGの増悪（26%、うち42%がレスキュー治療を要した）、COVID-19（25%）、頭痛（18%）、下痢（15%）、鼻咽頭炎（15%）であった。治験薬に関連ありと判断された有害事象で最も多かったのは注射部位反応で12例（6%）にみられたが、ジルコプラン中止にいたったのは2例（1%）であった。死亡例は4例報告され、継続群で心停止が2例、偶発的な頭部損傷が1例、切り替え群で死因不明が1例であった。いずれもジルコプランとの関連はなしとされた。

RAISE試験、RAISE-XT試験では、MGが悪化した際、単純血漿交換あるいは免疫グロブリン静注療法によるレスキュー治療が認められていた。曝露期間調整後の解析結果では、盲検期間におけるレスキュー治療使用頻度は、プラセボ群（103例）で100人年あたり78.16件であった。

のに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与群 (101 例) で 31.19 件と少なかった⁶⁾。プラセボからジルコプランへの切り替え群では、レスキュー治療使用頻度が盲検期間 100 人年あたり 78.16 件から、非盲検期間 33.11 件と約 60% 減少した⁶⁾。また、RAISE-XT 試験では、ベースラインで副腎皮質ステロイドが投与され、延長 48 週 (60 週) までジルコプラン投与を完了した継続群、切り替え群の両群において、41% の症例が副腎皮質ステロイドを中止あるいは減量することが可能だった⁶⁾。

2) ジルコプランの適用

本邦では AChR 抗体陽性で、ステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない全身型 MG において保険適用が取得されている。自己皮下注薬剤であるため、指導、教育訓練を十分に行う。

3) ジルコプランの投与方法

体重に応じて 3 段階の用量が設定されており、体重 56kg 未満では 16.6mg、56kg 以上 77kg 未満では 23.0mg、77kg 以上では 32.4mg を 1 日 1 回皮下投与する。血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法の影響を受けないため、ジルコプラン投与中に MG 症状が悪化し、これらのレスキュー治療を必要とした場合でもジルコプランを補充・増量する必要はない。FcRn 阻害薬との併用も可能である。

4) ジルコプランの副作用

臨床試験での安全性解析結果より添付文書に記載された主な副作用は注射部位内出血、注射部位疼痛などの注射部位反応 (22.2%) である。そのほか、腭炎 (0.5%)、血清アミラーゼ値上昇 (1.9%)、血清リパーゼ値上昇 (4.2%) が報告されており、ジルコプラン投与中は腭酵素の測定・観察が必要とされる。また、ジルコプラン投与中は、他の補体標的薬と同様、莢膜形成細菌 (髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌など) 感染を発症、重症化する可能性が高くなる。髄膜炎菌感染に対するワクチン接種・対応は必須であり、これは先行するエクリズマブと同様である (CQ 1-1 参照)。なお、RAISE 試験、RAISE-XT 試験で髄膜炎菌感染例は報告されなかった。

文献

- 1) Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, et al. Clinical effects of the self-administered subcutaneous complement inhibitor zilucoplan in patients with moderate to severe generalized myasthenia gravis: results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; **77**: 582-592
- 2) Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; **22**: 395-406
- 3) Tang GQ, Tang Y, Dhamnaskar K, et al. Zilucoplan, a macrocyclic peptide inhibitor of human complement component 5, uses a dual mode of action to prevent terminal complement pathway activation. *Front Immunol* 2023; **14**: 1213920
- 4) Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014; **370**: 632-639
- 5) Utsugisawa K, Deguchi K, Konno S, et al. Efficacy and safety of zilucoplan in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the phase III randomized RAISE study. *Clin Exp Neuroimmunol* 2024; **15**: 45-54
- 6) Howard JF Jr, Bresch S, Farmakidis C, et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with

generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. Ther Adv Neurol Disord 2024, 17: 17562864241243186

検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチした.

