

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-107
	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
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☒ あり ☐ なし
		☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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 1 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。)
希少疾病用医薬品の 該当性（推定対象	約 12,400～17,100 人 <推定方法>	

患者数、推定方法についても記載する。)	令和 6 年度の全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) の特定疾病医療費受給者証所持者数は 27,017 人と公表されている(企業文献 1 2)。この人数は、難病助成制度の認定基準を満たした患者数であり, SSc 患者数推定における重要な基準値である。しかし、間質性肺疾患を併発する患者数は公開されていない。 一方、メディカル・データ・ビジョン社の 2024 年医事会計データ (以下、MDV 社データ) には SSc の疾患情報を有する患者情報が含まれており、経過観察や軽症患者も含まれる。また、薬剤使用状況を把握できるため、治療実態に基づく患者集団の抽出が可能である。 そこで本推定では、より確度の高い推定を行うことを目的に、MDV 社データから以下 2 種の SSc 患者を抽出し、受給者証所持者に該当する患者と定義した。そのうえで、このように定義された集団のうち、間質性肺障害を併発している患者比率を求め、難病助成制度の認定基準を満たした患者数 (27,017 人) に乗じて患者数を推定した。詳細を以下に示す。 (1) より多くの薬物処方患者を母数とした場合 MDV 社データにおける以下の患者を集計 全身性強皮症 (7101012:全身性強皮症) → A02:制酸剤, 抗鼓腸剤および抗潰瘍剤, A03:機能性胃腸障害用薬, C01:心臓治療薬, C02:血圧降下剤, C03:利尿剤, C04:脳および末梢血管用剤, C06:その他の心血管系用製剤, C07:ベータ遮断剤, C08:カルシウム拮抗剤, C09:レニン-アンジオテンシン系作用薬, C11:心血管系用多剤配合製剤, H02:全身用コルチコステロイド剤, L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, R07D0:特発性肺線維症治療薬 (2) より限定された薬物処方患者を母数とした場合 MDV 社データにおける以下の患者を集計 全身性強皮症 (7101012:全身性強皮症) →L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, R07D0:特発性肺線維症治療薬 上記(1)(2)は SSc の受給者証所持者に該当する患者と定義したが、SSc のうち間質性肺障害を併発する患者が IV-107 の対象
----------------------------	--

	となっている。よって、MDV 社データにて間質性肺障害（コードは J80-J84:主として間質を障害するその他の呼吸器疾患，8844510:全身性強皮症性呼吸器障害）を併発している患者比率 (1)46.0% (2)63.3%を 27,017 人に乗じ，間質性肺疾患を伴う全身性強皮症患者を各々(1)12,428 人(2)17,102 人と計算した。 よって，本剤の治療対象患者は約 12,400～17,100 人と推計した。
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 ☐治験実施中 ☐承認審査中] ☒現在開発していない ☐承認済み ☒国内開発中止 ☐国内開発なし] (特記事項等) 当社は全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を含む，SSc 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（focuSSced 試験：NCT02453256）を実施した。その結果，主要評価項目が未達であったことなどを踏まえ，国内での継続試験を中止し，開発を断念している。
企業としての開発の意思	☐あり ☒なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に記載のとおり，当社は既に ICH-GCP に準拠した国際第III相臨床試験を実施済みである。本試験の主要評価項目は未達であったが，日本人集団の部分解析結果より国内症例の有効性ならびに安全性は全集団の結果と同様であったことが報告されている。一方で，国内におけるトシリズマブ（tocilizumab：TCZ）の臨床使用実態は，その報告数が近年増加傾向にある。 『全身性強皮症診療ガイドライン 2025 年版』（日本小児リウマチ学会・日本皮膚科学会・日本リウマチ学会）及び『膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2025』（日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同）において，SSc-ILD に対する一次治療の 1 つとして TCZ の単剤使用が推奨されている（企業文献 1 3，企業文献 1 4） 既に国内で承認されているニンテダニブ（nintedanib：NTD）やリツキシマブ（rituximab：RTX）が SSc-ILD 患者に今後使用されていく中で，「適応疾病の重篤性」に記載のとおり生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）である SSc-ILD を対象にした TCZ の臨床試験を改めて実施することは困難であると考えられる。以上のことに加え，米国で承認されていること等を総合的に勘案すると，公知申請による承認取得により，早期に適応外使用の課題を解決することが望ましいと考える。

「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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

SSc は、皮膚、皮下組織、血管及び主要臓器を侵す結合組織疾患であり、微小血管の損傷と皮膚及び様々な内臓の線維化を特徴とし、患者によってヘテロジニアスな症状を示す希少疾患である。発症機序は、全身性の線維化の亢進、血管障害及び免疫機能障害に起因すると考えられているものの十分に解明はされていない。

SSc 患者の死因として肺高血圧症、心不全及び不整脈の報告（企業文献 1）があるが、間質性肺疾患が最も多く、約 30%に及ぶことが報告されている（追加資料 10）。また、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、死に至らない場合でも、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。

以上から、SSc-ILD について「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

現在SSc-ILDの治療薬として使用されているシクロホスファミド（cyclophosphamide：CYC），ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil：MMF），NTD，RTXに加え，TCZを用いたランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）のSSc-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 Scleroderma Lung Study I 試験（SLS-I 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 患者を対象に、経口 CYC（2 mg/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 36 g 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1年以内に限定すべきとされる。SLS-I試験では、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試験登録例の最大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

