



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.06 (2021/03/25)

——— 新型コロナウイルス関連情報 ———

目 次

●トシリズマブ

- COVID-19患者でのトシリズマブの有効性および安全性:リビングシステムティックレビューとメタアナリシス[Clin Microbiol Infect. 2021 Feb;27(2):215-227] 2
- 急激に進行するCOVID-19による肺炎および多面的な重症疾患の治療におけるトシリズマブ:後ろ向き症例集積研究[Ann Med Surg (Lond). 2020 Dec;60:417-424] 4
- COVID-19関連の過剰炎症症候群治療における静注トシリズマブの有効性および安全性:Covizumab-6観察コホート研究[Clin Immunol. 2021 Feb;223:108631] 6
- 重症COVID-19の死亡率低下におけるIL-6阻害薬トシリズマブの有効性:システムティックレビュー[PeerJ. 2020 Nov 2;8:e10322] 7
- COVID-19の入院患者でのトシリズマブ治療:臨床アウトカム, 炎症マーカー動態, および安全性[J Med Virol. 2021 Apr;93(4):2270-2280] 9
- COVID-19患者におけるトシリズマブの傾向スコアマッチングコホート研究[Crit Care Explor. 2020 Nov 16;2(11):e0283] 10

●アナキンラ

- 過剰炎症反応を呈するCOVID-19患者におけるインターロイキン-1/インターロイキン-6阻害治療と標準治療の比較:コホート研究[Lancet Rheumatol. 2021 Feb 3] 12

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html>

↑ COVID-19 治療薬候補ごとの情報をまとめた特設サイトはこちら

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

新型コロナウイルス関連文献情報

[トシリズマブ](#)

Vol.19 (2021) No.06 (03/25) L01

●COVID-19 患者でのトシリズマブの有効性及び安全性:リビングシステマティックレビューとメタアナリシス

[Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis](#)

Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, et al.

【Clin Microbiol Infect. 2021 Feb;27(2):215-227】- peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇目的

重度COVID-19^Aでのインターロイキン-6 (IL-6) 値の上昇を伴うサイトカイン放出症候群は、多臓器障害や死亡と関連している。IL-6受容体拮抗薬であるトシリズマブのCOVID-19患者における有効性及び有害作用について、文献のリビングシステマティックレビュー^Bを実施した。

◇方法

データソースは、2020年10月8日までのOvid MEDLINE, Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily, Ovid Embase, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Scopus, プレプリント・サーバー, およびGoogleであった。研究の適格基準は、無作為化比較試験 (RCT) およびバイアスリスクが低または中等度の観察研究とした。参加者はCOVID-19入院患者であった。介入方法は、トシリズマブ vs プラセボまたは標準治療とした。RCTの粗リスク比 (RR) とコホートの調整済みRRは別個に統合した。研究間の異質性はI²値で評価した。エビデンスの確実性はGRADE^C法を用いて評価した。

◇結果

1156報のうち、24報が適格基準を満たした (5報のRCTおよび19報のコホート研究)。バイアスのリスクが低い5報のRCT (患者1325人) では、短期死亡率に対するトシリズマブの効果が検討された。統合RRは1.09 [95%信頼区間 (CI) [0.80~1.49]; I²=0%) であった。4報のRCT (患者771人) では、人工呼吸器使用リスクに対するトシリズマブの効果を検討した。統合RRは0.71 (95%CI [0.52~

^A coronavirus disease 2019

^B living systematic review (LSR): 最新のエビデンスを取り入れながら継続的にアップデートされるシステマティックレビュー (訳注)

^C Grades of recommendation, assessment, development, and evaluation

0.96]; $I^2=0\%$)であり、NTT^Dは17(95%CI[9~100])であった。バイアスリスクが中等度であった18報のコホート研究(患者9850人)では、死亡率に関する統合した調整済みRRは0.58(95%CI[0.51~0.66]; $I^2=2.5\%$)であった。この関連は、COVID-19重症度の全段階にわたって観察された。RCTのデータでは、トシリズマブによる感染症および有害事象のリスク上昇は示されなかった。感染症に関する統合RRは0.63(95%CI[0.38~1.06];RCT 5報)、有害事象に関する統合RRは0.83(95%CI[0.55~1.24];RCT 5報)であった。