FcRn 阻害薬エフガルチギモドをどのように用いるか

推奨

- エフガルチギモド静注製剤、皮下注製剤は全身型 MG に有効である (推奨提示 1B)。
- ステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合、エフガルチギモドの投与を検討してもよい (推奨提示 1B)。
- 投与により IgG が低下するため、IgG モニタリングを検討する (推奨提示 2C)。

背景・目的

胎児性 Fc 受容体 (FcRn) 阻害薬は、FcRn と IgG の結合を競合的に阻害し、細胞内のリソソームでの IgG の分解を促進することで、IgG のリサイクリングを抑制する薬剤である。結果として、MG の病原性自己抗体を含む IgG の血中濃度が低下するため MG 病勢が抑制される。FcRn 阻害薬の適応となるのは、主に全身型 MG の難治例と考えられるが、外来でも簡便に投与できる薬剤であることから、維持的な治療として行ったり、治療選択肢が少ない AChR 抗体陰性例にもよい適応となる場合がある。効果発現の速さや作用メカニズムからはレスキュー治療や速効性治療の一端を担う治療になりうると考えられるが、現状ではデータは限られており、今後のデータの蓄積が必要である。

FcRn 阻害薬のひとつであるエフガルチギモドは IgG1 の Fc 部分の 5 箇所のアミノ酸残基を置換することで、FcRn に高親和性に結合するよう設計された Fc フラグメント製剤である。上述したように IgG のリサイクリングを抑制することで AChR 抗体、MuSK 抗体などの病原性 IgG の血中濃度を低下させ MG の病勢を抑制する。本邦では静注製剤、皮下注製剤が使用可能で、同等の有効性が期待できる。皮下注製剤は在宅自己注射も可能であり、通院負担を軽減できる可能性がある。また、IgG 値を低下させる薬剤なので、IgG 値のモニタリングを検討し、感染症の発現に注意を払う。高額な薬剤であるので適応を十分に検討して使用する。

解説・エビデンス

1) エフガルチギモド静注製剤の有効性

ADAPT 試験は 26 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照多施設国際共同Ⅲ相試験で、日本人を含む全身型 MG 167 例を対象にエフガルチギモド静注の有効性と安全性が評価された¹⁾。MGFA 分類Ⅱ～Ⅳb のいずれかで、MG-ADL スコアが 5 点以上かつ眼症状以外の項目が総得点の 50%を超える患者が対象で、AChR 抗体陽性例が 77%、MuSK 抗体陽性例が 4%、double seronegative 例が 19%含まれていた。エフガルチギモド 10 mg/kg またはプラセボを週 1 回静脈注射、計 4 回投与する 3 週間と、その後少なくとも 5 週間の観察期間を初回サイクルとし、8 週以降において再投与基準を満たした際に、次の治療サイクルが開始された。

主要評価項目は AChR 抗体陽性例の初回サイクルの MG-ADL レスポンダー（ベースラインからの MG-ADL の 2 点以上の改善が 4 週以上持続）の割合で、エフガルチギモド群が 67.7%，プラセボ群が 29.7% であり ($p < 0.0001$)，エフガルチギモドの有効性が証明された。

副次評価項目である QMG レスポンダー（ベースラインからの QMG スコアの 3 点以上の改善が 4 週以上持続）の割合も、エフガルチギモド群がプラセボ群と比較して有意に高かった (63% vs. 14%, $p < 0.0001$)。

効果発現は比較的早く初回投与翌週には MG-ADL スコア、QMG スコアの有意な改善が認められた。MG-ADL スコア、IgG 濃度、AChR 抗体価は平行に変化しており、いずれも 4 回目投与の翌週の 4 週目で最も低下した (IgG 濃度は約 60% 減少)。

ADAPT 試験のサブ解析で健康関連 QOL の指標である MG-QOL15r や EQ-5D-5L が IgG の低下と平行に低下しており、エフガルチギモド投与により QOL の改善効果も得られることが示されている²⁾。