2016年に報告されたSSc-ILD患者142例を対象にMMFの24カ月間経口投与の有効性と安全性をCYCの12カ月間経口投与及びそれに続くプラセボの12カ月間経口投与を対照として比較したScleroderma Lung Study II試験（SLS-II試験、文献6）では、主要評価項目の%FVCの投与24カ月後までの変化において、両群間で統計学的な有意差は認められなかったが、いずれの群においても%FVCは投与後に改善し、両群で類似した効果がみられた（MMF群で2.19%、CYC群で2.88%）。一方、安全性に関しては、MMF群ではCYC群と比べ白血球減少症の発現が有意に少なく、血小板減少症はMMF群での発現はなく、CYC群のみで発現した。また、MMF群では、CYC群と比較し、治療の中止・脱落までの期間も有意に長く、MMFの忍容性及び毒性のプロファイルはCYCよりも良好であった。

近年、MMFは海外の総説及び治療アルゴリズムに関する論文、海外の教科書、国内外のガイドライン等において、CYCと同様にSSc-ILDの初期治療に用いる薬剤として記載され、総投与量と発がん性リスクとの相関が示唆されているCYCよりも忍容性に優れていると評価されている。また本邦においては、診療報酬データベースを用いた研究により、MMFの使用は増加傾向であることが示されており（企業文献15、企業文献16）、公知申請に係る事前評価を経て、2024年6月に薬事承認を得ている。

- 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試験）。SENSCIS試験では、高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）での線維化病変が10%以上のSSc-ILD患者576例を対象とした。組み入れ患者はびまん皮膚硬化型SSc（dcSSc）が約半数、平均FVCは約2500ml（%FVCは73%）、HRCT上の病変の広がり率は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）。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。

SENSCIS試験の日本人患者70例のサブグループ解析では、全体集団と同様の有効性、安全性が示された（企業文献17）。SENSCIS試験の結果に基づき、2019年12月に「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」の効能が追加された。本邦における使用頻度は徐々に増加し、保険データベー

ス研究では2023年時点でSSc-ILD患者の30-40%で処方されている（企業文献15，企業文献18）

- RTX

罹病期間3年以内のdcSSc患者60例を組み入れ、RTXの有効性をCYCの間歇静注（IVCY）と比較した非盲検RCTでは、6ヵ月でのFVCの変化量はRTX群（30例）で1.51Lから1.65Lへの改善が認められた一方、IVCY群（30例）では1.42Lから不変であったことが報告されている（企業文献19）。また、重症または進行性の膠原病に伴う間質性肺疾患（connective tissue disease-associated interstitial lung disease：CTD-ILD）例を対象とした別のRCTでは、RTX群（51例、うち18例がSSc-ILD）とIVCY群（50例、うち19例がSSc-ILD）との間に24週でのFVC変化率に有意差は認められなかった（企業文献20）。

本邦においては、重篤臓器病変のある患者を除外（ILDは%VCが60%未満もしくは%DLcoが40%未満の患者を除外）した、mRSS（modified Rodnan's total skin thickness score：皮膚硬化スコア）が10以上のSSc患者56例を対象としたプラセボ対照RCTが実施された（DESIRE試験，企業文献21）。RTX群の24週後のmRSS変化は-6.30でプラセボ群の+2.14と比較して有意な皮膚硬化改善を示した（主要評価項目）。また、RTX群の24週後の%FVC変化は0.09%でプラセボ群の-2.87%と比較して有意な%FVC低下抑制効果を示した（副次的評価項目）。

RCTのみを解析対象とした2024年のメタ解析では、RTXは24～48週における%FVCとmRSSへのベネフィットが示唆されたが%DLcoへの効果は示されなかった（企業文献22）。また、SSc-ILDに対してRTXを使用した575例のメタ解析では、RTXは6ヵ月後の%FVCの平均変化を4.49%、DLcoの平均変化を3.47%改善し、この傾向は12ヵ月まで維持することが報告されている（企業文献23）。

RTX使用時にはB型肝炎ウイルス再活性化，進行性多巣性白質脳症など致命的な感染症に対する適切なモニタリングが必須である（企業文献13）。COVID-19入院患者の転機を調べた後ろ向きコホート研究では、RTX使用が院内死亡のリスクを有意に増加させた（企業文献24）。

RTXは2021年9月にSScに対する効能を取得しており，診療報酬データベースを用いた研究では，SScに対して承認後，RTXの使用は増加している（企業文献15，企業文献25）。

- TCZ

TCZの有効性・安全性を検討したfaSScinate試験（第II相：NCT01532869）（文献11，文献12），focuSSced試験（第III相）（文献13，追加資料1，追加資料2）では，発症5年以内の早期dcSSc患者が対象とされた。faSScinate試験（第II相）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 136 ml, 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 試験) (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、48 週時の %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-ILD 症例 136 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 -255 mL, TCZ 群では -14 mL 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 の進行抑制の効能が承認された (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 15)。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 73 ml 低下したのに対し、TCZ 群で 90 ml 増加しており（群間差 164 ml）、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。

本資料における各治療薬の比較は異なる試験間での結果に基づくものであり、患者背景や試験デザイン等が異なることから、直接的な優劣を示すものではない点に留意が必要であるが、臨床的意義の観点から比較検討を行った。

国内で SSc-ILD に対して効能を有する既存治療（CYC、NTD、RTX）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学会要望書内では表にまとめているとおり、患者背景は異なるものの、%FVC の 1 年間の変化量の群間差は TCZ で最も大きかった。CYC、NTD とともに治療群で %FVC が低下するのに対し、TCZ 群では RTX と同様に集団レベルで %FVC 低下は完全に抑止できており、HRCT では CYC と同様に病変の広がり改善もみられる。また、TCZ における重篤な有害事象は 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。

また、TCZ では第 II 相試験（faSSciate 試験）、第 III 相試験（focuSSced 試験）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。一方 RTX では、対象患者集団が異なる（dcSSc、CTD-ILD）ものの、SSc-ILD 患者を含む複数の RCT において一貫した結果が得られていない（企業文献 19、企業文献 20、企業文献 21）。