◇結論

中等度の確実性のエビデンスを累積した結果から、トシリズマブがCOVID-19入院患者における人工呼吸器使用のリスクを低下させることが示されている。RCTではトシリズマブが短期的な死亡率を低下させないことが示されたが、コホート研究からの確実性が低いエビデンスによれば、トシリズマブと死亡率低下との関連が示唆される。トシリズマブ使用による感染症や有害事象のリスク上昇は観察されなかった。本レビューでは、今後もCOVID-19治療におけるトシリズマブの有効性について継続的に評価していく。

^D number needed to treat (1人多く命を救うためにさらに何人治療する必要があるか) (訳注)

Vol.19 (2021) No.06 (03/25) L02

- 急激に進行するCOVID-19による肺炎および多面的重症疾患の治療におけるトシリズマブ:後向き症例集積研究

[Tocilizumab in the treatment of rapidly evolving COVID-19 pneumonia and multifaceted critical illness: A retrospective case series](#)

Mady A, Aletreby W, Abdulrahman B, et al.

[Ann Med Surg (Lond). 2020 Dec;60:417-424]-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

急激に進行する急性呼吸不全 (ARF) を特徴とする COVID-19 関連の重症疾患は、特に過剰な炎症を原因として発症する可能性がある。

◇目的および方法

2020年8月12日～9月12日にICUに入院し、COVID-19肺炎の診断を受け、酸素補助療法および/または人工呼吸器を必要とした、急速に進行する急性呼吸不全 (ARF) を伴う患者61人の症例集積を後ろ向きに解析した。抗IL-6^A受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブの静脈内投与とアウトカム改善との関連を検討した。すべての患者は、抗ウイルス薬 (経験的治療)、デキサメタゾン (6 mg/日, 7日間)、抗菌薬、および抗凝固薬 (予防的投与) を受けた。トシリズマブは用量8 mg/kg で投与された (12時間間隔で点滴静注2回)。14日死亡率, ICU滞在期間, および院内細菌感染率などのアウトカム指標の解析も実施した。

◇結果

患者のうち男性が88.2%で、年齢の中央値は51歳 [四分位範囲 (IQR) [42.5～58.75]]、APACHE IV^Bスコアは53 (IQR[37.75～72.5]) で、患者の62.3%が1つ以上の併存疾患を有していた。入院時、患者29人 (47.5%) が人工呼吸器を使用し、32人 (52.5%) が酸素療法を受けていた。トシリズマブの治療による重篤な有害作用は記録されていなかったが、患者12人 (19.6%) が院内感染を発症した。ICU滞在期間は13日 (IQR[9～17]) で、Day-14での死亡率は24.6%であった。6人の患者は他の病院に転院したが、追跡調査は続けられた。Day-30の全死亡率は31.1%であった。人工呼吸器の非使用患者は、使用患者に比べ、生存率が高かったが、結果に有意差はなかった。(ハザード比 2.6; 95%信頼区間[0.9～7.7]; $p=0.08$)。トシリズマブは、COVID-19重症患者の死亡率に影響を与えなかった。

^A interleukin-6

^B Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV (ICU 入院患者の予後予測指標) (訳注)

◇結 論

トシリズマブは、急速に進行するCOVID-19肺炎およびそれに伴う重篤疾患において、安全な補助的治療法となる可能性がある。

Vol.19 (2021) No.06 (03/25) L03

●COVID-19関連の過剰炎症症候群治療における静注トシリズマブの有効性及び安全性：
Covizumab-6観察コホート研究

[Effectiveness and safety of intravenous tocilizumab to treat COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: Covizumab-6 observational cohort](#)

Corominas H, Castellví I, Pomar V, et al.

