

## EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update

Francesco Del Galdo <sup>1,2</sup> Alain Lescoat <sup>3</sup> Philip G Conaghan <sup>1,2</sup>  
Eugenia Bertoldo,<sup>4</sup> Jelena Čolić,<sup>5</sup> Tânia Santiago <sup>6</sup> Yossra A Suliman,<sup>7,8</sup>  
Marco Matucci-Cerinic <sup>9</sup> Armando Gabrielli,<sup>10</sup> Oliver Distler <sup>11</sup>  
Anna-Maria Hoffmann-Vold <sup>12</sup> Ivan Castellví <sup>13</sup> Alexandra Balbir-Gurman,<sup>14</sup>  
Madelon Vonk <sup>15</sup> Lidia Ananyeva,<sup>16</sup> Simona Rednic,<sup>17</sup> Anna Tarasova,<sup>18</sup>  
Pedrag Ostojic,<sup>19</sup> Vladimira Boyadzhieva,<sup>20</sup> Khadija El Aoufy,<sup>21</sup> Sue Farrington,<sup>22,23</sup>  
Ilaria Galetti,<sup>23</sup> Christopher P Denton <sup>24</sup> Otylia Kowal-Bielecka,<sup>25</sup>  
Ulf Mueller-Ladner,<sup>26</sup> Yannick Allanore <sup>27</sup>

膠原病リウマチ内科 journal club (2024/12/10)

井上将

# EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update

【2023】

Organ involvement	Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
SSc-RP	Dihydropyridine-type calcium antagonists, usually oral nifedipine, should be used as first-line therapy for SSc-RP.	1a	A	8.6 (2.4)	88
	PDE5 inhibitors should also be considered for treatment of SSc-RP.	1a	A	8.6 (2.4)	88
	Intravenous iloprost should be considered for severe SSc-RP following failure of oral therapy.	1a	A	9.0 (1.4)	80
Digital ulcers	PDE5 inhibitors and/or intravenous iloprost should be considered for the treatment of digital ulcers in patients with SSc.	1a	A	8.8 (1.9)	92
	Bosentan should be considered for reduction of number of new digital ulcers in SSc.	1a	A	8.0 (2.5)	84
SSc-PAH	Combination of PDE5i and endothelin receptor antagonists should be considered as first-line treatment of SSc PAH.*	1a	A	8.1 (2.9)	80
	Intravenous epoprostenol should be considered for the treatment of SSc patients with advanced PAH (class III and IV)	1a	A	7.7 (3.1)	76
	Other prostacyclin analogues or agonists should be considered for the treatment of SSc PAH	1b	B	7.7 (3.1)	76
	Riociguat can be considered for treatment of SSc PAH	1b	B	8.0 (2.4)	76
Renal crisis	The use of anticoagulants (warfarin) for the treatment of SSc-PAH is not recommended*	2a	C	8.2 (2.1)	68
	ACE inhibitors should be used immediately at diagnosis of scleroderma renal crisis	4	C	8.4 (2.6)	84
	SSc patients treated with glucocorticoids should have regular monitoring of blood pressure to detect scleroderma renal crisis	3	C	7.9 (3.1)	84
Gastrointestinal involvement	PPI should be considered for the treatment of SSc-GERD and prevention of oesophageal ulcers and strictures	3	B	8.3 (2.5)	84
	The use of prokinetic drugs should be considered for the treatment of symptomatic motility disturbances related to SSc	1b	C	8.0 (2.3)	72
	The use of rotating antibiotics should be considered for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth	2b	D	7.3 (2.7)	60
Skin	Methotrexate (1B), mycophenolate mofetil (MMF) (1B) and/or rituximab (1A) should be considered for treatment of SSc skin fibrosis*	1a-b	A/B	7.6 (3.2)	72
	Tocilizumab may be considered for the treatment of skin fibrosis in patients with early, inflammatory dcSSc*	1b	C	7.2 (2.1)	60
ILD	MMF (1A), cyclophosphamide (1A) or rituximab (1A) should be considered for the treatment of SSc-ILD*	1a	A	8.1 (2.8)	88
	Nintedanib should be considered alone or in combination with MMF for the treatment of SSc-ILD*	1a	A	8.5 (2.5)	84
	Tocilizumab should be considered for the treatment of SSc-ILD*	1b	B	7.8 (2.8)	76
Poor prognosis	High-intensity immunosuppression (usually including cyclophosphamide) followed by autologous HSCT may be considered for the treatment of selected patients with early dcSSc and poor prognosis, in the absence of advanced cardiorespiratory involvement	1a	A	7.8 (2.5)	68
Musculoskeletal	Methotrexate should be considered for the treatment of musculoskeletal involvement in SSc.	2b	D	7.8 (2.7)	80

【2017】

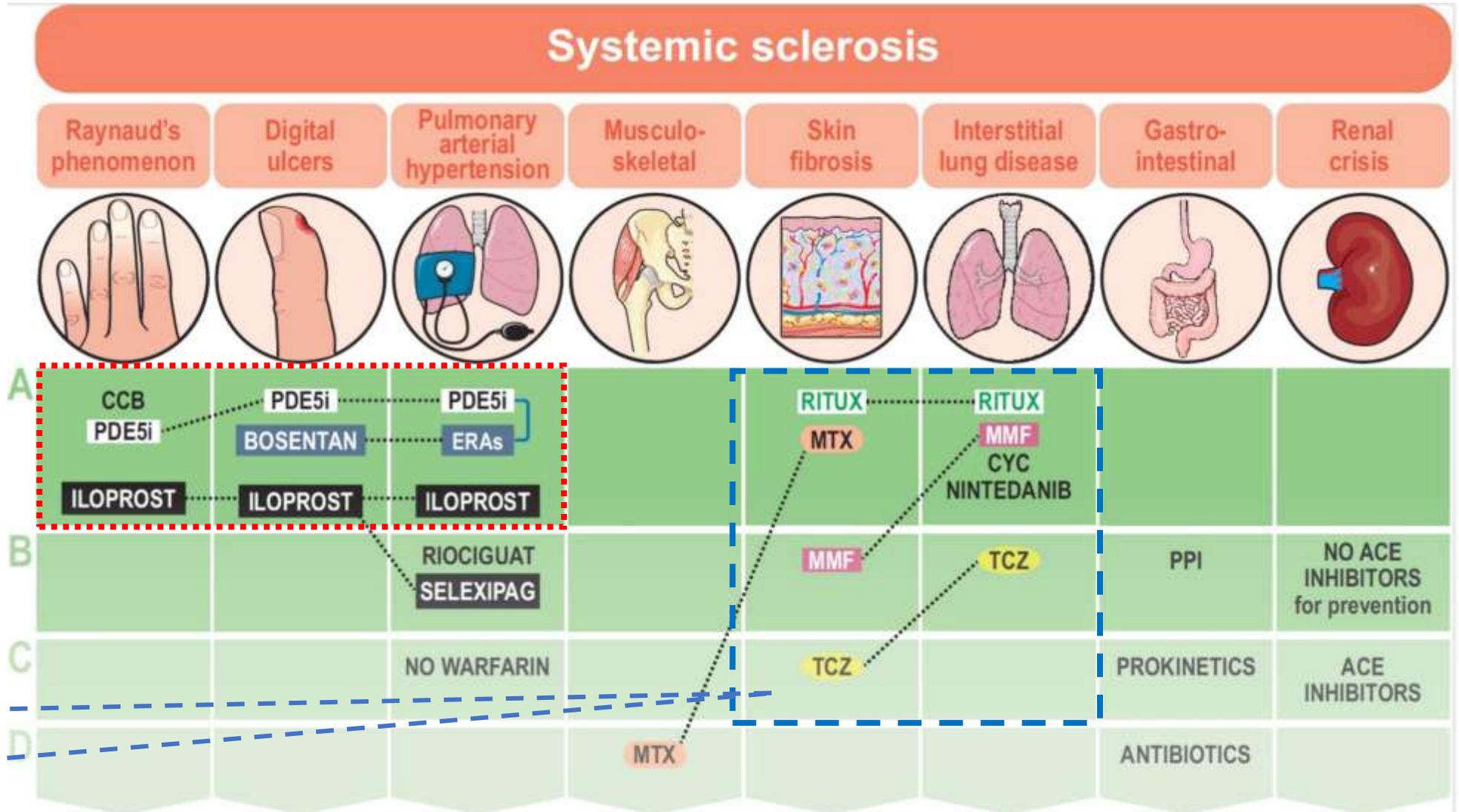
Organ involvement	Recommendation	Strength of recommendation	Results of internal evaluation
I. SSc-RP	A meta-analysis of RCTs on dihydropyridine-type calcium antagonists indicates that selective reduces the frequency and severity of SSc-RP attacks. A meta-analysis of RCTs indicates that PDE-5 inhibitors reduce the frequency and severity of SSc-RP attacks. Dihydropyridine-type calcium antagonists, usually oral nifedipine, should be considered as first-line therapy for SSc-RP. PDE-5 inhibitors should also be considered in treatment of SSc-RP.	A	0.15
	A meta-analysis of RCTs on prostacyclin indicates that intravenous iloprost reduce the frequency and severity of SSc-RP attacks. Intravenous iloprost should be considered for severe SSc-RP.	A	0.25
	Experts recommend that intravenous iloprost should be used for treatment of SSc-RP attacks after oral therapy.	C	0.86
II. Digital ulcers in patients with SSc	Two RCTs indicate that intravenous iloprost is efficacious in healing digital ulcers in patients with SSc. Intravenous iloprost should be considered in the treatment of digital ulcers in patients with SSc.	A	0.20
	A meta-analysis of RCTs and results of an independent RCT indicate that PDE-5 inhibitors improve healing of digital ulcers in patients with SSc. However, the results of one small RCT indicate that PDE-5 inhibitors may prevent development of new digital ulcers in SSc. PDE-5 inhibitors should be considered in treatment of digital ulcers in patients with SSc.	A	0.03
	Bosentan has confirmed efficacy in two high-quality RCTs to reduce the number of new digital ulcers in patients with SSc. Bosentan should be considered for reduction of the number of new digital ulcers in SSc, especially in patients with multiple digital ulcers despite use of calcium channel blockers, PDE-5 inhibitors or iloprost therapy.	A	0.10
III. SSc-PAH	Based on the results of high-quality RCTs including heterogeneous population of patients with PAH, including CTD-PAH, severe PAH (ambulatory, bosentan and macitentan), PDE-5 inhibitors (sildenafil, tadalafil) and riociguat have been approved for treatment of PAH associated with CTDs. SSc, PDE-5 inhibitors or riociguat should be considered to treat SSc-related PAH.	B	0.32
	One high-quality RCT in patients with SSc indicates that continuous intravenous epoprostenol improves mean right ventricular functional class and haemodynamic measures in SSc-PAH. Intravenous epoprostenol should be considered for the treatment of patients with severe SSc-PAH (class III and IV).	A	0.10
IV. Skin and lung disease	Based on the results of high-quality RCTs including heterogeneous population of patients with PAH, including CTD-PAH, other prostacyclin analogues (iloprost, treprostinil) have also been registered for treatment of PAH associated with CTDs. Prostacyclin analogues should be considered for the treatment of patients with SSc-PAH.	B	
	Two RCTs and three meta-analyses have shown that methotrexate improve skin score in early diffuse SSc. Positive effects on other organ manifestations have not been established. Methotrexate may be considered for treatment of skin manifestations of early diffuse SSc. In view of the results from two high-quality RCTs and desire to avoid toxicity, cyclophosphamide should be considered for treatment of SSc-ILD, in particular for patients with SSc with progressive ILD.	A	1.42
V. SSc	Regarding HSCT, two RCTs have shown improvement of skin involvement and stabilization of lung function in patients with SSc and one large RCT reports improvement in mean time to survival in patients with SSc as compared with cyclophosphamide in both trials. HSCT should be considered for treatment of selected patients with rapidly progressive SSc at risk of organ failure. In view of the high risk of treatment-related side effects and of early treatment-related mortality, careful selection of patients with SSc for this kind of treatment and the experience of the medical team are of key importance.	A	0.03
	Several cohort studies showed benefits in survival with use of ACE inhibitors in patients with SSc. Experts recommend individual use of ACE inhibitors in the treatment of SSc. Several retrospective studies suggest that glucocorticoids are associated with a higher risk of SSc-related organ and vital function should be carefully treated in patients with SSc treated with glucocorticoids.	C	0.52
VI. SSc-related gastrointestinal disease	Despite the lack of large, specific RCT, experts recommend that PPI should be used for the treatment of SSc-related GERD and prevention of oesophageal ulcers and strictures.	C	0.10
	Despite the lack of RCTs in patients with SSc, experts recommend that prokinetic drugs should be used for the management of SSc-related symptomatic motility disturbances (dysphagia, GERD, early satiety, bloating, pseudo-obstruction, etc).	C	1.87
	Despite the lack of RCTs in patients with SSc, the experts recommend the use of rotating or rotating antibiotics to treat symptomatic small intestine bacterial overgrowth in patients with SSc.	D	0.10