また長期継続試験 (ADAPT+) ³⁾ へは、ADAPT 試験から 151 症例が移行し、そのうち 145 例 (AChR 抗体陽性例が 76.6%，陰性例が 23.4%) がエフガルチギモド静注を 1 回以上受けていた。AChR 抗体陽性症例の 90% 以上が、最初の 10 サイクルのいずれかの時点で MG-ADL スコアの 2 ポイント以上の改善を認めた。

ADAPT と ADAPT+ 試験で追跡調査期間が 1 年以上ある AChR 抗体陽性症例では、年間平均サイクル数は 4.7 回 (中央値 5 回) であった。本邦では 2022 年 1 月にエフガルチギモドの静注製剤が承認され、2022 年 5 月に発売された。

2) エフガルチギモド静注製剤のリアルワールドデータ

リアルワールドにおけるエフガルチギモドの有効性に関しては、各国から報告がなされているが、対象患者の違いもあり、レスポンダーの割合などの治療効果に幅が生じている⁴⁻⁶⁾。

本邦の多施設で行われた全身型 MG の観察研究⁴⁾ では、36/1343 例 (2.7%) でエフガルチギモド静注製剤が使用されており、内訳は AChR 抗体陽性例が 53%，MuSK 抗体陽性例が 17%，double seronegative 例が 31% で、72% が難治例であった。実臨床データにおいても初回サイクルで有意な MG-ADL スコアの低下作用 (治療前 10.5 ± 4.3 ，治療後 6.9 ± 5.1 ， $p = 0.003$) が認められ、特に MuSK 抗体陽性例で強い改善効果が認められた。サイクル間の平均インターバルは 5.9 週であった。

プレクリーゼの MG 患者 (MGFA Ⅲb または Ⅳb) にエフガルチギモド静注が有効であったという報告や⁷⁾、維持的血漿浄化療法からエフガルチギモドへの切り替えが可能であったという報告もなされている⁸⁾。Seronegative MG に対する使用経験例も報告され始めているが、有効性にはばらつきがあり、さらなるデータの蓄積を要する^{4,9)}。

エフガルチギモド静注治療の投与パターンについては、一定期間ごとに治療が必要な場合とそうではない場合があると報告されている¹⁰⁾。また、エフガルチギモドを固定サイクルで導入する方法も報告されている¹¹⁾。

3) エフガルチギモド皮下注製剤の有効性

全身型 MG 患者に対するエフガルチギモド皮下注製剤の静注製剤に対する薬力学的作用の非劣性を評価する国際共同第Ⅲ相試験 ADAPT-SC¹²⁾ が行われた。この試験では、日本人を含む全身型 MG 患者 111 例を対象に、皮下注製剤 (エフガルチギモドアルファ 1,008 mg およびボルビ

アルロニダーゼアルファ 11,200 単位) または、静注製剤 (エフガルチギモドアルファ 10mg/kg) が週 1 回計 4 回投与された。治験薬投与期の 3 週間に加えて非投与期の 7 週間の観察を行う 10 週間 (1 サイクル+観察期間) で実施された。

主要評価項目は総 IgG 濃度のベースラインから 4 週目の変化率で、皮下注製剤群で -66.4%、静注製剤群で -62.2%、2 群間での最小二乗平均差 (95% 信頼区間) は -4.2% (-7.73, -0.66) であり、信頼区間の上限値 (-0.66%) は、あらかじめ設定した非劣性マージン 10% より低く、静注製剤に対する非劣性が証明された。また、MG-ADL レスポンダーの割合は、皮下注製剤群、静注製剤群ともに 69.1% であった。

本邦では、2024 年 1 月にエフガルチギモド皮下投与製剤 (エフガルチギモドとボルヒアルロニダーゼの配合剤) が承認され、2024 年 4 月に発売された。

4) エフガルチギモドの副作用について

ADAPT 試験¹⁾ で報告された有害事象の割合はエフガルチギモド群 77.4%、プラセボ群で 84.3% であった。多くみられた有害事象は、呼吸器感染症 (33% vs. プラセボ 29%)、頭痛 (32% vs. プラセボ 29%)、尿路感染症 (10% vs. プラセボ 5%) で両群に顕著な差は認めなかった。ADAPT+ 試験³⁾ では頭痛 (24.8%)、新型コロナウイルス感染症 (15.2%)、鼻咽頭炎 (13.8%) が多かった。

