

Journal Club

COVID-19 Hot Topics ～IL-6阻害薬～ Ver. 2

2021年7月13日

練馬光が丘病院 総合救急診療科 集中治療部門

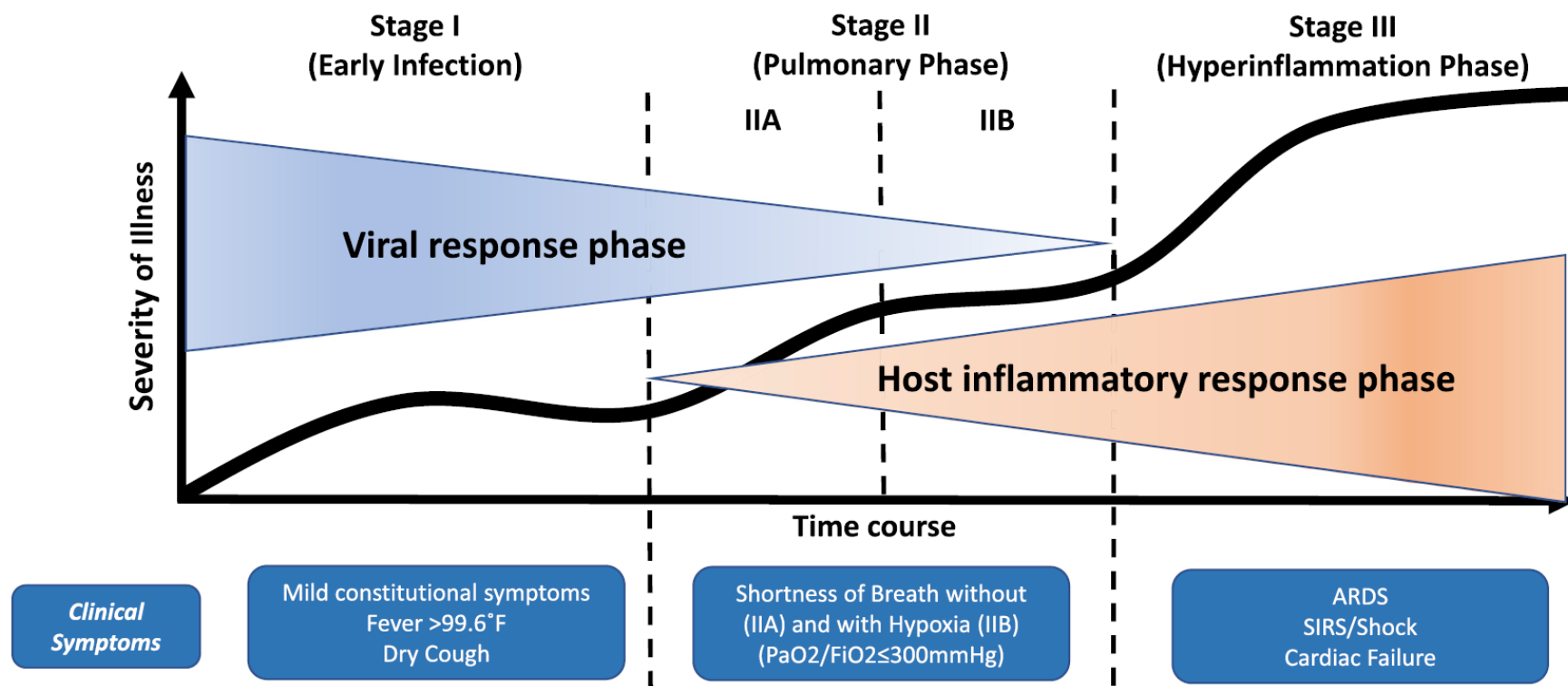
石塚紀貴 / 片岡 惇

Ver.2

RECOVERY研究の本論文と、 WHOによるメタ解析および ガイドラインの推奨について更新した



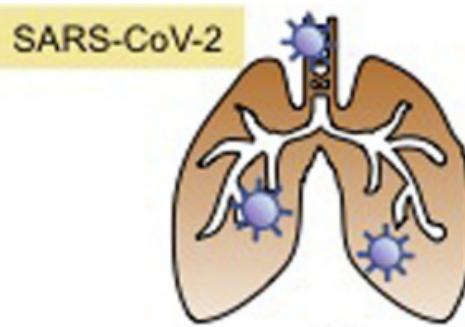
COVID-19の臨床経過



- ① 病初期はウイルス自体によって引き起こされる非特異的な症状が主である
約80%の症例がこの段階で無症候～軽症のまま治癒する
- ② 徐々にホストの炎症反応が加わりウイルス性肺炎を呈し、酸素投与を要する
- ③ 全身性の炎症反応によって約1%が重症化し集中治療を要する

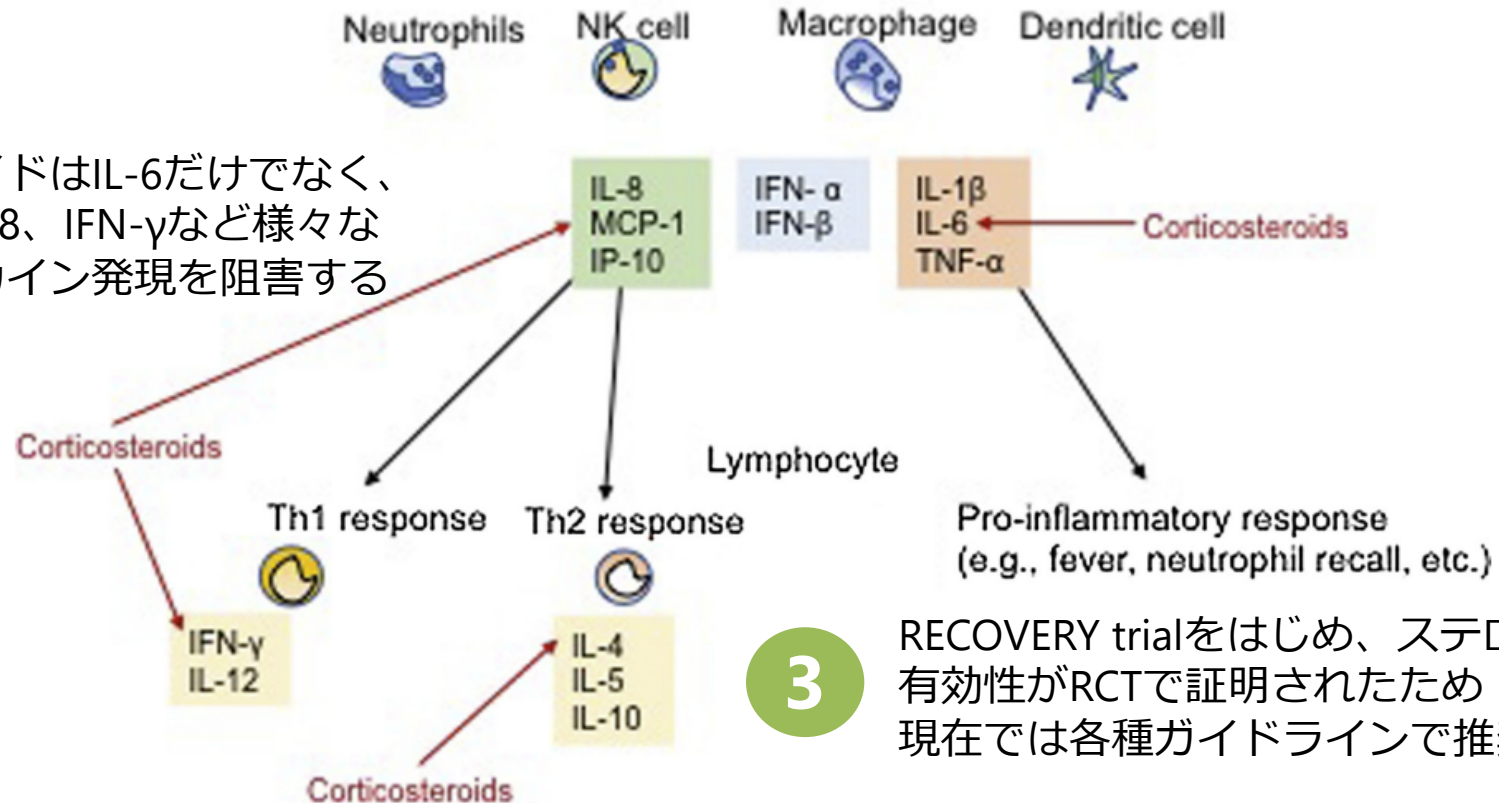
COVID-19とステロイド・IL-6

1. ステロイド



1 マクロファージなどにSARS-CoV-2が感染すると、IL-6などの炎症性サイトカインが分泌、活性化される

2 ステロイドはIL-6だけでなく、IL-4、IL-8、IFN- γ など様々なサイトカイン発現を阻害する

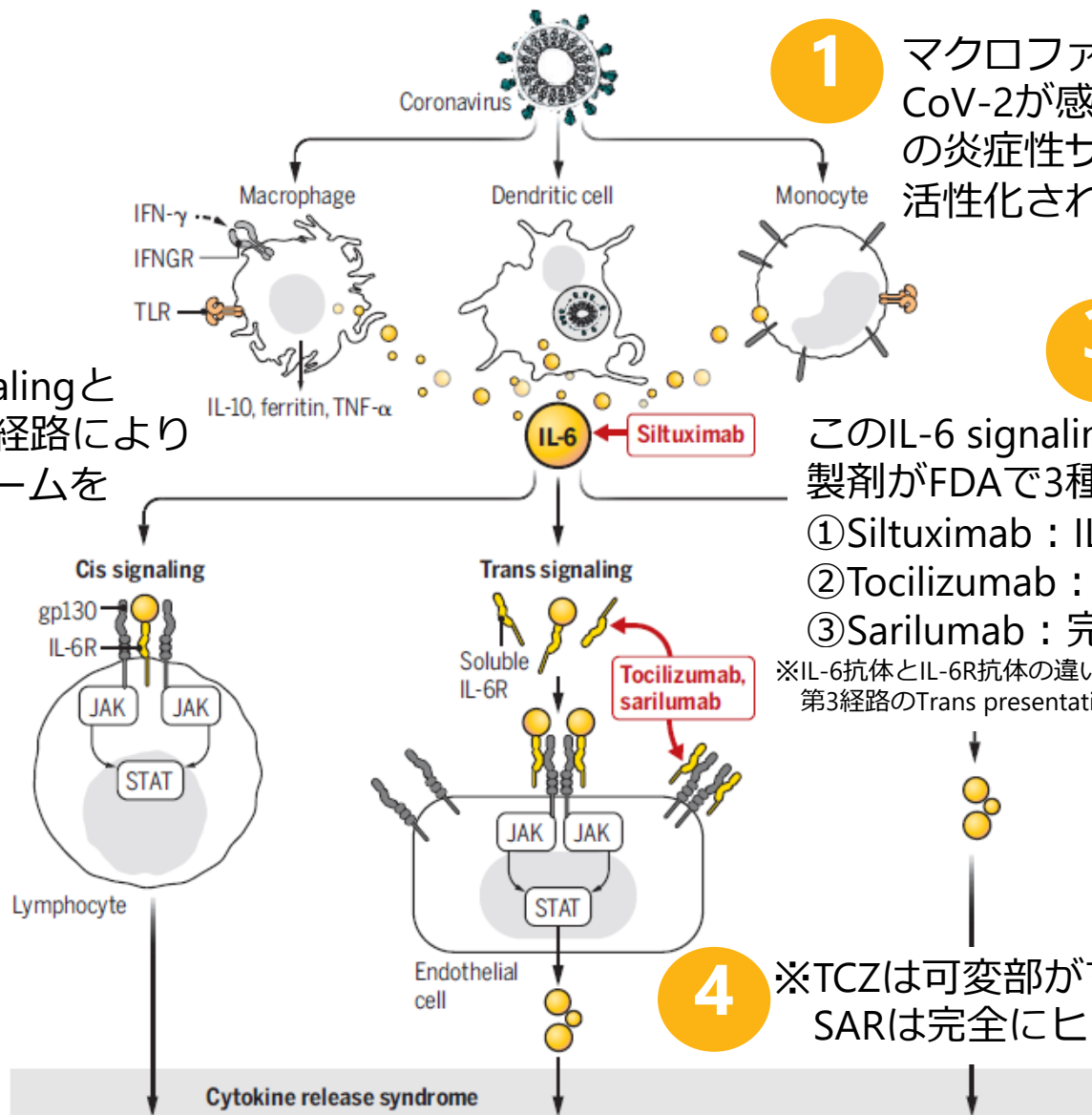


3 RECOVERY trialをはじめ、ステロイドの有効性がRCTで証明されたため現在では各種ガイドラインで推奨される

2. IL-6

2

IL-6は主にCis signalingとTrans signalingの2経路によりサイトカインストームを引き起こす



1 マクロファージなどにSARS-CoV-2が感染すると、IL-6などの炎症性サイトカインが分泌、活性化される（前述）

3

このIL-6 signalingに対する抗体製剤がFDAで3種類承認されている

- ① Siltuximab : IL-6抗体
- ② Tocilizumab : ヒト化IL-6R抗体
- ③ Sarilumab : 完全ヒト化IL-6R抗体

※IL-6抗体とIL-6R抗体の違い
第3経路のTrans presentation(未記載)をIL-6R抗体のみ阻害

4

※TCZは可変部がマウスのものだが、SARは完全にヒト抗体になっている

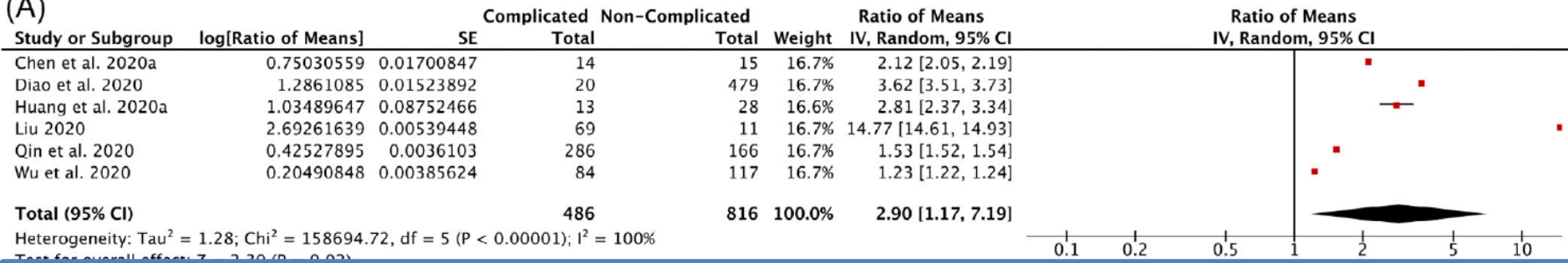
Cytokine release syndrome		
Lymphocyte changes	Blood vessels	Liver
↑ T_H17 differentiation ↑ T_{FH} differentiation ↑ CD8⁺ cytotoxic T cells ↑ Activated B cell differentiation ↓ T_{reg} development	↑ VEGF ↑ MCP-1 ↑ IL-8 ↑ IL-6 ↓ E-cadherin	↑ CRP ↑ Serum amyloid A ↑ Hepcidin ↑ Fibrinogen
	- Vascular permeability - Monocyte recruitment - Neutrophil recruitment - Signal amplification - Vascular leak	↑ TPO ↑ C3 ↑ Ferritin ↓ Albumin

Science. 2020; 368:473-474.

IL-6血中濃度と重症度

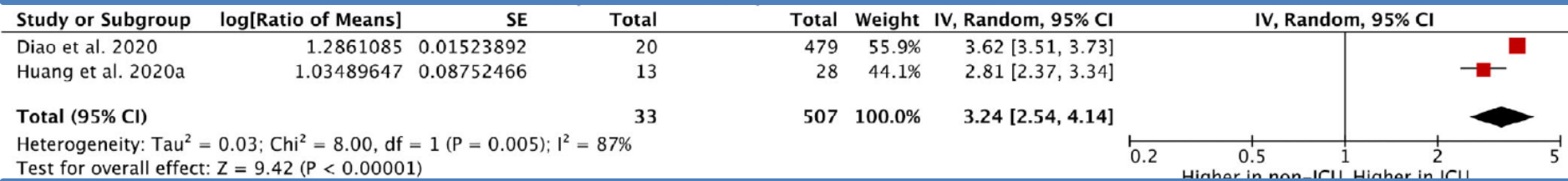
中国・武漢からの報告を中心としたIL-6に関するSystematic review and meta-analysis

(A)

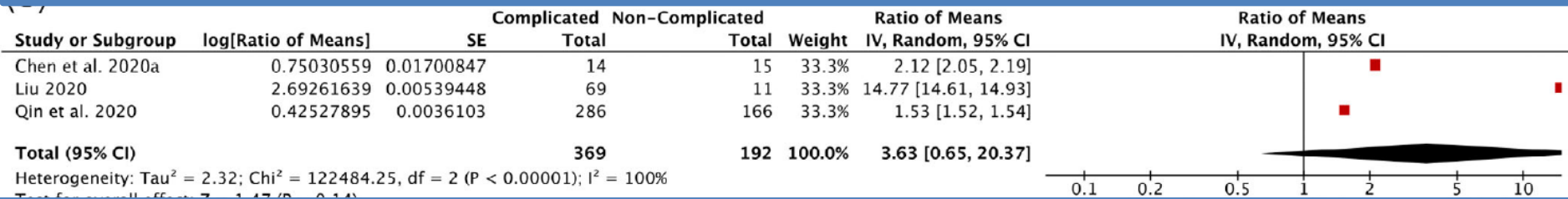


複雑性COVID-19のIL-6濃度：非複雑性に比べて**2.9倍** (95%CI 1.17-7.19, $P < 0.001$)

※複雑性：ARDS、ICU入室、重症



ICU入室COVID-19のIL-6濃度：非ICU群に比べて**3.24倍** (95%CI 2.54-4.14, $P < 0.001$)

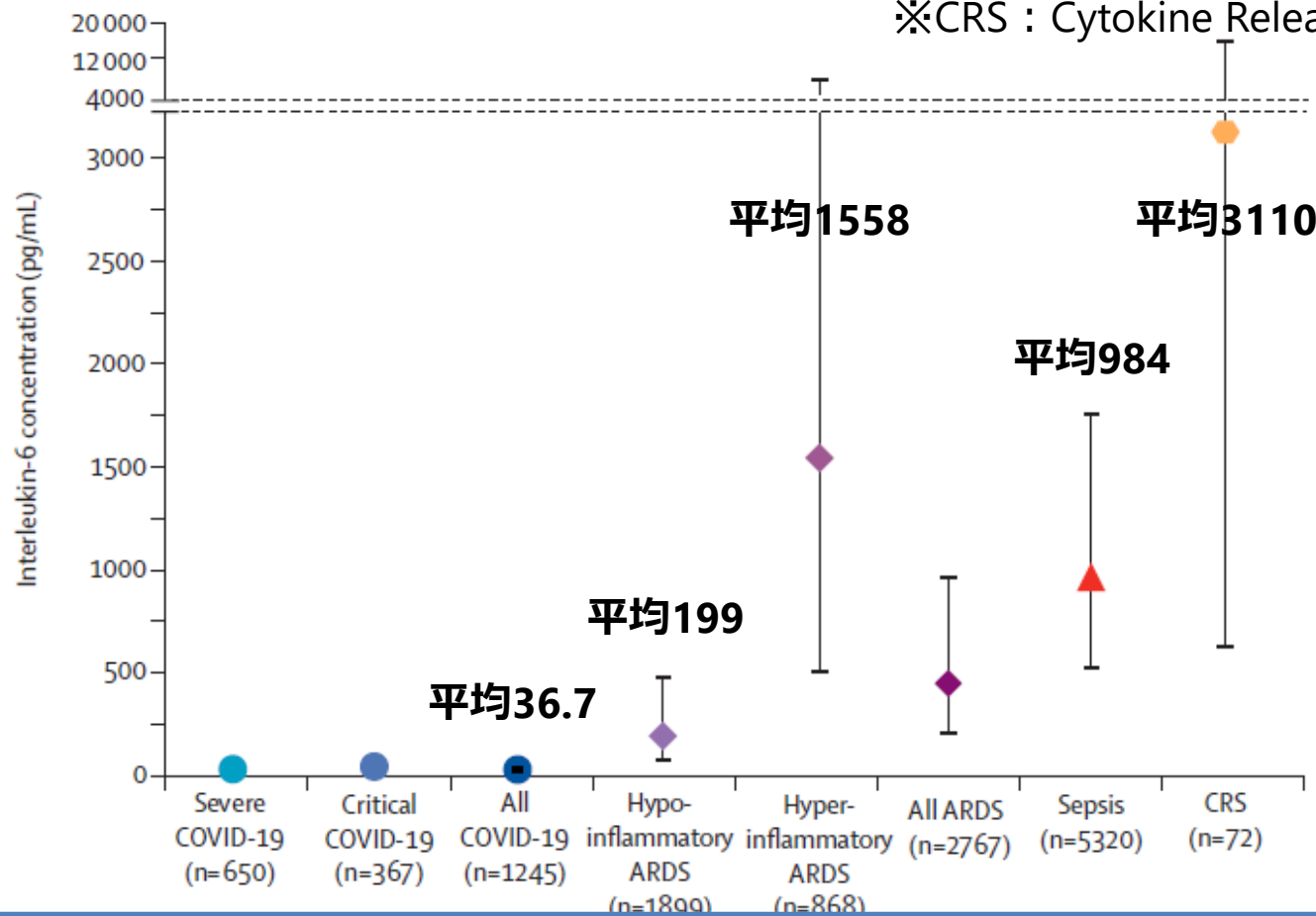


重症COVID-19のIL-6濃度：非重症群に比べて**3.63倍** (95%CI 0.65-20.37, $P = 0.14$)

Hyper inflammatory response?