MMF で実施された SLS-II 試験はプラセボ対照 RCT ではないため、CYC、NTD、RTX、TCZ と同様にプラセボ対照 RCT における有効性及び安全性に関するデータを用いて比較することは困難であるが、参考として SLS-II 試験及び focuSSced 試験から得られた TCZ および MMF の有効性及び安全性に関するデータを下表に示す。

有効性については、SLS-II 試験において MMF 群および CYC 群の両群で %FVC の 1 年間の変化量が MMF 群で +2.31%、CYC 群で +2.10% の改善であり、MMF 群と CYC 群の SSc-ILD に対する有効性が同等であることが示唆されている（文献 6）。したがって、プラセボ対照 RCT である SLS-I 試験と focuSSced 試験において、CYC と比較して TCZ の SSc-ILD サブグループの %FVC の 1 年間の変化量の群間差が（CYC：2.53%、TCZ：6.5%）が大きかったこと考慮すると、TCZ の有効性は MMF を上回る可能性が考えられる。

安全性については、SLS-II 試験において MMF は CYC と比較して忍容性及び毒性のプロファイルが良好であることが示されている。しかしながら、添

付文書においては催奇形性に関する注意及び重大な副作用として感染症，骨髓抑制，消化管障害，腎障害，心障害などが注意喚起されており，SLS-II 試験において MMF 群では有害事象として貧血（12%），白血球減少（6%）が 5%以上で報告されている。一方 TCZ は focuSSced 試験において，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，本試験では SSc に特有な安全性シグナルは認められなかった。また，TCZ に催奇形性は認められておらず，妊婦への投与は有益性投与となっている。さらに TCZ は本邦で開発され，2005 年に承認された薬剤であり，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。

表. SSc-ILDまたはSScを対象としたRCTで得られたMMF，TCZの有効性，安全性に関する主なデータ

	MMF	TCZ
SSc に対する国内の 効能	SSc-ILD	なし
RCT	SLS-II (MMF と CYC を比較)	focuSSced (TCZ とプラセボを比較)
対象	SSc-ILD 患者	早期 dcSSc 患者
組み入れ症例数	MMF : 69 例 CYC : 73 例	TCZ : 104 例 Placebo : 106 例
%FVC の 1 年間の 変化	MMF : +2.31% CYC : +2.10%	(SSc-ILD サブグループにおいて) TCZ : +0.1% プラセボ : -6.4%
重篤有害事象	39% (27/69)	13% (13/104)
有害事象による中止	10% (7/69)	3% (3/104)

以上より，既存治療薬（CYC，MMF，NTD，RTX）で実施された RCT で得られた %FVC のデータ比較から，TCZ による SSc-ILD に対する治療は既存治療薬より臨床的に意義のある有効性を示すことが示唆される。

また，既存治療薬で実施された RCT では，罹病期間が比較的長い症例を含む SSc-ILD 全般の集団が対象とされていたのに対し，TCZ の第 III 相試験では罹病期間が短く，呼吸機能低下リスクが高い発症早期かつ疾患活動性の高い集団を対象としている。この重症化リスクの高い集団において，1 年間の %FVC 低下を集団レベルで極めて強い抑制効果を示した結果（%FVC 変化

	量：+0.1%) は、TCZ が臨床的な意義において既存治療薬より明らかに優れていることを示唆する。 安全性において、MMF 及び CYC では骨髄抑制や重篤な感染症、臓器毒性のリスクから、頻回な血液検査や慎重な投与管理が必須である。さらに CYC では男女ともに性腺への影響による恒久的な生殖障害のリスクがあり、MMF では催奇形性により若年女性への投与に際し妊娠検査や避妊指導を含めた管理が必要となる。一方、TCZ は第 III 相試験（focuSSced 試験）において重篤な有害事象、重篤な感染症及び中止に至った有害事象の発現した割合が低く、SSc に特有な安全性シグナルは認められていない。また、本邦では既存の効能効果における使用実績により長期使用における安全性マネジメントが臨床現場において確立されている点から、TCZ は既存治療薬と比較して安全性・忍容性の面で明らかに優れていることが示唆される。 以上の有効性及び安全性に関する知見を踏まえて、SSc-ILD に対する TCZ の使用は「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」に該当すると考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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	
	豪国	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の下線）	
	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 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論	

	豪州	文	
		備考	
		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＞

国内外の公表文献を以下の方法で検索した（検索実施日：2026年6月17日）。

データベース：PubMed

検索式：("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields]) AND ("scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("scleroderma"[All Fields] AND "systemic"[All Fields]) OR "systemic scleroderma"[All Fields] OR ("systemic"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "systemic sclerosis"[All Fields])

検索結果：220件

データベース：Embase

検索式：('tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab') AND ('systemic sclerosis'/exp OR 'systemic sclerosis')

検索結果：1149件

データベース：医中誌

検索式：(強皮症-全身性/TH or 全身性強皮症/AL) AND (Tocilizumab/TH or トシ

リズマブ/AL)

検索結果：163 件

検索の結果，SSc 患者を対象とした TCZ の臨床試験は faSScinat 試験と focuSSced 試験の 2 試験であった。これら 2 試験に関する公表文献/学会報告については，学会より提出された要望書に反映済みであるため補足すべき文献は認められなかった。

本邦における臨床試験は，focuSSced 試験ならびに focuSSced 試験に登録された日本人患者に対する実薬単群の継続試験（JA40106 試験：jRCT2080223704，添付資料 1）があり，継続試験に関して以下に示す。

