

中等度～重度の肺炎を伴うCOVID-19入院患者でのトシリズマブ治療と通常治療の効果の比較:無作為化臨床試験

[Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial](#)

Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al.

[JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):32-40]-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇重要性, 目的

過剰な炎症およびインターロイキン-6の上昇を伴う重度の肺炎は、COVID-19によくみられる症状である。トシリズマブが中等度～重度の肺炎を伴うCOVID-19入院患者の転帰を改善するかどうかを検討する。

◇方 法

◇試験デザインおよび対象患者

本試験は、ベイズ法を用いた医師主導の多施設共同オープンラベル無作為化臨床試験で、2020年3月31日～4月18日に実施し、追跡調査は28日間行った。中等度～重度の肺炎を伴うCOVID-19患者で、3 L/min以上の酸素補充を要するが、人工呼吸、ICU入院を要しない患者を対象とした。患者は、フランス国内の大学病院9カ所で募集した。解析はITT^Aベースで実施し、副次アウトカムについては多重性の調整を行わなかった。

◇介 入

患者は、標準治療に加え、day-1およびday-3^Bにトシリズマブ(TCZ) 8 mg/kgの静脈内投与を受ける群(TCZ群)、および標準治療のみを受ける群(UC群)に無作為に割り付けられた。標準治療には、抗菌薬、抗ウイルス剤、コルチコステロイド、昇圧薬、および抗凝固薬が含まれていた。

◇主要評価項目

主要アウトカムは、day-4時点の臨床的進行度に関するWHOの10ポイント順序尺度(WHO-CPS^C)で5超のスコア、およびday-14時点での人工呼吸(非侵襲的人工呼吸を含む)不要の生存とした。副次アウトカムは、day-7およびday-14でのWHO-CPSスコアにもとづく臨床状態、全生存、退院までの期間、酸素補充が不要となるまでの期間、C反応性蛋白濃度などの生物学的要因、および有害事象とした。

◇結 果

患者131人のうち、TCZ群に64人、UC群に67人が無作為に割り付けられた。TCZ群の1人は同意を撤回したため、解析に含まれていない。患者130人のうち、42人は女性(32%)で、年齢中央値[四分位範囲]は64歳[57.1～74.3]であった。Day-4に5超のWHO-CPSスコアを示した患者は、TCZ群では12人、UC群では19人であり[事後の

^A intention-to-treat

^B Day-3 の投与は医師の判断による

^C WHO Cognitive Performance Scale

絶対リスク差 (ARD^D) の中央値 -9.0% ; 90%信用区間 (CrI^E) [$-21.0 \sim 3.1$], 負のARDの事後確率は89.0%で, 事前定義された有効性閾値の95%に達しなかった。Day-14に非侵襲的人工呼吸 (NIV) または機械的人工呼吸 (MV) を必要としたかまたは死亡した患者は, TCZ群の方が12% (95%CI [$-28 \sim 4$]) 少なく [24% vs 36%, 事後のハザード比 (HR) の中央値は0.58; 90%CrI [0.33~1.00]], HRの事後確率は95.0%で <1 となり, 事前定義された有効性閾値に達した。MV使用または死亡のHRは0.58 (90%CrI [0.30~1.09]) であった。Day-28までに, TCZ群で7人, UC群で8人の患者が死亡した (調整済みHR 0.92; 95%CI [0.33~2.53])。重篤有害事象は, TCZ群で20人 (32%), UC群で29人 (43%) に発生した ($p=0.21$)。

◇ 結論

酸素補充は要するがICU入院は不要の肺炎を伴うCOVID-19患者を対象とした無作為化臨床試験において, トシリズマブはday-4時点のWHO-CPSスコアを5未満に改善する効果は示されなかったが, day-14までのNIV使用, MV使用, または死亡のリスクを低下させた可能性がある。Day-28の死亡率に差はみられなかった。これらの予備的な結果を確認するためには, さらなる試験が必要である。

^D absolute risk difference

^E credible interval