



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.07(2021/04/01)

### ——— 新型コロナウイルス関連情報 ———

#### 目 次

##### ●トシリズマブ

- 重度COVID-19患者でのトシリズマブおよびステロイド併用による死亡率の改善: スペインの多施設共同コホート研究 [Infect Dis Ther. 2020 Dec 6:1-16] ..... 2
- COVID-19肺炎入院患者におけるトシリズマブ治療 [N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30] ..... 4
- COVID-19入院患者の死亡率におけるトシリズマブの効果: 無作為化比較試験のメタアナリシス [Eur J Clin Pharmacol. 2021 Feb 2:1-6] ..... 6
- COVID-19入院患者を対象としたトシリズマブ治療 (RECOVERY試験): 無作為化非盲検プラットフォーム試験の予備的結果 [medRxiv. 2021 Feb 11] ..... 7
- 重度のCOVID-19肺炎の入院患者におけるトシリズマブ治療 [N Engl J Med. 2021 Feb 25] ..... 9
- 中等度～重度のCOVID-19関連サイトカイン放出症候群を呈するインドの患者における標準治療に上乗せしたトシリズマブ治療 (COVINTOC試験): 第III相オープンラベル多施設共同無作為化比較試験 [Lancet Respir Med. 2021 Mar 4:S2213-2600(21)00081-3] ..... 10

##### ●トシリズマブ, サリルマブ

- 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 [N Engl J Med. 2021 Feb 25] ..... 12

<https://www.nihs.go.jp/digCOVID-19/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.07 (04/01) L01

- 重度 COVID-19 患者でのトシリズマブおよびステロイド併用による死亡率の改善:スペインの多施設共同コホート研究

#### [Combination of Tocilizumab and Steroids to Improve Mortality in Patients with Severe COVID-19 Infection: A Spanish, Multicenter, Cohort Study](#)

Ruiz-Antorán B, Sancho-López A, Torres F, et al.

**[Infect Dis Ther. 2020 Dec 6:1-16]-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

#### ◇目的

重度COVID-19(新型コロナウイルス感染症)の肺炎による死亡率に対するトシリズマブ使用の効果を明らかにすることを目的とした。

#### ◇方法

2020年3~4月にスペイン国内18カ所の第三次医療施設において、多施設共同後ろ向きコホート研究を実施した。重度COVID-19で入院した治療患者のうち、トシリズマブ治療を受けた患者とトシリズマブ非治療患者を逆確率重み付け法(IPTW)で調整し比較した。組み入れから48時間以内にステロイド治療を受けた患者におけるトシリズマブの影響を解析した。

#### ◇結果

研究期間中に、重度COVID-19患者506人が組み入れ基準を満たした。そのうち268人がトシリズマブによる治療を受け、238人は受けなかった。発症からトシリズマブ投与までの日数の中央値は11日[四分位範囲(IQR)[8~14]]であった。全体での死亡率は23.7%であった。死亡率はトシリズマブ投与群(16.8%)の方が対照群(31.5%)と比べて低かった[ハザード比(HR)0.514;95%信頼区間(CI)[0.355~0.744]; $p<0.001$ ;調整HR 0.741;95%CI[0.619~0.887]; $p=0.001$ ]。トシリズマブ治療は、トシリズマブ治療を行わない場合と比べて死亡率を14.7%減少させた[相対リスク減少率(RRR)46.7%]。NNT<sup>A</sup>は7と算出した。ステロイド治療+トシリズマブ治療を受けた患者での死亡率(10.9%)は、ステロイド単独治療を受けた患者(40.2%)より低かった[HR 0.511;95%CI[0.352~0.741]; $p=0.036$ ;調整HR 0.6;95%CI[0.449~0.804]; $p<0.001$ ](交互作用 $p=0.094$ )。

#### ◇結論

これらの結果から、重度COVID-19患者の生存率は、トシリズマブ投与群の方が非投与群よりも

<sup>A</sup> number needed to treat (治療必要数;1人の患者を救命するために必要となる治療患者数)(訳注)

高いことが示された。また、呼吸不全を呈してから48時間以内の非挿管COVID-19患者(酸素療法実施中)において、トシリズマブは、ステロイドに上乗せした効果を示した。これらの結果を確認するためには、無作為化比較試験が必要である。

Vol.19 (2021) No.07 (04/01) L02

●COVID-19 肺炎入院患者におけるトシリズマブ治療

[Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia](#)

Salama C, Han J, Yau L, et al.

