

重症 COVID-19 患者におけるインターロイキン-6 受容体拮抗薬による治療

[Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19](#)

REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al.

【N Engl J Med. 2021 Feb 25;NEJMoa2100433】- peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

インターロイキン(IL)-6は感染時に放出され、急性期反応の1つとして、起炎性情報伝達経路を刺激する。トシリズマブおよびサルルマブは、膜結合型と可溶性の両タイプのIL-6受容体を阻害するモノクローナル抗体であり、関節リウマチなどの炎症性疾患や、キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T)療法に伴うサイトカイン放出症候群の治療(トシリズマブ)に適応がある。両薬は、COVID-19の治療を目的としたこれまでの無作為化比較試験では主に否定的結果が示されており、人工呼吸器使用リスクの低減効果を示すものの、死亡率には効果がみとめられなかった。

◇方法

◇試験デザインと患者組み入れ基準

REMAP-CAP試験は、国際共同多因子アダプティブ^Aプラットフォーム臨床試験であり、パンデミック下および非パンデミック下において、重度肺炎患者の効果的な治療戦略を決定することを目的としてデザインされた。

集中治療室(ICU)に入室し、呼吸器系または心血管系の臓器サポートを受けており、COVID-19感染が疑われたか、または確定した重症患者(18歳以上)を組み入れた。呼吸器系の臓器サポートは侵襲的または非侵襲的人工呼吸と定義し、高流量の鼻カニューレ使用も含めた[流量30 L/分超、FiO₂(吸入気酸素濃度)0.4超の場合]。心血管系の臓器サポートは、昇圧薬または強心薬の静脈内注入と定義した。患者は、ICUで臓器サポートを開始してから24時間以内に登録することとした。

◇試験介入

トシリズマブは、体重1 kgあたり8 mg(上限800 mg)を1時間かけて静脈内に点滴投与した。臨床的改善が不十分であると判断された場合、治療を行う医師の裁量で、同用量を12~24時間後に再投与することが可能であった。サルルマブは用量400 mgを1回のみ静脈内に点滴投与した。

◇評価項目

主要アウトカムは、Day-21までで、呼吸器系および心血管系の臓器サポートを要しなかった日数とした。院内死亡を最悪のアウトカムとし、-1の値が割り当てられた。生存者については、呼吸器系および心血管系の臓器サポートを要しなかった日数を21日目まで計算するため、数値が大きいほど迅速な回復を示す。

◇統計解析

^A アダプティブデザインとは、中間解析結果にもとづき、各群への被験者の割り付けの割合を変更したり、目標症例数の見直し、ある特定の試験群を中止するなど、進行中の試験デザインに変更を加えられる多段階臨床試験デザインを指す。

REMAP-CAPでは、最大サンプルサイズを設定しないベイズ法のデザインを採用した。定期的に中間解析を実施し、事前に定義された統計基準を満たすまで、最も良好と思われる介入に優先的に割り付ける、応答適応的無作為化を継続する。

◇結果

◇患者組み入れと無作為化

トシリズマブ群では、患者の92%が少なくとも1回の投与を受け、29%が治療を行う臨床医の裁量で2回目の投与を受けた。サリルマブ群では、患者の90%が割り付けられた薬の投与を受けた。対照群では、患者の2%が試験プロトコル外の免疫調節薬のうち1種を投与された。

中間解析にもとづき、安全性に関する独立したデータモニタリング委員会は、トシリズマブとサリルマブはいずれも事前に定義された有効性の統計的基準を満たしていると判断した。この時点で、6カ国113施設で895人(トシリズマブ投与群366人、サリルマブ投与群48人、対照群412人が治療割り付けを受けた^B)。

◇主要アウトカム

臓器サポートを要しなかった日数の中央値は、トシリズマブ群で10日(四分位範囲:[-1~16])、サリルマブ群で11日(四分位範囲:[0~16])、対照群で0日(四分位範囲:[-1~15])であった。統合したIL-6受容体拮抗薬投与群の院内死亡率は27%(患者395人中108人)であり、対照群では36%(患者397人中142人)であった。院内生存率の調整済みオッズ比の中央値は、対照群と比較して、トシリズマブ群で1.64[95%信用区間(CrI)[1.14~2.35]]、サリルマブ群で2.01(95%CrI[1.18~4.71])であり、対照群に対する優越性の事後確率はそれぞれ99.9%以上、99.5%以上であった。

◇副次アウトカム

トシリズマブおよびサリルマブは、90日生存率[対照群とのハザード比1.61(95%CrI[1.25~2.08])]、ICUまたは病院から退院するまでの日数、Day-14におけるWHOの順序スケールでの改善など、すべての副次アウトカムについて有効性を示した。同様の効果はサブグループ解析でもみられた。

◇安全性

トシリズマブ群では重篤な有害事象9例が報告された。細菌による二次感染症1例、出血5例、心臓イベント2例、視力低下1例であった。対照群では、出血4例および血栓症7例を含む重篤有害事象11例が報告された。サリルマブ群では重篤有害事象は報告されなかった。

◇考察

COVID-19に対するIL-6受容体拮抗薬に関し、これまでに報告されている試験の多くは重症度の低い患者も含まれており、既に呼吸サポートを受けていた患者は除外されていた。これらの試験では、トシリズマブが疾患の進行の予防に有効であることを示唆する明確なエビデンスは示されず、生存率に関するベネフィットはみられなかった。

本試験では、トシリズマブ群およびサリルマブ群では、対照群と比較して、臨床的改善までの期間が短く、死亡

^B その後、インフォームドコンセントの撤回によりベースライン時点の組み入れ患者数は、トシリズマブ群 353 人、対照群 402 人となり(サリルマブ群は変更なし)、さらにアウトカム評価不能の患者を除外したため最終解析に組み入れた患者数は、トシリズマブ群 350 人、サリルマブ群 45 人、対照群 397 人となった。

率が低いことが示された。したがって、IL-6阻害による最大の臨床的ベネフィット(すなわち生存率の改善)は、COVID-19の重症度が最も高い、すなわち死亡リスクが最も高い患者においてみられる。しかしながら、本試験では、患者はICUでの臓器サポート開始から24時間以内に登録される必要があった点に留意することが重要である。つまり、臓器不全の進行がより可逆的である早期のうちに重症患者を治療することが、有効性を最大化する重要なファクターと考えられる。

◇結 論

ICUで臓器サポートを受けているCOVID-19の重症成人患者において、IL-6受容体拮抗薬であるトシリズマブおよびサリルマブによる治療は、生存率などのアウトカムを改善した。