ADAPT-SC 試験¹²⁾ で報告された主な有害事象は、エフガルチギモド皮下注群で注射部位発疹が 14.5%、頭痛、注射部位紅斑が各 12.7%、重症筋無力症の悪化が 10.9%、注射部位瘙痒感が 9.1%、注射部位内出血が 7.3%、注射部位疼痛が 5.5%、エフガルチギモド静注群で頭痛が 12.7%、下痢、疲労、尿路感染、挫傷、転倒が各 5.5% であった。なお、エフガルチギモド皮下注群では、局所の注射部位反応関連事象が 38.2% に発現したが、重篤なものはなかった。エフガルチギモド皮下注群の重篤な有害事象は 14.5% (呼吸困難、蜂巣炎、失神、視神経炎、上腕骨骨折) で認められたが、エフガルチギモドとの因果関係は否定された。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

1) エフガルチギモドの適用について

本邦ではステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない全身型 MG においてエフガルチギモド (静注製剤、皮下注製剤) が保険適用となっている。ほとんどの諸外国では AChR 抗体陽性 MG にのみ投与が認められており、現時点で MuSK 抗体陽性 MG や抗体陰性 MG に投与が認められているのは本邦のみである。本邦のリアルワールドデータでは MuSK 抗体陽性 MG におけるレスポンダーの割合が特に高いことが示されている⁴⁾。

2) エフガルチギモドの投与方法

静注製剤はエフガルチギモドアルファとして 1 回 10mg/kg を 1 週間間隔で 4 回、1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

皮下注製剤は体重によらず固定用量の 5.6mL (エフガルチギモドアルファ 1,008mg およびボルヒアルロニダーゼアルファ 11,200 単位) を 1 週間間隔で 4 回皮下投与する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

サイクル間のインターバルについては個人差も大きく、様々な考え方があるが、症状がベースラインまで悪化する前に、次サイクルを開始することで、変動のないよい状態を維持できる可能性がある。

3) 在宅自己注射

エフガルチギモド皮下注製剤は、在宅自己注射が可能な薬剤であるため、在宅投与を希望する患者には手技などの指導を十分に行う必要がある。

文献

- 1) Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; **20**: 526-536
- 2) Saccà F, Barnett C, Vu T, et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol* 2023; **270**: 2096-2105
- 3) Howard JF, Bril V, Vu T, et al; ADAPT+ Study Group. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Front. Neurol* 2024; **14**: 1284444
- 4) Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, et al. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. *Neurol Clin Pract* 2024; **14**: e200276
- 5) Pane C, Di Stefano V, Cuomo N, et al. A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2024; **271**: 6209-6219
- 6) Stascheit F, Sousa CDF, Aigner A, et al. Ravulizumab and Efgartigimod in Myasthenia Gravis: A Real-World Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2025; **12**: e200331
- 7) Ma J, Zhang H, Zhao J, et al. Efgartigimod versus intravenous immunoglobulin in the treatment of patients with impending myasthenic crisis. *Sci Rep* 2024; **14**: 28394
- 8) Mehrabyan A, Traub RE. Retrospective review of patients with myasthenia gravis switched from plasma exchange therapy to efgartigimod treatment. *Muscle Nerve* 2024; **69**: 467-471
- 9) Horiuchi K, Nakamura S, Yamada K, et al. Retrospective analysis of efgartigimod use in patients with double-seronegative generalized myasthenia gravis: a case series. *Neuromuscul Disord* 2024; **39**: 37-41
- 10) Fuchs L, Shelly S, Vigiser I, et al. Real-World experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2024; **271**: 3462-3470
- 11) Frangiamore R, Rinaldi E, Vanoli F, et al. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis: A real-life experience at a national reference center. *Eur J Neurol* 2024; **31**: e16189
- 12) Howard JF Jr, Vu T, Li G, et al. Subcutaneous efgartigimod PH20 in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). *Neurotherapeutics* 2024; **21**: e00378