サイトカイン上昇を来す代表疾患（ARDS、敗血症、CAR-T後のCRS）とCOVID-19の比較

※CRS : Cytokine Release Syndrome



COVID-19は重症なほどIL-6が上昇するものの、他の疾患と比べるとその値は**大幅に低い**
COVID-19における炎症性サイトカインの**意義や薬理との関連は不明**なままである

2020年 次々とIL-6阻害薬に関するRCTが発表

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia
A Randomized Clinical Trial

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia
A Randomized Clinical Trial

ORIGINAL ARTICLE

Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia

Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia

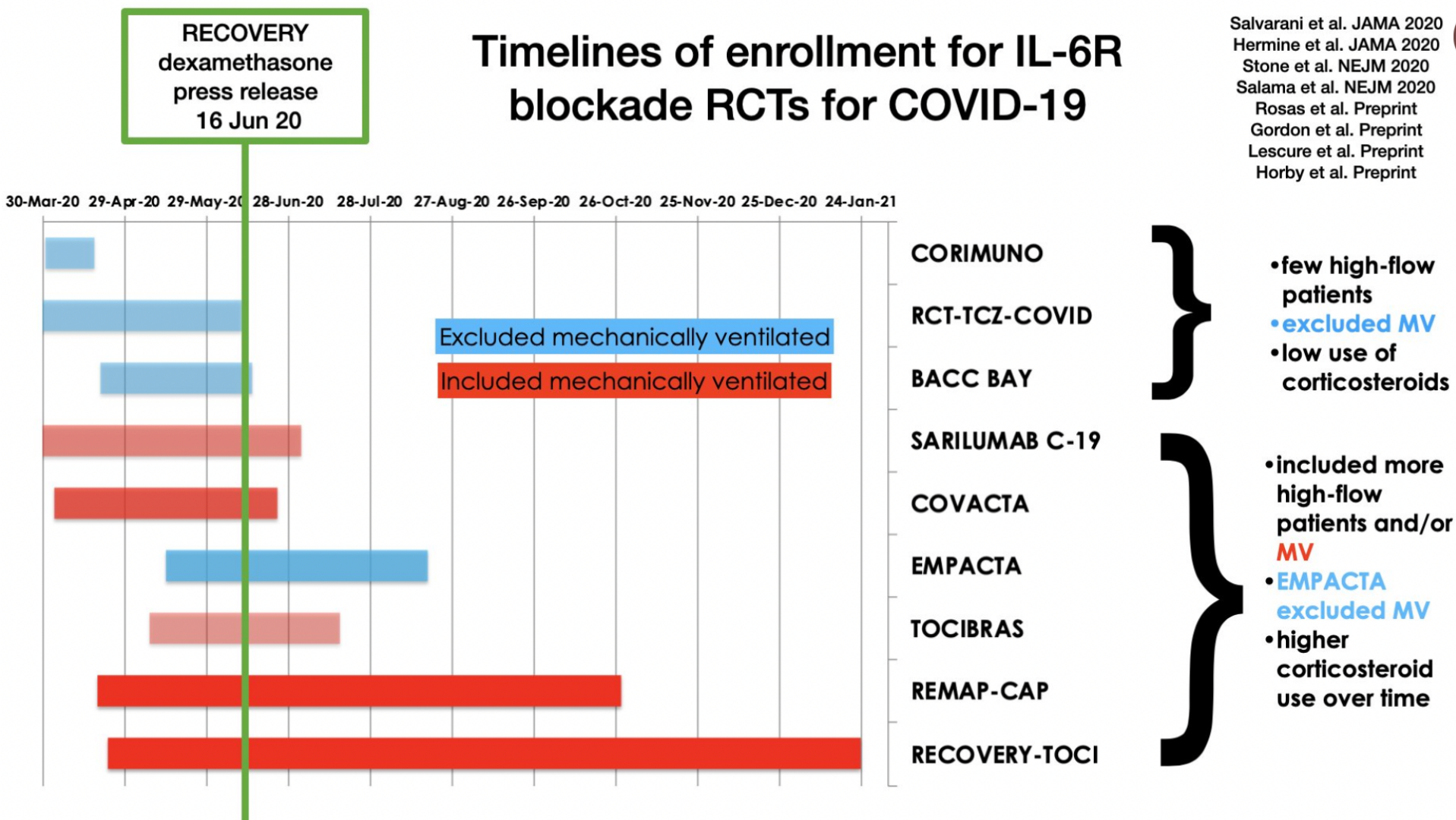
Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial

COVID-19へのIL-6阻害薬を検討したRCT (REMAP-CAP, RECOVERYを除く)

	CORIMUNO-TOCI-1	RCT-TCZ-COVID-19	BACC Bay	COVACTA	EMPACTA	TOCIBRAS
施設	フランス 9施設	イタリア 24施設	アメリカ 7施設	北米・欧州 67施設	アメリカなど 57施設	ブラジル 9施設
対象	平均酸素量 5L/分	P/F 200-300	非酸素 16% 酸素投与 80%	NIV/HF 30.4% MV 13.7%	酸素投与 64% NIV/HF 26.5%	酸素投与 44% NIV/HF 31.8%
組み入れ	発症から10d 入院から1d	発症から8d 入院から2d	発症から9d	発症から11d	発症から8d	発症から10d
TCZ群	63人	60人	161人	294人	249人	65人
年齢	63.6	60.0	59.8	55.8	55.9	57.4
BMI	27.6	-	30.1	-	32.4	-
CRP	12.4	8.2	11.0	15.3	13.6	17.6
IL-6	-	42.1	24.4	80.0	-	-
ステロイド	48%	4%	9.5%	42%	83%	71%
レムデシビル	1%	0%	41.5%	-	54.6%	0%
アウトカム	死亡率の低下なし、重症化率は改善	重症化率、死亡率の低下なし	重症化率、死亡率の低下なし	死亡率の低下なし、ICU滞在は短縮	死亡率の低下なし、重症化率は改善	15日死亡率が高くなり、早期試験中止

各研究のタイムライン

(特にRECOVERY研究発表タイミングに注目)



JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia A Randomized Clinical Trial

Olivier Hermine, MD, PhD; Xavier Mariette, MD, PhD; Pierre-Louis Tharaux, MD, PhD; Matthieu Resche-Rigon, MD, PhD; Raphaël Porcher, PhD; Philippe Ravaud, MD, PhD; for the CORIMUNO-19 Collaborative Group

**『酸素投与を要する非挿管COVID-19患者に対するTCZ』
CORIMUNO-TOCI-1**

多施設共同*¹ ランダム化 非盲検試験

P	3L/分以上の酸素投与を要する COVID-19確定患者
I	トシリズマブ* ² 投与
C	標準療法
O	WHO-CPS* ³ の悪化、臨床的増悪* ⁴

*¹ フランスの大学病院9施設で2020/03/31-4/18にEnroll

*² トシリズマブ

初日に8mg/kg IV、3日目に酸素投与量が半減していなければ400mg追加（47%）

*³ WHO-CPS（WHOの臨床増悪尺度）

例）5：酸素投与、6：NIV・HFNC、8：侵襲的人工呼吸・P/F比 <150、10：死亡

*⁴ 臨床的増悪：HFNC、NIV、侵襲的人工呼吸、死亡

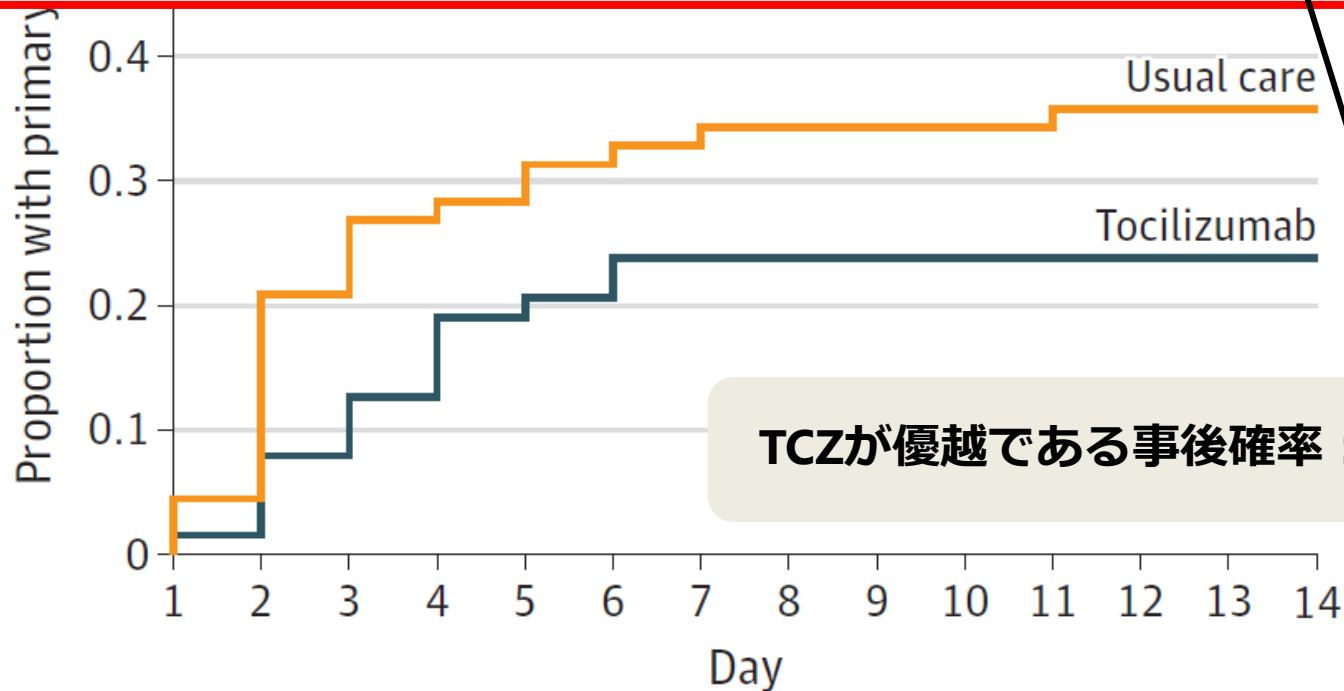
※SARを評価したCORIMUNO-VIROはFutility、重症者対象のCORIMUNO-TOCI-2は未報告

Characteristics

	トシリズマブ (N=63)	標準療法 (N=67)
年齢 (中央値)	64.0	63.3
男性	70%	66%
発症からの期間 (中央値)	10d	10d
入院からの期間 (中央値)	1d	1d
DM	33%	34%
BMI (中央値)	27.9	27.4
CRP (中央値, mg/dL)	12.0	12.7
D-dimer (中央値, $\mu\text{g/mL}$)	0.869	1.250
フェリチン (中央値, ng/mL)	1292	1070
IL-6	-	-
酸素投与量 (中央値)	5L/分	5L/分
SpO2 (中央値)	95%	95%
Corticosteroid	33%	61%
抗凝固療法	94%	91%

Outcome

	TCZ	標準療法	Hazard ratio (95%CI)
臨床的増悪 (Day 14)	24%	36%	<u>0.58 (0.30, 1.11)</u>
総死亡 (Day 28)	11%	12%	-



Summary

- ①酸素投与を要するCOVID-19に対するTCZは増悪予防効果があるかもしれない
- ②ただし、死亡率の単独低下までは認められない

CORIMUNO-TOCI-1

コメント

- 非盲検かつ、アウトカムが臨床増悪尺度
- Nが両群合わせて130名と少ない
- 酸素投与患者のみで、重症（HFNC, NIV含め）は含まれていない
- RECOVERY研究発表前だが、ステロイド使用率が標準治療群で61%、トシリズマブ群で33%と差があり、トシリズマブで不利？

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial

Carlo Salvarani, MD; Giovanni Dolci, MD; Marco Massari, MD; Domenico Franco Merlo, PhD; Silvio Cavuto, BSc; Luisa Savoldi, BSc; Paolo Bruzzi, MD, PhD; Fabrizio Boni, MD; Luca Braglia, BSc; Caterina Turrà, MSc; Pier Ferruccio Ballerini, MD; Roberto Sciascia, MD; Lorenzo Zammarchi, MD; Ombretta Para, MD; Pier Giorgio Scotton, MD; Walter Omar Inojosa, MD; Viviana Ravagnani, MD; Nicola Duccio Salerno, MD; Pier Paolo Sainaghi, MD; Alessandro Brignone, MD; Mauro Codeluppi, MD; Elisabetta Teopompi, MD, PhD; Maurizio Milesi, MD; Perla Bertomoro, MD; Norbiato Claudio, MD; Mario Salio, MD; Marco Falcone, MD; Giovanni Cenderello, MD; Lorenzo Donghi, MD; Valerio Del Bono, MD; Paolo Luigi Colombelli, MD; Andrea Angheben, MD; Angelina Passaro, MD; Giovanni Secondo, MD; Renato Pascale, MD; Ilaria Piazza, MD; Nicola Facciolongo, MD; Massimo Costantini, MD, PhD; for the RCT-TCZ-COVID-19 Study Group

『酸素投与を要する非挿管COVID-19患者に対するTCZ』
RCT-TCZ-COVID-19

多施設共同*¹ ランダム化 非盲検試験

P	P/F比 200-300のCOVID-19 非挿管患者 さらに以下の炎症所見のうち1つ以上： 38度以上が2日以上持続、CRP >10mg/dL、CRPが入院時より2倍以上
I	トシリズマブ* ² 投与
C	標準療法* ³
O	14日以内の臨床的増悪* ⁴

*¹ イタリアの24施設で2020/03/31-6/11にEnroll

*² トシリズマブ

ランダム化後8時間以内に8mg/kg (Max 800mg) をIV
12時間後に2回目のIV

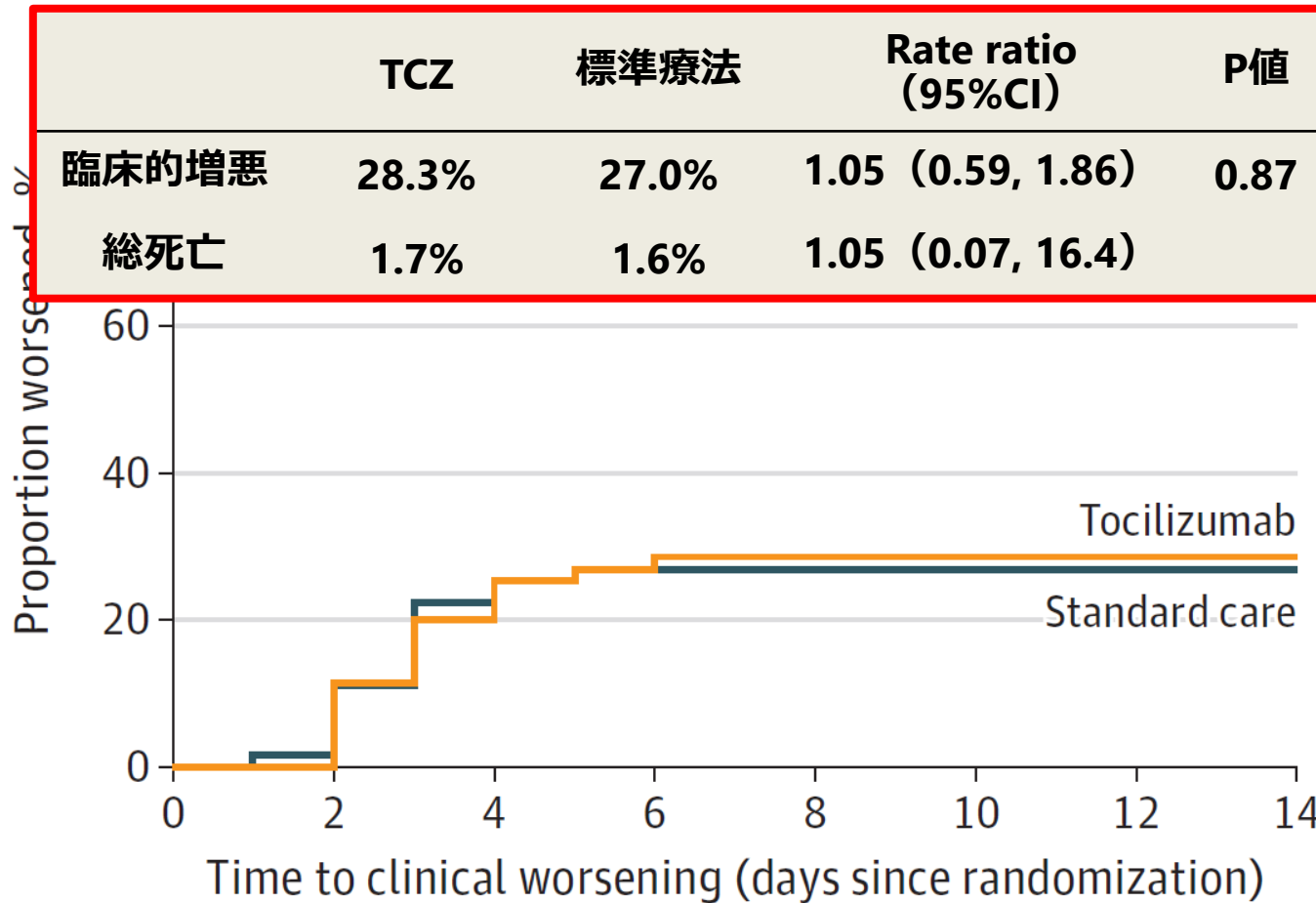
*³ 標準療法群も臨床的増悪を認めた場合Rescue therapyとしてトシリズマブ投与可

*⁴ 臨床的増悪：P/F比 <150への低下、侵襲的人工呼吸、死亡

Characteristics

	トシリズマブ (N=60)	標準療法 (N=66)
年齢 (中央値)	61.5	60.0
男性	66.7%	56.1%
発症からの期間 (中央値)	7d	8d
入院からの期間 (中央値)	2d	2d
DM	16.7%	13.6%
肥満 (BMI ≥ 30)	28.1%	36.1%
CRP (中央値, mg/dL)	10.5	6.5
D-dimer (中央値, $\mu\text{g/mL}$)	0.756	0.455
フェリチン (中央値, ng/mL)	646.0	533.5
IL-6 (中央値, pg/mL)	50.4	34.3
P/F比 (中央値)	262.5	268.2
Corticosteroid	1.6%	6%
抗凝固療法	68.3%	60.6%

Outcome



Summary

- ① P/F比 200-300の非重症COVID-19に対するTCZはOutcomeを改善させない
- ② 非重症COVID-19に対するTCZは増悪予防効果を認めない

RCT-TCZ-COVID-19

コメント

- 非盲検かつ、アウトカムが臨床的増悪
- Nが両群合わせて126名と少ない
- 酸素投与患者のみで、重症（HFNC, NIV含め）は含まれていない
- RECOVERY研究発表前で、ステロイド使用率が数%のみと非常に低い

Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19

J.H. Stone, M.J. Frigault, N.J. Serling-Boyd, A.D. Fernandes, L. Harvey, A.S. Foulkes, N.K. Horick, B.C. Healy, R. Shah, A.M. Bensaci, A.E. Woolley, S. Nikiforow, N. Lin, M. Sagar, H. Schrager, D.S. Huckins, M. Axelrod, M.D. Pincus, J. Fleisher, C.A. Sacks, M. Dougan, C.M. North, Y.-D. Halvorsen, T.K. Thurber, Z. Dagher, A. Scherer, R.S. Wallwork, A.Y. Kim, S. Schoenfeld, P. Sen, T.G. Neilan, C.A. Perugino, S.H. Unizony, D.S. Collier, M.A. Matza, J.M. Vinh, K.A. Bowman, E. Meyerowitz, A. Zafar, Z.D. Drobni, M.B. Bolster, M. Kohler, K.M. D'Silva, J. Dau, M.M. Lockwood, C. Cubbinson, B.N. Weber, and M.K. Mansour, for the BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators*

**『酸素投与を要する非挿管COVID-19患者に対するTCZ』
BACC Bay Tocilizumab**

多施設共同*¹ ランダム化 二重盲検試験

P	非重症のCOVID-19確定患者 ・ 以下のうち2つ：発熱、肺浸潤影、1-9L/分の酸素投与 ・ 以下のうち1つ：CRP >5mg/dL、Ferr >500ng/mL D-dimer >1μg/mL、LD >250U/L
I	トシリズマブ* ² 投与
C	プラセボ
O	臨床的増悪* ³

*¹ アメリカ、ボストンの7施設で2020/04/20-6/15にEnroll
→ACTT-1の結果発表後、RECOVERY trialの結果発表前に実施されている
→レムデシビル使用者はEnrollされているが、ステロイド使用者は約1割

*² トシリズマブ
初日に8mg/kg (Max 800mg) をIV、2回目の投与なし

*³ 臨床的増悪：侵襲的人工呼吸もしくは死亡

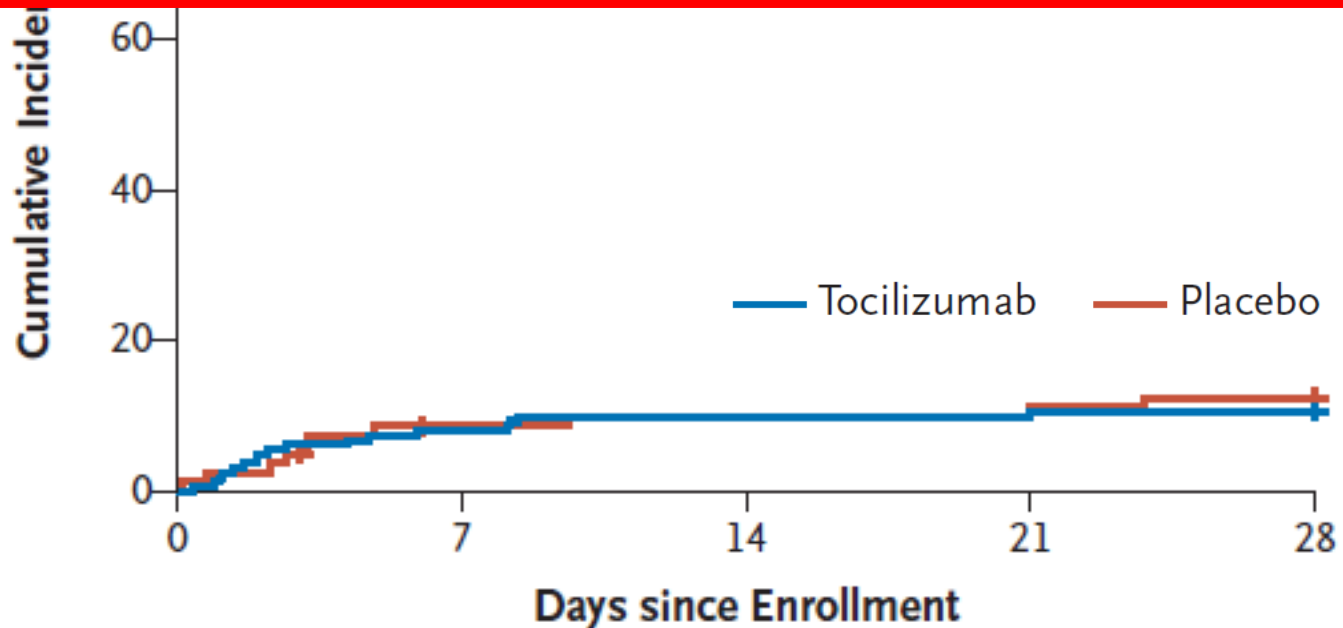
Characteristics

	トシリズマブ (N=161)	プラセボ (N=81)
年齢 (中央値)	61.6	56.5
男性	60%	55%
発症からの期間 (中央値)	9d	10d
DM	28%	37%
BMI (中央値)	29.9	30.2
CRP (中央値, mg/dL)	11.6	9.4
D-dimer (中央値, µg/mL)	0.857	0.980
フェリチン (中央値, ng/mL)	723	686
IL-6 (中央値, pg/mL)	23.6	25.4
非酸素投与	14%	18%
酸素投与	83%	74%
NIV・HFNC	3%	6%
Corticosteroid	11%	6%
抗凝固療法	-	-

Outcome

Mechanical Ventilation or Death

	TCZ	標準療法	Hazard ratio (95%CI)	P値
臨床的増悪 (Day 28)	10.6%	12.5%	0.83 (0.38, 1.81)	0.64
総死亡 (Day 28)	5.6%	3.8%	1.52 (0.41, 5.61)	-



Summary

- ①酸素投与を要するCOVID-19に対するTCZはOutcomeを改善させない
- ②非重症COVID-19に対するTCZは増悪予防効果を認めない

BACC Bay Tocilizumab コメント

- 二重盲検だが、アウトカムは臨床的増悪
- Nは両群合わせて242名
- 8割が酸素投与患者で、重症は含まれていない
- RECOVERY研究発表前で、ステロイド使用率が10%程度と非常に低い

Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia

I.O. Rosas, N. Bräu, M. Waters, R.C. Go, B.D. Hunter, S. Bhagani, D. Skiest,
M.S. Aziz, N. Cooper, I.S. Douglas, S. Savic, T. Youngstein, L. Del Sorbo,
A. Cubillo Gracian, D.J. De La Zerda, A. Ustianowski, M. Bao, S. Dimonaco,
E. Graham, B. Matharu, H. Spotswood, L. Tsai, and A. Malhotra

『人工呼吸を含め酸素投与を要するCOVID-19患者に対するTCZ』
COVACTA

国際多施設共同*¹ ランダム化 二重盲検試験

P	低酸素血症のあるCOVID-19確定患者 SpO ₂ <93%もしくはP/F比 <300
I	トシリズマブ* ² 投与
C	プラセボ
O	7日目のClinical scale* ³

*¹ 北米、欧州の9か国、67施設で2020/04/03-6/24にEnroll

*² トシリズマブ

初日に8mg/kg (Max 800mg) IV、状態の改善がなければ8-24時間後に2回目の投与

*³ Clinical scale

例) 1: 退院前、2: 非酸素投与、3: 酸素投与、5: 侵襲的人工呼吸、7: 死亡

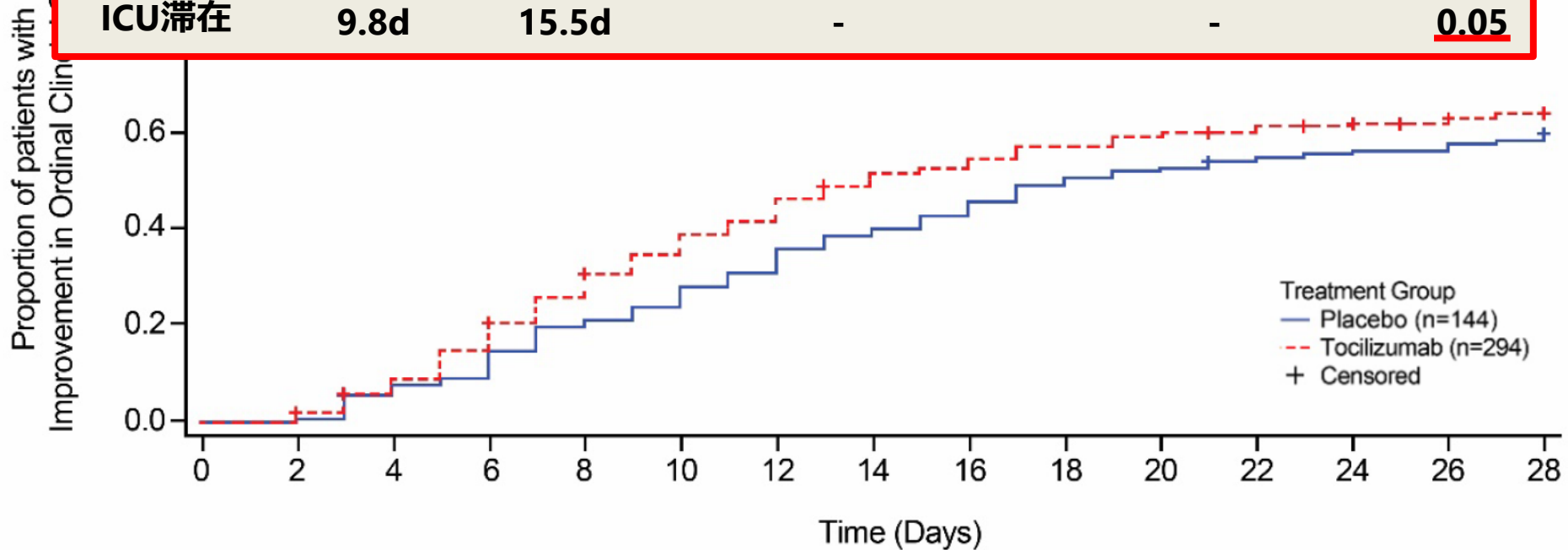
BACC Bay TCZやEMPACTAで使用されたものと同じのScale

Characteristics

	トシリズマブ (N=294)	プラセボ (N=144)
年齢 (平均値)	56.0	55.6
男性	69.7%	70.1%
発症からの期間 (中央値)	11d	10d
DM	35.7%	43.1%
肥満	21.4%	18.8%
CRP (中央値, mg/dL)	15.7	15.0
D-dimer (中央値, µg/mL)	-	-
フェリチン (中央値, ng/mL)	1045	1000
IL-6 (中央値, pg/mL)	88.1	71.2
酸素投与	26.5%	30.6%
NIV・HFNC	32.0%	27.1%
侵襲的人工呼吸 (非ECMO)	15.3%	10.4%
Corticosteroid	36.1%	54.9%
抗凝固療法	-	-

Outcome

	TCZ	プラセボ	Odds ratio (95%CI)	Weighted Difference (95%CI)	P値
Scale改善	1.0	2.0	1.19 (0.81, 2.05)	-	0.36
総死亡	19.7%	19.4%	-	0.3 (-7.6, 8.2)	0.94
ICU滞在	9.8d	15.5d	-	-	<u>0.05</u>



Summary

- ① 侵襲的人工呼吸を含むCOVID-19に対するTCZはICU・入院期間を短縮するかも
- ② ただし、死亡率の単独低下までは認められない

COVACTA

コメント

- 二重盲検だが、アウトカムは臨床状態
- Nは両群合わせて438名
- 多くはNIV/HFNC含めた中等症患者で、重症は10-15%程度と少ない
- RECOVERY研究発表前だが、ステロイド使用率が標準治療群で55%、トシリズマブ群で36%と差があり、トシリズマブで不利？
- 差があったのはICU滞在日数のみなので、アウトカムとしては弱い

Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia

Carlos Salama, M.D., Jian Han, Ph.D., Linda Yau, Ph.D.,
William G. Reiss, Pharm.D., Benjamin Kramer, M.D., Jeffrey D. Neidhart, M.D.,
Gerard J. Criner, M.D., Emma Kaplan-Lewis, M.D., Rachel Baden, M.D.,
Lavannya Pandit, M.D., Miriam L. Cameron, M.D., Julia Garcia-Diaz, M.D.,
Victoria Chávez, M.D., Martha Mekebeb-Reuter, M.D.,
Ferdinando Lima de Menezes, M.D., Reena Shah, F.R.C.P.,
Maria F. González-Lara, M.D., Beverly Assman, M.S.,
Jamie Freedman, M.D., Ph.D., and Shalini V. Mohan, M.D.



『酸素投与を要する非挿管COVID-19患者に対するTCZ』
EMPACTA

国際多施設共同*¹ ランダム化 二重盲検試験

P	低酸素血症のあるCOVID-19 非挿管患者
I	トシリズマブ* ² 投与
C	プラセボ
O	28日以内の臨床的増悪* ³

*¹ アメリカを中心に南米・アフリカの6か国、57施設で2020/05/14-8/18にEnroll

*² トシリズマブ

1回の投与量は8mg/kg (Max 800mg) IV、73%が1回のみ、23%は2回投与

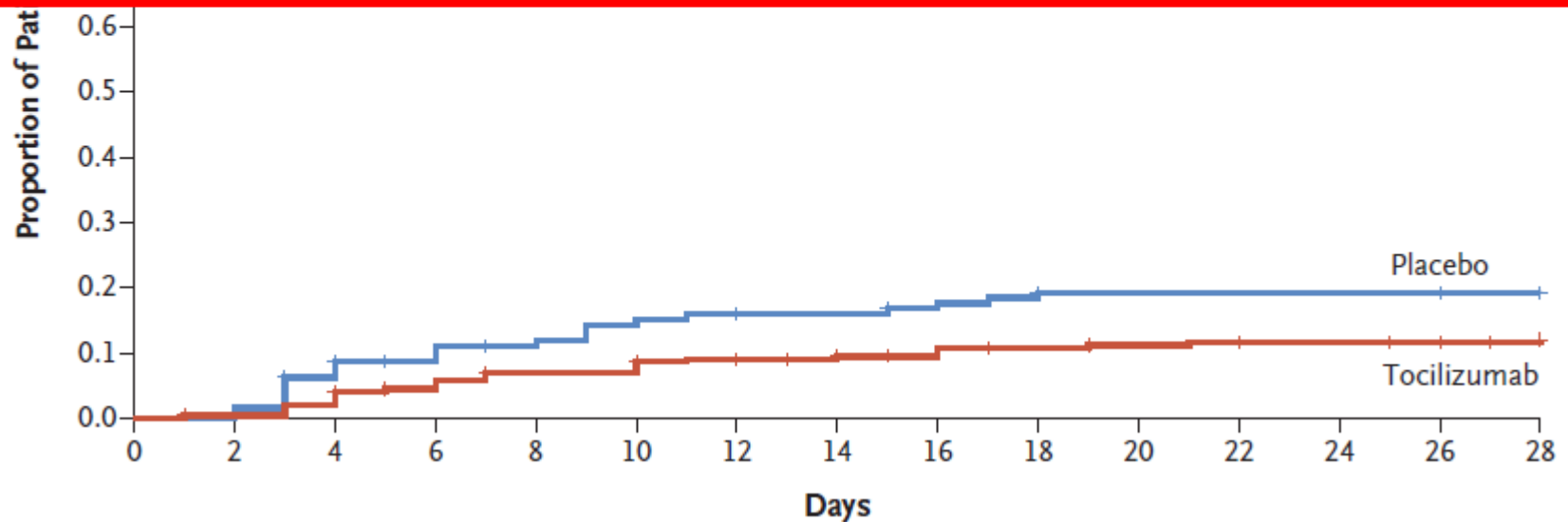
*³ 臨床的増悪：侵襲的人工呼吸もしくは死亡

Characteristics

	トシリズマブ (N=249)	プラセボ (N=128)
年齢 (平均値)	56.0	55.6
男性	60.2%	57.0%
発症からの期間 (中央値)	8d	8d
DM	42.0%	37.8%
BMI (中央値)	32.0	33.1
CRP (中央値, mg/dL)	12.5	14.3
D-dimer (中央値, µg/mL)	1.60	1.21
フェリチン (中央値, ng/mL)	637.0	615.1
IL-6	-	-
非酸素投与	9.6%	8.6%
酸素投与	64.7%	63.3%
NIV・HFNC	25.7%	28.1%
Corticosteroid	80.3%	87.5%
抗凝固療法	-	-

Outcome

	TCZ	プラセボ	Hazard ratio (95%CI)	Weighted Difference (95%CI)	P値
臨床的増悪	12.0%	19.3%	<u>0.56 (0.33, 0.97)</u>	-	0.04
総死亡	10.4%	8.6%	-	2.0 (-5.2, 7.8)	



Summary

- ①酸素投与を要するCOVID-19に対するTCZは増悪予防効果がある
- ②ただし、死亡率の単独低下までは認められない

EMPACTA

コメント

- 二重盲検だが、アウトカムは臨床的増悪
- Nは両群合わせて377名
- ほとんどがNIV/HFNC含めた中等症患者で、重症は含まれていない
- RECOVERY研究発表前後の研究で、ステロイド使用率が80-90%と高い
- 差があったのは臨床的増悪のみで、アウトカムとしては弱く、死亡率に差はなし

Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial

Viviane C Veiga,^{1,2} João A G G Prats,¹ Danielle L C Farias,¹ Regis G Rosa,^{2,3} Leticia K Dourado,⁴ Fernando G Zampieri,^{2,4} Flávia R Machado,^{2,5} Renato D Lopes,^{6,7} Otavio Berwanger,⁸ Luciano C P Azevedo,^{2,9} Álvaro Avezum,¹⁰ Thiago C Lisboa,^{2,4} Salomón S O Rojas,¹ Juliana C Coelho,¹ Rodrigo T Leite,¹ Júlio C Carvalho,¹ Luis E C Andrade,¹¹ Alex F Sandes,¹¹ Maria C T Pintão,¹¹ Claudio G Castro Jr,^{8,12} Sueli V Santos,⁴ Thiago M L de Almeida,⁵ André N Costa,⁹ Otávio C E Gebara,¹³ Flávio G Rezende de Freitas,^{2,14} Eduardo S Pacheco,¹⁴ David J B Machado,¹⁵ Josiane Martin,¹⁵ Fábio G Conceição,¹⁵ Suellen R R Siqueira,¹⁵ Lucas P Damiani,^{4,16} Luciana M Ishihara,¹⁶ Daniel Schneider,³ Denise de Souza,³ Alexandre B Cavalcanti,^{2,4} Phillip Scheinberg¹; on behalf of the Coalition covid-19 Brazil VI Investigators

『人工呼吸を含め酸素投与を要するCOVID-19患者に対するTCZ』
TOCIBRAS

多施設共同*¹ ランダム化 非盲検試験

P	酸素投与/MVを要するCOVID-19確定患者 ・ 以下のうち2つ : CRP >5mg/dL、Ferr >300ng/mL D-dimer >5.4μg/mL、LD >正常上限
I	トシリズマブ* ² 投与
C	標準療法* ³
O	15日目のClinical scale* ⁴