【Clin Immunol. 2021 Feb;223:108631】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

COVID-19はウイルス感染が発端となるが、患者によっては過剰な炎症反応を呈し、急性肺損傷 (ALI) および急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を発症することがある。炎症反応ではインターロイキン-6 が重要な役割を果たしていることから、感染が急速に進行しているSARS-CoV-2確定患者すべてを対象に、ALIおよびARDSの予防を目的として、単一施設の観察研究を行い、トシリズマブ (TCZ) の有効性及び安全性を評価した。TCZの投与を受けたCOVID-19患者104人の死亡率 (5.8%) は、地域における死亡率 (11%)、入院患者の死亡率 (10%) と比較して低く、当病院の標準治療のみを受けた入院患者 (6%) よりわずかに低かった。TCZは、急性期反応物質、フェリチン、および肝臓から放出される蛋白を急速に減少させることが示された。D-ダイマーの低下は緩やかであった。特に安全上の懸念はみられなかった。切迫した過剰炎症反応を伴うCOVID-19患者へのIL-6受容体拮抗薬の早期投与は、ICU入院およびさらなる合併症を予防する上で、安全かつ有効な治療法となる可能性がある。

Vol.19(2021) No.06(03/25)L04

●重症 COVID-19 の死亡率低下における IL-6 阻害薬トシリズマブの有効性:システマティックレビュー

[The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review](#)

Kaye AG, Siegel R

【PeerJ. 2020 Nov 2;8:e10322】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇背景

SARS-CoV-2 に対する有効性の高い抗ウイルス療法が存在しない中で、重症 COVID-19 の既知の病態生理学的原因に対抗することは非常に重要である。既存薬の有効性を評価することにより、治療法の開発が促進される可能性がある。重症の COVID-19 は主として免疫反応の調節不全によって引き起こされ、その特徴としてリンパ球減少症、好中球減少症、重度の高サイトカイン血症、すなわち「サイトカインストーム」が生じるが、これにはサイトカインであるインターロイキン-6(IL-6)が主として関与している。IL-6 阻害薬であるトシリズマブ(TCZ)は、この炎症促進性サイトカインの作用を抑制することで、COVID-19 による死亡率を低下させる可能性がある。今回のシステマティックレビューは、COVID-19 の死亡率低下における TCZ の有効性について、既存のエビデンスを検討し統合することを目的としている。

◇方法

PubMedおよびSearchWorksを用い、TCZによる重症COVID-19の治療に関する一次データを有する臨床研究を検索した。TCZと標準治療(SOC)の死亡率を比較する16報の症例対照研究を特定し、定量的統合を行った。本システマティックレビューは、PROSPERO(CRD42020193479)を通じて事前承認を受けた。

◇結果

TCZ治療群とSOC群の統合死亡率はそれぞれ26.0%、43.4%であった。1報を除くすべての研究で、COVID-19による死亡率のオッズ比は、TCZ群ではSOC群に比べ、死亡率が低下する傾向を示していた。変量効果モデルにより統合オッズ比を計算したところ、オッズ比0.453[95%信頼区間(CI)[0.376~0.547], $p<0.001$]となった。さらに、18報の非対照試験を特定して定性分析を行ったところ、未調整の統合死亡率は16.0%となった。

◇結論

本研究に対する重要な注意点として、前向きは無作為化比較試験が含まれていないこと、および発表文献から大規模な COVATA 試験データが組み入れられていないことが挙げられる。しかし

ながら、公表研究を用いた今回のシステマティックレビューの結果は、重症 COVID-19 の治療における TCZ の潜在的な有効性について肯定的なエビデンスを示し、進行中の無作為化比較臨床試験の倫理的根拠およびメリットを検証するものである。

Vol.19(2021) No.06(03/25)L05

●COVID-19 の入院患者でのトシリズマブ治療:臨床アウトカム, 炎症マーカー動態, および安全性

[Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety](#)

Hill JA, Menon MP, Dhanireddy S, et al.

【J Med Virol. 2021 Apr;93(4):2270-2280】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇方法

ワシントン大学病院に入院した酸素補充を要するCOVID-19患者を対象とし、後ろ向き研究を実施した。アウトカムは、臨床的改善(6ポイント順序尺度で重症度において2ポイントの改善, または退院と定義), および28日以内の死亡率等とした。傾向スコアによる逆確率重み付けを用いたCox比例ハザードモデルを使用して, トシリズマブ投与患者と非投与患者のアウトカムを比較した。