2017年からレイノー現象, 指尖部潰瘍, 肺高血圧, 腎クラーゼ, 消化器病変, 皮膚, 間質性肺炎に加えて, 新たに予後不良因子と筋骨格系のdomainが追加

# 2017年からの主な変更点

- Raynaud's phenomenon フルオキセチン(SSRI)の推奨が取り消し
- Digital Ulcers 2017年と変更なし
- PAH Combination Tx, リオシグアトが推奨, Wfは推奨せず
- Renal Crisis 2017年と変更なし
- Gastrointestinal 初期の症状緩和にPPI,蠕動運動促進薬を考慮
- Skin MMF,RTX推奨,トシリズマブも考慮
- ILD MMF,RTX推奨,ニンテダニブand/orMMF  
トシリズマブも考慮
- Poor Prognosis 自己造血幹細胞移植を考慮
- Musculoskeletal メトトレキサートを考慮 (2017年と変更なし)

# EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update



'vascular therapeutic continuum'

Immune suppression continuum

# Raynaud's Phenomenon

Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は, SSc-RPの第一選択薬	1a	A	8.6 (2.4)	88
PDE5阻害剤もSSc-RP の治療に考慮すべき	1a	A	8.6 (2.4)	88
経口治療が失敗した重度のSSc-RPには, イロプロストのivを検討	1a	A	9.0 (1.4)	80

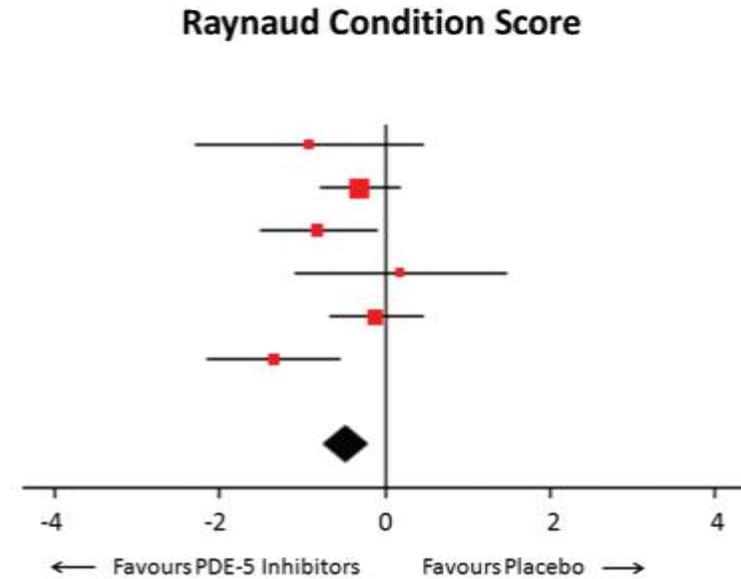
- 2005年から2012年の間に発表された6つのRCTのメタ解析の結果より, PDE5阻害薬の使用に関する以前の推奨事項の結果が裏付けられた.
- フルオキセチンとエンドセリン受容体拮抗薬は, Recommendationに含めず.
- ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬: ニフェジピン
- PDE5阻害薬: タダラフィル, パルデナフィル, シルデナフィル

PDE5阻害薬のSSc-RPの効果を明らかにするために2005～2012年に実施された6つの臨床試験のメタアナリシスを行った。

A	PDE5-Inhibitors			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95%CI
	Mean	SD	N	Mean	SD	N		
Agarwal (2010)	3.4	2.44	27	4.3	2.75	26	4.3%	-0.90 [-2.27, 0.47]
Caglayan (2012)	3.16	1.94	47	3.45	2.15	47	36.7%	-0.29 [-0.76, 0.18]
Fries (2005)	2.2	1.6	16	3.0	2.0	16	16.3%	-0.80 [-1.51, -0.09]
Herrick (2011)	2.8	2.04	20	2.6	2.35	25	5.0%	0.20 [-1.07, 1.47]
Schiopu (2009)	2.43	2.01	39	2.53	2.22	39	25.1%	-0.10 [-0.67, 0.47]
Shenoy (2010)	3.86	2.25	24	5.2	2.59	24	12.6%	-1.34 [-2.14, -0.54]
<b>Total (95% CI)</b>			173			177	100.0%	<b>-0.46 [-0.74, -0.17]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 8.97, \text{df} = 5 (P = 0.11); I^2 = 44\%$

Test for overall effect:  $Z = 3.16 (P = 0.002)$



用いたPDE5阻害薬  
 タダラフィル  
 バルデナフィル  
 シルディナフィル  
 シルディナフィル  
 タダラフィル  
 タダラフィル

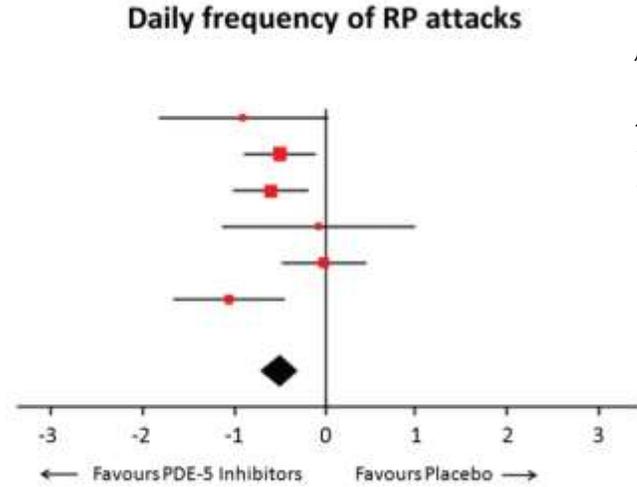
PDE5阻害薬によりレイノー現症の状態は改善している。

**B**

	PDE5-Inhibitors			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95%CI
	Mean	SD	N	Mean	SD	N		
Agarwal (2010)	1.92	1.56	27	2.84	1.89	26	5.3%	-0.92 [-1.85, 0.01]
Caglayan (2012)	2.44	1.67	47	2.89	1.91	47	30.1%	-0.44 [-0.83, -0.05]
Fries (2005)	1.25	2.0	16	1.86	2.56	16	27.3%	-0.61 [-1.02, -0.20]
Herrick (2011)	2.67	1.68	20	2.75	2.0	25	4.0%	-0.08 [-1.16, 1.00]
Schiopu (2009)	2.08	1.72	39	2.1	1.78	39	20.9%	-0.02 [-0.49, 0.45]
Shenoy (2010)	2.29	1.42	24	3.37	1.86	24	12.5%	-1.08 [-1.69, -0.47]
<b>Total (95% CI)</b>			173			177	100.0%	<b>-0.49 [-0.71, -0.28]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 9.21$ ,  $\text{df} = 5$  ( $P = 0.10$ );  $I^2 = 46\%$

Test for overall effect:  $Z = 4.47$  ( $P < 0.0001$ )



用いたPDE5阻害薬  
 タダラフィル  
 バルデナフィル  
 シルディナフィル  
 シルディナフィル  
 タダラフィル  
 タダラフィル

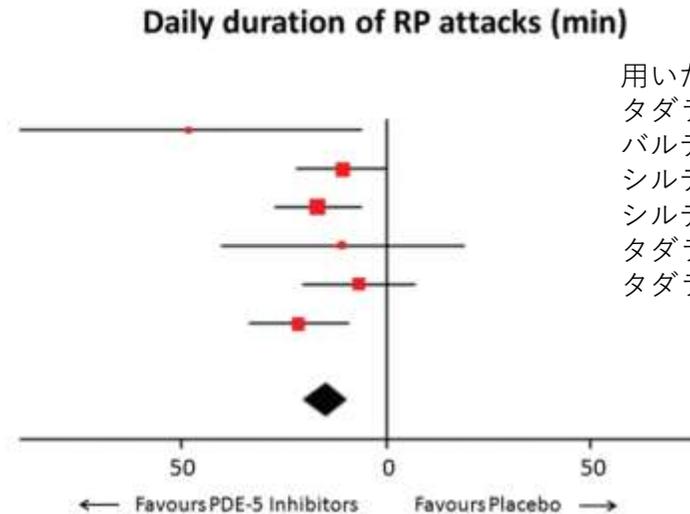
PDE5阻害薬により1日当たりのレイノー発作の頻度は改善する

**C**

	PDE5-Inhibitors			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95%CI
	Mean	SD	N	Mean	SD	N		
Agarwal (2010)	19	20.78	27	67	107.1	26	1.8%	-48.00 [-89.90, -6.10]
Caglayan (2012)	40.86	54.86	47	54.4	69.24	47	25.9%	-10.54 [-21.59, 0.51]
Fries (2005)	20.75	19.0	16	37.3	35.0	16	29.3%	-16.61 [-27.00, -6.22]
Herrick (2011)	40.05	38.82	20	50.6	67.4	25	3.7%	-10.55 [-39.98, 18.88]
Schiopu (2009)	40.61	63.81	39	47.0	77.6	39	17.1%	-6.39 [-19.97, 7.19]
Shenoy (2010)	33.81	38.6	24	54.89	55.5	24	22.2%	-21.08 [-33.02, -9.14]
<b>Total (95% CI)</b>			173			177	100.0%	<b>-14.62 [-20.25, -9.00]</b>

Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 5.71$ ,  $\text{df} = 5$  ( $P = 0.34$ );  $I^2 = 12\%$

Test for overall effect:  $Z = 5.1$  ( $P < 0.0001$ )



用いたPDE5阻害薬  
 タダラフィル  
 バルデナフィル  
 シルディナフィル  
 シルディナフィル  
 タダラフィル  
 タダラフィル

PDE5阻害薬により1日当たりのレイノー発作の時間は改善する

# Digital Ulcers

Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
PDE5阻害剤 and/or イロプロストivは, DUの治療に考慮すべき	1a	A	8.8 (1.9)	92
新規DU数の削減には, ボセンタン(エンドセリン受容体拮抗薬)を検討する必要がある	1a	A	8.0 (2.5)	84

- 2017年から変更なし
- DUの治療と予防における経口トレプロスチニルの有効性を実証できなかった研究があった
- マシテンタンの有効性を評価する2つのRCTで否定的な結果を考慮して, 他のエンドセリン受容体拮抗薬に拡張されるのではなく, ボセンタンに特化したまま

**Table 3** Secondary end points—intention-to-treat analysis

	Sildenafil N=42	Placebo N=41	p Value
Number of DUs per patient			
W0	2.1±1.4	2.5±2.1	0.24*
W4	1.5±1.2	1.9±2.0	0.22*
W8	1.2±1.6	1.8±2.4	0.04*
W12	0.9±1.6	1.5±2.7	0.01*
Patients with complete healing of DUs that were present at entry			
W12	26 (70.3%)	23 (60.5%)	0.45*
Patients with no DUs at W12 (N; %)			
W12	25 (67.6%)	18 (48.7%)	0.10*
Patients with ≥1 new DU having occurred between W4 and W12 (N; %)			
	8 (21.6%)	15 (39.5%)	0.10*

Results are expressed as mean±SD or N (%). Continuous variables are compared between groups with Student's t test,  $\chi^2$  test or Fisher's exact test.