<海外における臨床試験等>

学会から提出された要望書に補足はない。

<日本における臨床試験等>

1. 全身性強皮症の患者を対象としたトシリズマブの長期投与の安全性及び有効性を評価する第 III 相多施設共同単群試験（添付資料 1）

※ICH-GCP 準拠の臨床試験

focuSSced 試験に登録された全身性強皮症の患者を対象にトシリズマブ 162 mg の皮下投与を 1 週間隔で継続し，トシリズマブの長期投与における安全性，有効性及び薬力学を検討した試験。focuSSced 試験を完了した 17 例の日本人患者が登録され，%FVC の推移はベースライン時 84.368 ± 10.451 （平均値 $\pm$ 標準偏差， $n = 17$ ），24 週時 86.915 ± 11.025 （ $n = 17$ ），48 週時 83.003 ± 9.939 （ $n = 10$ ），72 週時 76.433 ± 3.008 （ $n = 4$ ）であった。有害事象は 17 例中 13 例，副作用は 17 例中 6 例に認められた。死亡例は認められず，TCZ の長期投与により新たな安全性に関するシグナルは認められなかった。

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

総説ならびにメタ・アナリシス等の報告に関して，学会から提出された要望書に補足するものとして，以下が抽出された。

1. Khanna D, et al. Arthritis Rheumatol. 2021 Jul 27.（企業文献 6）

A proposed strategy for the management of SSc-ILD の項に＜トシリズマブの最近の RCT から得られたデータからは，進行のリスクが高い無症候性 ILD の患者には，早期の免疫調節治療を検討する必要があることが示唆されている。トシリズマブは第 II 相及び第 III 相試験結果に基づき初期治療として提案される。MMF と CYC は，無症候性 ILD 患者には RCT データが不足しており，代替オプションである。＞と記載されている。

2. Campochiaro C, et al. Arthritis Res Ther. 2021; 23:155. (企業文献 2)
SSc の標的療法に関し、過去 3 年に公表された臨床試験、大規模臨床試験の結果のシステマティックレビュー結果である。トシリズマブの項で、faSScinate 試験及び focuSSced 試験の成績が紹介されている。良好な安全性プロファイル、皮膚病変に対する傾向及び肺機能保護効果は、抗 IL-6 療法の今後の開発可能性を示唆するものと記載されている。
3. Misra DP, et al. Rheumatol Int. 2020; 40:679-94. (企業文献 4)
SSc の生物学的製剤に関する総説で、IL-6 を標的とした療法としてトシリズマブについて記載されている。faSScinate 試験、Zacay らの報告(追加資料 6) 及び focuSSced 試験について記述している。その上で、focuSSced 試験ではトシリズマブ療法は必ずしも皮膚スコアに影響を与えなかった一方で、これらの患者の肺線維症の進行の潜在的な遅延があったことを示唆していると記載されている。
4. Santos CS, Del Galdo F. RMD Open. 2025 Jul 1;11(3):e005776. (企業文献 26)
SSc の治療戦略に関するナラティブレビュー論文である。TCZ については、<faSScinate 試験及び focuSSced 試験において肺機能の保持を示し、FVC +4.2%の改善効果 (p = 0.0002) が得られ、SSc-ILD に対する FDA 承認を支持するものとなった>と記載されており、<トシリズマブとニンテダニブは SSc-ILD における肺機能維持において確立された役割を担っている>と述べられている。
5. Syal A, Derk CT. Br J Hosp Med (Lond). 2025 Dec 25;86(12):1-18. (企業文献 7)
SSc-ILD のスクリーニング、モニタリング、治療戦略を概説している論文である。TCZ については、faSScinate 試験及び focuSSced 試験の成績が紹介され、FDA が両試験の結果に基づき SSc-ILD 治療薬として承認したことが記載されている。また、治療選択の実践的な考慮事項として、両試験で炎症性の疾患型を有する SSc-ILD 患者 (CRP>10) を対象としていることを背景に、<トシリズマブは全身性炎症を有する患者に頻繁に使用される>と記載されている。
6. NR Goldman, et al. Rheumatology, 2025, 64, SI184–SI189 (企業文献 28)
※単施設実臨床コホートによる後ろ向き研究
英国の Royal Free Hospital のコホートにおいて RTX を 1 回以上又は TCZ を 3 回以上投与した患者が抽出され、治療前後の肺機能を%FVC と%DLCO

にて評価している。治療開始前 24 カ月と治療開始後 24 カ月の肺機能推移を比較した結果、TCZ 群では治療前には%FVC が年-3.2%/年、%DLCO が年-3.6%で低下していたが、治療後 24 カ月で%FVC が年+1.0%、%DLCO が年+1.0%と肺機能低下を安定化させる傾向が示唆された。

7. Daskaliuk B, et al. Ther Adv Respir Dis. 2025, Vol. 19, 1-17. (企業文献 2 9)
SSc の治療戦略に関するナラティブレビュー論文である。TCZ については、focuSSced 試験の成績が紹介され、FDA が SSc-ILD 治療薬として承認したことが記載されているが、感染、肝酵素の臨床検査値以上、血球減少のリスクを考慮して、適切なモニタリングと予防策実施の必要性が述べられている。
8. Wu S, et al. Arch Rheumatol. 2025 Sep 1;40(3):395-406. (企業文献 3 0)
CYC, MMF, NTD, TCZ, RTX, ピルフェニドンで実施された RCT データ (FVC, DLCO, SAE) を比較したシステマティックレビュー及びメタ・アナリシス論文である。各 RCT データから各薬剤の有効性及び安全性を間接的に比較し、累積順位曲線下面積 (Surface Under the Cumulative Ranking Curve : SUCRA) で相対的な薬剤の順位を算出した。各薬剤の順位について統計学的に有意な差は認められなかったものの、%FVC においては TCZ, DLCO においてはリツキシマブ、SAE においてはリツキシマブがもっとも高い順位を得られた。
9. Macklin M, et al. J Clin Rheumatol. 2025 Oct 1;31(7):284-87. (企業文献 3 1)
2023 年から 2024 年にかけて Scleroderma Clinical Trials Consortium 及び European Scleroderma Trials and Research Group のメンバーに実施されたアンケート調査に関する論文である。SSc-ILD の第一選択治療としては MMF が最も多く回答された (92%)。第二・第三選択薬としては TCZ と RTX で回答が拮抗しており (TCZ : 約 25%, RTX : 約 20%), SSc-ILD 治療において第一選択は MMF が標準的であることが示された一方で、以降の治療選択は TCZ が採用される場合もあるが、大きなばらつきがあることが示された。
10. Esposito AJ, et al. Chest. 2025 Dec 13:S0012-3692(25)05842-8. (企業文献 3 2)
SSc-ILD の診断及び治療における既存のエビデンス及びガイドラインを包括的に評価してレビュー論文である。TCZ の使用については主要ガイドラインで推奨されている点を紹介し、<ILD と炎症性関節病変を併発している患者では、複数臓器の病態をまとめてコントロールする目的で MMF よりも TCZ を初期治療として選択することが有用な場合がある>と述べら

