

① **Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19**

REMAP-CAP Investigators. N Engl J Med. 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.

全文 URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100433?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

② **Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia**

Rosas IO et al. N Engl J Med. 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.

全文 URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028700?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Covid-19患者に対するトシリズマブの効果～2つの臨床試験の結果から～

2021年2月25日発表の NEJM ではトシリズマブの効果について、2つの臨床試験の結果が報告された。2つの臨床試験は相反するものであり、Editorial に記載された内容も参考にしながら、取り上げたい。

1. 重症(Critical)Covid-19患者におけるインターロイキン-6(IL-6)受容体拮抗薬 (REMAP-CAP 試験)

重症 Covid-19患者に対する IL-6受容体拮抗薬の有効性は不明であり、検討を行った。国際的なアダプティブプラットフォームの臨床試験(オープンラベル)で、トシリズマブとサリルズマブの効果について検討した。集中治療室(ICU)での臓器サポートが必要となってから24時間以内の Covid-19の成人患者を対象に、トシリズマブ(体重1kg あたり8mg)、サリルズマブ(400mg)、標準治療(対照)のいずれかに無作為に割り付けた。主要評価項目は、院内死亡の割合と21日目までの呼吸器および心血管系の臓器サポートを受けていない日数で、ベイズ統計モデルを使用して解析された。

353人の患者がトシリズマブ、48人がサリルズマブ、402人が対照群に割り付けられた。臓器サポートが必要ない日数の中央値は、トシリズマブ群で10日(四分位範囲、-1～16日)、サリルズマブ群で11日(四分位範囲、0～16日)、対照群で0日(四分位範囲、-1～15日)であった。累積オッズ比は、対照群と比較してトシリズマブ群で1.64(95%信頼区間、1.25～2.14)、サリルズマブ群で1.76(95%信頼区間、1.17～2.91)であり、対照群に対して、それぞれ、99.9%以上、99.5%の優越性が示された。90 日生存期間の解析では、IL-6 受容体拮抗薬群で生存期間の改善が示され、対照群と比較した場合のハザード比は 1.61(95%信頼区間、1.25～2.08)、99.9%以上の優越性が示された。このように、重症 Covid-19 患者に対して、IL-6受容体拮抗薬は生存期間を含む転帰が改善させた。

2. 中等症Ⅱ (Severe)患者におけるトシリズマブ(COVACTA 試験)

本試験は、無作為化比較の第三相試験(二重盲検)である。中等症Ⅱの Covid-19(酸素飽和度93%以下)患者452人に対して、トシリズマブ1回投与群とプラセボ群に2:1の割合で無作為に割り付け、トシリズマブの単回静脈内投与(体重 1 kg あたり 8 mg の投与量)またはプラセボを投与した。主要評価項目は、28日目の臨床状態(1(退院または退院準備中)から 7(死亡)までで点数化)、副次的評価項目は死亡率である。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)が解析の対象となった。28日目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、1.0～1.0)、プラセボ群で2.0(酸素投与なしで一般病棟に入院中)(95%信頼区間、1.0～4.0)であった(P=0.31)。28日目の死亡率はトシリズマブ群で19.7%、プラセボ群で19.4%(95%信頼区間:-7.6～8.2)であった(P=0.94)。

以上より、中等症Ⅱ (Severe) Covid-19入院患者を対象とした本臨床試験では、トシリズマブによる28日目の臨床状態の有意な改善または死亡率の低下を認めなかった。

要約作成者のコメント:

2021年2月25日の NEJM ではトシリズマブの効果について相反する2つの臨床試験の結果が発表された。また、2021年2月11日に発表された RECOVERY 試験(各群2,000人規模の大規模試験で SpO₂<92 or 酸素投与+CRP>7.5mg/dL が対象)のプレプリントでも、トシリズマブ群で死亡率が有意に低下したことが示されている。この違いはどこから生じたのであろうか。1つは対象群に重症 (Critical) および中等症Ⅱ (Severe)の割合の違い、もう1つは、全身ステロイドが使用された割合の違い(COVACTA 試験ではトシリズマブ群(19.4%)、プラセボ群(28.5%)、REMAP-CAP 試験では全患者の93%、RECOVERY 試験では82%の患者が全身ステロイド投与)が挙げられる。トシリズマブは特に、重症 Covid-19患者に有効な可能性があり、今後投与対象とする患者の選択、そしてタイミングについて、さらなる検討が必要となる。

要約作成者: 東京都済生会中央病院 腎臓内科 吉藤 歩