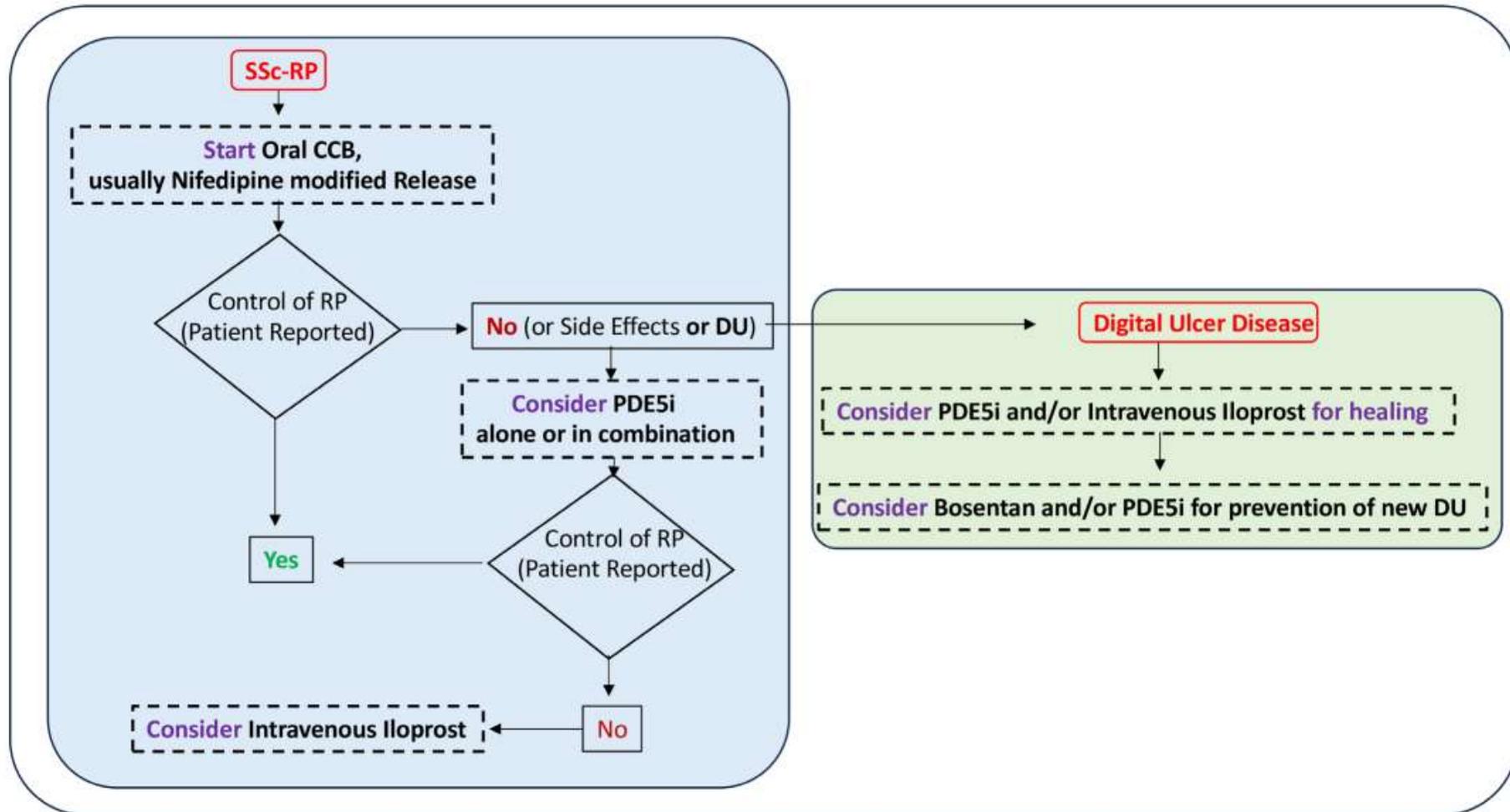
\* $\chi^2$  test comparing the distribution of the three categories between the two groups. DU, digital ulcer; W, week.

患者：SScによる指尖部潰瘍患者  
 介入：PDE5阻害薬（シルディナフィル）vsプラセボ  
 主要エンドポイント：潰瘍の治療までの時間

- ・ 治癒までの時間で有意な差はなし
- ・ PDE 5 阻害薬群で有意に潰瘍の数が減る

# Raynaud's Phenomenon AND Digital Ulcers

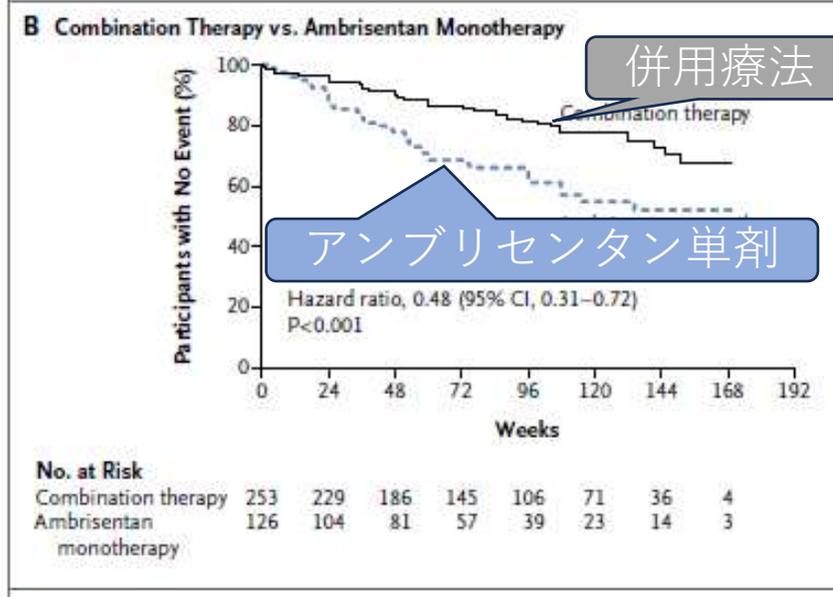
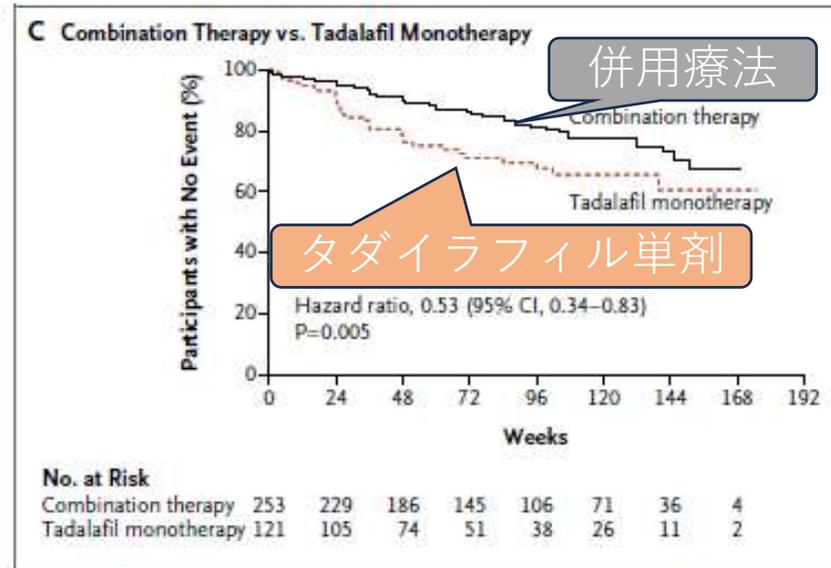
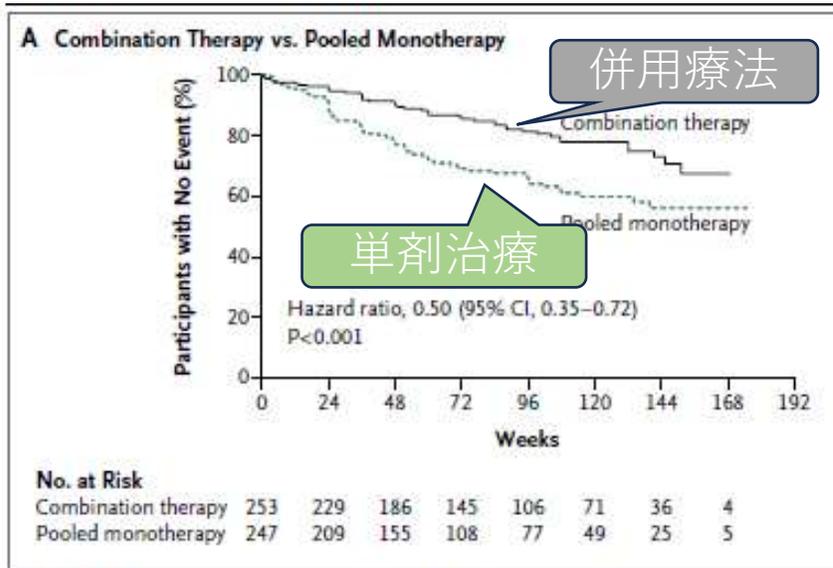
## ■ レイノー現象と指尖部潰瘍の治療アルゴリズム



# Pulmonary Arterial Hypertension

Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
PDE5iとERAの併用は、SSc-PAHの第一選択治療として検討される	1a	A	8.1 (2.9)	80
進行したPAH(クラスIIIおよびIV)には、エポプロステノールivを考慮する必要がある	1a	A	7.7 (3.1)	76
他のプロスタサイクリン類似体も考慮する必要がある	1b	B	7.7 (3.1)	76
リオシグアトはSSc-PAHの治療に考慮できる	1b	B	8.0 (2.4)	76
SSc-PAHの治療に抗凝固薬(Wf)を使用することは推奨されず	2a	C	8.2 (2.1)	68

- AMBITION試験(タダラフィル+アンブリセンタン)のpost hoc解析で、併用療法は臨床的失敗のリスクが低かった.
- PATIENT-1試験で、リオシグアト(cGMP産生促進薬)は6MWDや血行動態, WHO functional classの改善に寄与.
- SSc-PAHの治療で抗凝固薬を使用したら死亡率が上昇した.