れている。

11. Vaskeikina M, et al. *Pharmaceutics*. 2026 Feb 18;18(2):250. (企業文献 3 3)
SSc の治療を対象としたシステマティックレビュー及びモデルベースド・メタ解析論文である。SSc を対象とした RCT (23 薬剤, 32 試験) を収集し, mRSS と FVC の変化を, 縦断 Emax モデルで評価している。FVC 解析 (SSc-ILD 以外の SSc 試験も含まれる) については B 型細胞標的治療 (リツキシマブ, ベリムマブ) が最も大きく, TCZ, ニンテダニブは中等度の効果量であった。

12. Lescoat A, et al. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):77-92. (企業文献 3 4)
欧州ガイドライン (EULAR) の推奨事項の策定に役立てられた SSc の治療に関するシステマティックレビュー論文。TCZ については faSScinate 試験及び focuSSced 試験の成績が紹介され, 主要評価項目を達成していない一方で SSc-ILD における FVC 低下抑制効果が示されており, 早期 dcSSc に伴う SSc-ILD に対する使用を支持すると整理されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

学会から提出された要望書に補足するものとして, 以下に示す。

<海外における教科書等>

DynaMed plus (企業文献 3 5):

ILD の管理概要の章に, SSc-ILD の成人患者における肺機能の低下速度を遅らせるために, ニンテダニブ, トシリズマブ, リツキシマブの併用を考慮すると記載されている。

<日本における教科書等>

今日の診療プレミアム WEB 版 (企業文献 3 6):

全身性硬化症 (全身性強皮症) の治療方針の章に, 1.皮膚硬化及び 2.間質性肺炎の項があり, いずれも処方例として TCZ が記載されている。

トシリズマブ (アクテムラ) 注 1 回 162mg 週 1 回 皮下注 (保外)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

学会から提出された要望書に補足するものとして, 1 件が抽出された。

1. 本邦『全身性強皮症診療ガイドライン 2025 年版』(日本小児リウマチ学会・日本皮膚科学会・日本リウマチ学会) (企業文献 1 3)

CQ4「ILD に対するファーストライン治療にはどのようなものがあるか?」にて, 「シクロホスファミド, ミコフェノール酸モフェチル, トシリズマブ, リ

ツキシマブ、ニンテダニブのいずれかの単剤使用を推奨する。(推奨度: 1 エビデンスレベル: A [合意度 8.7])」と記載されている。なお、同ガイドラインでは TCZ は本邦において SSc-ILD に対して未承認だが、『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』で必要性の高い治療と判断され、検討中であることが明示されている。

(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

本邦での臨床使用実態に関して、学会から提出された要望書に補足するものとして、PubMed の検索結果から 3 件、医中誌の検索結果から 4 件が抽出された。また、2021 年度から 2025 年度までの欧州リウマチ学会での発表を学会ホームページから検索し、論文検索では認められなかった 1 件を抽出した。

1. Ishizaki Y, et al, Rheumatology (Oxford) 2021;60:e205-e206. (企業文献 3)
心筋線維症を合併した SSc 患者に対して TCZ 投与した Case report (1 例報告)。44 歳女性、TCZ の点滴静注を 4 週間隔で実施、治療の 3 カ月後に症状、心筋シンチグラフィ及び心臓 MRI が改善、治療 6 カ月後には心室性期外収縮と左室駆出率の改善を認め、3 年後には心臓 MRI 所見は完全に正常化した。SSc 患者の線維化改善に TCZ が貢献する可能性が言及されている。
2. 磯村洋平ら、強皮症・MCTD・重複症候群 びまん皮膚硬化型全身性強皮症におけるトシリズマブ減量・中止後の転帰、2021 年第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (387) (企業文献 7)
dcSSc 患者 15 例に対する TCZ 投与経験 (皮下注 6 例、点滴静注 8 例、追跡不可 1 例) の報告。10 例が TCZ 減量し、うち 4 例で TCZ を中止された (理由は全例で皮膚硬化の著明な改善)。その後、TCZ 減量中の 1 例と中止後の 2 例において皮膚硬化の悪化が認められたが、いずれの症例も TCZ 増量又は再導入により皮膚硬化は炎症所見とともに改善した。
3. 佐藤友梨恵ら、強皮症 (SSc) 合併関節リウマチ (RA) に対するトシリズマブ (TCZ) の皮膚硬化への有効性の検討、2020 年九州リウマチ (40:S13) (企業文献 8)
SSc 合併 RA 患者 20 例に対する投与経験の報告。有害事象及び RA 治療効果不十分で TCZ 投与を中止した 5 例を除いた 15 例中 7 例で皮膚硬化 (mRSS) の改善 (ベースラインから 25% の改善) が認められた。
4. 須田万勢ら、間質性肺炎の急性増悪に対してトシリズマブにて寛解導入・