検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチした。

FcRn 阻害薬ロザノリキシズマブをどのように用いるか

推奨

- ロザノリキシズマブは全身型 MG に有効である (推奨提示 1B)。
- ステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合、ロザノリキシズマブの投与を検討してもよい (推奨提示 1B)。
- 投与により IgG が低下するため、IgG モニタリングを検討する。

背景・目的

ロザノリキシズマブは胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に対するモノクローナル抗体製剤であり、エフガルチギモド (2021 年) に続く FcRn 阻害薬として、2023 年 9 月に本邦で承認された皮下注射製剤である。FcRn は IgG のリサイクリングを担う分子であり、FcRn 阻害薬の作用機序の詳細については、エフガルチギモドの項 (CQ 2-1) を参照のこと。

ロザノリキシズマブは、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、IgG1 フラグメント製剤であるエフガルチギモドと分子的に異なる。IgG4 は、IgG1 や IgG3 と比べて補体経路の活性化に関与する Fc γ R と結合しにくいいため、補体・抗体依存性細胞傷害や免疫細胞の活性化などを誘導しにくいと想定される。中性および酸性 pH 環境下で FcRn に高い親和性で結合する特性がある。FcRn のアルブミンとの結合およびリサイクリングは抑制せずに IgG と FcRn の結合を阻害することが示されている。

本邦での効能または効果は、「全身型重症筋無力症 (ステロイド又はステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合に限る)」とされており、自己抗体の種類・有無を問わない。MG 治療アルゴリズムのうえで、FcRn 阻害薬をどのように位置づけるのか、使用可能な FcRn 阻害薬をどのように使い分けるのかなど、今後エビデンスの蓄積が必要である。

解説・エビデンス

1) ロザノリキシズマブの有効性

ロザノリキシズマブの有効性については、欧米で行われた第 II a 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期、連続投与試験 (MG0002 試験) および日本人も参加した国際共同第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 (MG0003 試験) の 2 つの試験で検証された^{1,2)}。

第 II a 相試験 (MG0002 試験) では、AChR 抗体または MuSK 抗体陽性の、中等度から重度の成人全身型 MG 患者 43 例が組み入れられ、7 mg/kg またはプラセボを 1 週間ごとに合計 3 回皮下投与された¹⁾。主要評価項目は、29 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量、副次評価項目は同じく 29 日目における MGC 総スコア、MG-ADL 総スコアのベースライ

ンからの変化量とされたが、プラセボ群より変化は大きかったものの、統計的に有意ではなかった。

第Ⅲ相 (MG0003, MycarinG 試験) には、日本人患者 13 名を含む中等度から重度の全身型 MG 患者 200 例 (AChR 抗体または MuSK 抗体陽性, MGFA 分類のクラスⅡ～Ⅳa で, IVIg または PLEX などによる追加治療が検討されている症例) が組み入れられた²⁾。ロザノリキシズマブの 2 用量 (7mg/kg 相当または 10mg/kg 相当 [なお承認用量は 7mg/kg 相当]) とプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為に割り付け、1 週間ごとに合計 6 回皮下投与された。主要評価項目である 43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、7mg/kg 群で -3.370、10mg/kg 群で -3.403、プラセボ群で -0.784 であり、統計学的に有意であった。副次評価項目である、43 日目における MGC 総スコア、QMG 総スコア、MG 症状患者報告アウトカム (PRO)³⁾ による各スコアのベースラインからの変化量についても、すべて統計学的に有意であった。たとえば、43 日目における QMG 総スコアの変化量は、7mg/kg 群で -5.398、10mg/kg 群で -6.672、プラセボ群で -1.915 であった。さらに、実薬の両群ともに 8 日目から MG-ADL など臨床スコアの改善が認められ、43 日目で最も改善し、総 IgG 濃度の変化と並行していた。総 IgG 濃度の最大減少率は、7mg/kg 群 71.1%、10mg/kg 群 77.7% であった。