**[N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30]-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

#### ◇背景

COVID-19の肺炎は、しばしば過剰な炎症を伴う。COVID-19の発生率は、十分な医療を受けられない集団や人種的・民族的マイノリティ集団で不均衡に高くなっているが、COVID-19肺炎により入院したこれらの集団の患者において、抗インターロイキン-6受容体抗体であるトシリズマブの安全性および有効性はまだ明らかにされていない。

#### ◇方法

COVID-19肺炎で入院し、人工呼吸を受けていない患者を、標準治療に加えてトシリズマブ(8 mg/kgを静脈内投与)を1回または2回投与する群、もしくはプラセボ群のいずれかに2:1に無作為に割り付けた。試験施設として、高リスクおよびマイノリティの集団を登録した施設を重点的に選択した。主要アウトカムは、Day-28までの人工呼吸器使用または死亡とした。

#### ◇結果

計389人の患者が無作為化を受け、修正ITT集団<sup>A</sup>にトシリズマブ群249人とプラセボ群128人が組み入れられた。内訳は、ヒスパニックまたはラティーノ56.0%、黒人14.9%、アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民12.7%、非ヒスパニック系白人12.7%、その他または人種/民族不明3.7%であった。Day-28までに人工呼吸器を使用したかまたは死亡した患者の累積パーセンテージは、トシリズマブ群12.0%[95%信頼区間(CI) [8.5~16.9]]、プラセボ群19.3%(95%CI[13.3~27.4])であった(人工呼吸器使用または死亡のハザード比0.56;95%CI[0.33~0.97];ログランク検定 $p=0.04$ )。生存時間解析<sup>B</sup>により評価した臨床的不成功は、トシリズマブの方がプラセボより良好であった(ハザード比0.55;95%CI[0.33~0.93])。Day-28までの全死因死亡は、トシリズマブ群で10.4%、プラセボ群で8.6%に発生した(加重差2.0パーセンテージポイント;95%CI[-5.2~7.8])。安全性解析対象集団では、重篤な有害事象はトシリズマブ群250人中38人(15.2%)、プラセボ群127人中25人(19.7%)で発生した。

#### ◇結論

人工呼吸を受けていなかったCOVID-19肺炎の入院患者において、トシリズマブは人工呼吸器

<sup>A</sup> modified intention-to-treat population

<sup>B</sup> time-to-event analysis

使用または死亡から成る複合アウトカムに至るリスクを低減したが、生存率は改善しなかった。新たな安全性シグナルは見出されなかった。

Vol.19 (2021) No.07 (04/01) L03

●COVID-19 入院患者の死亡率におけるトシリズマブの効果:無作為化比較試験のメタアナリシス

[The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials](#)

Kow CS, Hasan SS

【Eur J Clin Pharmacol. 2021 Feb 2:1-6】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇目的

COVID-19患者の死亡リスクに対するトシリズマブの全体的な効果を概括するため、無作為化比較試験(RCT)のメタアナリシスを実施した。

◇方法

本研究では2021年1月7日までの、PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, およびmedRxiv(プレプリント・リポジトリ)のデータベースをシステムティックに検索した。ランダム効果モデルと逆分散異質性モデルを用いて、統合効果量[95%信頼区間(CI)]を算出した。組み入れたRCTのバイアスリスクは、無作為化試験のためのCochrane risk-of-bias tool ver.2を用いて評価した。

◇結果

6報のRCTを研究に組み入れた。そのうち2報はバイアスリスクが全体的に低く、4報は全体的なバイアスリスクについていくらか懸念があった。本メタアナリシスでは、COVID-19患者にトシリズマブを使用した場合の死亡率について、トシリズマブ非使用患者に比べ、有意なベネフィットはみられなかった(統合ハザード比0.83;95%CI[0.66~1.05];n=2,057)。興味深いことに、人工呼吸の必要性およびまたは全死因死亡から成る複合エンドポイントに対して推定されたトシリズマブの効果は臨床的ベネフィットを示し(統合ハザード比0.62;95%CI[0.42~0.91], n=749)、現行のサンプルサイズでは有意な効果は示されないであろうという仮説に反するエビデンスもいくらか見出された。

◇結論

COVID-19入院患者の死亡率に対し明確なベネフィットは示されなかったが、トシリズマブは人工呼吸器使用へ進行するリスクを低減するように思われる。

Vol.19 (2021) No.07 (04/01) L04

●COVID-19 入院患者を対象としたトシリズマブ治療 (RECOVERY 試験): 無作為化非盲検プラットフォーム試験の予備的結果

[Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 \(RECOVERY\): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial](#)

RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al.