維持に成功した，抗 Ro 抗体陽性全身性強皮症の一例，2020 年第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会（668）（企業文献 9）

皮膚硬化及び間質性肺炎により SSc と診断された 1 症例において，労作時呼吸困難増悪及び CT にて間質性陰影の増強が認められ，TCZ 投与（2 週に 1 回皮下投与）を開始したところ，皮膚症状，呼吸器症状及び胸部 CT の画像所見に改善が認められた。

5. 滝澤直歩ら，関節リウマチ・全身性硬化症オーバーラップ症候群の関節炎・間質性肺炎に対してトシリズマブが有効であった一例，2020 年第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会（745）（企業文献 10）

間質性肺炎合併の関節リウマチの診断後，SSc とも診断された 1 症例に対し，アバタセプト及びボセンタンでの治療を行っていたが，手指潰瘍，関節炎の悪化及び呼吸苦のため，シルデナフィル及び TCZ での治療に変更したところ，これらの症状が改善した。さらに間質性肺炎も画像検査及び呼吸機能検査上，安定が認められた。

6. Isomura Y, et al, EULAR2021 Abstract AB0436（企業文献 11）

TCZ が投与された SSc 患者での後ろ向きデータベース研究。TCZ が少なくとも 6 か月以上投与され，TCZ 開始後 6 か月以上にわたりフォローされた 13 例の患者を対象とした。13 例中 7 例にベースライン時点で ILD 所見が認められた。8 例が TCZ の点滴静注，5 例が皮下投与した結果，治療開始 1 年後に皮膚症状の改善並びに肺機能の悪化抑制が確認された。平均 60.4 カ月の観察期間中に TCZ を休薬又は減量した 9 例の内 4 例で症状の再発を認めたものの，ILD が進行し呼吸不全で死亡した症例を除く全ての患者で TCZ の再開又は増量により症状の改善が認められた。

7. Segawa Y, et al. Exp Dermatol. 2026 Feb;35(2):e70220.（企業文献 37）

TCZ が投与された SSc-ILD 患者（13 例）の後ろ向き観察研究。SSc-ILD 患者 13 例に TCZ を投与（8 mg/kg body weight, every 4 weeks）し，治療前後 6 カ月で mRSS, KL-6, %FVC, %DLCO を比較したところ，TCZ 投与後 6 カ月で mRSS と KL-6 において統計学的有意な低下が認められた。肺機能検査値については，%DLCO の統計学的有意な改善を認めた一方で，%FVC においては統計学的有意な変化は認められなかった。

8. Kuga T, et al. Cureus. 2026 Mar 16;18(3):e105324.（企業文献 38）

scSSc の診断後，強皮症による腎クリーゼを合併し，維持透析を受けていた 1 症例の報告。MMF 及び低用量プレドニゾロンにより ILD は安定していた。dcSSc 診断から 5 年後，脳の免疫不全関連リンパ増殖性疾患を発症し，MMF を中止した。MMF 中止 3 カ月後，咳嗽及び喀痰が出現し，画像検査

では両肺にすりガラス影が認められ、SSc-ILD の急性増悪が示唆された。TCZ を開始したところ、症状及び新たなすりガラス影は速やかに改善した。

以上、本邦において複数の SSc 症例（心筋線維症、RA、腎クリーゼ合併を含む）に対して TCZ の投与経験が報告されていることを確認した。

（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

日本を含めた国際共同臨床試験である dcSSc を対象とした第 II 相試験（faSScinate）、第 III 相試験（focuSSced）では、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 1）（追加資料 1）。また、第 II 相試験では非盲検期間移行後にプラセボから TCZ に切り替えた群においても、TCZ 切り替え後に呼吸機能低下の抑制効果が認められている（文献 1 2）。さらに、第 III 相試験では、SSc-ILD 症例について治療前後の HRCT 所見の変化も解析され、ベースラインの HRCT での病変範囲によらず 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 群ではむしろ改善が認められていた。（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 5）。これらの FVC、HRCT 所見の悪化を抑制するエビデンスから、TCZ の効能・効果を「SSc-ILD の進行抑制」とすることが妥当と考える。

患者背景は異なるものの、SSc-ILD に対する既存治療薬で実施された RCT および TCZ のプラセボ対照 RCT で得られたデータの比較において、%FVC の 1 年間の低下抑制効果は TCZ が既存治療薬と比較して高いことが示唆されている。また、TCZ は第 III 相試験（focuSSced）においてプラセボ群と比較して良好な安全性プロファイルが示されており、SSc に特有な安全性シグナルは認められておらず、長期使用における安全性マネジメントも確立されている。さらに第 II 相試験（faSScinate）、第 III 相試験（focuSSced）の 2 つの独立したプラセボ対照 RCT で肺機能における一貫した有効性ならびに安全性が示されており、これらの点も TCZ の効能・効果を「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の進行抑制」とすることを支持している。

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 1 回皮下注射

SSc 及び SSc-ILD 患者に対し様々な用法・用量での TCZ 投与経験が報告されているものの、いずれも十分な症例数での検討には至っていないため、無作為化プラセボ対照比較試験として TCZ の一貫した有効性及び安全性が確認された第 II 相試験 (faSScinate), 第 III 相試験 (focuSSced) での用法・用量である「アクテムラ皮下注, 1 回 162mg, 週 1 回皮下注射」が適切と考える。

尚, 本用法・用量は, すでに本邦で高安動脈炎, 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。

<臨床的位置づけについて>

1) TCZ は日本人を含む 2 本のグローバル治験 (文献 1 1) (文献 1 2) (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。肺機能における有効性は 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 5)。