患者：肺動脈性肺高血圧症の患者（WHO分類II度またはIII度で、治療歴なし）500名（CTD患者：187/500名）

介入：アンブリセンタン＋タダラフィル併用療法の有用性の検討

- ・アンブリセンタン 10 mg＋タダラフィル 40 mg
- ・アンブリセンタン 10 mg＋プラセボ
- ・タダラフィル 40 mg＋プラセボ

主要エンドポイントは初発のイベントまでの時間

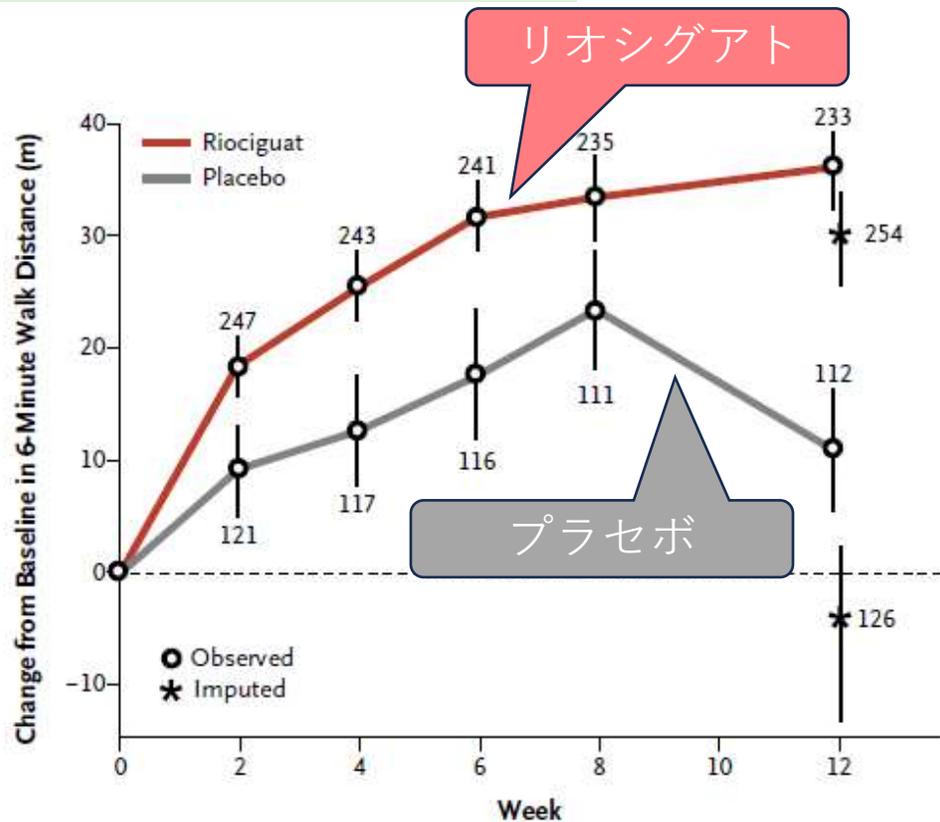
→イベント発生は有意差をもって併用療法で改善

その他にBNP低下、Clinical responseも有意に低下する  
単剤治療と比較して併用療法が効果的である

# SSc-PAH

リオシグアトはSSc-PAHの治療薬として考慮できる。

*N Engl J Med* 2013;369:330–40.



患者：無治療または安定用量のPDE5阻害薬、ERAまたはその両方を投与中のPAH患者443人（WHO分類II度またはIII度）

介入：リオシグアト2.5mg、リオシグアト1.5mg vs プラセボ

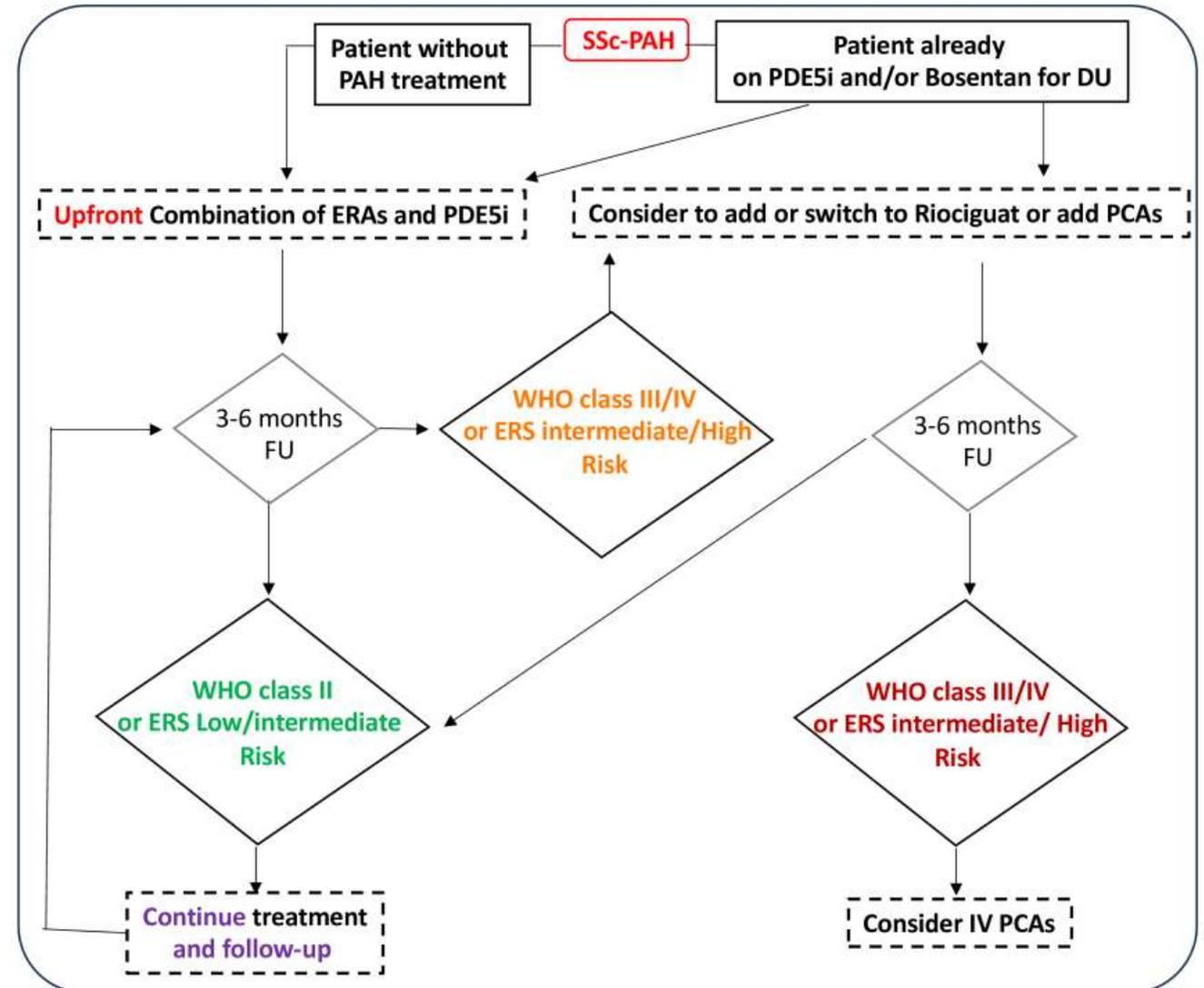
主要エンドポイント：6分間歩行距離の改善

リオシグアト投与群で20.9%、プラセボ群で14.4%が改善を示した。第12週にリオシグアト群はプラセボ群に比べて有意に改善した

CTD-PAHを抽出したsub group解析でもリオシグアト群で改善を認めており、改善効果が2年間継続することも報告されている

# Pulmonary Arterial Hypertension

## ■ 肺高血圧症の治療アルゴリズム



# Renal Crisis

Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
腎クリーゼと診断されたら直ちにACE阻害薬を使用すべき	3	C	8.4 (2.6)	84
グルココルチコイドによる治療を受けているSSc患者は腎クリーゼを見つけるために定期的な血圧モニタリングをすべき	1a	A	7.7 (3.1)	76

- RCTが存在しないが、ACE阻害薬が治療選択肢として導入されて以降死亡率が大幅な改善あり。
- グルココルチコイドの使用が適切であると考えられる場合には腎クリーゼの早期発見のために血圧の定期的なモニタリングを推奨。

# Gastrointestinal involvement

Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
SScの胃食道逆流症の治療および食道潰瘍/狭窄の予防にはPPIを考慮すべき	3	B	8.3 (2.5)	84
SScに関連した症候性の消化管運動障害の治療には蠕動促進薬の使用を考慮すべき	1b	C	8.0 (2.3)	72
小腸内の細菌過剰増殖の治療には抗菌薬ローテーションを考慮すべき	2b	D	7.3 (2.7)	60

- 胃食道逆流症の初期段階ではPPI治療で症状のコントロールと食道合併症の予防には部分的には有効
- 蠕動促進薬の使用により、食道運動障害、便秘症状の改善など有効であった
- 小腸細菌過剰増殖の治療のさらなる研究が必要.

# Skin

Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
SSc皮膚線維症の治療にはメトトレキサート(1B)、 <b>MMF(1B)および/またはリツキシマブ(1A)を考慮すべき</b>	1a-b	A/B	7.6 (3.2)	72
<b>トシリズマブは早期の炎症性dcSSc患者の皮膚線維症の治療に考慮される</b>	1b	C	7.2 (2.1)	60

- SLS II試験とpost hoc解析からMMFはシクロフォスファミドと同等の効果で安全性が高い
- MTX、MMF、シクロフォスファミドでSScの治療効果が同等であった
- DESIRES試験でリツキシマブはSSc治療に高い有効性と安全性を示した
- faSScinate試験でSScの皮膚症状に対してトシリズマブは有益性を示した
- 小規模studyでIVIgによるSScの皮膚症状改善あり、有効性を明らかにする更なる研究が必要

# Skin

SSc皮膚線維症の治療にはMMF、CYが有効である。

*Lancet Respir Med* 2016;4:708–19.