【medRxiv. 2021 Feb 11】-not peer reviewed (査読前)

(要旨)

◇背景

トシリズマブは、インターロイキン(IL)-6の受容体に結合して炎症を抑制するモノクローナル抗体で、関節リウマチの治療によく用いられている。低酸素症と全身性炎症の両方を呈する成人のCOVID-19入院患者を対象に、トシリズマブの安全性と有効性を評価した。

◇方法

本試験は無作為化非盲検プラットフォーム試験 (RECOVERY試験) であり、英国のCOVID-19入院患者を対象に、考え得るさまざまな治療法の評価を行っている。低酸素症 (室内空気呼吸下の酸素飽和度92%未満, または酸素療法を要する状態) および全身性炎症のエビデンス [C反応性蛋白 (CRP) 75 mg/L以上] のある被験者を適格として、標準治療単独群と標準治療+トシリズマブ 400~800 mg (体重にもとづく) 静脈内投与群に無作為に割り付けた。患者の症状が改善しない場合は12~24時間後に2回目の投与が可能であった。主要アウトカムは28日死亡率であり、ITT 集団<sup>A</sup>で評価を行った。本試験はISRCTN (50189673) およびclinicaltrials.gov (NCT04381936) に登録されている。

◇結果

2020年4月23日~2021年1月24日に、成人4116人をトシリズマブ投与の評価対象に組み入れた。このうち、侵襲的人工呼吸器を使用していた患者は562人 (14%), 非侵襲的呼吸補助を受けていた患者は1686人 (41%), 酸素療法以外の呼吸補助を受けていなかった患者は1868人 (45%) であった。CRPの中央値は143 (IQR [107~204]) mg/Lで、患者3385人 (82%) は無作為化時点でコルチコステロイドの全身投与を受けていた。全体で、トシリズマブ群に割り付けられた患者2022人のうち596人 (29%), 標準治療単独群に割り付けられた患者2094人のうち694人 (33%) が28日以内に死亡した [死亡率比0.86; 95%信頼区間 (CI) [0.77~0.96];  $p=0.007$ ]。事前に規定した患者サブグループすべてで、一貫した結果が得られた。特に、コルチコステロイドを全身投与されていた患者では、明らかな死亡率改善がみとめられた。トシリズマブ群に割り付けられた患者は標準治療単独に比べ28日以内に生存退院する割合が高かった (54%対47%; 率比1.22; 95%CI [1.12~1.34];

<sup>A</sup> intention-to-treat population

$p < 0.0001$ )。ベースライン時に侵襲的人工呼吸器を使用していなかった患者のうち、トシリズマブ群に割り付けられた患者は、複合エンドポイントである侵襲的人工呼吸または死亡に至る割合が低かった(33%対38%;リスク比0.85;95%CI[0.78~0.93]; $p=0.0005$ )。

#### ◇考察

低酸素症および全身性炎症を呈するCOVID-19入院患者において、トシリズマブは生存期間およびその他の臨床アウトカムを改善した。これらのベネフィットは、呼吸補助のレベルにかかわらずみとめられ、全身性コルチコステロイドのベネフィットに上乗せするものであった。

Vol.19 (2021) No.07 (04/01) L05

● 重度の COVID-19 肺炎の入院患者におけるトシリズマブ治療

[Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia](#)

Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al.

**[N Engl J Med. 2021 Feb 25]-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

#### ◇ 背景

COVID-19は、インターロイキン-6値の上昇を含め、免疫調節不全および過剰炎症に関連する。症例報告や後ろ向き観察コホート研究では、抗インターロイキン-6受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブの使用により重度のCOVID-19肺炎患者のアウトカム改善が示されているが、無作為化プラセボ対照試験によるデータが必要とされている。

#### ◇ 方法

この第III相試験では、重度のCOVID-19肺炎で入院した患者を、トシリズマブの単回静脈内投与群(用量:8 mg/体重1 kg)またはプラセボ群に2:1の割合で無作為に割り付けた。参加者の約4分の1は、1回目の投与から8~24時間後に2回目のトシリズマブまたはプラセボの投与を受けた。主要アウトカムは、トシリズマブまたはプラセボを少なくとも1回投与された患者すべてを含む修正ITT集団<sup>A</sup>において、Day-28の臨床状態を、1(退院または退院可能な状態)~7(死亡)までの順序尺度で評価した。

#### ◇ 結果

無作為化を受けた452例のうち、438例(トシリズマブ群294例、プラセボ群144例)が一次解析および二次解析に組み入れられた。順序尺度におけるDay-28の臨床状態の中央値は、トシリズマブ群で1.0[95%信頼区間(CI)[1.0~1.0]]、プラセボ群で2.0(補助酸素不要の一般治療室入院)(95%CI[1.0~4.0])であった(群間差-1.0;95%CI[-2.5~0];van Elteren検定による $p=0.31$ )。安全性解析対象集団において、重篤な有害事象はトシリズマブ群295人中103人(34.9%)、プラセボ群143人中55人(38.5%)に発生した。Day-28の死亡率はトシリズマブ群で19.7%、プラセボ群で19.4%であった(加重平均差0.3パーセンテージポイント;95%CI[-7.6~8.2];名目上の $p=0.94$ )。