これまでに報告されている SSc-ILD に対して薬剤効果を検討した, SLS-I 試験 (CYC vs プラセボ) (文献 5), SLS-II 試験 (CYC vs MMF) (文献 6), SENSICIS (NTD vs プラセボ) (文献 7), DESIRES (RTX vs プラセボ) (企業文献 2 1) の 4 つの無作為化盲検試験と比較すると, TCZ の RCT (文献 1 1) (追加資料 1) の患者背景とは以下のような差がある。

1. 上述の 4 つの RCT では dcSSc の割合が, それぞれ 59%, 59%, 51.9%, 83% に対して, TCZ の 2 つの RCT [faSScinate 試験, focuSSced 試験] は全例が dcSSc である。
2. 実薬群の罹病期間が, それぞれ平均 3.2 ± 0.3 年, 平均 2.6 ± 1.7 年, 中央値 3.4 年, 中央値 59 カ月に対して, 平均 17.6 ± 13.9 カ月 (faSScinate の TCZ 群), 平均 22.2 ± 16.0 カ月 (focuSSced 試験 TCZ 群) と短い。
3. %FVC が, それぞれ平均 $68.1 \pm 12.1\%$, 平均 $66.5 \pm 9.1\%$, 平均 $72.4 \pm 16.8\%$, 平均 $87.9 \pm 15.8\%$ であり, 平均 $80\% \pm 14\%$ (faSScinate の TCZ 群), 平均 $80.3\% \pm 14.4\%$ (focuSSced の TCZ 群) と TCZ と RTX は肺機能症状が早期, 軽症である。

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), 8.3% (SENSICIS) に対して, TCZ の 2 つの RCT は 23% (faSScinate), 25% (focuSSced) と高い。

上記より, TCZ は将来的に拘束性換気障害が進行するリスクの高い dcSSc に伴う ILD 早期例に対して有効性が証明されており, これまでの SSc-ILD に対してエビデンスのある CYC, MMF, NTD, RTX と異なる対象患者を持つ。一方で, TCZ は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十分でない。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肢として十分な妥当性を有する。実際に海外及

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肢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) faSScinate (文献 1 1) では、48 週時点で MCID (≥ 4.7) を超える -6.33 の mRSS の改善 (プラセボ群 -2.77), focuSSced (追加資料 1) では -6.14 の改善 (プラセボ群 -4.41) が再現性を持って認められており、ILD を有する早期 dcSSc 患者に対して ILD の進行抑制だけでなく、dcSSc に対する皮膚硬化進行抑制という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、これら 2 つの RCT では皮膚硬化進行抑制について統計学的有意差は認められていない ($P < 0.1$)。
- 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及び、mRSS, %FVC, 患者及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り、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。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極めて低い。
- 5) 第 III 相試験 (focuSSced) のサブグループ解析 (文献 1 5) 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。

以上の点より、SSc-ILD に対して TCZ を使用することは有用であると考え

られる。本邦で承認された際には、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ることが想定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 当社は既にICH-GCPに準拠した国際第III相臨床試験(文献15)を実施済みであり、国内からの登録症例数は20例に至っている。本試験の日本人集団の解析結果では、国内症例の有効性並びに安全性は全集団の結果と同様であったことが報告されている。

2) SSc患者を対象としたTCZの臨床試験では、皮下注製剤162mgを1週間隔で注射した。当該用法及び用量は既に高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の効能に対して承認されているものであり、関節リウマチにおける効果不十分例に対しても同じ用法及び用量で使用されている。全身性強皮症患者を対象とした臨床試験で得られた安全性情報は、承認されている適応症で認められた既知の安全性プロファイルと一貫しており、新規又は予期せぬ安全性シグナルは認められず、本剤投与における忍容性は概ね良好であった。

その他海外試験結果、国内症例の使用実績ならびに米国で承認されていること等を総合的に勘案すると、再度臨床試験を実施する必要性はないと考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

文献1) www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai.../0000145655.pdf

文献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.

文献3) Steen VD et al. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 940-4

文献4) Kuwana M et al. J Rheumatol. 2016; 43: 1825-31

文献5) Tashkin DP, et al. N Eng J Med, 2006; 354: 2655

文献6) Tashkin DP, et al. Lancet Respir Med, 2016; 4: 708

文献7) Distler O, et al. N Eng J Med, 2019; 380: 2518

文献8) Faurischou M, et al. J Rheumatol, 2008; 35: 100

文献9) Tashkin DP, et al. J Respir Care Med, 2007; 17: 1026

文献10) Volkmann ER, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:122

文献11) Khanna D, et al. Lancet,2016; 387: 2630

文献12) Khanna D, et al. Ann Rheum Dis, 2018, 77: 212

- 文献 1 3) Khanna D, et al. American College of Rheumatology, 2018, Abstract 898
- 文献 1 4) Khanna D, et al. American Thoracic Society, 2019, Abstract A2627
- 文献 1 5) 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)。
- 文献 1 6) Castellino FV, et al. Curr Opin Rheumatol, 2018; 30: 570
- 文献 1 7) Fabian A, et al. Expert Opin Orphan Drugs, 2016; 4: 31
- 文献 1 8) Volkmann ER, et al. Ann Am Thorac Soc, 2016; 13: 2045
- 文献 1 9) Sakkas L. Drug Des Devel Ther, 2016; 10: 2723
- 文献 2 0) Sierra-Sepulveda A, et al. Biomed Res Int, 2019; 2019: 4569826
- 文献 2 1) Cottin V, et al. Respir Res, 2019; 20: 13
- 文献 2 2) Schonefeld SR, et al. Ther Adv Respir Dis, 2017; 11: 327
- 文献 2 3) Up-to-date, Denton CP, Wolters Kluwer, 2018/2/6
- 文献 2 4) Textbook on systemic sclerosis, 2nd edition, BMJ publishing, 2019
- 文献 2 5) 強皮症の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社, 2016/8/20
- 文献 2 6) Goh NS, et al. Am Respir Crit Care Med, 2008; 177: 1248.
- 文献 2 7) Shima Y, et al. Rheumatology, 2010; 49: 2408
- 文献 2 8) Wakabayashi H, et al. BMC Rheumatol, 2019; 3: 15
- 文献 2 9) 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. Arthritis Rheumatol 2021;73:1301–13
- 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) Wijsenbeek M, Cottin V. N Engl J Med. 2020; 383: 958
- 追加 9) Roofeh DA 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
-
- 企業 1) Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 2010;69:1809-15.