患者：有症状のSSc-ILD  
患者

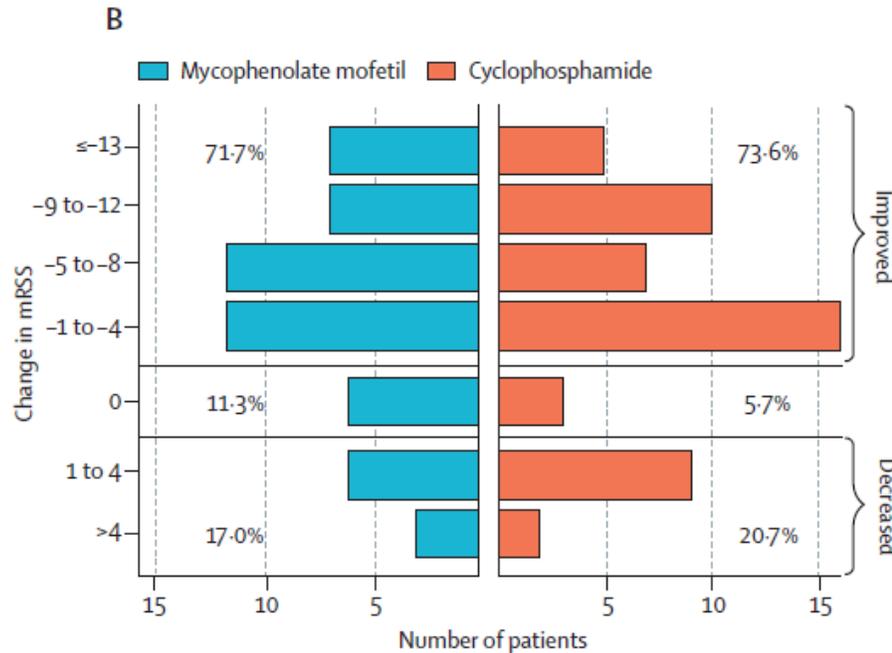
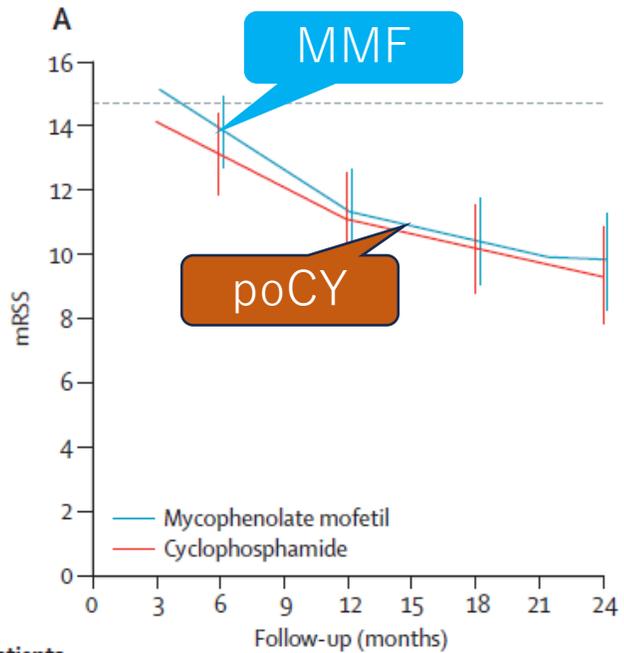
介入；経口シクロフォス  
ファミドvsMMF

主要エンドポイント：  
MMFがpoCYより2年  
後%FVC有意に改善

主要エンドポイントは到達  
しなかったがMMFもpoCY  
も呼吸機能を改善。

皮膚硬化も有意に改善した。

有害事象はMMFが少ない

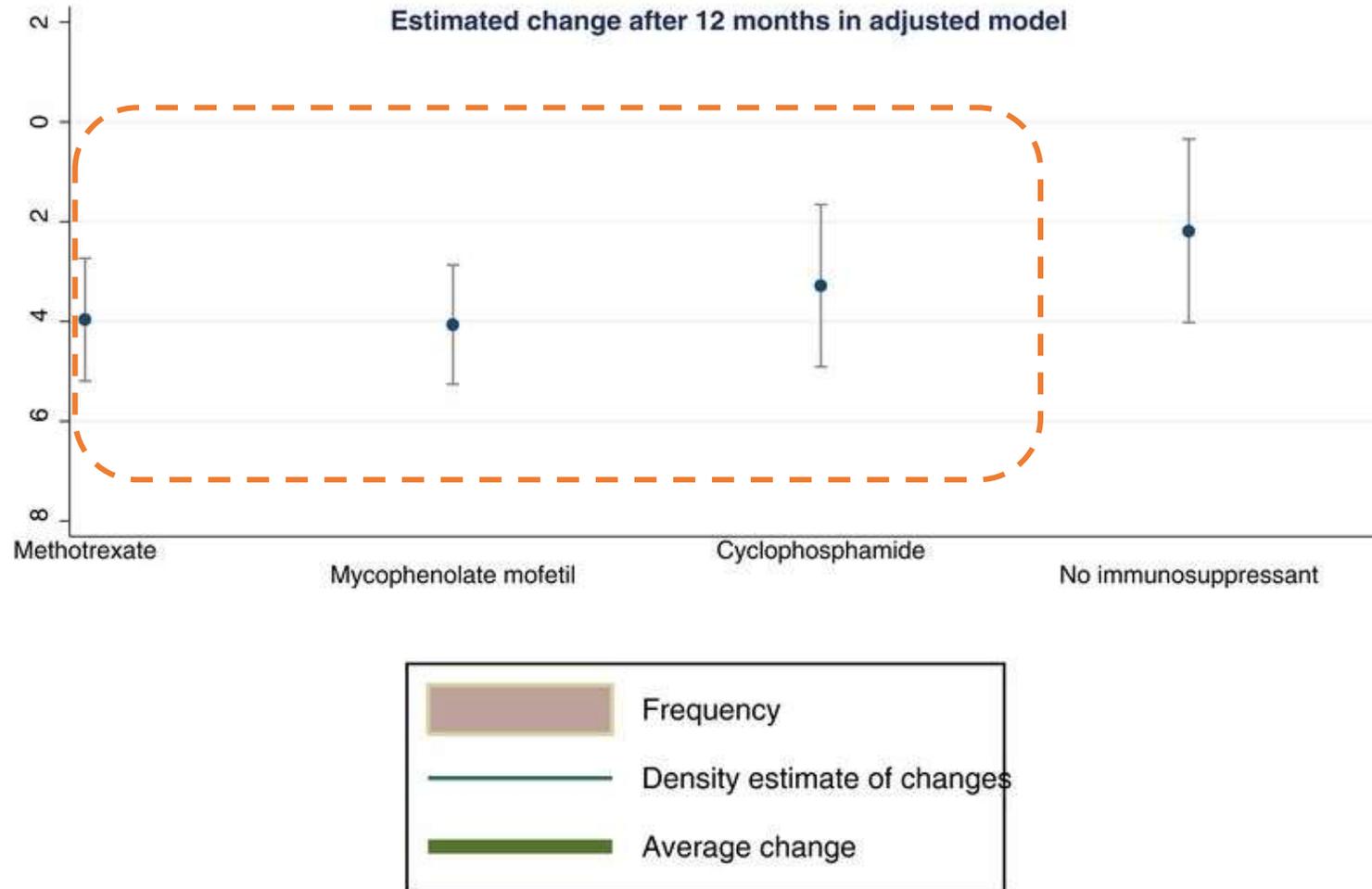


Number of patients										
Mycophenolate mofetil	69	65	60	54	58	51	50	49	53	
Cyclophosphamide	73	65	58	54	55	45	47	40	53	

# Skin

SSc皮膚線維症に対するメトトレキサート、MMF、シクロフォスファミド治療で同等の改善効果を示す。

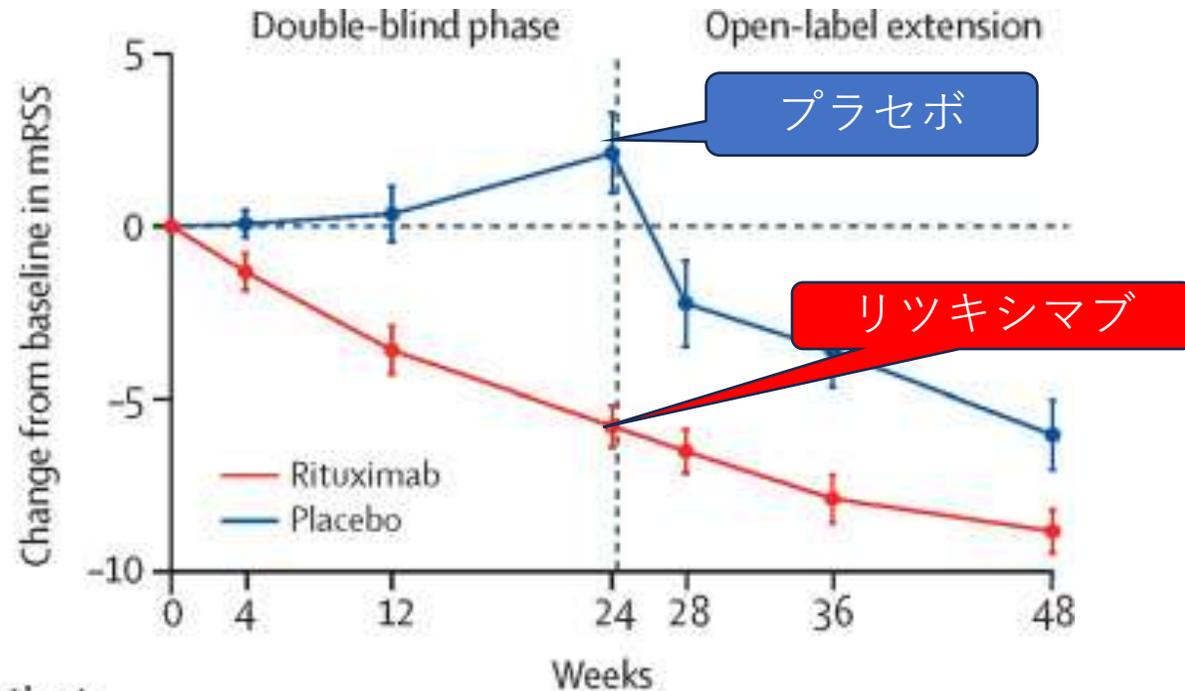
*.Ann Rheum Dis 2017;76:1207-18..*



患者：早期のdcSSc患者326名  
介入：MTX、MMF、CY  
介入後のmRSSの比較

MTX、MMF、CYすべての治療群でmRSSは緩やかに改善傾向を示した。

治療効果の有意差は無し



Number of patients

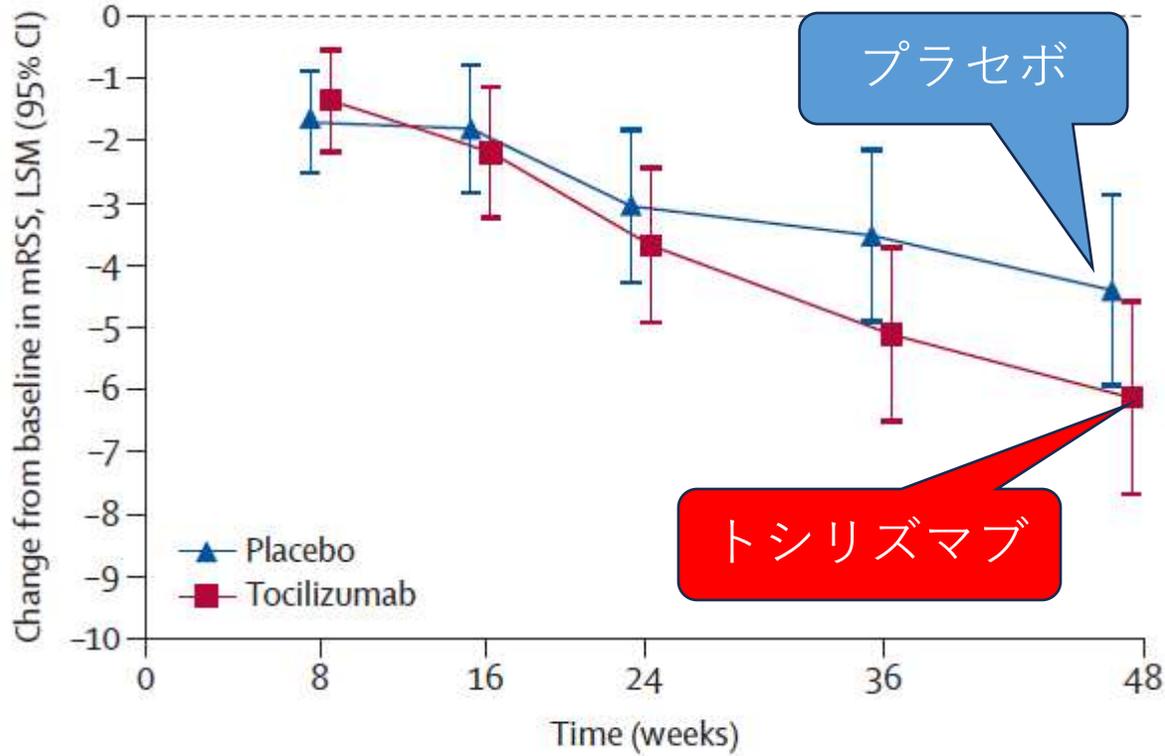
Rituximab	28	28	28	27	26	25	24
Placebo	26	26	22	22	20	19	19

患者：mRSSが10以上であり、6か月以上の生存が期待されるSSc患者56名  
 介入：リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup> vs プラセボ  
 治療開始24週後のmRSSの変化

リツキシマブ群がプラセボ群と比較して優位に改善を示した。  
 (-6.30 vs 2.14 : p<0.0001)

# Skin

トシリズマブは早期の炎症性dcSSc患者の皮膚線維症の治療に考慮される。  
*Lancet Respir Med* 2020;8:963–74.