*¹ ブラジルの9施設で2020/05/08-7/17にEnroll

*² トシリズマブ

初日に8mg/kg (Max 800mg) をIV、2回目の投与なし

*³ ブラジルではレムデシビルは非承認、HCQやAZM、ステロイドなどが使われた

*⁴ Clinical scale

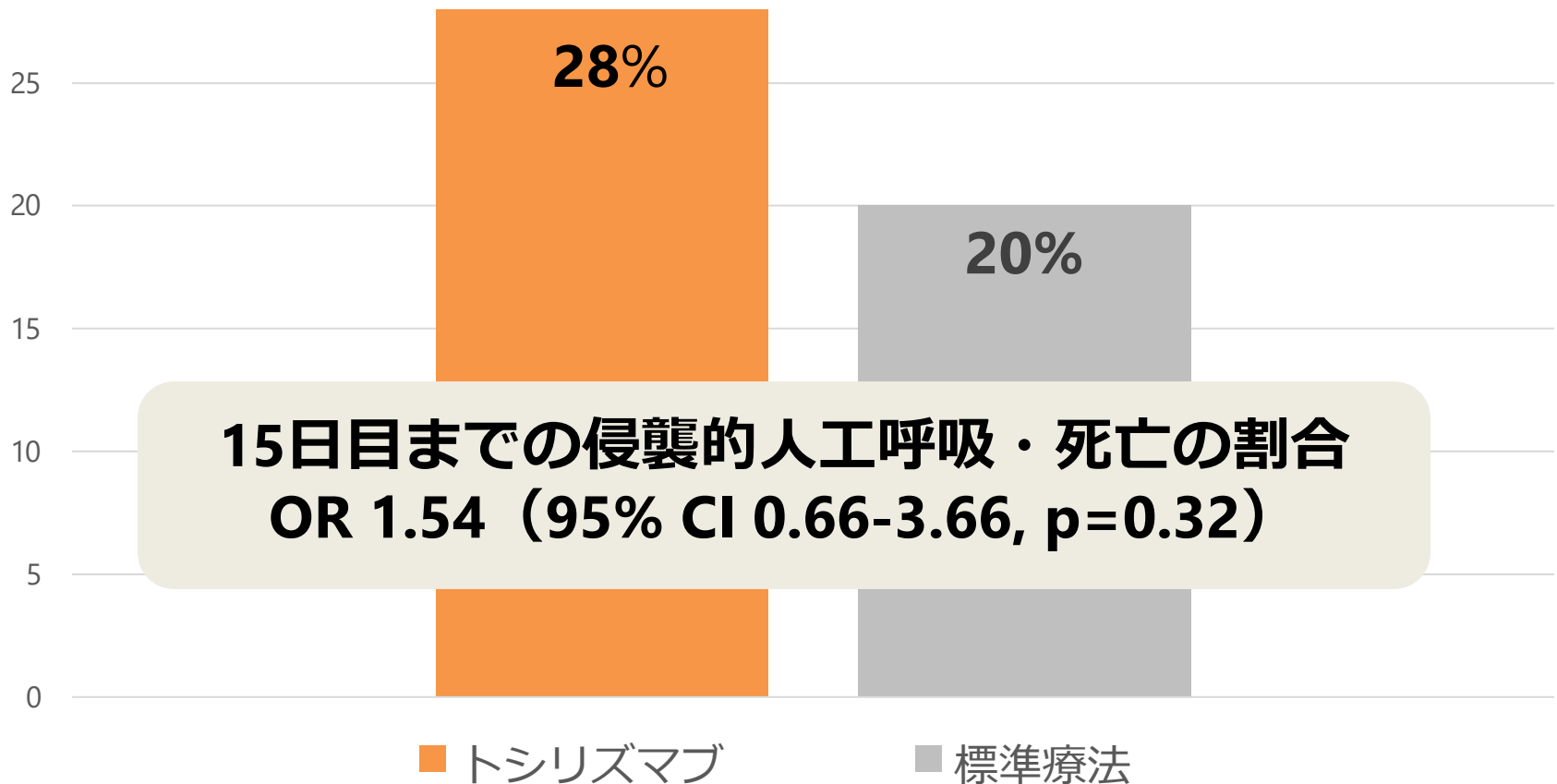
例) 1 : 外来、3 : 入院・非酸素投与、4 : 酸素投与、6 : 侵襲的人工呼吸、7 : 死亡
BACC Bay TCZやEMPACTA、COVACTAで使用されたものとは異なる

Characteristics (抜粋)

	トシリズマブ (N=65)	標準療法 (N=64)
年齢 (平均値)	57.4	57.5
男性	68%	69%
発症からの期間 (平均値)	10d	9.5d
DM	34%	31%
肥満	23%	25%
CRP (平均値, mg/dL)	16.0	19.3
D-dimer (中央値, µg/mL)	5.4	4.4
フェリチン (平均値, ng/mL)	1271	1385
IL-6	-	-
酸素投与	60%	44%
NIV・HFNC	23%	41%
侵襲的人工呼吸	17%	16%
Corticosteroid	69%	73%
抗凝固療法	81%	84%

Outcome

129人の登録、84人のフォロー終了時点で中間解析
15日死亡率がTCZ群で18%、標準療法群で4.5% ($p=0.042$) ▶ **早期試験中止**



Summary

- ①重症を含む入院COVID-19に対するTCZは予後を改善させない
- ②TCZが死亡率増加を招く可能性もある

TOCIBRAS

コメント

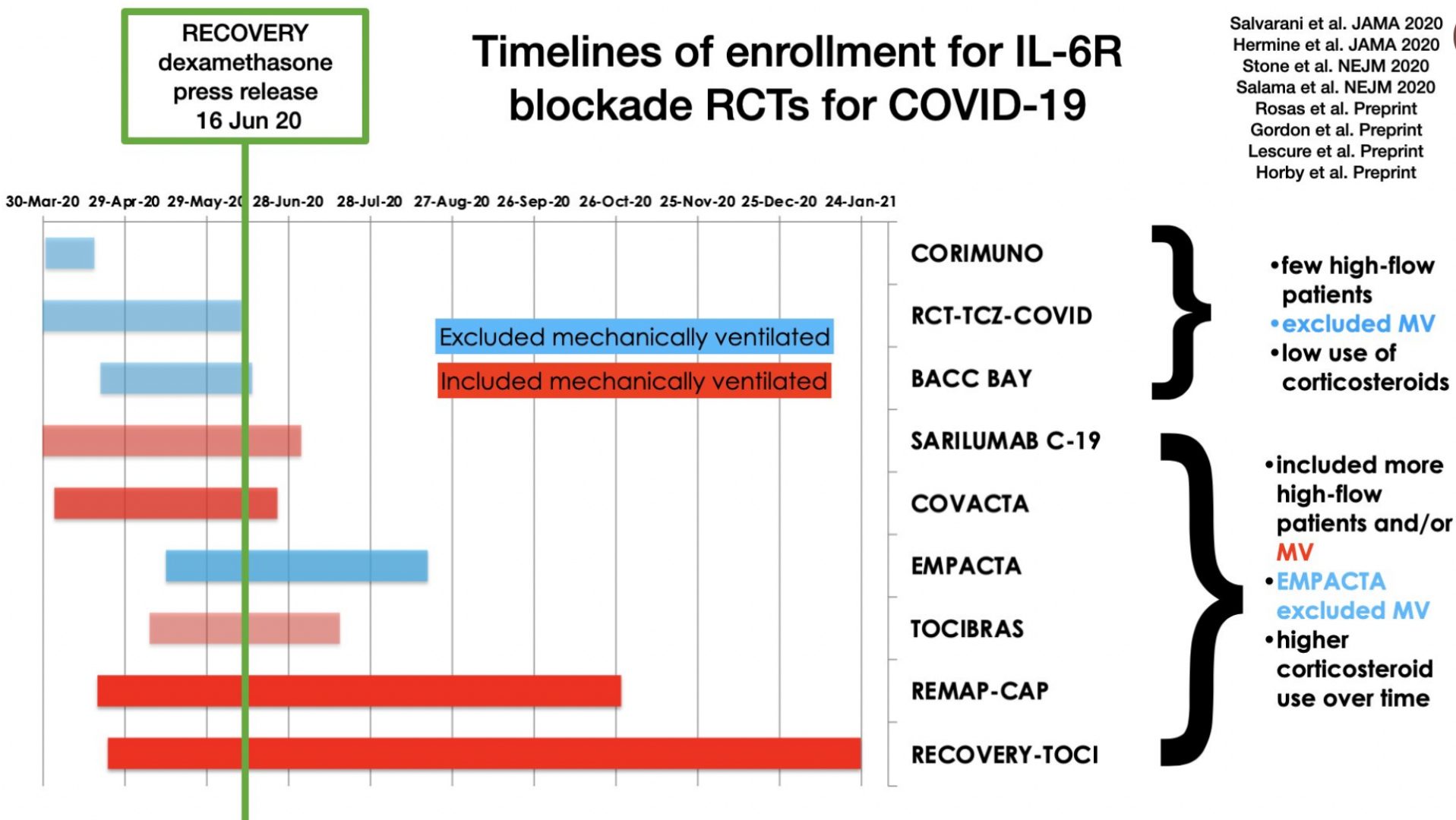
- 非盲検で、アウトカムは臨床スケール
- Nは両群合わせて129名と少ない
- ほとんどがNIV/HFNC含めた中等症患者で、重症は15%程度のみ
- RECOVERY研究発表前後の研究で、ステロイド使用率が80%程度と高い
- 15日死亡率の悪化が認められ、早期中止

COVID-19へのIL-6阻害薬を検討したRCT (REMAP-CAP, RECOVERYを除く)

	CORIMUNO-TOCI-1	RCT-TCZ-COVID-19	BACC Bay	COVACTA	EMPACTA	TOCIBRAS
施設	フランス 9施設	イタリア 24施設	アメリカ 7施設	北米・欧州 67施設	アメリカなど 57施設	ブラジル 9施設
対象	平均酸素量 5L/分	P/F 200-300	非酸素 16% 酸素投与 80%	NIV/HF 30.4% MV 13.7%	酸素投与 64% NIV/HF 26.5%	酸素投与 44% NIV/HF 31.8%
組み入れ	発症から10d 入院から1d	発症から8d 入院から2d	発症から9d	発症から11d	発症から8d	発症から10d
TCZ群	63人	60人	161人	294人	249人	65人
年齢	63.6	60.0	59.8	55.8	55.9	57.4
BMI	27.6	-	30.1	-	32.4	-
CRP	12.4	8.2	11.0	15.3	13.6	17.6
IL-6	-	42.1	24.4	80.0	-	-
ステロイド	48%	4%	9.5%	42%	83%	71%
レムデシビル	1%	0%	41.5%	-	54.6%	0%
アウトカム	死亡率の低下なし、重症化率は改善	重症化率、死亡率の低下なし	重症化率、死亡率の低下なし	死亡率の低下なし、ICU滞在は短縮	死亡率の低下なし、重症化率は改善	15日死亡率が高くなり、早期試験中止

各研究のタイムライン

(特にRECOVERY研究発表タイミングに注目)



ここまでのまとめ

- いずれも比較的小規模の研究で、主要アウトカムが臨床的状态であり、死亡率といったハードアウトカムは十分に検証されていない
- RECOVERY発表前の研究はステロイドがほとんど使用されておらず、現在の治療戦略とは異なるものが多い
- 特にステロイド使用率が低い研究では、良好な傾向さえみられない（ステロイドと合わせた治療が有用？）
- 比較的Nが少なく、ハードアウトカムを検証したさらに大きな研究結果を待つ必要がある

2021年になり立て続けに REMAP-CAP, RECOVERYの 抗IL-6ドメインの結果が発表



ORIGINAL ARTICLE

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

The REMAP-CAP Investigators*

**重症COVID-19におけるIL-6受容体拮抗薬
REMAP-CAP**

国際多施設共同*¹ ランダム化 非盲検試験

P	18歳以上の臓器サポート* ² を受けているCOVID-19患者
I	IL-6受容体拮抗薬* ³ 投与
C	標準療法
O	21日以内の臓器サポート* ² free days Bayesian cumulative logistic modelによる解析

*¹ 英国を中心とした6か国、113施設で2020/04/19-11/19にEnroll

*² 臓器サポート

①呼吸サポート：侵襲的人工呼吸、HFNC（Flow >30L/分、FiO₂ >0.4）
NIV相当（感染対策で使用しない場合も含む）

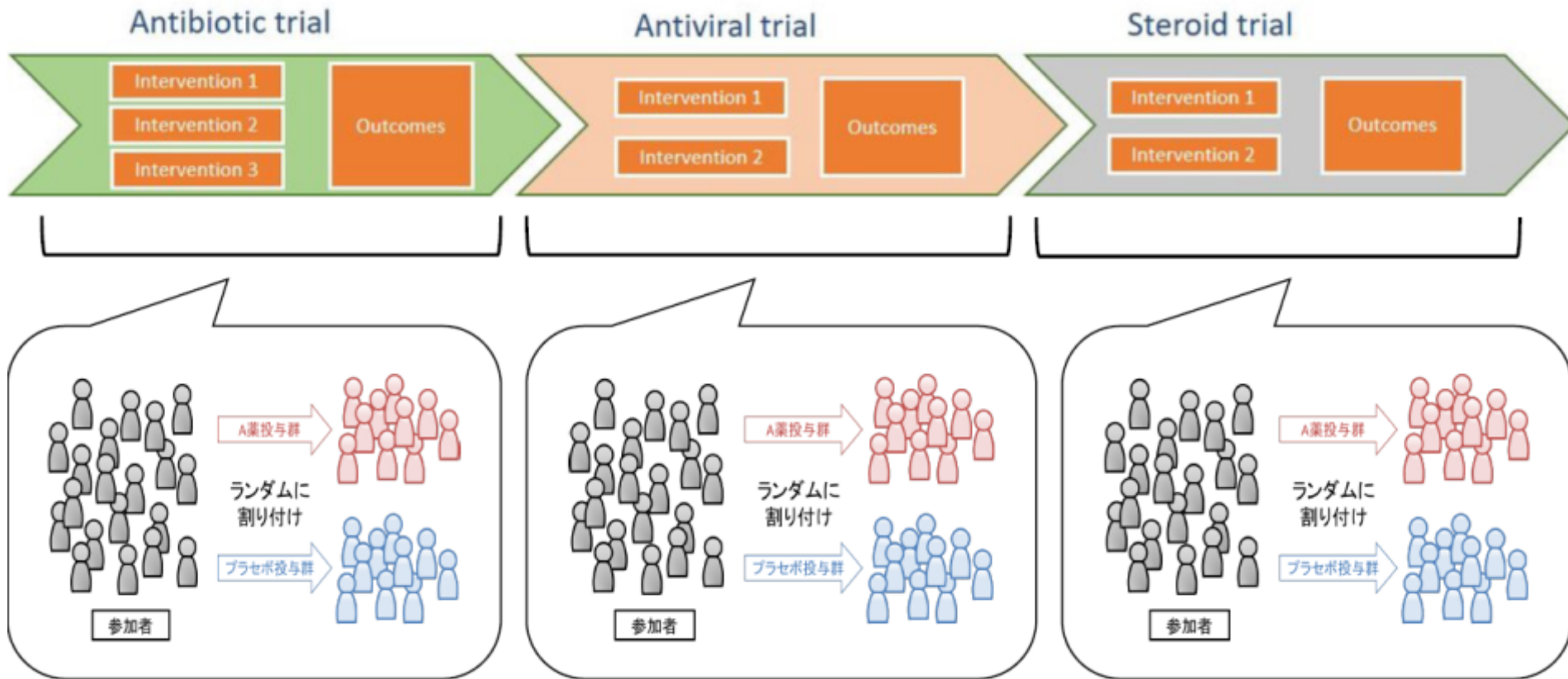
②循環サポート：何らかの昇圧薬や強心薬を持続静注

*³ IL-6受容体拮抗薬

トシリズマブ（TCZ）：8mg/kg（Max 800mg）をIV、医師の判断で2回投与

サリルマブ（SAR）：400mgを1回IV（※本邦では静注製剤がない）

Adaptive Platform trial



それぞれのドメインで一つの介入を受けるように無作為化
同一の参加者で複数のRCTが可能

Patients

Inclusion criteria

- 18歳以上
- COVID-19の確定例、疑い例
- 呼吸器/循環器の臓器サポートを受けている

Exclusion criteria

- 24時間以内に死が予期される
- COVID-19で入院後14日以上経過している
- 過去90日以内のREMAP-CAP登録者
- ICU入室後24時間以上経過
- 以前から免疫抑制状態にある、免疫抑制薬を使用している
- 妊婦
- AST, ALTが正常の5倍以上
- 血小板 <5万
- 薬剤過敏

Characteristics (抜粋)

	トシリズマブ (N=353)	サリルマブ (N=48)	標準療法 (N=402)
年齢 (平均値)	61.5	63.4	61.1
男性	73.9%	81.3%	72.4%
白人	70.2%	74.4%	73.8%
アジア人	18.0%	20.5%	16.9%
ICU入室からの時間 (中央値)	13.1hr	16.0hr	14.0hr
BMI (中央値)	30.5	29.2	30.9
APACHE II (中央値)	13	10	12
DM	35.2%	27.1%	37.4%
呼吸器疾患	23.5%	31.3%	24.4%
CRP (中央値, mg/dL)	15.0	13.6	13.0
D-dimer (中央値, µg/mL)	0.832	0.828	1.010
フェリチン (中央値, ng/mL)	912	1914	887

※発症から投与までの日数は記載なし

Characteristics (抜粋)

	トシリズマブ (N=353)	サリルマブ (N=48)	標準療法 (N=402)
侵襲的人工呼吸	29.5%	16.7%	30.1%
NIV・HFNC	70.2%	83.3%	69.4%
P/F比 (中央値)	115	126	118
昇圧薬の使用	17.9%	8.3%	19.7%
SARS-CoV-2感染確定例	82.3%	93.6%	84.8%

※薬剤使用情報

- ・トシリズマブ
29%が2回目の投与を受けた
- ・ステロイド
全体のうち707人 (88%) はRECOVERY trialの結果発表後に登録された
そのうち93%が登録時または48時間以内にステロイドの投薬を受けた
- ・レムデシビル
32.8%の患者に使用された

Outcome

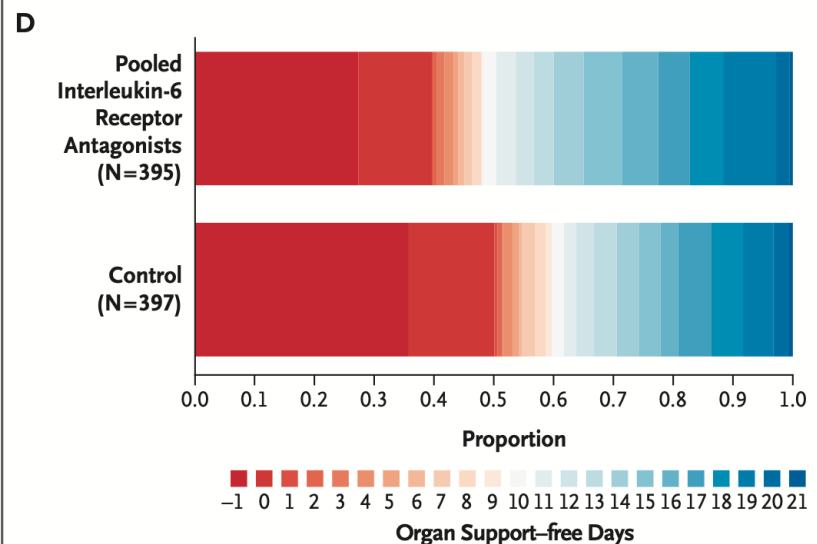
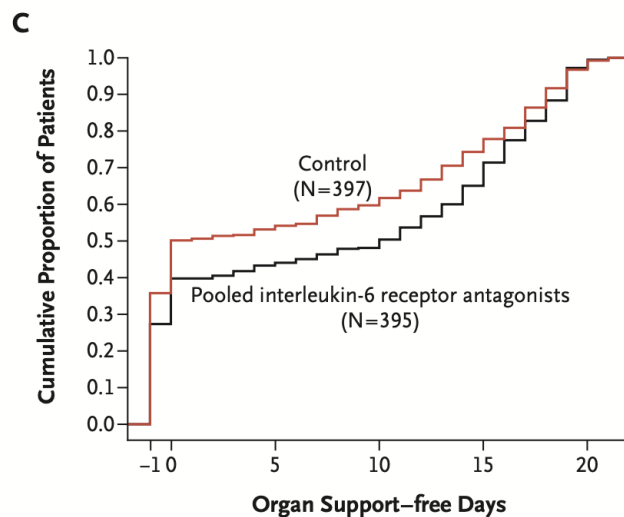
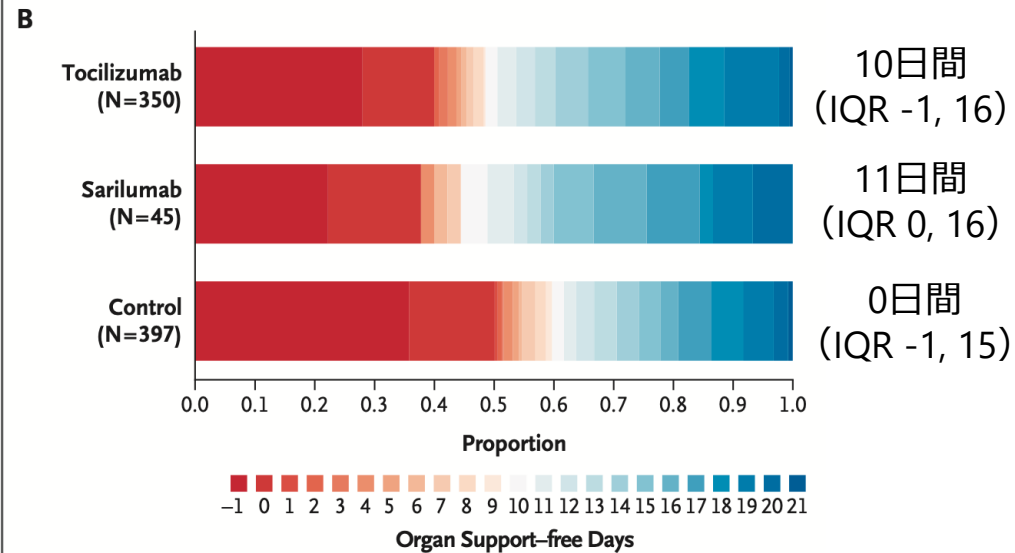
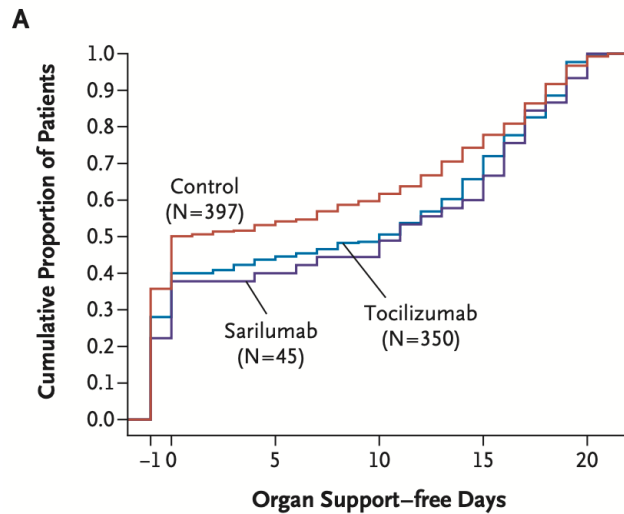
Primary outcome