- 企業 2) Campochiaro C, Allanore Y. An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3 years. *Arthritis Res Ther*. 2021; 23:155.
- 企業 3) Ishizaki Y, Ooka S, Doi S, Kawasaki T, Sakurai K, Mizushima M, et al. Treatment of myocardial fibrosis in systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:e205-e206.
- 企業 4) Misra DP, Ahmed S, Agarwal V. Is biological therapy in systemic sclerosis the answer? *Rheumatol Int*. 2020; 40:679-94.
- 企業 5) Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2021; 33:240-8.
- 企業 6) Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, Martinez F, Flaherty KR, Denton CP. SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: How to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jul 27. doi: 10.1002/art.41933. Epub ahead of print.
- 企業 7) 磯村洋平, 山崎宜興, 白井悠一郎, 桑名正隆 強皮症・MCTD・重複症候群 びまん皮膚硬化型全身性強皮症におけるトシリズマブ減量・中止後の転帰, 2021 年第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (387)
- 企業 8) 佐藤友梨恵, 久保智史, 中野和久, 中山田真吾, 岩田慈, 宮川一平, 福興俊介, 宮崎祐介, 轟泰幸, 佐藤実, 田中良哉 強皮症(SSc)合併関節リウマチ(RA)に対するトシリズマブ(TCZ)の皮膚硬化への有効性の検討, 2020 年九州リウマチ (40:S13)
- 企業 9) 須田万勢, 村中清春, 蓑田正祐 間質性肺炎の急性増悪に対してトシリズマブにて寛解導入・維持に成功した、抗 Ro 抗体陽性全身性強皮症の一例, 2020 年第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (668)
- 企業 10) 滝澤直歩, 猪飼浩樹, 中村嘉宏, 山本真里, 渡邊剛史, 村井由香里, 國領和佳, 藤田芳郎 関節リウマチ・全身性硬化症オーバーラップ症候群の関節炎・間質性肺炎に対してトシリズマブが有効であった一例, 2020 年第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (745)
- 企業 11) Isomura Y, et al. EULAR2021 Abstract AB0436
- 企業 12) 難病情報センター, 特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数 <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354> Accessed June 25, 2026.
- 企業 13) 厚労科研 強皮症研究班, 全身性強皮症診療ガイドライン 2025 年版, 2025 年 1 月 20 日発行
- 企業 14) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 2025 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 2025
- 企業 15) Funatogawa T, et al. *Mod Rheumatol*. 2026; 36(1): 39-48.
- 企業 16) Funatogawa T, et al. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 755-60.
- 企業 17) Kuwana M, et al. *Mod Rheumatol*. 2021; 31: 141-50.

- 企業 1 8) Kondoh Y, et al. BMC Pulm Med. 2025; 25: 253.
- 企業 1 9) Sircar G, et al. Rheumatology. 2018; 57: 2106-13.
- 企業 2 0) Maher TM, et al. Lancet Respir Med. 2023; 11: 45-54
- 企業 2 1) Ebata S, et al. Lancet Rheumatol. 2021; 3: e489-97.
- 企業 2 2) Macrea M, et al. Ann Am Thorac Soc. 2024; 21: 317-27
- 企業 2 3) Goswami RP, et al. Rheumatology. 2021; 60: 557-67.
- 企業 2 4) Andersen KM, et al. Lancet Rheumatol 2022; 4: e33-41.
- 企業 2 5) Narita Y, et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 525-32.
- 企業 2 6) Santos CS, Del Galdo F. RMD Open. 2025 Jul 1;11(3):e005776.
- 企業 2 7) Syal A, Derk CT. Br J Hosp Med (Lond). 2025 Dec 25;86(12):1-18.
- 企業 2 8) NR Goldman, et al. Rheumatology, 2025, 64, SI184–SI189.
- 企業 2 9) Doskaliuk B, et al. Ther Adv Respir Dis. 2025, Vol. 19, 1-17.
- 企業 3 0) Wu S, et al. Arch Rheumatol. 2025 Sep 1;40(3):395-406.
- 企業 3 1) Macklin M, et al. J Clin Rheumatol. 2025 Oct 1;31(7):284-87.
- 企業 3 2) Esposito AJ, et al. Chest. 2025 Dec 13:S0012-3692(25)05842-8.
- 企業 3 3) Vaskeikina M, et al. Pharmaceutics. 2026 Feb 18;18(2):250.
- 企業 3 4) Lescoat A, et al. Ann Rheum Dis. 2025 Jan;84(1):77-92.
- 企業 3 5) Systemic Sclerosis (Scleroderma)-Related Lung Disease. DynaMed
<http://www.dynamed.com/> Accessed June 25, 2026.
- 企業 3 6) 医学書院 今日の診療 プレミアム WEB 版
- 企業 3 7) Segawa Y, et al. Exp Dermatol. 2026 Feb;35(2):e70220.
- 企業 3 8) Kuga T, et al. Cureus. 2026 Mar 16;18(3):e105324.

添付資料 1) JA40106 試験：試験結果公開時の提出資料