Placebo  
n=106

Tocilizumab  
n=104

LSM change from baseline at week 48 (primary outcome)	-4.4	-6.1	-1.7 (95% CI -3.8 to 0.3); p=0.10
LSM change from baseline at week 24 (exploratory outcome)	-3.1	-3.7	-0.6 (95% CI -2.3 to 1.0); nominal p=0.45

患者；mRSS>15.50のdcSSc患者87例  
介入；トシリズマブ治療 vs プラセボ

トシリズマブ治療群とプラセボ群でmRSSの  
最小二乗平均変化を検討

mRSSではトシリズマブ群でプラセボ群と比  
較して優位に改善を示した。  
[-3.55 95%CI -7.23~0.12 p=0.0579]

安全性が確立され有益性が観察されることか  
ら判断された。

# ILD

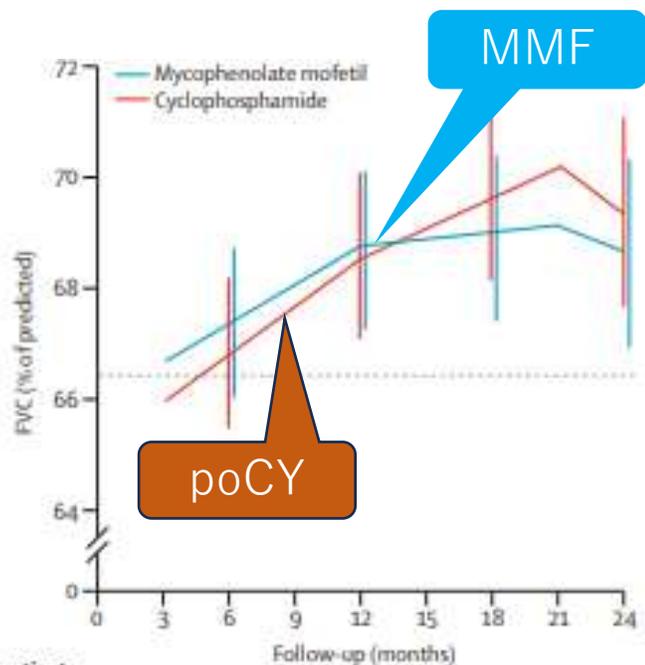
Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
シクロフォスファミド (1A)、MMF(1A)、リツキシマブ (1A)はSSc-ILDの治療に考慮される。	1a	A	8.1 (2.8)	88
ニンテダニブはSSc-ILD治療において単独療法またはMMFとの併用療法を考慮する必要がある	1a	A	8.5 (2.5)	84
トシリズマブはSSc-ILDの治療薬として考慮する必要がある	1b	B	7.8(2.8)	76

- SLS II試験でMMF、シクロフォスファミドの治療効果は同等.忍容性はMMFが良好.
- RECTIAL試験でリツキシマブはシクロフォスファミドと治療効果は同等で有害事象が少ない
- SENSCIS試験でニンテダニブによるFVC低下を抑制した.
- SENSCIS試験,INBUILD試験でトシリズマブ治療群がプラセボ群と比較して有効.

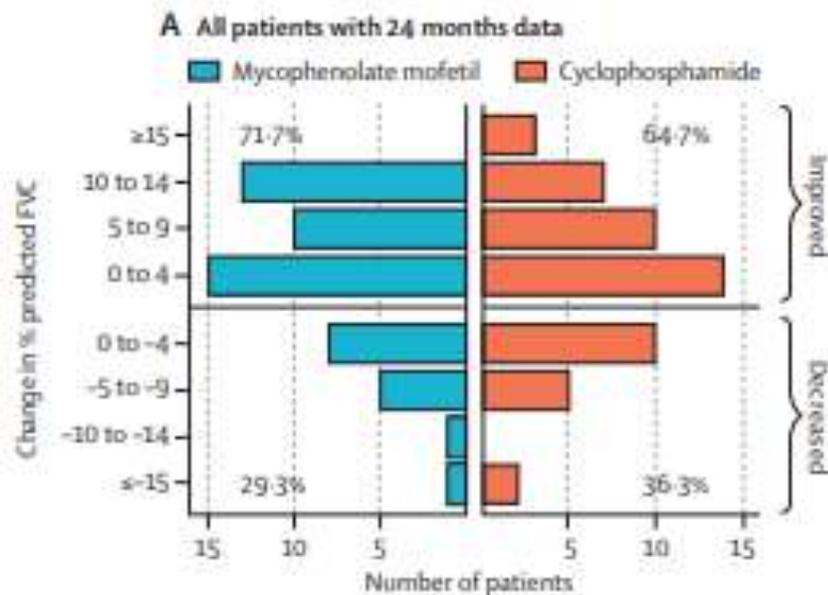
# ILD

・ MMF、シクロフォスファミドはSSc-ILDの治療に考慮される。

*Lancet Respir Med* 2016;4:708–19.



Number of patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Mycophenolate mofetil	69	64	60	54	59	51	49	47	53
Cyclophosphamide	72	62	56	51	51	44	46	40	51



患者：有症状のSSc-ILD患者  
介入：経口シクロフォスファミド vs MMF  
主要エンドポイント：MMFが poCYより2年後%FVC有意に改善

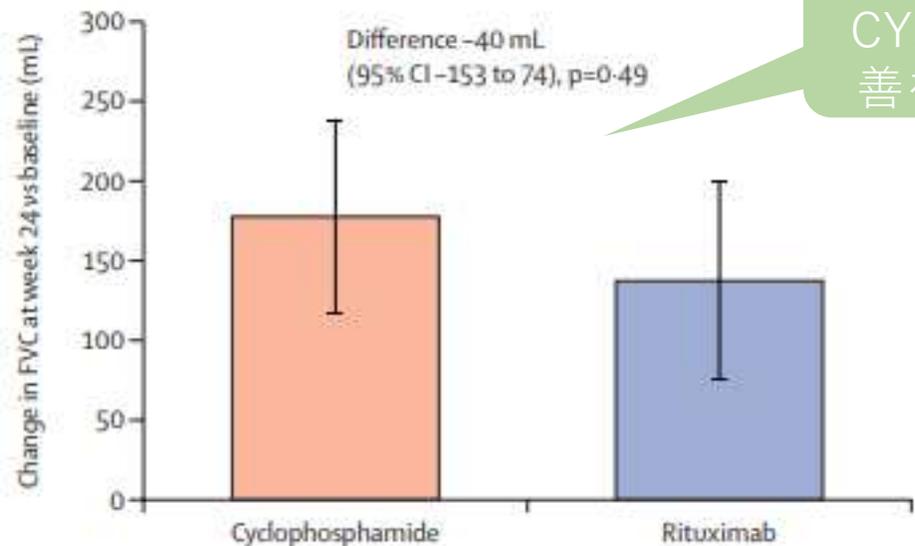
主要エンドポイントは到達しなかったがMMFもpoCYで%FVCの変化に有意差はなし

MMF、poCY共に呼吸機能は有意に改善させる  
有害事象はMMFが少ない

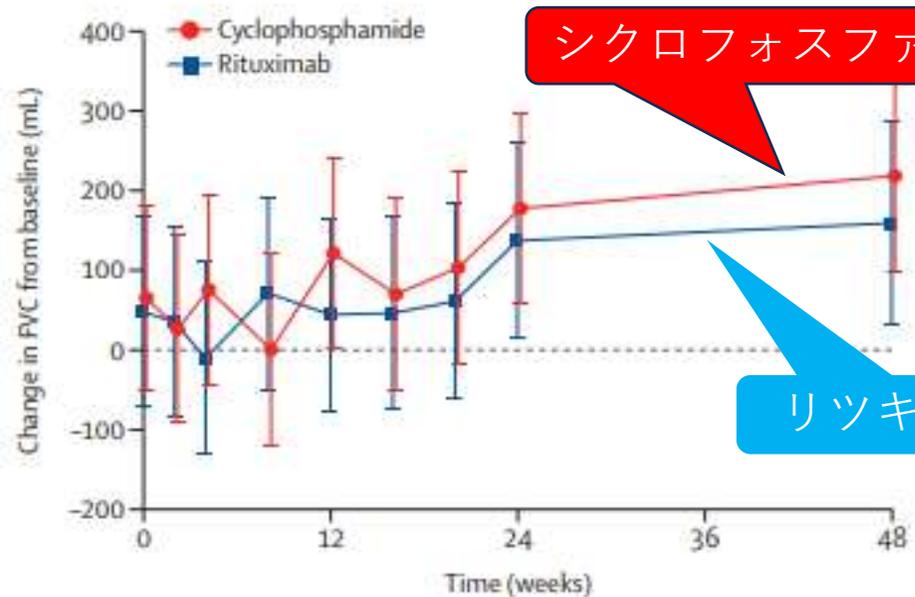
# ILD

・リツキシマブ、シクロフォスファミドはSSc-ILDの治療に考慮される。

*Lancet Respir Med* 2023;11:45–54.