- 21日目までの臓器サポート free days
 - ※患者が死亡した場合、-1としてworst outcomeとして扱う
 - ※1.5日が最小の臨床的に重要な差としてFDAに認められている

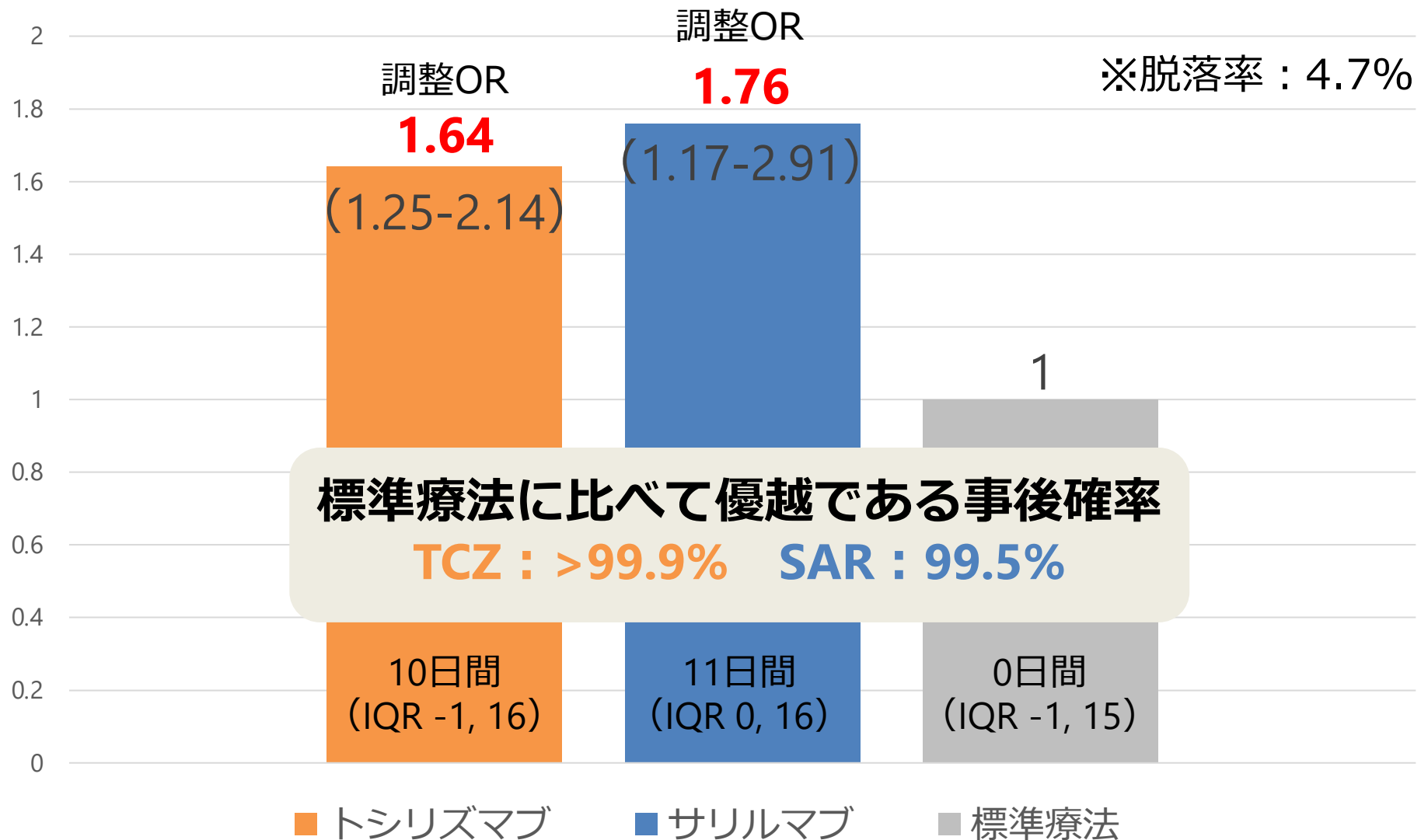
Secondary outcome

- 院内死亡率（生存率）
- 90日死亡率（生存率）
- 呼吸サポート free days
- 循環サポート free days
- ICU滞在期間
- 入院期間
- 14日目時点のWHO重症度基準（0-8）
- 挿管、ECMO、挿管患者の死亡をまとめた割合