また、43 日目における全体集団での MG-ADL レスポンダー (ベースラインから 2.0 点以上の減少) の割合は、7mg/kg 相当群で 68.2%、10mg/kg 相当群で 61.2%、プラセボ群で 28.4% であった。サブグループ解析では、実薬投与された MuSK 抗体陽性患者において、12 例全例が MG-ADL および MGC レスポンダーであり、11 例が QMG レスポンダーと、全体集団や AChR 抗体陽性患者より数値としては高かった⁴⁾。

副作用として、頭痛、下痢、発熱が比較的高頻度に見られている。特に頭痛は、実薬群の 40% 程度 (プラセボ 20%) に認められたが、初回投与後に多く、ほとんどは軽度または中等度であった。感染症は、上咽頭炎、急性上気道感染症、口腔ヘルペスなど軽度または中等度なものが増加した。重大な副作用として、重篤な感染症および無菌性髄膜炎が報告されている。なお、注射部位反応は群間に差を認めなかった⁵⁾。

治療サイクル間の期間については、その後の非盲検継続投与試験 (MG0007 試験) で検討中であり、中間解析では無治療間隔は約 5～9 週間であったと報告されているが⁵⁾、今後のデータ蓄積が必要である。

2) ロザノリキシズマブの効能または効果

全身型重症筋無力症 (ステロイドまたはステロイド以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合に限る)。

3) ロザノリキシズマブの用法および用量

通常、成人にはロザノリキシズマブ (遺伝子組換え) として下表に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50kg 未満	280mg
50kg 以上 70kg 未満	420mg
70kg 以上 100kg 未満	560mg
100kg 以上	840mg

当初、輸液ポンプを用いて 20 mL/hr 以下の一定の速度で投与することとされていたが、手動投与も認められた。

4) 在宅自己注射

ロザノリキシズマブは、在宅自己注射が可能な薬剤であるため、在宅投与を希望する患者には手技などの指導を十分に行う必要がある。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

FcRn 阻害薬は、血清 IgG を著明に低下させる薬剤であり、理論的に感染症のリスクを上昇させる。治験では重篤な感染症はみられていないが、血清 IgG が 550 mg/dL 以上、好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上といったエントリー基準のもとである。実臨床においても、投与前の血清 IgG 濃度の測定が望ましい。肝炎ウイルスキャリア、生ワクチン接種予定者では、投与に注意が必要である。

文献

- 1) Bril V, Benatar M, Andersen H, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology* 2021; **96**: e853-e865
- 2) Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; **22**: 383-394
- 3) Cleanthous S, Mork AC, Regnault A, et al. Development of the Myasthenia Gravis (MG) Symptoms PRO: a case study of a patient-centred outcome measure in rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2021; **16**: 457
- 4) Habib AA, Sacconi S, Antonini G, et al. Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis: a subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase III MycarinG study. *Ther Adv Neurol Disord* 2024; **17**: 17562864241273036
- 5) 医薬品インタビューフォーム リスティーゴ皮下注 280mg 2025 年 3 月改訂 (第 5 版)
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/820110_6399432A1028_1_005_1F.pdf [2025 年 3 月 31 日アクセス]

検索式・参考にした二次資料

検索式

PubMed (検索 2024 年 12 月 19 日)

#01 ("myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR ("myasthenia"[All Fields] AND "gravis"[All Fields]) OR "myasthenia gravis"[All Fields]) AND ("rozanolixizumab"[Supplementary Concept] OR "rozanolixizumab"[All Fields]) [検索件数: 33]

医中誌 (検索 2024 年 12 月 19 日)