24週後のFVCはCY, RTX共に改善を示している



シクロフォスファミド

リツキシマブ

患者：CTD-ILD患者（SSc患者37名を含む97名）

介入：シクロフォスファミド（CY）vsリツキシマブ（RTX）

主要エンドポイント：24週後の%FVCの変化

主要エンドポイントは到達しなかったがRTX, CYで%FVCの変化に有意差はなし

RTX、CY共に呼吸機能は有意に改善させる

有害事象はRTXが少ない

RTX、CY、MMF いずれもILDの治療に有効性を示している。

# ILD

ニンテダニブはSSc-ILD治療において単独療法またはMMFとの併用療法を考慮される。(SENSCIS試験)

*N Engl J Med* 2019;380:2518-28

患者：有症状のSSc-ILD患者  
介入：ニンテダニブ vs プラセボ (48.4%でMMF使用あり)  
主要エンドポイント：52週後のFVCの減少

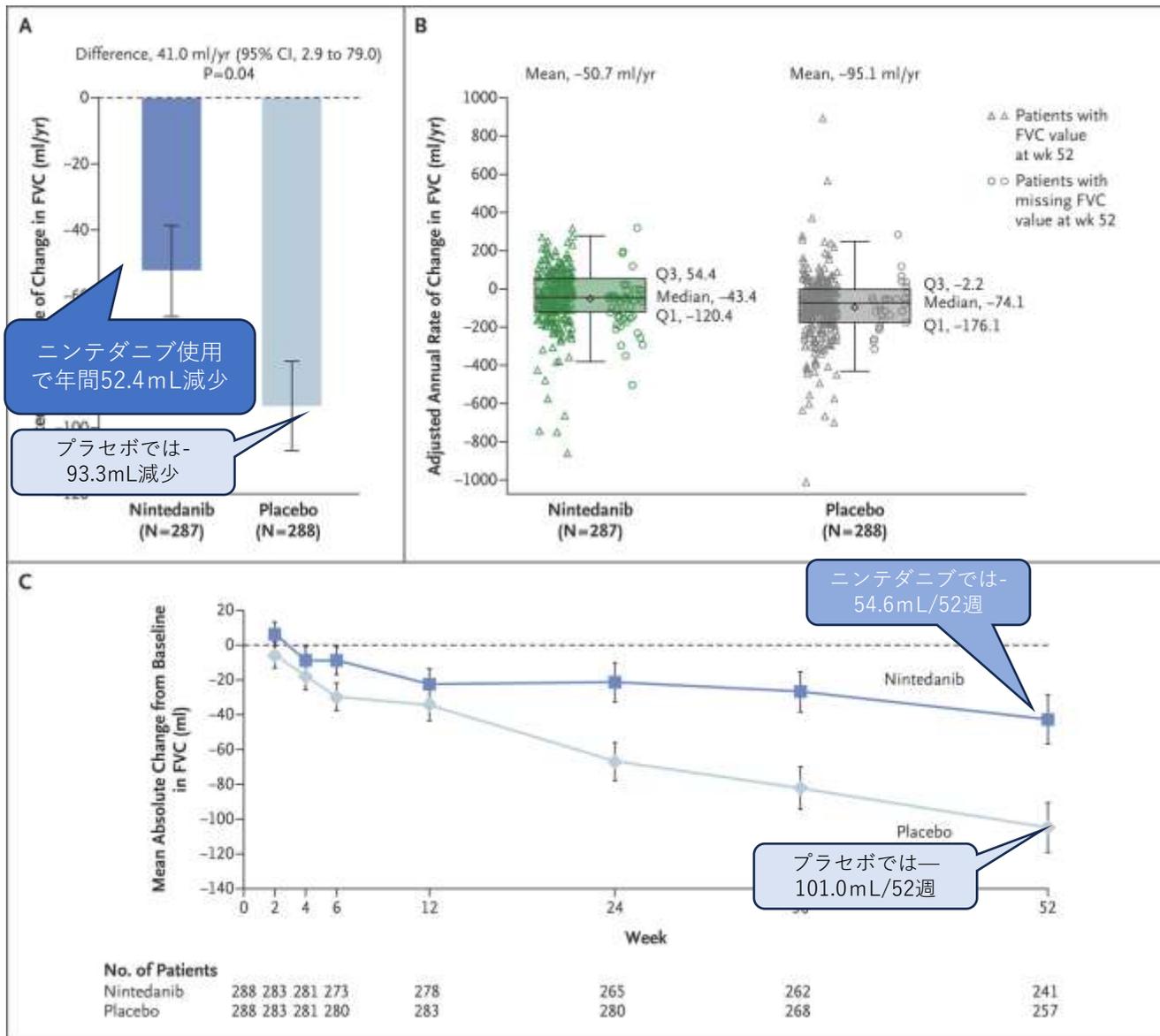
ニンテダニブ群で有意にFVCの減少の低下を認めた。

*Lancet Respir Med* 2021;9:96-106

MMF服用の有無で層別化して解析を行った。

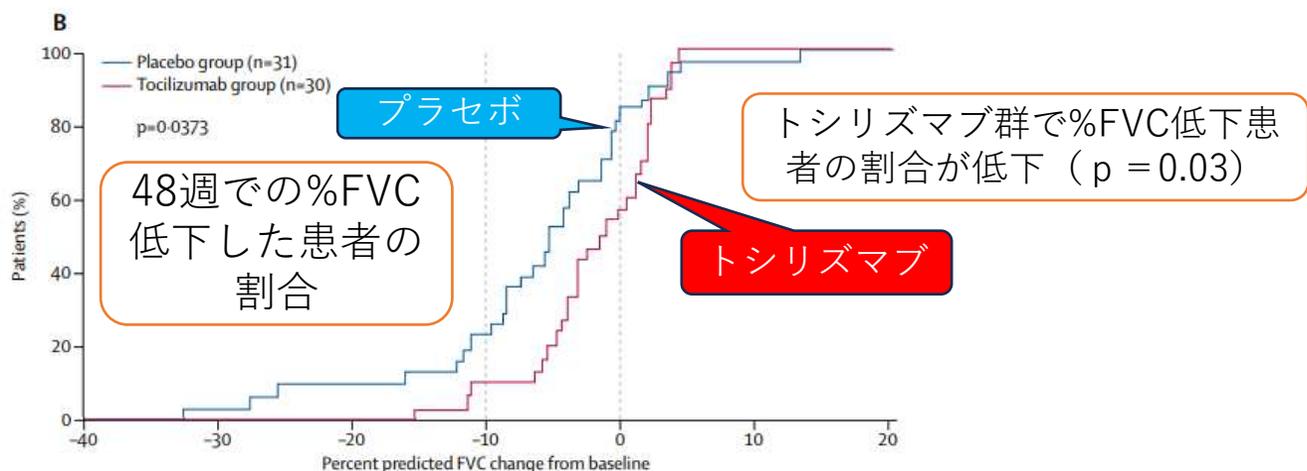
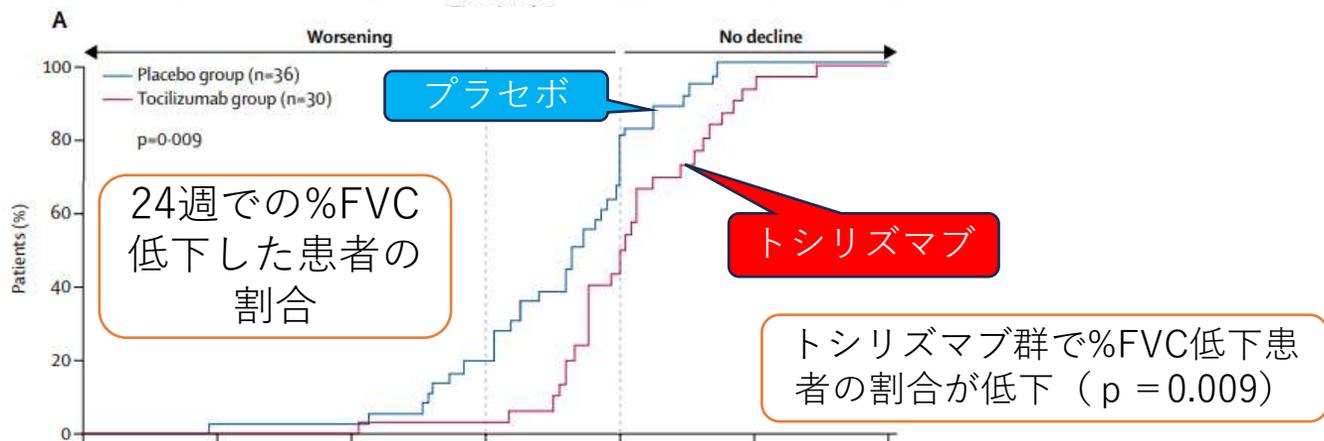
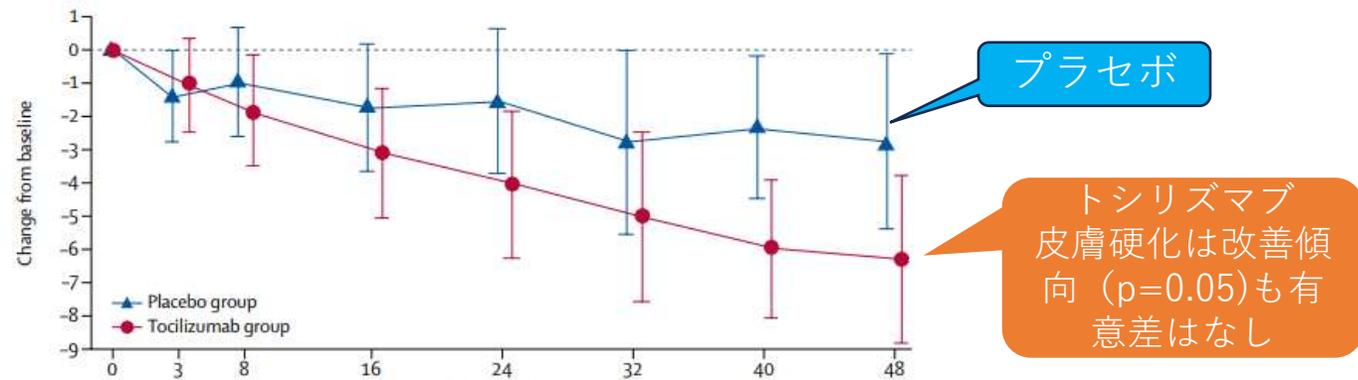
MMF服用+ニンテダニブの方が年間の%FVC減少率が少なくなった。

→ニンテダニブ単独または併用療法を推奨



# ILD

## トシリズマブはSSc-ILDの治療薬として考慮される (SLS II)



患者：進行性のSSc患者 (87名)  
介入：トシリズマブ (162mg/週) vs プラセボ  
主要エンドポイント：24週後のmRSSの改善  
副次エンドポイント：%FVCの変化, 症状の変化など