21日以内の 臓器サポート free days



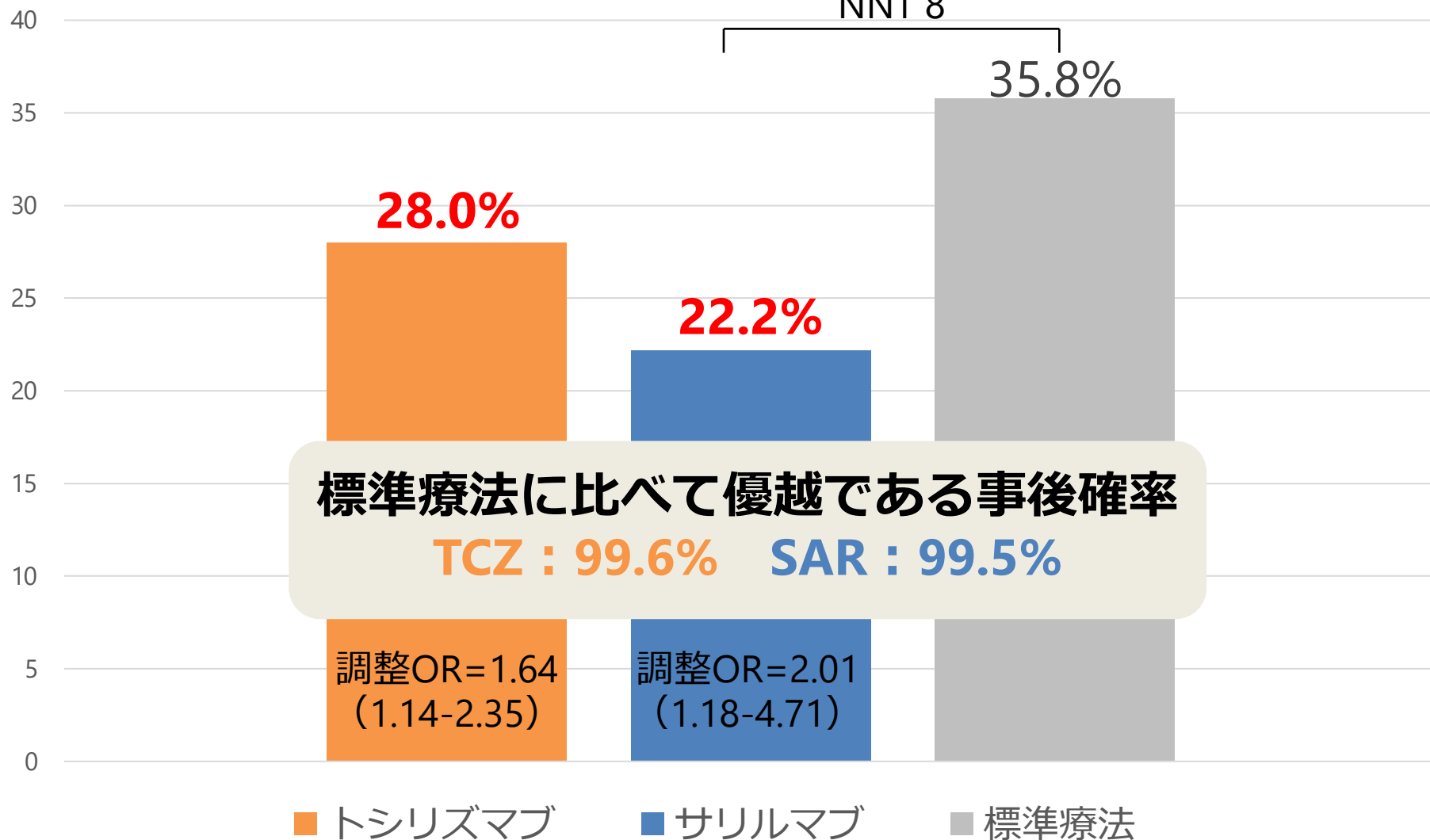
21日以内の 臓器サポート free days



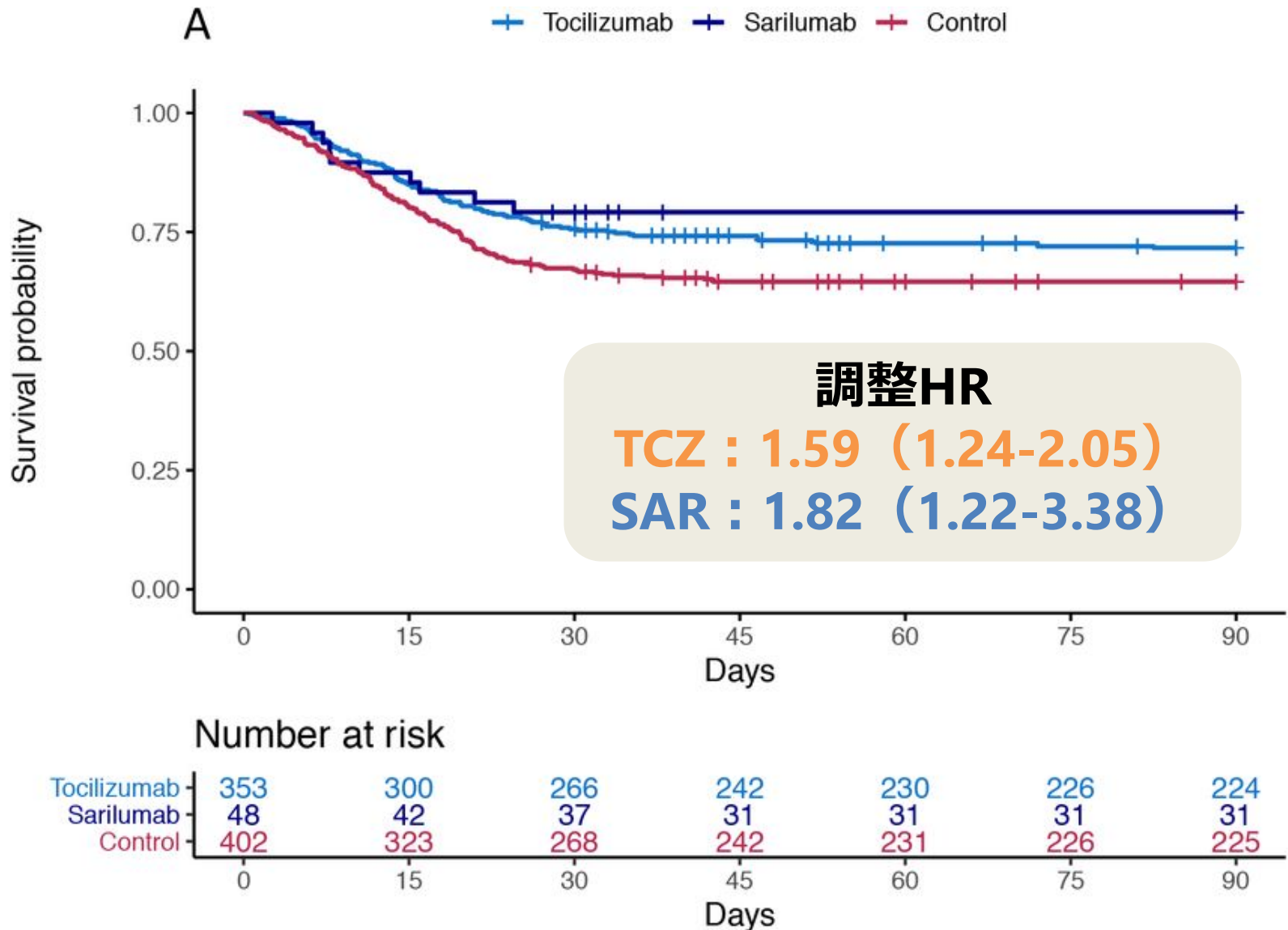
院内死亡率

NNT 13, Fragility index 3

NNT 8



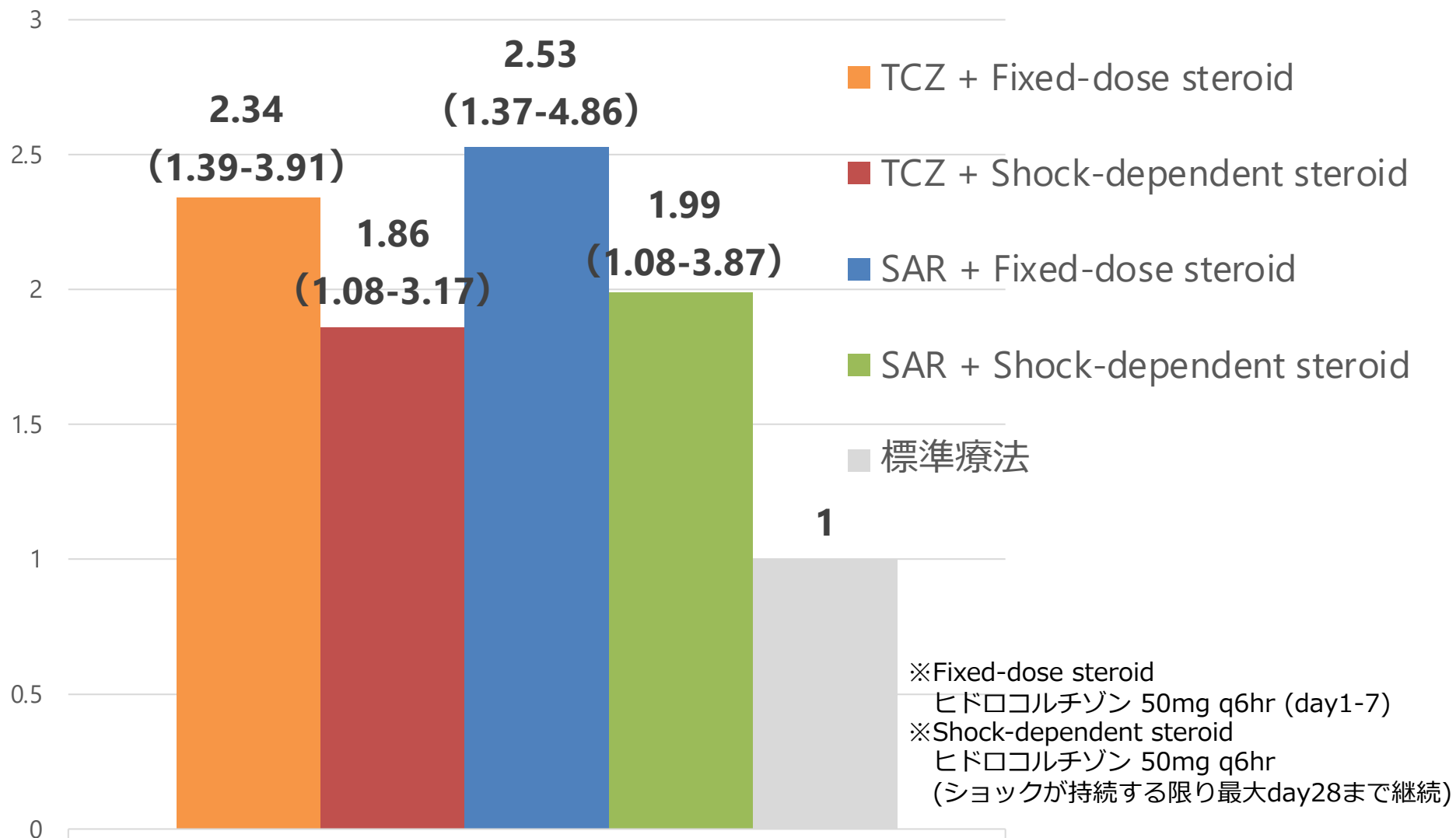
生存曲線



ステロイドとの併用効果

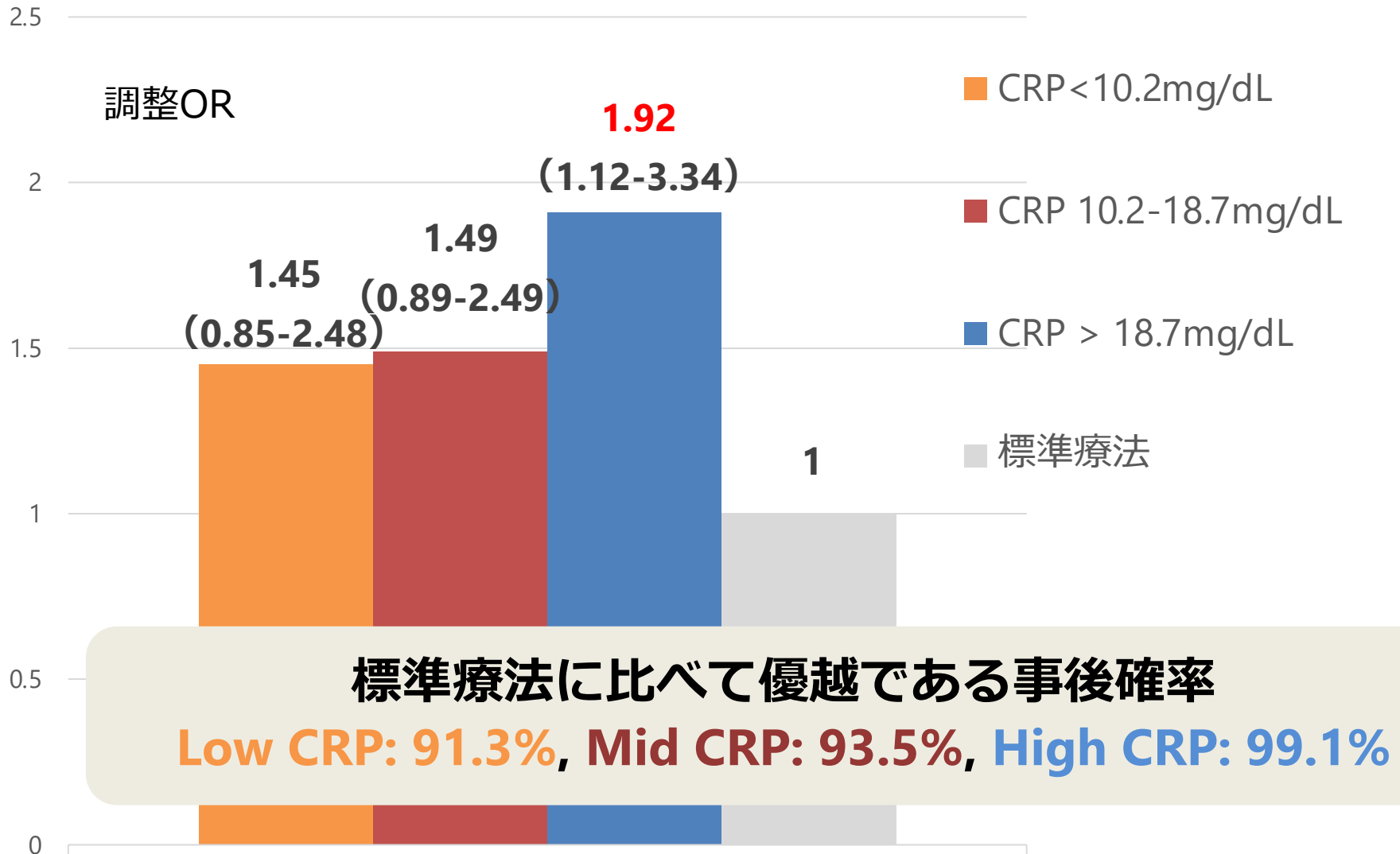
21日以内の臓器サポート free days

調整OR



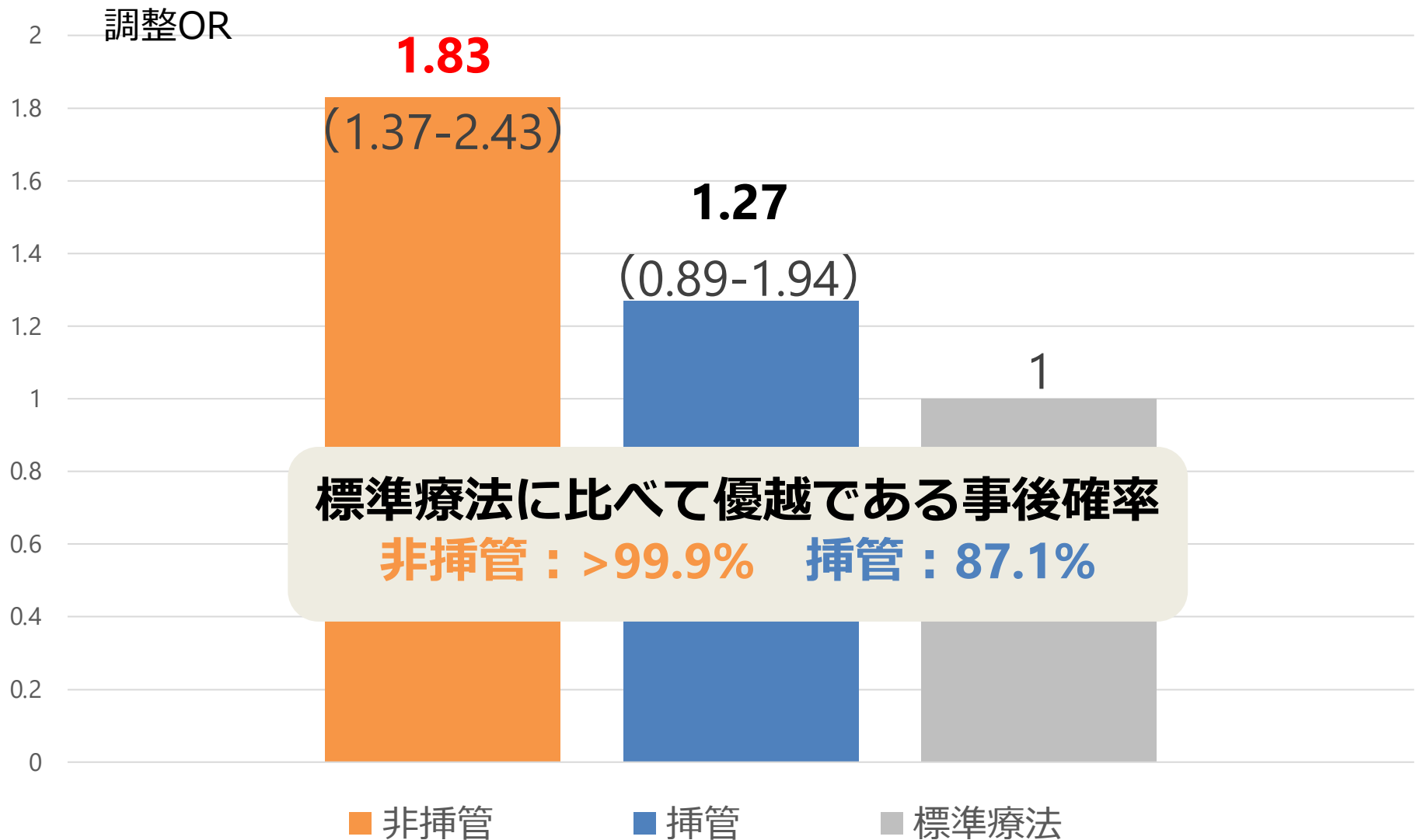
CRPによるサブグループ解析

トシリズマブにおける臓器サポートfree days



挿管有無によるサブグループ解析

IL-6阻害薬全体における臓器サポートfree days



REMAP-CAP

コメント

- 非盲検で、アウトカムは臓器サポートfree days
- Nは両群合わせて803名と多い（平均年齢60代）
- 疑い例も含んでおり、確定例は82%程度
- 多くはNIV/HFNCが必要な患者で、挿管した重症も30%程度inclusion
- RECOVERY研究発表前後の研究で、ステロイド使用率が88%と高いが、ヒドロコルチゾンを選択
- 院内死亡率におけるfragility indexは3と低め
- サブグループ解析ではCRPが高い群（ $>18.7\text{mg/dL}$ ）、非挿管群（HFNC/NIV）で効果あるという結果

REMAP-CAPの結果に対しての さまざまな意見



IL-6受容体拮抗薬は重症COVID-19に対して、
重症化後速やかに使うのが良いのではないかと
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>

観察研究とRCTが一致しないのはよくあることだ
BMJ. 2021; 372:n84.

TOCIBRAS

反する結果が報告されており、REMAP-CAPのFragility
indexは低いので重症患者に対する追加試験を待ちたい
<https://www.thebottomline.org.uk/summaries/remap-cap-il-6/>

重症患者に対してデキサメタゾンに追加で
トシリズマブを使用するのが有効だと思われる
<https://emcrit.org/pulmcrit/tocilizumab/>

EMCrit Project

TOCIBRASは外れ値の可能性があるが、REMAP-CAPだけ
ではIL-6受容体拮抗薬の適切な適応患者は分からない
RECOVERY trialの結果を待ちたい
BMJ. 2021; 372:n244.

thebmj

現時点では、重症化後24時間以内のCOVID-19に
対するトシリズマブの使用を推奨も否定もしない

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>



Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial



RECOVERY Collaborative Group*



**COVID-19に対するトシリズマブ
RECOVERY**

RECOVERY trialのランダム化について

Part A

Usual care, Lopinavir-Ritonavir, Corticosteroid, Hydroxychloroquine, Azithromycinに、2:1:1:1:1にランダムに割付

Part B

Usual care, Convalescent plasmaに、1:1にランダムに割付

Second randomisation for patients with progressive COVID-19

上記に21日以内に組み込まれた患者で、低酸素血症および高CRP血症（ $\geq 75\text{mg/L}$ ）がある場合に、Tocilizumab, No additional treatmentに1:1にランダムに割付

多施設共同*¹ ランダム化 非盲検試験

P	18歳以上の進行性* ² COVID-19患者
I	トシリズマブ* ³ 投与
C	標準療法
O	28日全死亡率

*¹ 英国の131施設で2020/04/14-2021/01/24にEnroll（トシリズマブpartに関して）

*² 進行性：次スライドのInclusion criteria参照

*³ トシリズマブ

>90kg：800mg、90-65kg：600mg、65-40kg：400mg、<40kg：8mg/kgをIV
医師の判断で12-24時間後に2回目の投与可

Patients

Inclusion criteria

- 18歳以上
- COVID-19の確定例、疑い例
- 進行性（①と②を満たす）
 - ① Sat <92%（室内気）もしくは酸素療法を受けている
 - ② CRP ≥ 7.5 mg/dL

Exclusion criteria

- 医師がトシリズマブの非適応もしくは禁忌と判断した場合
- 薬剤過敏症
- COVID-19以外の活動性感染症

Characteristics (抜粋)

	トシリズマブ (N=2022)	標準療法 (N=2094)
年齢（平均値）	63.3	63.9
男性	66%	69%
白人	67%	68%
発症からの期間（平均値）	9d	10d
SARS-CoV-2感染確定例	94%	94%
DM	28%	29%
呼吸器疾患	23%	23%
CRP（平均値, mg/dL）	14.3	14.4
フェリチン（平均値, ng/mL）	947	944
酸素飽和度	94%	94%

Characteristics (抜粋)

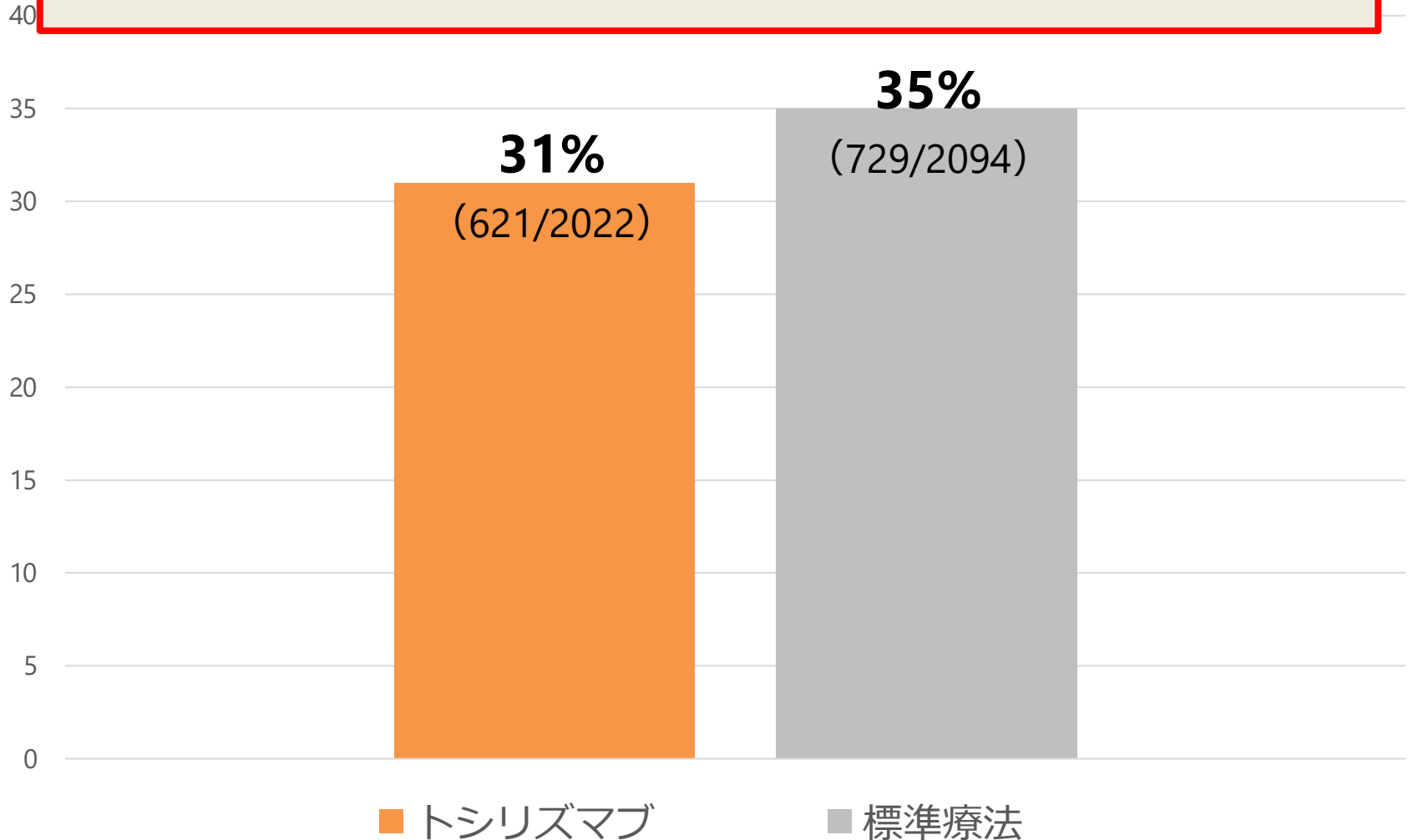
	トシリズマブ (N=2022)	標準療法 (N=2094)
酸素投与 (9例非投与例含)	46%	45%
NIV・HFNC	41%	47%
侵襲的人工呼吸	13%	14%
Corticosteroid	82%	82%

※薬剤使用情報

- ・トシリズマブ
29%が2回目の投与を受けた
17%が投与を受けなかった (理由は不明)
Supplementary Appendixを見るとサリルマブも投与されたようだが詳細不明
- ・ステロイド
全体の97%はデキサメタゾンに関するRECOVERY trialの結果発表後に登録
▶全体のうち82%の患者がランダム化時にステロイドの投与を受けていた

Primary outcome: 28日死亡率

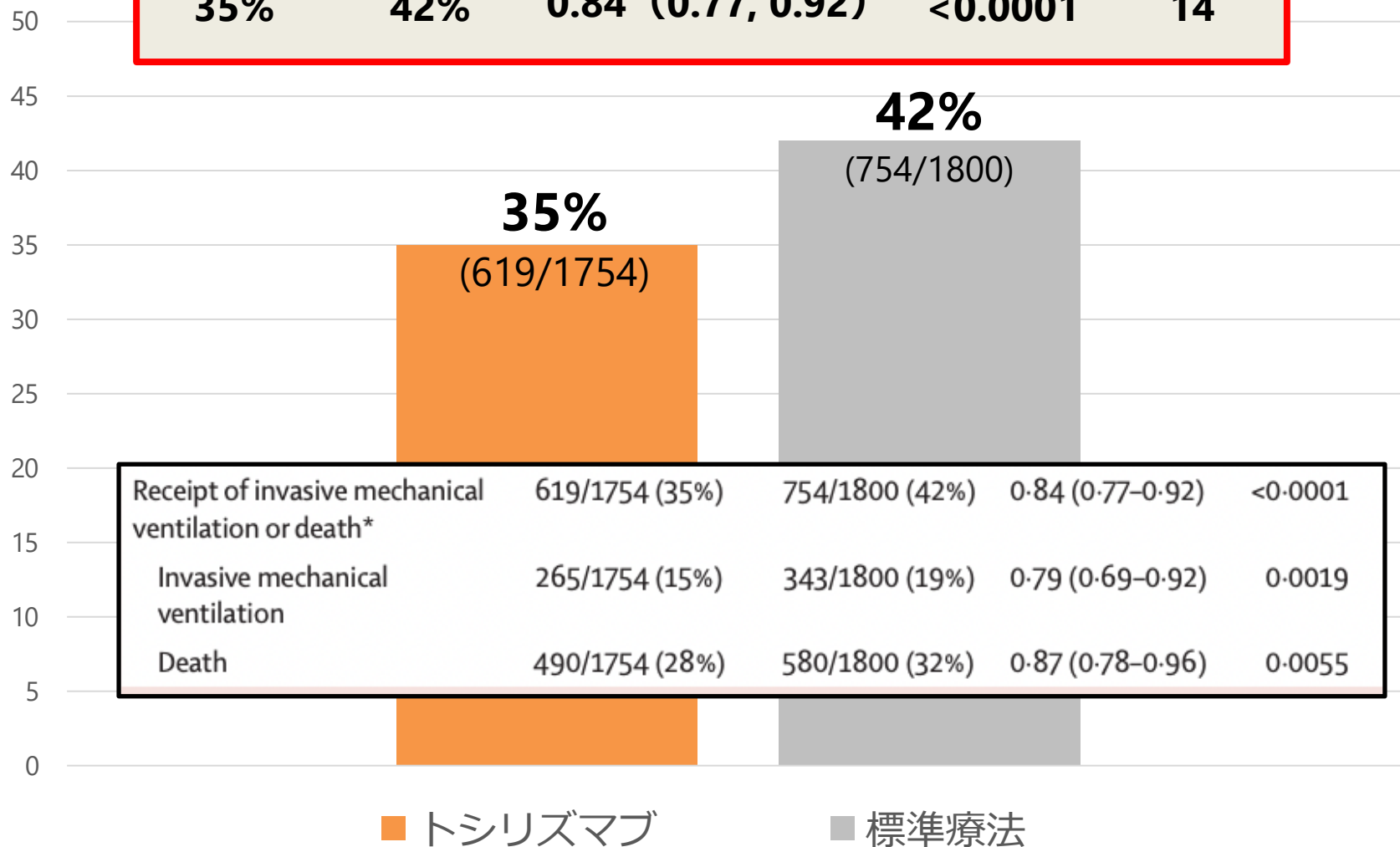
TCZ	標準療法	Rate ratio (95%CI)	P値	NNT	Fragility index
31%	35%	0.85 (0.76, 0.94)	0.0028	25	24



侵襲的人工呼吸+死亡

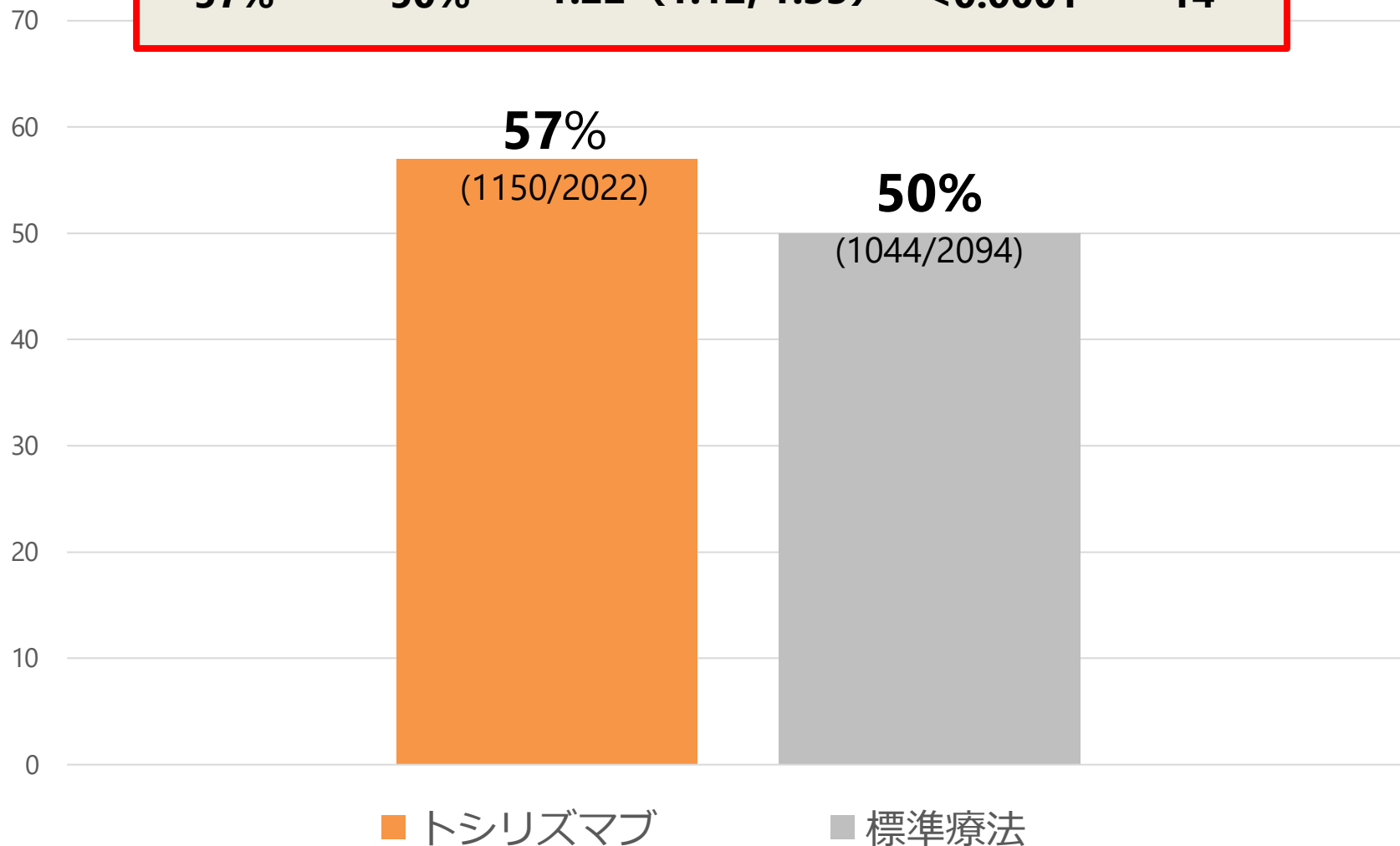
(組み込み時に侵襲的人工呼吸を受けていなかった患者を対象)

TCZ	標準療法	Rate ratio (95%CI)	P値	NNT
35%	42%	0.84 (0.77, 0.92)	<0.0001	14

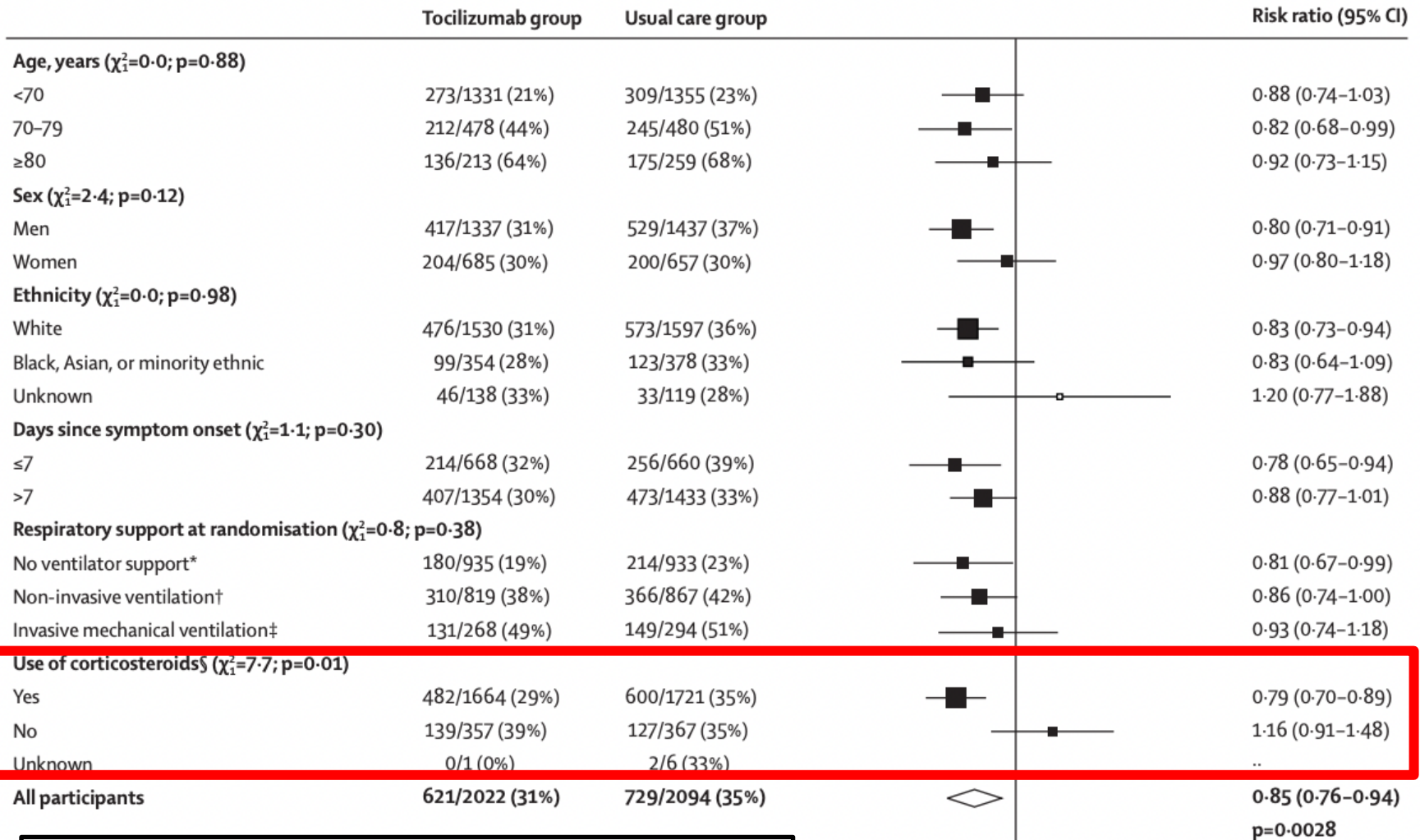


28日間の生存退院率

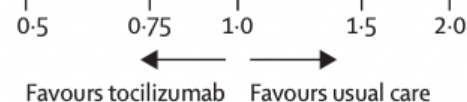
TCZ	標準療法	Rate ratio (95%CI)	P値	NNT
57%	50%	1.22 (1.12, 1.33)	<0.0001	14



サブグループ解析

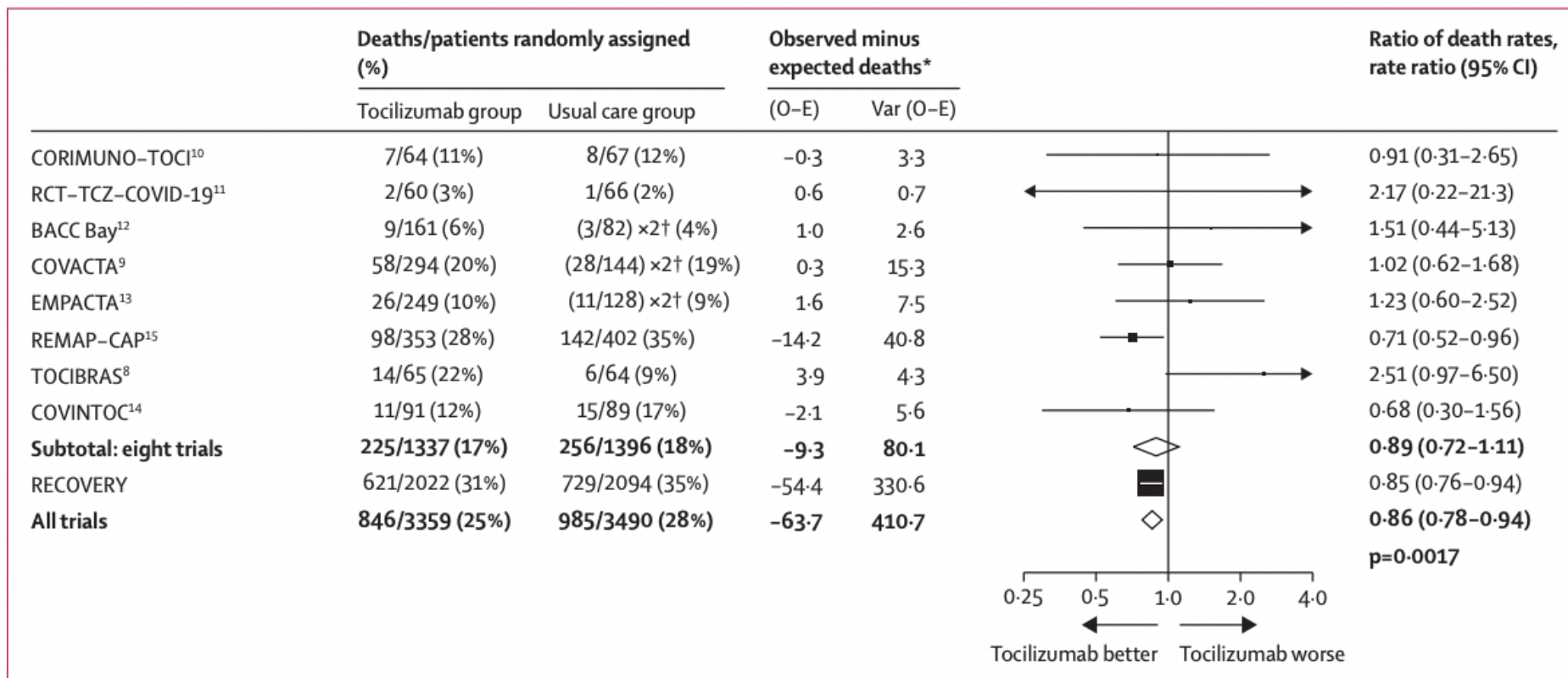


ステロイドとの併用効果が明らか



RECOVERY論文で行われたメタ解析

RECOVERY trialまで含めたIL-6受容体拮抗薬に関する9つのRCTのMeta-analysis



	TCZ	標準療法	Rate ratio (95%CI)	P値
死亡率	25%	28%	0.86 (0.78, 0.94)	0.0017

RECOVERY

コメント

- 非盲検だが、アウトカムは死亡率である
- Nは両群合わせて4116名と非常に多い（平均年齢60代）
- 多くは酸素投与およびNIV/HFNCが必要な患者で、挿管した重症は13%程度と少ない
- RECOVERY研究のステロイドドメイン発表前後の研究で、ステロイド使用率が82%と高い
- ステロイドとの併用で死亡率低下効果が明らかで、併用しないと効果はないようである
- 呼吸サポートの状態ではいずれも傾向あるものの、重症で特に効果があるというわけではない

これまでの研究まとめ

	CORIMUN O-TOCI-1	RCT-TCZ- COVID-19	BACC Bay	COVACTA	EMPACTA	TOCIBRAS	REMAP- CAP	RECOVERY
施設	フランス 9施設	イタリア 24施設	アメリカ 7施設	北米・欧州 67施設	アメリカなど 57施設	ブラジル 9施設	6カ国 113施設	イギリス 131施設
対象	平均酸素量 5L/分	P/F 200-300	非酸素 16% 酸素投与 80%	NIV/HF 30.4% MV 13.7%	酸素投与 64% NIV/HF 26.5%	酸素投与 44% NIV/HF 31.8%	NIV/HF 70% MV 30%	酸素45% NIV/HF 40% MV 15%
組み入れ	発症から 10d 入院から1d	発症から8d 入院から2d	発症から 9d	発症から 11d	発症から 8d	発症から 10d	入院から 1.2d	発症から 9d
TCZ群	63人	60人	161人	294人	249人	65人	353人	2022人
年齢	63.6	60.0	59.8	55.8	55.9	57.4	61.5	63.3
BMI	27.6	-	30.1	-	32.4	-	30.5	-
CRP	12.4	8.2	11.0	15.3	13.6	17.6	15.0	14.3
ステロイド	48%	4%	9.5%	42%	83%	71%	88%	82%
レムデシビル	1%	0%	41.5%	-	54.6%	0%	32.8%	-
アウトカム	死亡率の低下なし、 重症化率は改善	重症化率、死亡率の低下なし	重症化率、死亡率の低下なし	死亡率の低下なし、ICU滞在は短縮	死亡率の低下なし、 重症化率は改善	15日死亡率が高くなり、早期試験中止	臓器サポート-free days 増加 死亡率改善	死亡率改善

2021/7/6 WHOによるメタ解析が発表

JAMA | **Original Investigation**

Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19 A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

『COVID-19患者におけるIL-6阻害薬の効果』

WHOによるメタ解析

2020年10月7日～2021年1月11日の登録研究を以下より調査

Clinical Trials.gov, the EU Clinical Trials Register,
the WHO International Clinical Trials Registry Platform

JAMA. doi:10.1001/jama.2021.11330
Published online July 6, 2021.

前向きメタ解析 27のRCT

P COVID-19の入院患者 10930例

I IL-6阻害薬投与*

C 投与なし

O 28日死亡率

*: トシリズマブ、サリルマブ、シルツキシマブ

Table 1. Selected Characteristics of Included Trials

呼吸サポート Concomitant therapy at randomization, No. (%)													
Trial ^a	Trial registration No.	Treatment group ^b	No. of patients	Age, median (IQR), y	ステロイド								
					Oxygen flow rate ≤15 L/min ^c	Noninvasive ventilation	Invasive mechanical ventilation	Vasoactive medication ^d	KRT	Remdesivir	Corticosteroids ^e	Convalescent plasma	Anticoagulant drugs ^f
Sarilumab サリルマブ	CORIMUNO-SARI (1)	Anti-IL-6	68	61.7 (53.0-71.1)	68 (100)	0	0	0	0	0	3 (4)	0	41 (60)
		Usual care	76	62.8 (56.0-71.7)	76 (100)	0	0	0	0	0	4 (5)	0	38 (50)
CORIMUNO-SARI (ICU)	NCT04324073	Anti-IL-6	48	61.9 (53.8-66.2)	0	16 (33)	32 (67)	0	0	0	0	0	26 (54)
		Usual care	33	61.2 (55.3-68.5)	0	9 (27)	24 (73)	0	0	0	2 (2)	0	17 (52)
Regeneron P2	NCT04315298	Anti-IL-6 (400 mg)	180	56.5 (45.0-68.0)	42 (23)	45 (25)	93 (52)	53 (29)	14 (8)	0	28 (16)	0	0
		Anti-IL-6 (200 mg)	187	60 (47.0-67.0)	40 (21)	41 (22)	104 (56)	58 (31)	11 (6)	0	34 (18)	0	0
		Placebo + usual care	90	60 (52.0-69.0)	28 (31)	23 (26)	39 (43)	28 (31)	3 (3)	0	14 (16)	0	0
Regeneron P3	NCT04315298	Anti-IL-6 (400 mg)	567	63.0 (53.0-72.0)	138 (24)	206 (36)	220 (39)	99 (17)	25 (4)	0	194 (34)	0	0
		Anti-IL-6 (200 mg)	477	60.0 (50.0-69.0)	137 (29)	144 (30)	193 (40)	94 (20)	28 (6)	0	151 (32)	0	0
		Placebo + usual care	286	61.0 (50.0-71.0)	78 (27)	103 (36)	104 (36)	47 (16)	8 (3)	0	99 (35)	0	0
REMAP-CAP	NCT02735707	Anti-IL-6	48	64.5 (53-72.5)	0	40 (83)	8 (17)	4 (8)	0	15 (31)	44 (92)	0	0
		Usual care ^g	65	65 (53-71)	0	57 (88)	8 (12)	1 (2)	0	29 (46)	52 (83)	0	0
Sanofi	NCT04327388	Anti-IL-6 (400 mg)	173	58.0 (48.0-67.0)	137 (79)	11 (6)	23 (13)	6 (4)	0	0	42 (24)	0	0
		Anti-IL-6 (200 mg)	159	58.0 (51.0-67.0)	123 (77)	14 (11)	16 (10)	5 (3)	2 (1)	0	25 (16)	0	0
		Placebo + usual care	84	60 (53.0-69.5)	70 (83)	5 (6)	9 (11)	1 (1)	0	0	16 (19)	0	0
SARCOVID	NCT04357808	Anti-IL-6	20	61.5 (50.5-72)	12 (60)	4 (20)	0	0	0	0	17 (85)	0	19 (95)
		Control	10	62 (58-71)	10 (100)	0	0	0	0	0	8 (80)	0	10 (100)
SARICOR	NCT04357860	Anti-IL-6 (400 mg)	39	57 (49-67)	39 (100)	0	0	0	0	7 (18)	36 (92)	0	39 (100)
		Anti-IL-6 (200 mg)	37	66 (54-73)	37 (100)	0	0	0	0	3 (8)	32 (86)	0	37 (100)
		Usual care	39	57 (51-71)	39 (100)	0	0	0	0	4 (10)	39 (100)	0	39 (100)
SARTRE	EU-CTR 2020-002037-15	Anti-IL-6	70	58.8 (52-65)	70 (100)	0	0	0	0	1 (1)	70 (100)	0	0
		Usual care	70	58.0 (52-64)	70 (100)	0	0	0	0	1 (1)	70 (100)	0	0
Total			2826	57-66 ^h	1214 (43)	718 (25)	873 (31)	396 (14.0)	91 (3)	60 (2)	980 (35)	0	266 (9)
Siltuximab シルツキシマブ													
COV-AID (B)	NCT04330638	Anti-IL-6	77	65.3 (54.3-71.4)	41 (53)	29 (38)	5 (7)	2 (3)	0	2 (3)	46 (60)	0	68 (88)
		Usual care ⁱ	72	63.3 (56.1-72.8)	39 (54)	23 (32)	9 (13)	4 (6)	0	3 (4)	42 (58)	0	60 (83)
Total			149	64	80 (54)	52 (35)	14 (9)	6 (4)	0	5 (3)	88 (59)	0	128 (86)

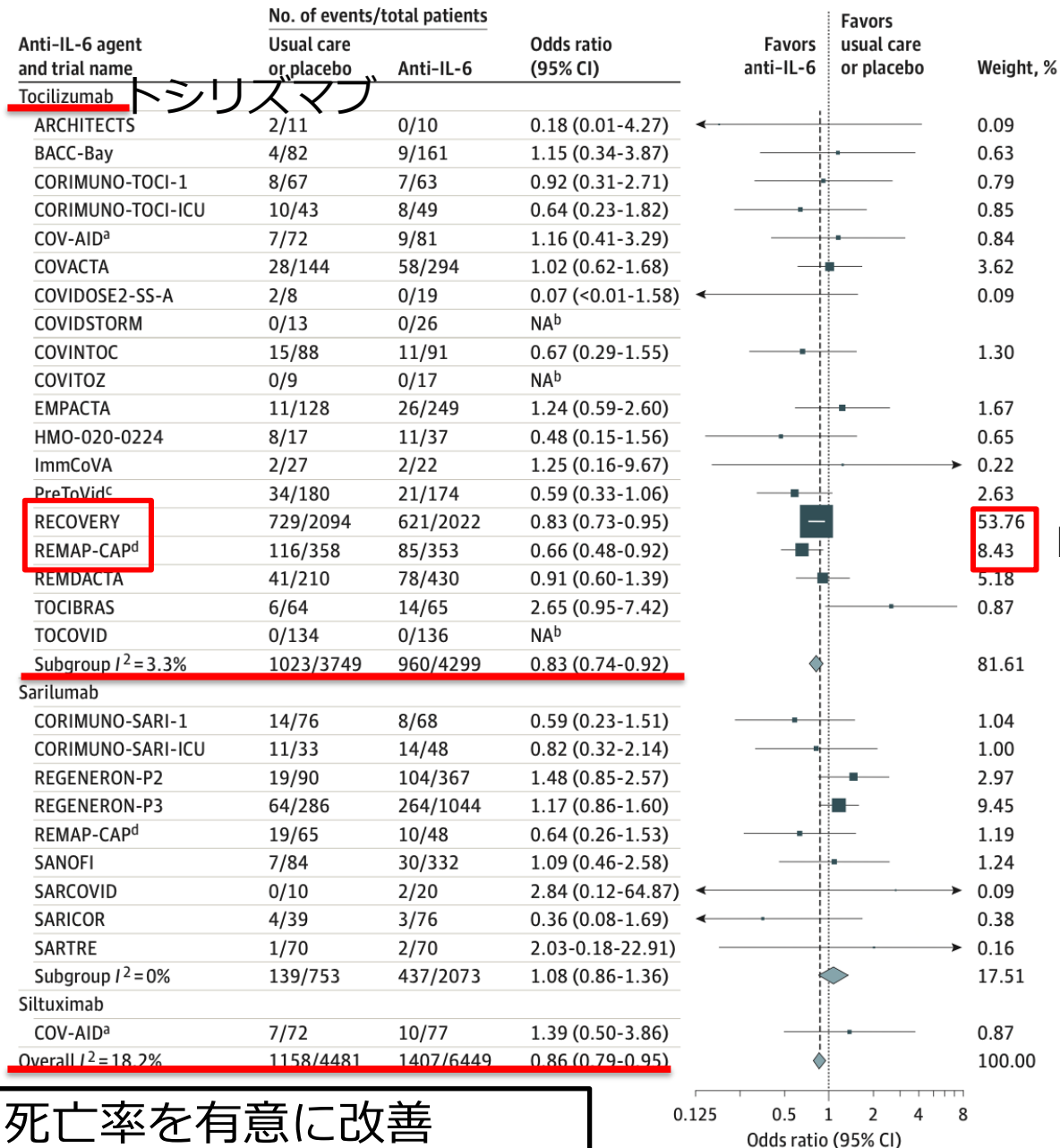
Table 1. Selected Characteristics of Included Trials (continued)