#### ◇ 結論

重度のCOVID-19肺炎を有する入院患者を対象としたこの無作為化試験で、トシリズマブの使用はプラセボに比べ、Day-28における臨床状態と死亡率を有意に改善する結果は示されなかった。

---

<sup>A</sup> modified intention-to-treat population

Vol.19 (2021) No.07 (04/01) L06

- 中等度～重度の COVID-19 関連サイトカイン放出症候群を呈するインドの患者における標準治療に上乗せしたトシリズマブ治療 (COVINTOC 試験): 第 III 相オープンラベル多施設共同無作為化比較試験

[Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome \(COVINTOC\): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial](#)

Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al.

**【Lancet Respir Med. 2021 Mar 4; S2213-2600(21)00081-3】**-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

世界各地でCOVID-19入院患者を対象として、抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブの無作為化比較試験が行われており、相反する結果となっているが、退院までの日数、および集中治療の負担が低減する可能性が示されている。トシリズマブの使用により、人種的・民族的マイノリティを多数含む試験集団で、人工呼吸および死亡への進行が抑制された。これはトシリズマブについて低中所得国のみで行われた初の多施設共同無作為化比較試験で、トシリズマブ治療によりCOVID-19の増悪を抑制できるか否か検討することを目的とした。

◇方法

COVINTOC試験は、インド国内の公立・私立病院12カ所で実施された、多施設共同無作為化比較非盲検第III相試験である。PCR検査でSARS-CoV-2陽性が確定した中等度～重度COVID-19(インド保健省分類)の成人(18歳以上)入院患者を、標準治療+トシリズマブ6 mg/kg投与(トシリズマブ群)または標準治療のみ(標準治療群)に1:1で無作為に割り付けた(ブロック無作為化)。主要エンドポイントは、ベースライン後に主要エンドポイントの評価を少なくとも1回行った患者すべてから成る修正ITT集団<sup>A</sup>で、Day-14までのCOVID-19の増悪(中等度から重度へ、または重度から死亡へ)とした。安全性は、無作為割り付けされた患者全員について評価した。この試験は完了し、Clinical Trials Registry India (CTRI/2020/05/025369)に登録されている。

◇結果

2020年5月30日～8月31日に患者180人を募集し、トシリズマブ群(n=90人)または標準治療群(n=90人)に無作為に割り付けた。トシリズマブ群91人中75人(82%)、標準治療群89人中68人(76%)が28日間の追跡調査を完了した。Day-14までのCOVID-19の増悪は、トシリズマブ群91人中8人(9%)、標準治療群88人中11人(13%)で生じた[差-3.71;95%信頼区間(CI)[-18.23～11.19];p=0.42]。トシリズマブ群91人中33人(36%)、標準治療群89人中22人(25%)に有害事象が

<sup>A</sup> modified intention-to-treat population

みとめられた。そのうち、トシリズマブ群18人(20%)、標準治療群15人(17%)は重篤であった。最もよくみられた有害事象は急性呼吸窮迫症候群で、両群それぞれ7人(8%)で報告された。グレード3の有害事象は、トシリズマブ群2人(2%)、標準治療群5人(6%)で報告された。グレード4の有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は、トシリズマブ群18人(20%)、標準治療群15人(17%)について報告があった。トシリズマブ群13人(14%)、標準治療群15人(17%)が試験中に死亡した。

#### ◇考察

中等度～重度のCOVID-19入院患者へのトシリズマブの日常的使用は支持されない。しかしながら、本試験の事後解析から得られたエビデンスは、重度のCOVID-19患者ではやはりトシリズマブが有効である可能性を示唆しており、今後の研究でさらに検討すべきである。

**トシリズマブ, サリルマブ**

Vol.19(2021) No.05(04/01)L07

●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リルマブは、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<sup>A</sup>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、FiO<sub>2</sub>(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。サリルマブは用量400 mgを1回のみ静脈内に点滴投与した。

---

<sup>A</sup> 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。(訳注)

### ◇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

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。定期的な中間解析を実施し、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<sup>B</sup>)。

#### ◇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。

<sup>B</sup> 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。(訳注)

## ◇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。

## 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>

◎Sarilumab[サリルマブ(遺伝子組換え), Sarilumab (Genetical Recombination)], ヒト型抗ヒト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

※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「その他の薬剤例」の項に掲載されている。

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子