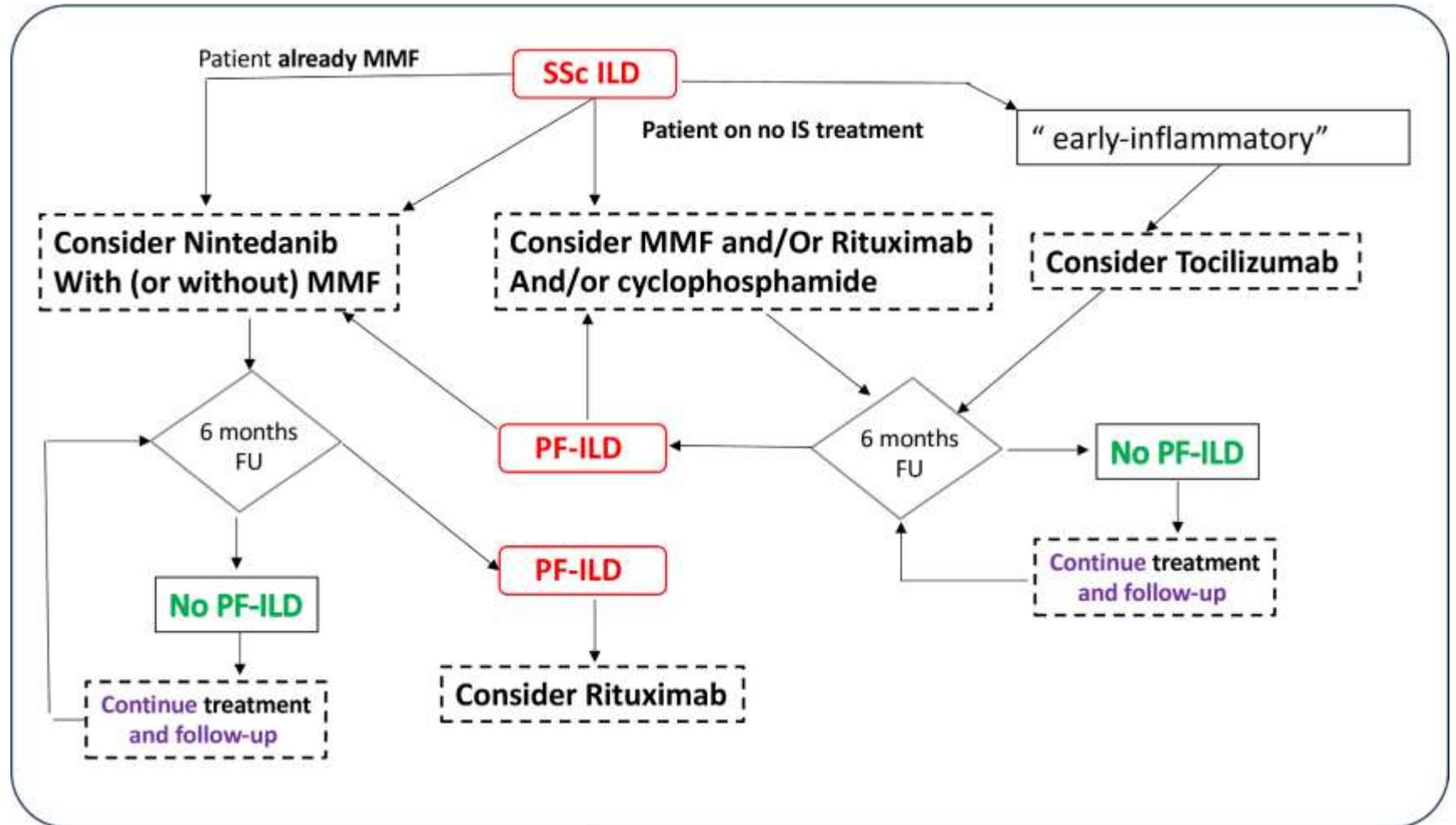
mRSSはトシリズマブ群で低下傾向も有意差はなし

%FVC低下の割合では有意差有り

→トシリズマブはSSc-ILDの治療薬となりうると考えられる。

# ILD

## ■ 間質性肺炎の治療アルゴリズム



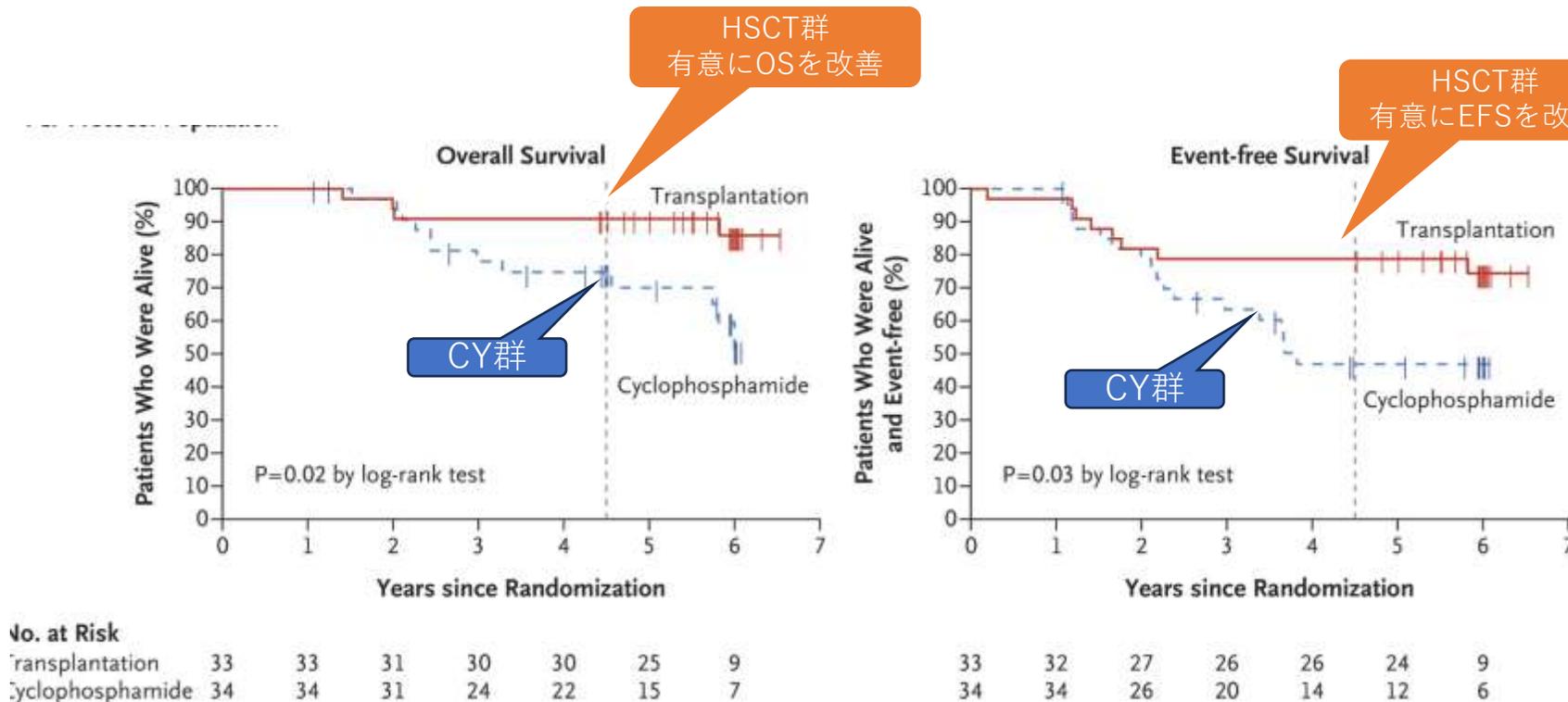
# Poor prognosis

Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
高度の免疫抑制（通常シクロフォスファミドを含む）を行い、その後、自己造血幹細胞移植を行うことは、病変が進行していない初期の重症dcSScで予後不良とされた患者の治療として考慮される	1a	A	7.8 (2.5)	68

- SCOT試験で自家造血幹細胞移植イベントなし生存期間/全生存期間の延長が報告された.

# Poor prognosis

## 免疫抑制治療後の自己造血幹細胞移植によりOS/EFSは改善する (SCOT試験)



患者：18-69歳のSSc, ILDあり、腎病変あり  
介入：HSCT vs IVCY  
主要エンドポイント：4.5年後のGRCS、eventfree survival、mRSSなど

HSCTより全生存率、event free survivalは増加した。

*N Engl J Med* 2018;378:35-47.

# Musculoskeletal

Recommendation	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
SScの筋骨格病変の治療にはMTXを考慮すべき	2b	D	7.8 (2.7)	80

- 筋骨格系治療としては一般的となってきたがエビデンスが不足している
- 関節病変に対してはアバタセプト有効性も検討される

関節病変に対してはアバタセプト有効性も検討される

**Table 2.** Changes from baseline to month 12 in primary and secondary efficacy end points in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis\*

Efficacy end points	Placebo (n = 44)†	Abatacept (n = 44)†	Abatacept - placebo, LSM (95% CI)
Primary analysis of the mITT population with values censored after escape therapy	-4.49 ± 1.14	-6.24 ± 1.14	-1.75 (-4.93, 1.43)
Sensitivity analysis 1 of the per-protocol population with values censored after escape therapy	-4.63 ± 1.15	-6.25 ± 1.13	-1.62 (-4.79, 1.55)
Sensitivity analysis 2 of the mITT population with values not censored after escape therapy	-4.22 ± 1.04	-6.64 ± 1.10	-2.42 (-5.38, 0.54)
<b>Secondary end point</b>			
PtGA (0-10)‡	-0.09 ± 0.46	-0.31 ± 0.42	-0.22 (-1.45, 1.01)
RtGA (0-10)‡	-0.35 ± 0.32	-1.30 ± 0.29	-0.95 (-1.80, -0.10)§
FVC %	-4.13 ± 1.22	-1.34 ± 1.24	2.79 (-0.69, 6.27)
DLCO (%)	-17.6 ± 46.39	-26.39 ± 42.82	88.71 (-42.75, 212.16)
HAQ-DI (0-3)‡	0.11 ± 0.07	-0.17 ± 0.07	-0.28 (-0.47, -0.09)¶
<b>Scleroderma HAQ-DI</b>			
Overall VAS (0-150)	3.52 ± 6.05	-7.42 ± 5.64	-10.94 (-27.27, 5.38)
Breathing VAS (0-150)	16.95 ± 5.85	9.30 ± 5.51	-7.65 (-23.60, 8.30)
Raynaud's VAS (0-150)	-3.64 ± 7.17	7.58 ± 6.60	11.22 (-8.04, 30.47)
Digital ulcers VAS (0-150)	8.67 ± 5.52	-3.18 ± 5.13	-11.85 (-26.70, 3.01)
Gastrointestinal VAS (0-150)	8.01 ± 6.42	9.98 ± 6.00	1.96 (-15.40, 19.33)
Swollen joint count (0-28)‡	-0.86 ± 0.60	-0.11 ± 0.60	0.75 (-0.91, 2.41)
Tender joint count (0-28)‡	-1.47 ± 0.91	-0.71 ± 0.90	0.76 (-1.75, 3.27)
<b>PROMIS-29</b>			
Physical function	-0.17 ± 0.69	-1.54 ± 0.65	-1.36 (-3.23, 0.50)
Anxiety‡	-1.09 ± 1.37	-3.50 ± 1.31	-2.41 (-6.15, 1.32)
Depression‡	-0.41 ± 1.20	-0.02 ± 1.13	0.39 (-2.86, 3.64)
Fatigue‡	-0.98 ± 1.36	-0.65 ± 1.29	0.33 (-3.37, 4.03)
Sleep disturbance‡	-0.21 ± 0.62	-0.31 ± 0.57	-0.10 (-1.76, 1.57)
Pain interference‡	-1.56 ± 1.22	-4.10 ± 1.13	-2.53 (-5.81, 0.74)
Social roles‡	-1.26 ± 1.14	-1.11 ± 1.07	0.15 (-2.93, 3.24)
Pain intensity (0-10)‡	-0.18 ± 0.33	-0.72 ± 0.32	-0.54 (-1.44, 0.37)
UCLA-GIT 2.0 total score (0.00-2.83)‡	0.05 ± 0.050	0.07 ± 0.047	0.12 (-0.01, 0.26)
ACR-CRIS at 12 months, median (IQR)	0.02 (0.75)	0.72 (0.99)‡	-

患者：dcSSc患者 88名

介入：アバタセプト125mg vs プラセボ

主要評価項目：mRSSの変化と12か月後の安全性

HAQ-DIで有意な差が生じたが、他の腫脹関節数、圧痛関節数などの項目手では有意差が認められなかった。

→より多くのエビデンスが必要であり、recommendationの2023updateには記載されず。

*Arthritis & Rheumatology* 2020;72:125–36.

# まとめ

- ・ 今回のupdateにより質の高いエビデンスのある新たな治療方法を反映した recommendation を作成することができた。
- ・ SSc という疾患の特徴から、罹患機関、併存疾患、患者の希望、地域での薬剤の入手のしやすさ、医療経済などを考慮し十分は情報に基づいた治療方法の意思決定が必要となる。
- ・ 今後相乗効果の可能性のある併用療法や免疫標的をアプローチとする臨床試験を早期に実現して質の高いエビデンスを作っていくことが必要となる。
- ・ 予後の厳しい患者への治療方法としてリツキシマブを含む併用療法により有効性が示せる可能性がある。
- ・ CD19 CAR-T細胞のよる治療により大きく治療方法の選択が変わってくる可能性も考慮される。