◇結果

トシリズマブ投与患者43人と非投与患者45人を評価した。トシリズマブ投与患者は非投与患者に比べ, 年齢が若く, 併存疾患が少なかったが, ベースラインの酸素要求度は高かった。トシリズマブ治療は, CRP(C反応性蛋白)値低下, フィブリノーゲン減少, および体温低下と関連していたが, 臨床的改善までの時間〔調整済みハザード比(aHR)0.92;95%信頼区間(CI)[0.38~2.22]〕, および死亡率(aHR 0.57;95%CI[0.21~1.52])に有意な差はみられなかった。トシリズマブ投与患者では, 続発性の感染症, 高トランスアミナーゼ血症(トランスアミナイティス), および血球減少症が発現する割合が数値的に高かった。

◇結論

トシリズマブは, COVID-19入院患者のアウトカムを改善しなかった。しかしながら, 本研究は小さな差を検知する検出力に欠けるため, 生存に関するベネフィットをもたらす可能性も残されている。

Vol.19(2021) No.06(03/25)L06

●COVID-19患者でのトシリズマブの傾向スコアマッチングコホート研究

[A Propensity-Matched Cohort Study of Tocilizumab in Patients With Coronavirus Disease 2019](#)

Lewis TC, Adhikari S, Tatapudi V, et al.

【Crit Care Explor. 2020 Nov 16;2(11):e0283】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇方 法

◇研究デザイン

抗IL-6^A受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブがCOVID-19^B患者の生存率に与える影響を明らかにするため、2020年3月1日～4月24日にCOVID-19で入院していた患者を対象に、観察コホート研究を実施した。傾向マッチング(1:1)解析を用いて、トシリズマブ投与群と非投与群(対照群)を比較した。競合リスクモデルを用いた生存時間解析により主要アウトカムである死亡までの期間を算定し、副次アウトカムについては調整済みの対数線形回帰およびロジスティック回帰を用いた。

◇設定, 患者, および介入

米国ニューヨーク市のNYU Langone Health病院群内の3つの病院にCOVID-19で入院治療中の成人患者を対象とした。介入は、標準治療に加えてトシリズマブ400 mg(静注)を単回投与するか、または標準治療のみとした。

◇主要評価項目と主な結果

SARS-CoV-2陽性で適格基準を満たした入院患者3,580人のデータが含められ、そのうち497人(13.9%)がトシリズマブによる治療を受けた。トシリズマブ投与群とそれにマッチングした対照群の患者の解析で、トシリズマブ投与群(145/497, 29.2%)の方が対照群(211/497, 42.4%)より死亡数が少なかった。調整済みの競合リスク回帰モデルでは、トシリズマブ治療は対照に比べ、生存率の改善と関連していた[ハザード比0.24;95%信頼区間(CI)[0.18~0.33]; $p<0.001$]。退院までの期間(調整済み)は、トシリズマブ投与群と対照群で同程度であった(ハザード比0.96;95%CI[0.78~1.17]; $p=0.67$)。しかしながら、トシリズマブ投与群の患者は対照群の患者に比べ、ICU滞在期間(調整済み)が長く(率比3.1;95%CI[2.5~3.7]; $p<0.001$)、感染率(調整済み)が高かった(オッズ比4.18;95%CI[2.72~6.52]; $p<0.001$)。

◇結 論

トシリズマブ治療は、COVID-19患者の生存率の有意な改善と関連していた。トシリズマブ投与

^A interleukin 6

^B coronavirus disease 2019

群の方が急死から救われた患者が多かったものの、この生存におけるベネフィットは、ICU滞在期間の延長および感染率の上昇と関連していた。これらの結果を確認するには、前向きは無作為化プラセボ対照試験が必要である。

● [アナキンラ](#)

Vol.19 (2021) No.06 (03/25) L07

- 過剰炎症反応を呈する COVID-19 患者におけるインターロイキン-1/インターロイキン-6 阻害治療と標準治療の比較: コホート研究

[Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study](#)

Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, et al.

【Lancet Rheumatol. 2021 Feb 3】- peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇ 背景

重症 COVID-19 患者は、ウイルスに対し、生命を脅かすほどの過剰な炎症反応を起こす。このような患者の治療には、インターロイキン (IL)-1 阻害薬または IL-6 阻害剤が使用されてきたが、この両治療法を比較した場合の効果はいまだ明らかになっていない。本研究は、呼吸不全および過剰炎症反応を伴う COVID-19 で入院した患者を対象として、IL-1 阻害薬と IL-6 阻害剤とを比較することを目的とした。

◇ 方法

本コホート研究では、イタリア・ミラノ市内の San Raffaele 病院に入院した、呼吸不全 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比^Aが 300mmHg 以下と定義) および過剰炎症反応 (血清 CRP^B 値が 100 mg/L 以上、またはフェリチン濃度が 900 ng/mL 以上と定義) を呈する COVID-19 患者を組み入れた。主要エンドポイントは生存期間とし、副次エンドポイントは死亡または人工呼吸器使用 (有害な臨床アウトカム) の複合とした。多変量 Cox 回帰解析を使用し、ベースライン時の違いを考慮した上で、IL-1 阻害薬 (アナキンラ) または IL-6 阻害薬 (トシリズマブまたはサリルマブ) を投与された患者と、IL 阻害薬を投与されなかった患者の臨床アウトカムを比較した。すべての患者は標準治療を受けた。交互作用検定を用いて、CRP 値または LDH (乳酸脱水素酵素) 濃度に応じた生存確率を評価した。

◇ 結果

2020年2月25日～5月20日に組み入れた392人のうち、IL阻害薬非使用患者は275人、IL-1阻害薬アナキンラ使用患者は62人、IL-6阻害薬使用患者は55人 (トシリズマブ使用患者29人、サリルマブ使用患者26人) であった。多変量解析では、IL阻害薬の非使用患者と比較して、IL-1阻害薬使用患者では死亡リスクが有意に低下した [ハザード比 (HR) 0.450; 95%信頼区間 (CI) [0.204～0.990]; $p=0.047$] が、IL-6阻害薬使用患者では有意な低下はみられなかった (HR 0.900; 95%CI [0.412～1.966]; $p=0.79$)。多変量解析では、有害な臨床アウトカムのリスクに関し、IL-1阻害薬使

^A 動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比

^B C 反応性蛋白

用患者 (HR 0.866; 95%CI [0.482~1.553]; $p=0.63$), IL-6阻害薬使用患者 (HR 0.882; 95%CI [0.452~1.722]; $p=0.71$) のいずれも, IL阻害薬非使用患者と比較して差はみとめられなかった。CRP値の上昇については, IL-6阻害薬使用患者は, IL阻害薬非使用患者に比べ, 死亡リスク (HR 0.990; 95%CI [0.981~0.999]; $p=0.031$) および有害な臨床アウトカムリスク (HR 0.987; 95%CI [0.979~0.995]; $p=0.0021$) が有意に低下することが示された。血清LDH濃度の低下については, IL-1阻害薬使用患者とIL-6阻害薬使用患者で死亡リスクの低下が示された。いずれかのIL阻害薬を使用した患者でのLDH濃度上昇は, 死亡リスク上昇 (IL-1阻害薬で, HR 1.009, 95%CI [1.003~1.014]; $p=0.0011$, IL-6阻害薬で, HR 1.006; 95%CI [1.001~1.011]; $p=0.028$), および有害な臨床アウトカムリスク上昇 (IL-1阻害薬で, HR 1.006; 95%CI [1.002~1.010]; $p=0.0031$, IL-6阻害薬で, HR 1.005; 95%CI [1.001~1.010]; $p=0.016$) と関連していた

◇結論

呼吸不全および過剰炎症反応を伴うCOVID-19で入院した患者において, IL-1阻害薬は死亡率の有意な低下に関連していたが, IL-6阻害薬は関連していなかった。IL-6阻害薬はCRP値が著しく高い患者のサブグループで有効であったが, LDH濃度が低い患者ではIL-1阻害薬とIL-6阻害薬のいずれも有効であった。

薬剤情報

◎Tocilizumab〔トシリズマブ (遺伝子組換え), Tocilizumab (Genetical Recombination)], ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, 免疫疾患治療薬 国内: 発売済 海外: 発売済 (世界110カ国以上)

※SARS-CoV-2感染症に関しては治療実施中

厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第4.2版」(令和3年2月19日) 薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に掲載されている。

<https://www.mhlw.go.jp/content/000742297.pdf>

◎Anakinra〔インターロイキン-1受容体拮抗薬 (IL-1RA), 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)] 海外: 発売済。

※国内では, 日本リウマチ学会などから, 成人スチル病, 全身型若年性特発性関節炎に関して, 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の要望が出されている。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子