#01 ((重症筋無力症/TH or 重症筋無力症/AL) and (Rozanolixizumab/TH or ロザノリキシズマブ/AL)) and (PT=会議録除く) [検索件数: 9]

Cochrane (検索 2024 年 12 月 19 日)

#01 (myasthenia gravis):ti,ab,kw AND (rozanolixizumab):ti,ab,kw [検索件数: 35]

眼筋型 MG に対する免疫療法をどのように行うか

推奨

- 早期からのメチルプレドニゾロン静脈内大量投与（ステロイドパルス）は、眼筋型重症筋無力症の治療に推奨される（推奨提示 1B）。

背景・目的

眼筋型重症筋無力症（Ocular MG：OMG）の対症療法として抗コリンエステラーゼ薬やナファゾリン点眼液が用いられるが、これらが効果を十分発揮しない場合、経口ステロイドや他の免疫抑制薬が考慮される（「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」，CQ 6-2）。しかし，中等量以上の経口ステロイド（プレドニゾロン 10mg/日以上）の長期使用は副作用のため患者の生活の質を低下させるので避けるべきである。

他方，メチルプレドニゾロン静脈内大量投与（ステロイドパルス）は難治性の OMG の治療に有効であることが以前から示されている¹⁻³⁾。近年，早期からのステロイドパルスは OMG に迅速な改善とよりよい長期転帰をもたらすという報告がなされた⁴⁾。

解説・エビデンス

2019 年の OMG 18 人を対象とした後ろ向き研究では，ステロイドパルス治療群と経口ステロイド（プレドニゾロン 5～10mg/日）治療群の間で 6 ヶ月にわたる臨床経過と安全性が比較された。ステロイドパルスは 1,000mg/日の用量で，治療開始 6 ヶ月以内に 1～3 回投与された。ステロイドパルス治療群は，経口ステロイド治療群よりも MG-ADL の改善が早かった。症状の初期増悪や全身性脱力はみられなかった³⁾。

また，2021 年の本邦 MG レジストリ研究では，1,710 人の登録患者のうち，免疫療法を受けた 204 人の OMG 患者を対象に早期ステロイドパルス群（55 人）と非早期ステロイドパルス群（149 人）の軽微症状（minimal manifestations：MM）または MM-5mg（プレドニゾロン ≤5mg/日での MM 以上の状態）達成経過を分析した。早期ステロイドパルス群は非早期ステロイドパルス群に比し，治療開始前の重症度がより高かったにもかかわらず，全期間を通じてプレドニゾロンの用量が低く，MM および MM-5mg の達成速度および達成率が高かった⁴⁾。治療開始から 3 ヶ月以内にステロイドパルスを開始すると，より良好な成果が得られると考えられる。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

OMG をステロイドパルスで治療する際には，眼症状以外の初期増悪を避けるため，全身型 MG 症状がないことを注意深く確認する。ステロイドパルスにより眼症状以外の MG 症状が一過性に出現する可能性があるため，あらかじめ患者にそのことを説明してから投与を行う。

すでに経口ステロイドを使用している患者においてはステロイドパルスの併用により，OMGの長期管理に必要な経口ステロイドの総用量を抑制できる可能性がある。

文献

- 1) 栗本拓治, 西村雅史, 木村 亜紀子ほか. 眼筋型重症筋無力症に対するステロイドパルス療法. あたらしい眼科 2006; **23**: 121-123
- 2) 福元尚子, 本村政勝, 宮崎禎一郎ほか. メチルプレドニゾロン大量静注療法が著効した外眼筋麻痺を呈した重症筋無力症の3例. 神経眼科 2015; **32**: 285-290
- 3) Ozawa Y, Uzawa A, Kanai T, et al. Efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone therapy for ocular myasthenia gravis. J Neurol Sci 2019; **402**: 12-15
- 4) Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, et al. Impact of early treatment with intravenous high-dose methylprednisolone for ocular myasthenia gravis. Neurotherapeutics 2023; **20**: 518-523

検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチした。