

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名； 日本リウマチ学会、日本呼吸器学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要 望 する 医 薬 品	成 分 名 (一 般 名)	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	販 売 名	アクテムラ皮下注 162mg シリンジ アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター
	会 社 名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	日本皮膚科学会 (選定理由) 基礎疾患である全身性強皮症を診療対象とするため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要 望 内容	効 能 ・ 効 果 (要望する効能・効果について記載する。)	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の進行抑制
	用 法 ・ 用 量 (要望する用法・用量について記載する。)	アクテムラ皮下注、1回 162mg を週一回皮下注射
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希 少 疾 病	約 <u>15,000</u> 人 <推定方法>	

用 医 薬 品 の 該 当 性 (推 定対象 患 者 数、推 定方法 につい ても記 載 す る。)	平成 27 年度末時点で厚生労働省が公開している全身性強皮症 (SSc) としての指定難病受給者数は 30,786 人であり (文献 1)、軽症例や未診断例を含めると 3.5 万人以上と推測される。また、厚生労働省研究班で作成した「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」によると、間質性肺疾患 (ILD) の頻度は 50~60%と記載されている (文献 2)。したがって、わが国における ILD を有する SSc 患者数は、少なく見積もっても 15,000 人となる。
国 内 の 承 認 内 容 (適 応外薬 のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎 ● 関節リウマチ 通常、成人には、トシリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 162mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。 ● 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎 通常、トシリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 162mg を 1 週間隔で皮下注射する。
「 医 療 上 の 必 要 性 に 係 る 基 準」へ の 該 当性 (該当 するも のにチ ェック し、該 当する と考え た根拠 につい	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☒ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 過去の疫学研究から、SSc の死因として ILD が最も多く、死因に占めるその割合は増加傾向にあり (文献 3)、生命に重大な影響を及ぼす疾患である。日本人を対象とした研究では、ILD を有する SSc 患者のうち、約 1/3 が酸素療法を必要とする呼吸不全まで進行し、ほぼ全員が死亡している (文献 4)。一方、SSc に伴う ILD (SSc-ILD) の病態は組織の過剰な線維化による不可逆的な肺構造の破壊であるため、死に至らなくても呼吸困難による制限などにより日常生活に著しい悪影響を及ぼす。 2. 医療上の有用性

て記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)

- ☐ ア 既存の療法が国内にない
- ☒ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- ☐ 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

SSc-ILD の治療薬としてはシクロホスファミド (CYC) (文献5)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (文献6) が欧米で広く用いられている。日本では **MMF** は未承認であり、日常診療で使用できない (2017年5月に日本呼吸器学会、日本リウマチ学会が **SSc-ILD** に対する **MMF** の適応外薬の要望を厚労省に提出済み)。また、最近ニンテダニブ (NTD) も **SSc-ILD** に対する有効性が示され (文献7)、2019年12月に **SSc-ILD** に対して承認を取得した。その結果、現在わが国の保険診療で使用できる薬剤は **CYC** と **NTD** のみである。本要望品目であるトシリズマブ (**TCZ**) はこれら既存の治療薬に比べて、**ILD** の進行をほぼ完全に抑制する高い有効性に加え、重篤な有害事象、薬剤中止に至る有害事象ともに少なく高い安全性を有することがプラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) で示されている (**NTD** と **TCZ** の RCT には日本人も含まれる)。SSc-ILD の治療薬として使用されている **CYC**、**MMF** (国内未承認)、**NTD** に加え、**TCZ** を用いた RCT の **ILD** に対する有効性、安全性の詳細を以下に示す。

・CYC

経口 **CYC** はプラセボ対照 RCT で **SSc-ILD** に対する有効性が証明されている。2006年に報告された **SLS-1** 試験では、息切れを有し、平均%努力性肺活量 (FVC) 68.1%の進行した **SSc-ILD** を対象に、経口 **CYC** (2mg/kg) またはプラセボを1年間投与し、経口 **CYC** がプラセボ群に比べて調整%FVC の低下を1年間で 2.53%抑制した (文献5)。しかし、**CYC** は蓄積毒性による発癌リスクがあり、1年間の継続使用 (総投与量 36g 以上) で造血器腫瘍のリスクを 59 倍高める (文献8)。そのため、その使用は一年以内に限定すべきとされる。**SLS-1** では、**CYC** 投与中止 1年後には、1年間の投与により得られた%FVC の改善効果は消失した (文献9)。**SLS-I** 登録例の最大 12 年間の長期追跡研究では、1年間の **CYC** 投与は累積生存率を改善する効果が示されなかった (文献10)。

・MMF

CYC の重篤な副作用と、それに伴う投与期間制限による効果の維持

困難が問題となり、国外では CYC の代わりに安全性の高い MMF が SSc-ILD 治療に用いられるようになった。MMF を 2 年間投与した群と、SLS-I 同様に CYC を 1 年間投与、2 年目は投与中止した群で有効性および安全性を比較した RCT (SLS-II) が施行された (文献 6)。MMF を 24 ヶ月投与した群 (69 例)、CYC 12 ヶ月、その後プラセボ 12 ヶ月投与した群 (73 例) において %FVC を比較した。MMF の最大投与量は 3g とした。24 ヶ月時点の %FVC の変化は、MMF 群で +2.19%、CYC 群で +2.88% で、MMF は CYC に比較し非劣性であった。MMF は CYC よりも重篤な副作用、副作用による投与中止が少なく、安全性が高かった。MMF については同様の有効性、安全性を示すエビデンスの蓄積から欧米、南米、アジア各国では SSc-ILD の第 1 選択薬として広く用いられているが、日本では承認されてない。2017 年 11 月に日本リウマチ学会と日本呼吸器学会が共同で未承認薬・適応外薬の要望書を提出したが、2021 年 4 月現在審査結果は学会に届いていない。このように、日本では SSc-ILD 患者に対して毒性の強い CYC しか使用できない状態が続いている。

・ NTD

特発性肺線維症に伴う呼吸機能低下の抑制効果のある抗線維化薬 NTD の SSc-ILD に対する有効性がプラセボ対照 RCT で示された (SENSCIS)。HRCT での線維化病変が 10% 以上の SSc-ILD 576 例を対象とした。組み入れ患者は dcSSc が約半数、平均 FVC は約 2500ml (%FVC は 73%)、HRCT 上の病変の広がり 36% であった。NTD 治療群の 1 年後の FVC 変化は平均 -52.4ml でプラセボ群 (-93.3ml) に比べ有意に少なかった (両群間で 41.0ml、%FVC では 1.2% の差) が、NTD 群でも FVC は徐々に低下した (文献 7)。したがって、NTD の効果は進行の遅延であり、病態の最下流に位置する線維化を抑制する作用機序からも呼吸機能の改善を望むことは難しい。また、NTD では FVC の低下抑制効果を有するものの、短期的に HRCT での画像所見や自覚症状の改善を示すデータはなく、さらに長期に呼吸不全や死亡を減らすかどうかは不明である。また、NTD では特発性肺線維症に対して呼吸機能低下抑制を証明した INPULSIS 試験同様、その有害事象として 75% に下痢が、30% に悪心・嘔吐がみられ、35% で NTD の減量、中止が必要であった。

・ TCZ

TCZ の有効性・安全性を検討した faSScinate 試験 (第 II 相) (文献 1 2) (文献 1 3)、focuSSced 試験 (第 III 相) (文献 1 4) (追加資料 1) (追加資料 2) では、発症 5 年以内の早期、活動性のびまん皮膚硬化型 SSc (dcSSc) が対象とされた。faSScinate 試験 (第 II 相) (文献 1

2) (文献 13) では、24 週間の FVC の変化は TCZ 群で-34ml、プラセボ群で-171ml であり、統計学的に 2 群間で有意差を認めた(両群間の差 136ml, 4.5%、 $P = 0.0368$)。このことから、TCZ は早期 dcSSc に伴う比較的早期の ILD の自然歴を修飾し、進行を抑制することが示された。TCZ 群では、プラセボ群に比べてむしろ重篤な有害事象は少なく、高い安全性が示された。

さらに、第Ⅲ相試験 (focuSSced) (追加資料 1) では、日本人患者 20 名を含めた早期活動性 dcSSc 症例 210 例が組み入れられた。そのうち 136 例が登録時に ILD を合併していた。全体集団では、%FVC はプラセボ群の 4.6%の低下に対して TCZ 群ではわずか 0.4%の低下で、TCZ 群では統計学的に有意に低下を抑制した ($P = 0.002$)。さらに、ベースラインで ILD を有していた SSc-ILD136 例に限定すると、プラセボ群と TCZ 群の %FVC 変化の差はさらに広がり、プラセボ群で -6.4%、TCZ 群では+0.1%であった ($P < 0.0001$)。FVC の絶対値でもプラセボ群で-255mL、TCZ 群では-14mL と統計学的に有意な差が得られ ($P < 0.0001$)、集団レベルではほぼ完全に ILD 進行を抑制した。さらに事後解析として ILD を有する例で 48 週間での HRCT における全肺野での ILD 病変、線維化病変の広がりを検討すると、プラセボ群では+1.5%、+0.7%と悪化したのに対して、TCZ 群では-2.1%、-0.6%と HRCT 所見も改善していた (両比較ともに $P = 0.008$)。また、ILD の進行イベント、FVC や患者報告アウトカムなどの変化を包括した dcSSc の統合指標 ACR-CRISS (ACR composite response index in dcSSc) でも、プラセボ群に比べて TCZ 群で有意な改善効果が得られた ($P = 0.02$)。他疾患で報告されている有害事象以外の新たな事象は観察されず、重篤な有害事象、有害事象による中止もむしろ TCZ 群で少ない傾向がみられた。

ILD を有する例の事後解析では、ベースラインの HRCT での病変範囲から mild (5-10%)、moderate (10-20%)、severe (>20%) の 3 群に分けて 48 週後の %FVC の変化を検討したところ、プラセボ群の -10.0%、-5.7%、-6.7%に対して、TCZ 群では-4.1%、0.7%、2.1%とベースラインの呼吸機能に関係なく ILD の進行を抑え、特に病変範囲の広い例では改善することが示された (追加資料 2)。第Ⅲ相試験 (focuSSced) の二重盲検期間終了後の実薬による延長試験の結果も報告され、プラセボから実薬に切り替えた例では、%FVC がプラセボ期の -4.1%から実薬期には+0.6%と改善していた。一方、二重盲検期から実薬を投与された例では二重盲検期の -0.2%に対して延長期でも -0.3%と呼吸機能低下はほぼ完全に抑えられていた (追加資料 3)。これらの結果は、TCZ が長期に渡って ILD 進行を抑制するとともに、治療介入

が遅れた例でも ILD 進行抑制効果が得られることを示す。TCZ の SSc に対する効能は米国 FDA により優先審査指定を受けていたが、これら臨床試験結果を受けて 2021 年 3 月 5 日に TCZ 皮下注製剤の SSc-ILD の進行抑制の効能を承認した（追加資料 4）（追加資料 5）。

第Ⅲ相試験（focuSSced）に組み入れられた日本人症例 20 例のサブグループ解析も実施された（文献 16）。有効性に関しては全体集団と一致していたが、特にプラセボ群では 48 週時点で FVC が 73ml 低下したのに対し、TCZ 群で 90ml 増加しており（群間差 164ml）、日本人集団では呼吸機能の低下の阻止のみならず改善効果が得られる可能性が示唆された。さらに、ACR-CRISS はプラセボ群（中央値 0.04）に比べ TCZ 群（中央値 0.90）で全体集団に比べて日本人集団で差が大きかった。TCZ 投与の安全性における新たな懸念は認められなかった。少数例の解析ではあるものの、日本人では非日本人に比べて TCZ のより高い効果が得られる可能性がある。

国内で SSc-ILD に対して効能を有する既存治療 CYC、NTD と TCZ のプラセボ対照 RCT で得られた有効性、安全性に関するデータを表にまとめた。患者背景は異なるものの、プラセボ群との比較では、%FVC の低下阻止効果は TCZ で 6.5%と、CYC の 2.53%、NTD の 1.2%に比べて大きい。CYC、NTD とともに治療群で %FVC が低下するのに対し、TCZ 群では集団レベルで %FVC 低下は完全に抑止できており、HRCT では病変の広がり改善もみられる。また、重篤な有害事象は CYC、NTD に比べて少なく、有害事象による中止も NTD より少ない。特筆すべきは、TCZ 群ではプラセボ群に比べて重篤な有害事象、有害事象による中止ともに少ない傾向にあり、高い安全性が示されている。さらに、CYC、NTD ではプラセボ対照 RCT は 1 試験しか実施されていないのに対して、TCZ では第Ⅱ相試験（faSScinate）、第Ⅲ相試験（focuSSced）の 2 つのプラセボ対照 RCT で SSc-ILD に対する一貫した有効性、安全性が示されている点も強みである。したがって、国内で SSc-ILD に効能を有する既存治療薬 CYC、NTD に比べて、TCZ は有効性、安全性の両面では明らかに優れている。

表. SSc-ILD を対象としたプラセボ対照 RCT で得られた CYC、NTD、TCZ の有効性、安全性に関する主なデータ

	CYC	NTD	TCZ
SSc に対する国内の効能	治療抵抗性の SSc	SSc-ILD	－

	プラセボ対 象 RCT	SLS-I	SENSCIS	focuSSced
	文献	文献 5	文献 7	追加資料 1
	対象	SSc-ILD	SSc-ILD	早期びまん皮膚 硬化型 SSc
	組み入れ症 例数（実薬 群：プラセ ボ群）	158（79:79）	576（288:288）	全体集団 210（104:106） SSc-ILD サブグ ループ 136（68:68）
	%FVC の 1 年間の変化 （実薬群： プラセボ 群）と群間 差（95%信 頼区間）	-1.0% vs -2.6% 群間差 2.53% （0.28-4.79）（背 景因子で調整後） P < 0.03	-1.4% vs -2.6% 群間差 1.2% （0.1-2.2） P = 0.04	+0.1% vs -6.4% 群間差 6.5% （3.4-9.5） P < 0.0001
	HRCT での 全肺線維化 の変化（実 薬群：プラ セボ群）[平 均値]	-1.5 ± 9.5 vs +3.1 ± 5.7 平均±標準偏差 P = 0.019	データなし	-0.6（-1.4-+0.2） vs +0.7 （+0.3-+1.2） 平均(95%信頼区 間) P = 0.0008
	重篤有害事 象（実薬 群：プラセ ボ群）	25% vs 20%	24.0% vs 21.5%	13% vs 17%
	有害事象に よる中止 （実薬群： プラセボ 群）	データなし	16.0% vs 8.7%	2% vs 3%
追 加 の エ ビ デ ン ス （ 使 用 実 態 調	☒ 可 ☐ 不可 （必ずいずれかをチェックする。）			

査を含む) 収 集 への 協力	
備考	中外製薬は当初第Ⅲ相試験 (focuSSced) の結果をもとに SSc に対する承認申請予定であったが、医薬品医療機器総合機構との協議の上で一次エンドポイント (mRSS) 未達のため申請を断念した経緯がある。第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、日本人集団のサブグループ解析の詳細な承認申請資料は中外製薬より提供可能と考えられる。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☒ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	Actemra/RoActemra (Roche/Genentech)
		効能・効果	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の進行抑制
		用法・用量	1 回 162mg、週一回皮下注射
		備考	2021 年 3 月 5 日に承認
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	

		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 国外

PubMed を用いて、以下のキーワードで検索を行った（2021 年 3 月 5 日）：(systemic sclerosis OR scleroderma) AND tocilizumab。得られた 89 件の文献のうち、群間比較を行っている文献を 4 件抽出した。また、2018 年以降の関連学会での発表も各学会ホームページで検索し、論文として発表されていない 1 件が抽出された。

2) 日本

医中誌で検索を試みたが、無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献は認められなかった（2021 年 3 月 5 日）。また、2018 年以降の関連学会での発表も各学会ホームページで検索し、論文として発表されていない 1 件が抽出された。

<海外における臨床試験等>

- Khanna D, et al, Lancet, 2016; 387: 2630（文献 1 2）

※ICH-GCP 準拠の臨床試験

過去の基礎研究から、血中の IL-6 濃度が SSc 患者、特に dcSSc で上昇しており、血中の IL-6 濃度は ILD 重症度や生命予後との関連がみられることが示された。本試験では SSc 病態に関係する IL-6 を阻害する TCZ の有効性を無作為化二重盲検比較試験で検討した（faSScinate 試験、第 II 相）。非 Raynaud 現象から罹病期間 5 年以内の早期 dcSSc で、皮膚硬化悪化を認め、皮膚硬化の程度を示す modified Rodnan's skin score (mRSS) が 15-40 で、CRP など炎症マーカー上昇を伴う dcSSc を対象とした。ILD 重症例は除外され ILD は無いか軽症例のみ含まれた（平均%FVC は TCZ 群 80%、プラセボ群 82%）。カナダ、フランス、ドイツ、イギリス、アメリカ合衆国の 35 施設から患者を組み入れた。1 : 1 で、TCZ 群とプラセボ群に群分けされた。組み込まれた 87 例は 43 例が TCZ 群、44 例がプラセボ群に振り分けられた。24 週後の FVC の低下は TCZ 群で 34ml、プラセボ群で 171ml であった（両群間の差 136ml, $P = 0.0368$ ）。24 週、48 週両時点において %FVC が低下した例は、TCZ 群でプラセボ群に比べ有意に少なかった（24 週、 $P = 0.009$ 、48 週、 $P = 0.037$ ）。%FVC が 10%以上増悪した症例は 24 週時点では TCZ 群の 1/30 (3%)で、プラセボ群 7/36 (19%)、48 週では TCZ 群が 3/30 (10%)、プラセボ群 7/23 (23%)といずれも TCZ 群はプラセボ群よりも ILD 進行例が少なかった。%FVC の 24 週時点でのベースラインからの変化は TCZ 群で -0.7% (95%CI -3.2, 1.8)、プラセボ群は -4.5% (-7.0, -1.9)であった。48 週後は -2.6% (-5.2, -0.1)、-6.3% (-8.9, 3.8)であった。TCZ 群 42/43 (98%)、プラセボ群、40/44 (90%)で有害事象を認めた。このうち、重篤な有害事象は TCZ 群で 14 例 (33%)、プラセボ群で 15 例 (35%)でプラセボ群のほうが多くみられた。ただし、重篤な感染症はプラセボ群 (2/44, 5%)に

比べ TCZ 群で多く (7/43, 16%) みられた。患者の 1 人は TCZ 治療中に死亡した。

<補足>

faSScinate 試験の主要評価項目は皮膚硬化の指標 mRSS であった。ベースラインから 24 週までの mRSS の変化は TCZ 群で-3.92、プラセボ群で-1.22 と 2 群間で統計学的に有意差を認めたが(群間差 -2.70, $P = 0.0195$)、48 週では有意差は消失した ($P = 0.0579$)。

- Khanna D, et al, Ann Rheum Dis, 2018, 77: 212 (文献 1 3)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験

TCZ の dcSSc に対する有効性を検討する第Ⅱ相試験(faSScinate)に登録された例の 48 週から 96 週の実薬投与によるオープンラベル延長試験の結果である。二重盲検期間の対象症例のうち、プラセボ群から 24/44 (55%)、TCZ 群から 27/43 (63%)が TCZ 全例投与期間 96 週を終了した。96 週まで投与継続した患者における%FVC 減少は、プラセボから TCZ 切り替え群では 10/24 [42% (95%CI 22%, 63%)], TCZ 継続群で 12/26 [46% (95%CI 27%, 67%)]で観察された。48 週までの二重盲検期にはプラセボ群の 83%で%FVC 減少を認めたことから、TCZ 切り替えによって%FVC 低下が抑制された。また、この間に 10%を超える%FVC 低下をきたした例は 1 例もみられなかった。延長期間で新たな有害事象シグナルはみられなかった。重篤な感染症は二重盲検期、プラセボ群で 100 人年あたり 10.9 (95%CI 3.0, 27.9)、TCZ 群で 34.8 (18.0, 60.8)であった、オープンラベル期間ではプラセボ TCZ 切り替え群で 19.6 (7.2, 42.7)、TCZ 継続群で 0.0 (0.0, 12.2)であった。

<補足>

mRSS の平均変化量は 48 週の時点でプラセボ群は-3.1、TCZ 群で-5.6 であったが、48 週から 96 週のオープンラベル期間では、プラセボから TCZ 切り替え群は-9.4 [5.6 (-8.9, -2.4)], TCZ 継続投与群は-9.1 [8.7 (-12.5, -5.6)]と改善が促進していた。

- Khanna D, et al, Lancet Respir Med, 2020, 8: 963 (追加資料 1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験

第Ⅲ相試験 (focuSSced)では、日本人患者 20 名を含めた早期活動性 dcSSc 症例 210 例が組み入れられた。そのうち 136 例が登録時に ILD を合併していた。全体集団では、%FVC はプラセボ群の 4.6%の低下に対して TCZ 群ではわずか 0.4%の低下で、TCZ 群では統計学的に有意に低下を抑制した ($P = 0.002$)。さらに、ベースラインで ILD を有していた 136 例に限定すると、プラセボ群と TCZ 群の差はさらに広がり、プラセボ群で-6.4%、TCZ 群では+0.1%であった ($P < 0.0001$)。FVC の絶

対値でもプラセボ群で-255mL、TCZ 群では-14mL と統計学的に有意な差が得られた ($P < 0.0001$)。さらに事後解析として ILD を有する例で 48 週間での HRCT における全肺野での ILD 病変、線維化病変の広がりを検討すると、プラセボ群では+1.5%、+0.7%と悪化したのに対して、TCZ 群では-2.1%、-0.6%と改善していた (両比較ともに $P = 0.008$)。また、ILD の進行イベント、FVC や患者報告アウトカムなどの変化を包括した dcSSc の統合指標 ACR-CRISS (ACR composite response index in dcSSc) でもプラセボ群に比べて TCZ 群で有意に改善効果が得られた ($P = 0.02$)。有害事象は全て既知事象であり、重篤な感染症はプラセボ群で 7%、TCZ 群で 2%と、むしろプラセボ群で多かった。

<補足>

第Ⅱ相試験 (faSScinate) と同様の傾向が得られ、48 週間後の mRSS の変化は TCZ 群でプラセボ群比べて改善傾向にあったが、統計学的有意差はなかった ($P = 0.10$)。

- Roofeh D, et al, Arthritis Rheumatol. 2021 Feb 3. doi: 10.1002/art.41668. Online ahead of print (追加資料 2)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験

第Ⅲ相試験 (focuSSced) に組み入れられた ILD を有する 136 例の事後解析では、ベースラインの HRCT での病変範囲から mild (5-10%)、moderate (10-20%)、severe (>20%) の 3 群に分けて 48 週後の %FVC の変化を検討したところ、プラセボ群の -10.0%、-5.7%、-6.7% に対して、TCZ 群では -4.1%、0.7%、2.1% と呼吸機能に関係なく ILD の進行を抑えることが示された。

- Khanna D, et al, EULAR2020 Abstract THU0328 (追加資料 3)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験

第Ⅲ相試験 (focuSSced) の二重盲検期間終了後の実薬によるオープンラベル延長試験の結果である。プラセボから実薬に切り替えられた例では、%FVC がプラセボ期の -4.1% から実薬期には +0.6% と改善していた。一方、二重盲検期から実薬を投与された例では二重盲検期の -0.2% に対して延長期でも -0.3% と FVC 低下はほぼ完全に抑えられていた。TCZ の 2 年間継続により新たな安全性の懸念はみられなかった。

<日本における臨床試験等※>

- 桑名正隆ら、全身性強皮症 (SSc) を対象としたトシリズマブ 第Ⅲ相臨床試験の日本人集団解析、2019 年日本リウマチ学会総会・学術集会 (W58-5) (文献 16)。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験

第Ⅲ相試験 (focuSSced)に組み入れられた日本人症例 20 例のサブグループ解析である。TCZ 群 (n = 12) はプラセボ群 (n = 8) の患者背景は全体集団とほぼ変わりなく、SSc の平均罹病期間は 21 ヶ月、TCZ 群の平均 mRSS は 20、プラセボ群は 24、TCZ 群の平均%FVC は 81.7%、プラセボ群は 84.8%であった。プラセボ群では 48 週時点で FVC が 73ml 低下したのに対して、TCZ 群で 90ml 増加しており (群間差 164ml)、呼吸機能の低下阻止のみならず改善効果が示唆された。ACR-CRISS はプラセボ群 (中央値 0.04) に比べ TCZ 群 (中央値 0.90) で、より多くの症例で改善されたとみなされる 0.6 以上を達成した (TCZ 群 58% vs. プラセボ群 38%)。また、TCZ 投与の安全性における新たな懸念は認められなかった。

<補足>

主要評価項目である mRSS において TCZ 群で-7.89、プラセボ群-4.63 で群間差は-3.26 と TCZ 群で改善傾向がみられた。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) PubMed を用いて、以下のキーワードで検索を行った (2021 年 3 月 6 日) : (systemic sclerosis OR scleroderma) AND tocilizumab、(systemic sclerosis OR scleroderma) AND interstitial lung disease。

総説

Castelino FV, et al, Curr Opin Rheumatol, 2018 ; 30 : 570 (文献 1 7)

Tocilizumab の項に

<TCZ は IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体である。関節リウマチに対する治療薬として承認され、広く用いられており、SSc でもその有用性が検討中である。ある研究では血中の IL-6 レベルが肺拡散能や FVC 低下と相関することが示された。そして第Ⅱ相試験において SSc 患者では血中 IL-6 濃度が上昇していた。この試験では、TCZ 群でプラセボ群に比べて FVC の進行抑制効果が見られた。また、オープンラベル期間では、プラセボ期での TCZ 非投与群は TCZ 開始後、FVC の安定化がみられた。第Ⅲ相試験での有効性と安全性評価が進行中である。 >

と記されている。

Fabian A, et al, Expert Opin Orphan Drugs, 2016 ; 4 : 31 (文献 1 8)

Tocilizumab (TCZ)の項目に

<線維芽細胞の活性化は in vitro では IL-6 を介する。また、SSc に伴う線維化における IL-6 の重要な関与が指摘されている。さらに、IL-6 阻害は SSc モデ

ルマウスで肺の線維化を含めた病変改善が示された。＞
と記載されている。

Volkman ER, et al, Ann Am Torac Soc, 2016; 13: 2045 (文献 1 9)

IL-6 blockade の項目に

＜血中の IL-6 濃度は SSc 患者、特に dcSSc で上昇している。血中の IL-6 濃度は生命予後との関連がみられる。TCZ の dcSSc への第Ⅱ相試験では、TCZ 群では%FVC の低下を認めた症例はプラセボ群よりも低かった。第Ⅲ相試験が開始され、SSc-ILD の進行抑制効果に関し、さらなる見識が得られる見込みである。＞

と記載されている。

Sakkas L, Drug Des Devel Ther, 2016; 10: 2723 (文献 2 0)

TCZ in SSc の項目に

＜最近、TCZ の有効性を検討した第Ⅱ相試験の RCT が行われ、結果が報告された (TCZ は 162mg/w 皮下注射)。87 例の早期 dcSSc (非 Raynaud 現象からの罹病期間が 5 年以内) を対象に施行された。TCZ 群はプラセボ群に比べ>10% の%FVC 低下を認める症例は少なかった。重篤な感染症は TCZ 群 (16%) がプラセボ群 (5%) より多かった。2 年間にわたる第 3 相試験が進行中である (NCT0245326)。＞

と記載されている。

Sierra-Sepulveda A, et al, Biomed Res Int, 2019 ; 2019 : 4569826 (文献 2 1)

Tocilizumab の項に、

＜最近施行された第Ⅲ相試験では肺機能低下の抑制効果が証明された。＞
と記載されている。

Cottin V, et al, Respir Res, 2019 ; 20 : 13 (文献 2 2)

Investigational therapies の項に

＜IL-6 のモノクローナル抗体である TCZ の SSc に対する有効性、安全性を検討した試験は 2 つある。第Ⅱ相試験 (faSScinate 試験) では 87 名の SSc 患者を対象に行われ、TCZ 群はプラセボ群と比べ 24 週時点での FVC 改善効果が示された。210 例の SSc 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (focuSSced) が行われた。48 週時点での FVC の変化は TCZ 群で-0.4%、プラセボ群で-4.6%であり、10%以上の FVC 減少は TCZ 群 5.4%、プラセボ群 16.5%と、TCZ 群は FVC 低下を抑制した。＞

と記載されている。

Schonefeld SR, et al, Ther Adv Respir Dis, 2017; 11: 327 (文献 2 3)

Tocilizumab の項に

＜IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体である TCZ は現在、関節リウマチで承認されている。これまでに IL-6 濃度が肺拡散能や FVC 低下、SSc-ILD による死亡と相関していることが示された。これらの結果より、現在、第Ⅱ相試験が行われ終了した。本研究は ILD に対する治療効果を検討するデザインではなかったが、FVC 低下の抑制作用が TCZ でみられた。現在、TCZ の SSc ならびに SSc-ILD を含む治療効果を検討するため、第Ⅲ相試験が進行中である。＞と記載されている。

Zacay G, Levy Y. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018; 32: 563 (追加資料 6)

TCZ で治療された SSc16 例の治療経過として以下の記載がある

＜平均投与期間は 18.5 ヶ月で、3 例は 4 年以上継続しており、有害事象での中止例はなかった。12 例が自覚的な改善を認め、FVC の改善は 46% で得られた。早期に治療開始した例ほど効果が高かった。＞

Narváez J, et al. Ann Rheum Dis. 2019; 78: e123 (追加資料 7)

CYC、MMF、リツキシマブに対して治療抵抗性の進行性 SSc-ILD に対して TCZ で治療された 9 例の治療経過として以下の記載がある

＜SSc-ILD 難治例のうち 44% で呼吸機能の安定化または改善が得られた。有害事象として 1 例で繰り返す感染症がみられた。他の治療に抵抗性の例に対して有効だけでなく、安全性も高いことから難治例でのレスキュー治療として有用な可能性が示された。＞

Wijsenbeek M, Cottin V. N Engl J Med. 2020; 383: 958-68 (追加資料 8)

Spectrum of Fibrotic Lung Diseases

Management の項目で以下の記載がある。

＜IPF を除く線維化を伴う ILD では免疫修飾療法が適応となり、通常はファーストライン治療となる。しかしながら、SSc-ILD とサルコイドーシス以外はこのアプローチを支持するエビデンスが乏しい」との記載がある。一方、図 3 の中で SSc-ILD では免疫修飾療法として CYC、MMF、TCZ が並列で記載されている。＞

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

Up-to-date (文献 24)

抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体は SSc の治療薬として考慮される。IL-6 の疾患の活動性や重症度に相関した発現の亢進が報告されていた。また、SSc の血管障害が好中球に依存した trans-signaling に関連している。

これまでに第Ⅱ相の RCT で IL-6 を抑制することで、SSc の皮膚や ILD に有効性が示された。また、別の報告では IL-6 の血中濃度は SSc 患者の生命予後や肺の線維化の重症度と相関していた。SSc 発症 5 年未満早期 SSc 患者 87 名を対象とした第Ⅱ相の RCT においては、IL-6 阻害薬である TCZ 群はプラセボ群に比べて FVC などの副次評価項目では TCZ が有意に抑制効果を示した。重篤な副作用は両群間で差はなかったが、重篤な感染症は TCZ 群で多かった (16% vs 5%)。TCZ の有効性をさらに検討するため、より大規模な第Ⅲ相試験が進行中である。

Textbook on systemic sclerosis, 2nd edition (文献 2 5)

抗 IL-6 抗体製剤による治療は関節リウマチやその他の疾患に適応となっている。本剤を SSc に使用するには十分な根拠がある。すでに施行された第Ⅱ相試験では TCZ 群はプラセボ群に比べ、48 週後の FVC に関して有意な改善を示した ($P = 0.0001$)。有害事象発生頻度はプラセボと同等であった。現在、第Ⅲ相試験が進行中である。

<日本における教科書等>

強皮症の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社; 2016/8/20 (文献 2 6)

「最近実施された早期 dcSSc を対象とした多施設プラセボ対照 RCT(faSScinate) で、FVC 低下を阻止する可能性が示された。現在、症例数を増やした第Ⅲ相試験(focuSSced) が進行中である。」と記載されてある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 臨床試験結果に基づく SSc-ILD に対する治療推奨

Roofeh D A et al. J Scleroderma Relat Disord. 2020;5(2S):61-7 (追加資料 9)

Management strategies: goals of treatment in 2019

二つの治療戦略が示されており、戦略 1 (ミシガン大学) では subclinical な ILD を有する例で、ILD 進行の高リスク例、特に dcSSc で CRP 上昇や抗 Scl-70 抗体陽性例では TCZ が最も高い推奨度 (1B) で提示されている。戦略 2 (チャーリッヒ大学) では早期 dcSSc 患者で炎症マーカー上昇、軽度の ILD を有する場合 (シナリオ 1) では TCZ のみが推奨されている (推奨度 1B)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 2020 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会. メディカルレビュー社 (追加資料 1 0)

第 2 章 各論 2 全身性強皮症

③治療のエビデンスの項目

4) トシリズマブ (TCZ)

TCZ は抗 IL-6 レセプター抗体である。高 IL-6 血症や IL-6 の過剰な発現は、SSc の皮膚病変の重症度や、ILD の進展や生命予後の予測因子となりうるとの報告があり、TCZ は SSc の皮膚病変の治療薬として注目されている。発症 5 年以内の早期例で皮膚硬化悪化を認め、mRSS 15~40 で、CRP など炎症マーカー上昇を伴う dcSSc を対象とした TCZ の有効性を検証する RCT (faSScinate 試験, 第 II 相) が最近報告された。この研究の主要評価項目は mRSS のため、ILD 重症例は除外され、ILD はいないか軽症例のみ含まれた (平均 %FVC は TCZ 群 80%, プラセボ群 82%)。そのなかで、%FVC の 10% 以上の低下は 24 週, 48 週の時点で TCZ 群 (162mg/週皮下注射) は 3%, 10% にみられたが、プラセボ群は 19%, 23% とより多くの症例で認められた。特に最初の 24 週では TCZ 群はプラセボ群に比べ FVC 減少が有意に少なかった (TCZ 群 -34mL, プラセボ群 -171mL, 両群間の差 136mL, $p=0.0368$)。faSScinate 試験のうち、48 週から 96 週の TCZ 全例投与期間では FVC の 10% 以上増悪例は 1 例もみられなかった。早期 dcSSc 患者 212 名 (TCZ 群 104 名, プラセボ群 106 名) を対象とした第 3 相試験 (focuSSced) においても同様の傾向がみられ、48 週時点で、FVC で平均 167mL (予測値に対する比率 4.2%) の差が両群間で生じた。このなかで、HRCT でベースラインに ILD が確認された症例を抽出したサブ解析では、HRCT での病変の広がり 15.9%, FVC 84% と limited disease が多くを占めていた。SSc-ILD に対象を絞ると、TCZ 群とプラセボ群の 48 週後の FVC 変化の差が 238mL (予測値に対する比率 6.4%) まで拡大した ($p=0.0001$)。HRCT の病変の広がりの変化でも、TCZ 群はベースラインから 1.6% 減少、逆にプラセボ群は 1.5% 増加し ($p=0.003$)、TCZ による ILD 進行抑制効果が画像による検討でも示された。TCZ は重篤な有害事象として、治験中に感染症が 0.9%/100 人年 (48 週)、発生しており注意が必要である。なお、TCZ は SSc および SSc-ILD において保険適応外である。

① 治療アルゴリズムの項目

SSc と診断されれば呼吸器症状の有無にかかわらず、全例で胸部 HRCT の撮影が推奨される。ILD があれば Goh らの基準に従って胸部 HRCT 所見と呼吸機能検査より limited, extensive disease に分類する。発症 5 年以内の早期 dcSSc では初期スクリーニング時に ILD を認めなくても、その後、ILD が出現・進行することがあるため定期的なスクリーニングが必要である。Extensive disease で、%FVC < 50 %, 酸素療法が必要な症例では高度肺機能低下例であり、肺移植を考慮する。高度肺機能低下がない場合、初期治療薬として、①経口シクロホスファミド (POCY) [シクロホスファミド間歇静注 (IVCY) も可] 投与後にアザチオプリン (AZA) またはミコフェノール酸モフェチル (MMF) で維持療法、② MMF, ③ニンテダニブを単独、あるいは PO CY/IVCY または

MMF をニンテダニブに組み合わせる(POCY/IVCY と MMF の併用は骨髄抑制や過度の免疫抑制を来すリスクが想定されるために使用経験がなく原則不可)。上記いずれかで治療後、さらに ILD 進展がみられた場合は、他の初期治療薬へのスイッチまたは併用を行う。Limited disease であっても、図 1 (p93) に示す ILD 進展高リスク群では治療介入を考慮する。初期治療薬として、① POCY (IVCY も可) 投与後に AZA または MMF で維持療法、② MMF、③ ニンテダニブ、あるいは④TCZ を単独または併用する(ただし POCY/IVCY と MMF との併用は不可)。Limited disease の ILD 進展予測低リスクでは 6～12 ヶ月ごとの病勢評価を行い、進行性が確認されたら高リスクと判断して治療を開始する。Limited disease の高リスクで上記いずれかで治療後、さらに ILD 進展がみられた場合は、他の初期治療薬への変更または併用を行う。

④治療選択：膠原病科の視点、呼吸器科の視点の項目

1 膠原病科

治療適応となる SSc-ILD に対しては CYC または MMF を選択する。POCY に関するエビデンスレベルは高いが、CYC の総投与量を減らすために、IVCY も考慮される。IVCY は POCY とほぼ同等の治療効果があるとの報告もある。MMF は POCY に比べ安全性・忍容性が高く、海外では SSc-ILD に対し第 1 選択薬として広く用いられている。最近、ニンテダニブ の SSc-ILD の進行抑制効果が示され、その効果はベースラインでの罹病期間、病型 (dcSSc/lcSSc)、肺機能、HRCT での病変の広がり、MMF の併用にかかわらずみられることから、幅広い症例で適応となる可能性がある。また、TCZ は早期 dcSSc に伴う ILD に対しての有効性が示唆され、limited disease で ILD 進行リスク因子を有する症例への効果は期待される。ただし、MMF、TCZ は現時点では保険適応外である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) Shima Y, et al, Rheumatology, 2010; 49: 2408 (文献 28)

dcSSc 患者 2 例に TCZ 8mg/kg/月点滴静にて投与、治療効果を検討した。2 例のうち、1 例は ILD を合併していた。治療経過中に ILD の悪化はみられなかった。

4) Wakabayashi H, et al, BMC Rheumatol, 2019; 3: 15 (文献 29)

関節リウマチと SSc 合併の 2 例に対してトシリズマブ (162mg 2 週毎)を 18 ヶ月投与した報告。2 例とも CT で軽微な ILD を呈していたが、経過中悪化はなかった。

5) Shima Y, et al. Mod Rheumatol. 2019; 29: 134 (文献 30)

dcSSc 患者を対象とし、TCZ 上乗せ治療群(8 mg/kg/month)と通常治療群を比較したランダム化非盲検試験。TCZ 治療群 7 例中 4 例で%FVC80%以下の ILD を有していたが、6 ヶ月後の FVC、肺拡散能は治療前と不変であった。

6) Kono M, et al. Scand J Rheumatol. 2018; 47: 248 (追加資料 1 1)

関節リウマチを併発した dcSSc 患者 2 例で、TCZ 投与後の自己抗体の抗体価を検討した報告。そのうち 1 例 (25 歳女性) は ILD を有していたが、経過中に ILD の悪化はなかった。有害事象の記載はない。

以上の報告は TCZ の SSc-ILD に対する効果を検証するものではないが、日本での使用実態下で TCZ 投与後に ILD の進行した SSc 例の報告はない。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の進行抑制

上述の記載の通り、日本を含めた国際共同臨床試験の結果から、dcSSc を対象とした第Ⅱ相試験(faSSScinate)、第Ⅲ相試験 (focuSSced)ともに FVC 減少はプラセボ群に比べて TCZ 群で統計学的に有意に少なく、呼吸機能低下の抑制効果が再現性を持って示された (文献 1 2) (追加資料 1)。さらに、第Ⅲ相試験では、治療前後の HRCT 所見の変化も解析され、TCZ 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に病変の拡大を抑制する効果が示され、TCZ 群では画像所見はむしろ改善していた (追加資料 1) (追加資料 2)。第Ⅲ相試験 (focuSSced)では日本人に限定したサブグループ解析が行われ、全体集団と一貫した効果が示されただけでなく、FVC や ACR-CRISS では数値的により高い効果がみられた (文献 1 6)。これら FVC、HRCT 所見の悪化を阻止するエビデンスから、TCZ の効能を「SSc-ILD の進行抑制」とすることは妥当と考えられる。患者背景は異なるものの、プラセボ群と比較した RCT において TCZ で得られた%FVC の低下阻止効果は、SSc-ILD に対する効能が承認済の既存治療薬 CYC、NTD に比べて顕著で、かつ安全性プロファイルも優れていること、第Ⅱ相試験 (faSSScinate)、第Ⅲ相試験 (focuSSced) の 2 つの独立したプラセボ対照 RCT で SSc-ILD に対する一貫した有効性、安全性が示されている点も TCZ の効能・効果を「SSc-ILD の進行抑制」とすることを支持する。

dcSSc 早期は臨床的に限局皮膚硬化型 SSc (lcSSc) との鑑別は困難であること、病変が不可逆になる前の早期から治療開始することの重要性から、対象は広く SSc とすることが望ましい。

以上より、効能・効果は「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の進行抑制」とすることが適切と考える。

＜要望用法・用量について＞

アクテムラ皮下注、1回 162mg、週一回皮下注射

これまで実施されてきた無作為プラセボ対照比較試験で用いられてきた TCZ の使用法は、すでにわが国で高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の効能に対して承認されている用法・用量、ならびに関節リウマチにおける効果不十分な場合の用法・用量と基本的に同じである。

そのため、「アクテムラ皮下注、1回 162mg、週一回皮下注射」は投与量として適切と考える。

＜臨床的位置づけについて＞

- 1) 上記の記載の通り、TCZ は日本人を含む 2 本のグローバル治験（文献 1 2）（文献 1 3）（追加資料 1）（追加資料 2）（追加資料 3）により、SSc-ILD に対して呼吸機能や HRCT 所見の進行抑制効果が示されている。SSc-ILD に対する有効性は 2 試験で再現され、日本人集団のサブグループ解析でも一貫した効果が示されている（文献 1 6）。

前述の通り、これまでの報告された SSc-ILD に対して薬剤効果を検討した、SLS-I (CYC vs プラセボ)（文献 5）、SLS-II trial (CYC vs MMF)（文献 6）、SENSCIS (NTD vs プラセボ)（文献 7）の 3 つの無作為化盲検試験と比べると、TCZ の RCT（文献 1 2）（追加資料 1）の患者背景に差がある。

1. 上述の 3 つの RCT では dcSSc の割合が、59%、59%、51.9%に対して、TCZ の 2 つの RCT [faSScinatate 試験（文献 1 2）、focuSSced 試験（追加資料 1）] は全例が dcSSc である。
2. 罹病期間が、平均 3.2±2.1 年、平均 2.6±1.8 年、中央値 3.4 年に対して、平均 17.6 ヶ月（faSScinatate の TCZ 群）、平均 22.2 ヶ月（focuSSced 試験 TCZ 群）とやや短い（文献 1 2）（追加資料 1）。
3. %FVC が平均 68.1±12.1%、平均 66.5±9.1%、中央値 72.4±16.8%と比して、80%±14%(faSScinatate の TCZ 群)、80.3%±14.4%(focuSSced の TCZ 群)と早期、軽症である（文献 1 2）（追加資料 1）。

また、プラセボ群における進行例（1 年間に %FVC10%以上の低下）の割合が約 13%（SLS-I）（文献 5）、8.3%（SENSCIS）（文献 7）に対して、TCZ の 2 つの RCT は 23%(faSScinatate)（文献 1 2）、25%(focuSSced)（追加資料 1）と高い。

上記より、TCZ は将来拘束性換気障害が進行するリスクの高い SSc-ILD 早期例を対象として有効性が証明された唯一の薬剤であり、これまでの SSc-ILD に対してエビデンスのある CYC、MMF、NTD とは対象患者が異なる。TCZ は一方ですでに拘束性換気障害を有する例における有効性に関する知見は乏しい。これらを鑑みると、TCZ は早期 SSc-ILD、特に dcSSc

例に対する第一選択薬として十分な妥当性を有する。実際に海外および国内のガイドラインでも、早期 SSc-ILD、特に dcSSc 例に対する第一選択薬として位置づけが記載されている。TCZ の臨床試験では CYC, MMF, NTD と異なり拘束性換気障害が出現する前の早期 SSc-ILD に対して治療介入しているため、長期的な肺機能維持に寄与する可能性がある。

- 2) TCZの2つのRCTでは有意差は認めなかったものの皮膚硬化の改善を促進する傾向が示された。faSScinate (文献 1 2) では、48週時点でMCID(≥ 4.7)を超える-6.33のmRSSの改善を呈し(プラセボ群 -2.77)、focuSSced (追加資料 1) では-6.14の改善を呈した(プラセボ群 -4.41)。2つのRCT共に統計学的有意差は認めていないが($P < 0.1$)、再現性が得られており、これまで実施されてきた履歴的研究とあわせても、TCZがdcSScにおける皮膚硬化進行抑制を示す可能性は残されており、ILDを有する早期dcSScに対して付加的なベネフィットが期待できる可能性がある。ただし、皮膚硬化に対する有効性を検証するためには新たな臨床試験の実施が不可欠である。
- 3) アメリカリウマチ学会がdcSScの治療効果判定指標として提唱したACR-CRISSは肺を含め他臓器不全イベント発生および、皮膚硬化(mRSS)、%FVC、患者および医師による全般評価(VAS)、機能障害評価(HAQ-DI)の変化を盛り込んだ複合指標である。ACR-CRISSは0-1の範囲で計算され、これまで実施されたプラセボ対照RCTのデータをもとに、0.6以上を治療効果ありと判断する。focuSSced (追加資料 1) では、ACR-CRISSの中央値が、プラセボ群で0.3、TCZ群で0.9とTCZ群で統計学的に有意に優れた結果であった($P=0.02$)。この結果はTCZの効果がILDだけでなく、SScの病態をトータルに抑制する疾患修飾薬の位置付けを担うことを示唆しており、ILDを有する早期dcSScに対して付加的なベネフィットが期待できる可能性がある。
- 4) focuSSced (追加資料 1) では、TCZ群ではプラセボ群と比較して、重篤な有害事象(13% vs 17%)、重篤な感染症(2% vs 7%)及び中止に至った有害事象の発現した割合(3% vs 4%)がいずれも低く、TCZの高い安全性が示された。また、本試験ではSScに特有な安全性シグナルは見出されていない。TCZは本邦で開発され、2005年に承認された薬剤である。これまで関節リウマチをはじめとした多くの疾患で使用され、長期使用における安全性プロファイルが明らかで、安全性マネジメントも確立されている。内科医、特に膠原病内科医にとって使い慣れた薬剤で、SScに対するRCTの結果と合わせても安全性に大きな懸念が生じる可能性はきわめて低い。
- 5) 第Ⅲ相試験 (focuSSced)のサブグループ解析 (文献 1 6) では全体集団デ

ータと日本人集団データに一貫性があり、日本人でも同等の効果と有効性が期待できる。

- 6) 上述のように、SSc-ILDに対するTCZの有用性は明確である。本邦で承認されれば、SSc-ILD、特にILDを伴う早期dcSScに対する第一選択肢として使用され、本疾患患者の生命予後と生活の質の改善に大きく寄与するだけでなく、末期肺病変/呼吸不全に進展する例を減らすことで医療費の削減、労働生産性の損失を回避につながることを期待できる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) すでにロッシュ/中外製薬が実施した2本の「医薬品の臨床試験の実施の基準」に遵守した無作為化プラセボ対照比較試験の結果があり、薬事申請に必要な資料は充足していると考ええる。

2) 日本人集団のサブグループ解析データはあるが、治験登録症例は20例と少ない(文献14)。日本人におけるさらなる有効性および安全性情報の収集が必要であれば、承認後に厚生労働省、製薬会社、学会(日本呼吸器学会、日本リウマチ学会)が共同で市販後調査を実施することで対応可能と考えられる。ただし、必要であれば日本呼吸器学会、日本リウマチ学会が主導して、学会員へのSSc-ILDに対するわが国におけるTCZ使用実態調査の実施は可能である。SScの10-20%は関節リウマチを併発していることから、保険診療下で関節リウマチに対してTCZを使用したSSc-ILD併発例の使用経験は豊富に存在することが推測される。そのため、症例集積は短期間に実施できる可能性が高い。日本リウマチ学会では過去にループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチルの承認時に実態調査を実施した実績があり、現在もループス腎炎に対するリツキシマブの承認に向けた情報収集を実施中である。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai.../0000145655.pdf
- 2) 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 日本皮膚科学会雑誌 2016; 126: 1831-96.
- 3) Steen VD et al. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 940-4
- 4) Kuwana M et al. J Rheumatol. 2016; 43: 1825-31
- 5) Tashkin DP, et al. N Eng J Med, 2006; 354: 2655

- 6) Tashkin DP, et al. *Lancet Respir Med*, 2016; 4: 708
- 7) Distler O, et al. *N Eng J Med*, 2019; 380: 2518
- 8) Faurschou M, et al. *J Rheumatol*, 2008; 35: 100
- 9) Tashkin DP, et al. *J Respir Care Med*, 2007; 17: 1026
- 10) Volkmann ER, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:122
- 11) Tashkin DP, et al. *Lancet Respir Med*, 2016; 4: 708
- 12) Khanna D, et al. *Lancet*, 2016; 387: 2630
- 13) Khanna D, et al. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77: 212
- 14) Khanna D, et al. *American College of Rheumatology*, 2018, Abstract 898
- 15) Khanna D, et al. *American Thoracic Society*, 2019, Abstract A2627
- 16) 桑名正隆、嶋 良仁、竹原 和彦ら、全身性強皮症 (SSc) を対象としたトシリズマブ 第 III 相臨床試験の日本人集団解析、2019 年日本リウマチ学会総会・学術集会 (W58-5)。
- 17) Castellino FV, et al. *Curr Opin Rheumatol*, 2018 ; 30 : 570
- 18) Fabian A, et al. *Expert Opin Orphan Drugs*, 2016 ; 4 : 31
- 19) Volkmann ER, et al. *Ann Am Torac Soc*, 2016; 13: 2045
- 20) Sakkas L. *Drug Des Devel Ther*, 2016; 10: 2723
- 21) Sierra-Sepulveda A, et al. *Biomed Res Int*, 2019 ; 2019 : 4569826
- 22) Cottin V, et al. *Respir Res*, 2019 ; 20 : 13
- 23) Schonefeld SR, et al. *Ther Adv Respir Dis*, 2017; 11: 327
- 24) Up-to-date, Denton CP, Wolters Kluwer, 2018/2/6
- 25) *Textbook on systemic sclerosis*, 2nd edition, BMJ publishing, 2019
- 26) 強皮症の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社, 2016/8/20
- 27) Goh NS et al. *Am Respir Crit Care Med*, 2008; 177: 1248.
- 28) Shima Y, et al. *Rheumatology*, 2010; 49: 2408
- 29) Wakabayashi H, et al. *BMC Rheumatol*, 2019; 3: 15
- 30) Shima Y, et al. *Mod Rheumatol*. 2019;29:134
- 追加 1) Khanna D, et al. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8: 963
- 追加 2) Roofeh D, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb 3. doi: 10.1002/art.41668. Online ahead of print
- 追加 3) Khanna D, et al, *EULAR2020 Abstract THU0328*
- 追加 4) Roche プレスリリース 2021.3.5
- 追加 5) 中外製薬プレスリリース 2021.3.5
- 追加 6) Zacay G, Levy Y. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32: 563
- 追加 7) Narváez J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: e123
- 追加 8) Wijisenbeek M, Cottin V. *N Engl J Med*. 2020; 383: 958
- 追加 9) Roofeh D A et al. *J Scleroderma Relat Disord*. 2020; 5(2S): 61

追加 1 0) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 2020 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会. メディカルレビュー社 2020
追加 1 1) Kono M, et al. Scand J Rheumatol. 2018; 47: 248