					Concomitant therapy at randomization, No. (%)			ステロイド					
Trial ^a	Trial registration No.	Treatment group ^b	No. of patients	Age, median (IQR), y	Oxygen flow rate ≤15 L/min ^c	Noninvasive ventilation	Invasive mechanical ventilation	Vasoactive medication ^d	KRT	Remdesivir	Corticosteroids ^e	Convalescent plasma	Anticoagulant drugs ^f
Tocilizumab	トシリズマブ ARCHITECTS												
		NCT04412772	Anti-IL-6	10	61.0 (46-67)	0	0	10 (100)	5 (50)	2 (20)	8 (80)	9 (90)	10 (100)
		Placebo + usual care	11	62.0 (54-71)	1 (9)	0	10 (91)	7 (64)	1 (9)	11 (100)	11 (100)	11 (100)	3 (37)
BACC Bay	NCT04356937	Anti-IL-6	161	61.6 (46.4-69.7)	133 (83)	5 (3)	0	2 (1)	0	34 (21)	3 (2)	0	0
		Placebo + usual care	82	56.5 (44.7-67.8)	61 (74)	5 (6)	1 (1)	1 (1)	0	15 (18)	1 (1)	0	0
CORIMUNO-TOCI (1)	NCT04331808	Anti-IL-6	63	64.0 (57.1-74.3)	63 (100)	0	0	0	0	0	10 (16)	0	35 (56)
		Usual care	67	63.3 (57.1-72.3)	67 (100)	0	0	0	0	0	12 (18)	0	33 (49)
CORIMUNO-TOCI (ICU)	NCT04331808	Anti-IL-6	49	63.2 (59.4-70.9)	0	13 (27)	36 (73)	0	0	0	8 (16)	0	17 (35)
		Usual care	43	65.4 (57.6-70.5)	0	12 (28)	31 (72)	0	0	0	4 (9)	0	14 (33)
COVACTA	NCT04320615	Anti-IL-6	294	63.0 (52.0-71.0)	78 (27)	94 (32)	113 (38)	77 (26)	0	19 (6)	36 (12)	3 (1)	0
		Placebo + usual care	144	61.5 (53.8-70.0)	44 (31)	39 (27)	55 (38)	38 (26)	0	4 (3)	33 (23)	1 (1)	0
COV-AID (A)	NCT04330638	Anti-IL-6	81	62.4 (53.3-74.8)	39 (48)	32 (40)	8 (10)	5 (6)	1 (1)	6 (7)	48 (59)	0	73 (90)
		Usual care ⁱ	72	63.3 (56.1-72.8)	39 (54)	23 (32)	9 (13)	4 (6)	0	3 (4)	42 (58)	0	60 (83)
COVIDOSE-2 (substudy A)	NCT04479358	Anti-IL-6 (120 mg)	10	65.0 (53-69)	6 (60)	0	0	0	1 (10)	8 (80)	3 (30)	0	1 (10)
		Anti-IL-6 (40 mg)	10	65.0 (54-68)	5 (50)	1 (10)	0	0	0	7 (70)	3 (30)	0	4 (40)
		Usual care	8	65.0 (55-68)	4 (50)	1 (13)	0	0	0	5 (63)	2 (25)	0	2 (25)
COVIDSTORM	NCT04577534	Anti-IL-6	26	64.5 (15)	15 (58)	6 (23)	0	0	0	0	17 (65)	0	5 (19)
		Usual care	13	68.0 (17)	7 (54)	4 (31)	0	1 (8)	0	0	13 (100)	0	2 (15)
COVINTOC	EU-CTR 2020/05/025369	Anti-IL-6	91	56.0 (47-63)	48 (53)	28 (31)	5 (6)	12 (13)	0	14 (15)	24 (26)	0	87 (96)
		Usual care	89	54.0 (43-63)	56 (63)	20 (23)	4 (5)	12 (13)	0	13 (15)	8 (9)	0	86 (97)
COVIT0Z-01	NCT04435717	Anti-IL-6 (2 doses)	7	56.0 (42-67)	5 (57)	0	0	0	0	2 (29)	4 (57)	0	5 (71)
		Anti-IL-6 (1 dose)	10	58.0 (53-64)	6 (60)	0	0	0	0	3 (30)	6 (60)	0	9 (90)
		Usual care	9	58.0 (47-62)	6 (67)	0	0	0	0	4 (44)	7 (78)	0	7 (78)
EMPACTA	NCT04372186	Anti-IL-6	249	57.0 (46-66)	161 (64)	64 (26)	0	2 (1)	3 (1)	114 (46)	174 (70)	5 (2)	228 (91)
		Placebo + usual care	128	56.0 (45-65)	81 (64)	36 (28)	0	4 (3)	3 (2)	62 (49)	87 (69)	1 (1)	120 (95)
HMO-0224-20	NCT04377750	Anti-IL-6	37	61.8	0	16 (43)	21 (57)	27 (73)	4 (11)	9 (24)	31 (84)	0	37 (100)
		Placebo + usual care	17	65.8	0	5 (29)	12 (71)	12 (71)	5 (29)	3 (18)	15 (88)	0	17 (100)
IMMCOVA	EU-CTR 2020-001748-24	Anti-IL-6	22	64.0 (56-70)	10 (46)	12 (55)	0	1 (5)	0	3 (14)	21 (96)	0	22 (100)
		Usual care	27	62.0 (53-68)	9 (33)	18 (67)	0	5 (19)	0	4 (15)	26 (96)	0	27 (100)

Table 1. Selected Characteristics of Included Trials (continued)

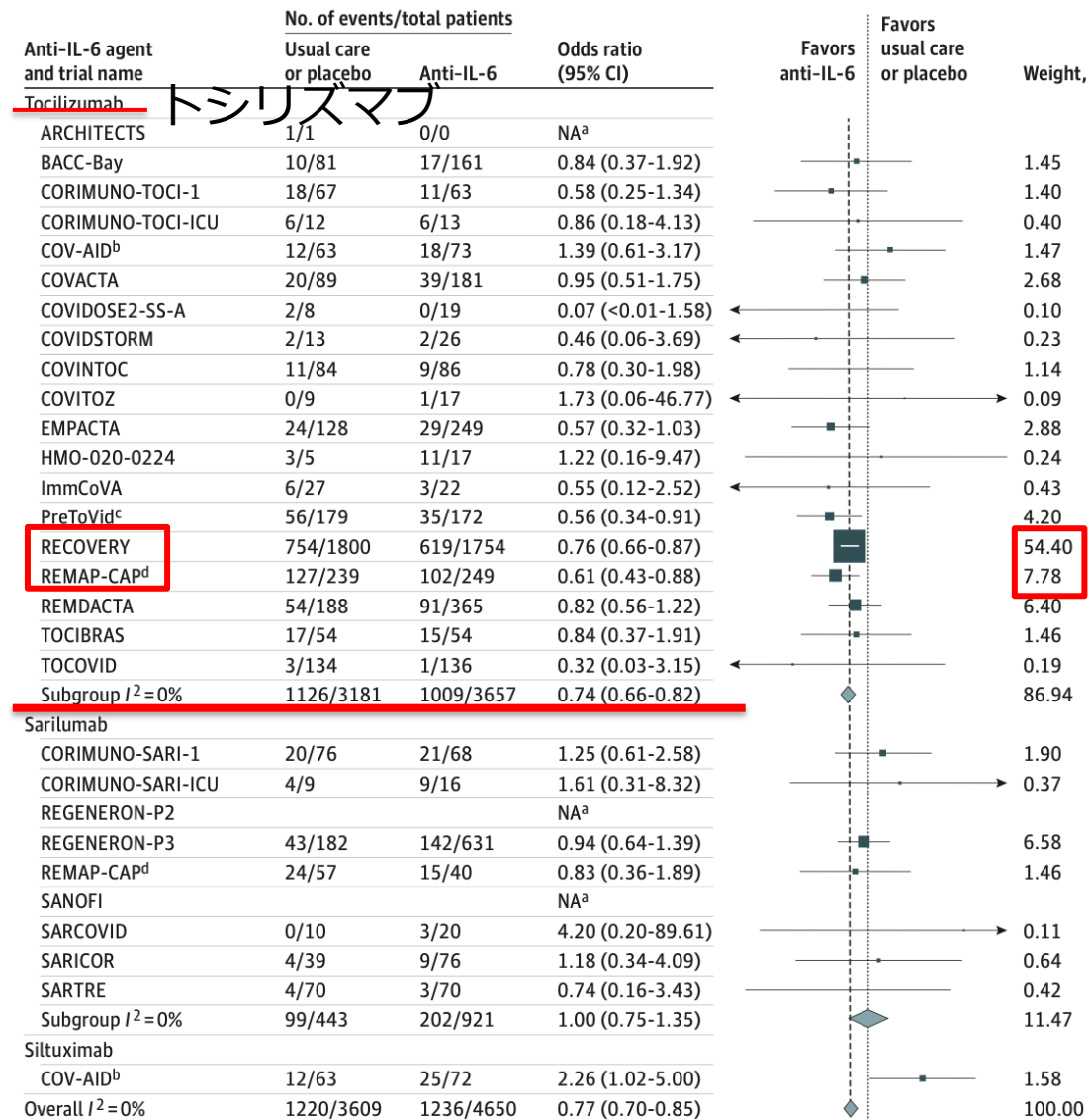
					呼吸サポート									ステロイド	
					Concomitant therapy at randomization, No. (%)										
Trial ^a	Trial registration No.	Treatment group ^b	No. of patients	Age, median (IQR), y	Oxygen flow rate ≤15 L/min ^c	Noninvasive ventilation	Invasive mechanical ventilation	Vasoactive medication ^d	KRT	Remdesivir	Corticosteroids ^e	Convalescent plasma	Anticoagulant drugs ^f		
PRETOVID	EU-CTR 020-001375-32	Anti-IL-6	174	67 (60-74)	125 (72)	38 (22)	2 (1)	8 (5)	0	36 (21)	151 (87)	0	0		
		Usual care	180	66 (56-75)	128 (71)	43 (24)	1 (<1)	11 (6)	0	29 (16)	162 (90)	0	0		
RECOVERY	NCT04381936	Anti-IL-6	2022	63.5 (54.2-73.6)	931 (46)	819 (41)	268 (13)	0	28 (1)	544 (27)	1664 (82)	425 (21)	1178 (58)		
		Usual care	2094	64.3 (55.0-73.9)	928 (44)	867 (41)	294 (14)	0	29 (1)	573 (27)	1721 (82)	485 (23)	1244 (59)		
REMAP-CAP	NCT02735707	Anti-IL-6	353	61.0 (54-71)	1 (<1)	248 (70)	104 (30)	63 (18)	0	72 (20)	214 (61)	0	0		
		Usual care ^g	358	61.0 (53-70)	2 (1)	237 (66)	119 (33)	79 (22)	2 (1)	72 (21)	217 (63)	0	0		
REMDACTA	NCT04409262	Anti-IL-6	430	61.0	29 (7)	336 (78)	65 (15)	0	0	83 (24)	367 (85)	0	0		
		Placebo + usual care	210	59.0	13 (6)	175 (83)	22 (11)	0	0	40 (19)	184 (88)	0	0		
TOCIBRAS	NCT04403685	Anti-IL-6	65	54.6 (44.2-70.2)	39 (60)	15 (23)	11 (17)	9 (14)	0	0	45 (69)	0	53 (82)		
		Usual care	64	57.9 (46.9-69.4)	28 (44)	26 (41)	10 (16)	7 (11)	0	0	47 (73)	0	54 (84)		
TOCOVID	NCT04332094	Anti-IL-6	136	52.0 (44.0-60.5)	74 (54)	0	0	0	0	0	46 (34)	0	123 (90)		
		Usual care	134	54.0 (42.0-60.0)	81 (60)	0	0	0	0	1 (1)	45 (34)	0	127 (95)		
Total			8050 ^j	52-68 ^h	3223 (40)	3238 (40)	1211 (15)	382 (5)	79 (1)	1693 (21)	5317 (66)	941 (12)	3860 (46)		
Anti-IL-6 vs corticosteroids ^k															
STORM	NCT04345445	Tocilizumab	29	53.3 (14.84)	65 (81)	0	0	0	0	25 (31)	5 (6)	8 (10)	0		
		Corticosteroids	30	53.1 (20.97)	62 (79)	0	0	0	0	26 (33)	4 (5)	11 (14)	0		
SILCOR	NCT04329650	Siltuximab	80	61.33 (23.52)	17 (59)	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0		
		Corticosteroids	78	62.70 (21.2)	24 (80)	4 (13)	0	0	1 (3)	0	1 (3)	0	0		

IL-6阻害薬と28日死亡率



28日死亡率を有意に改善

IMV, ECMOへの進展もしくは死亡

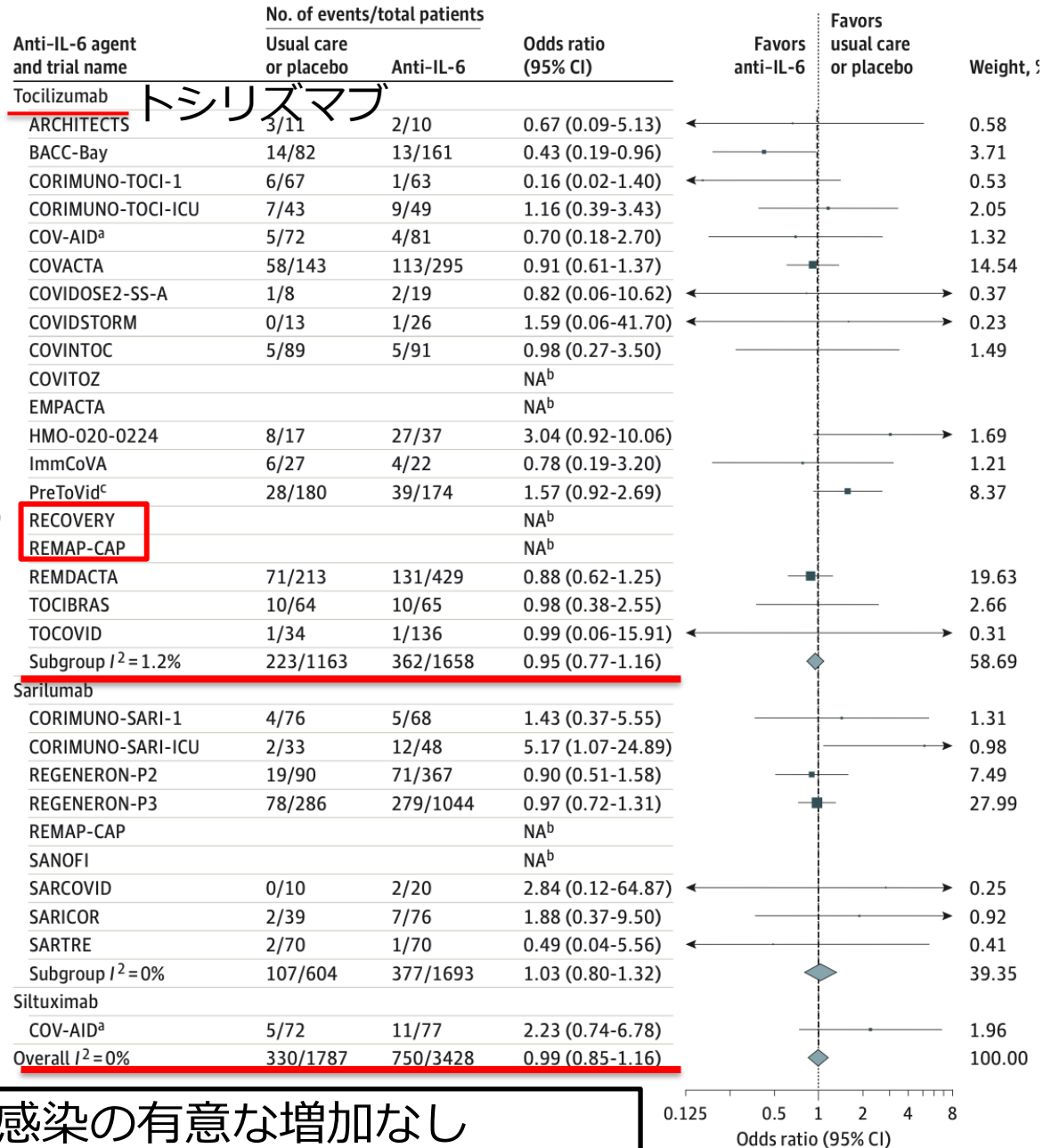


RECOVERY
REMAP-CAPの
Weight大

IMV, ECMOへの進展or死亡を有意に改善

IL-6阻害薬と2次感染

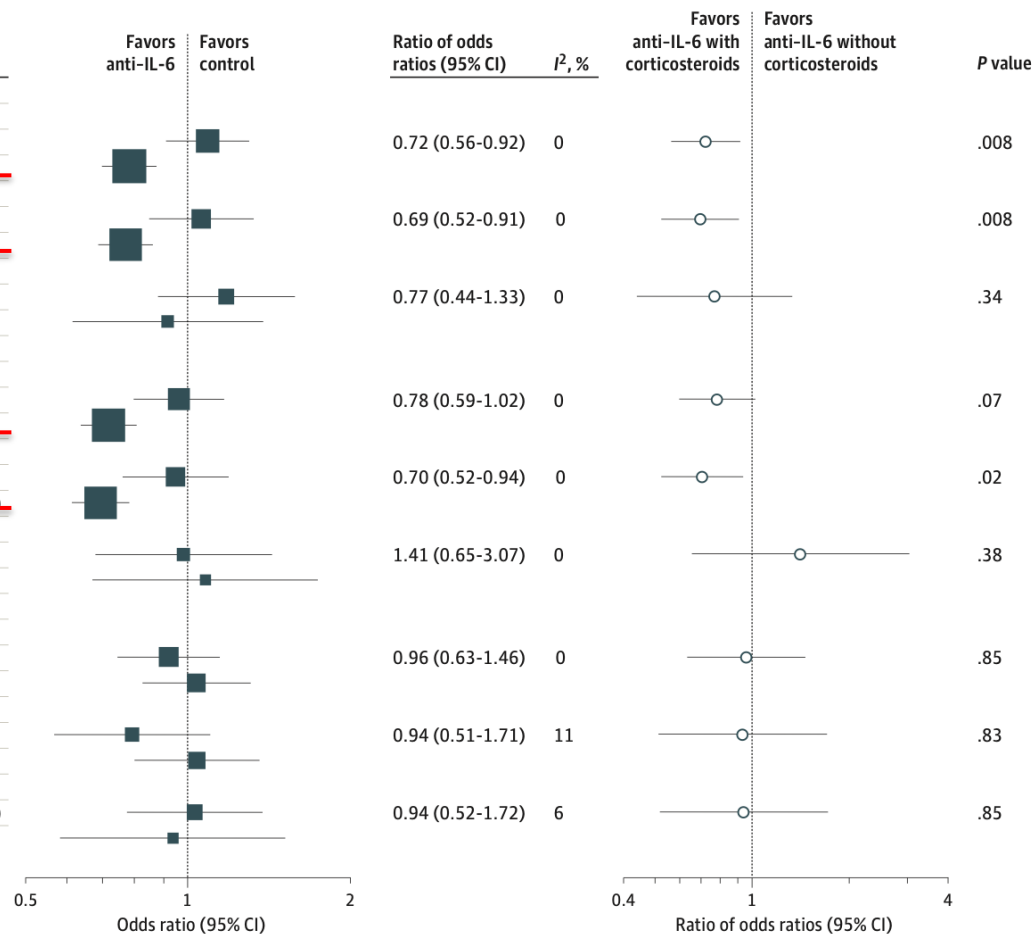
RECOVERY
REMAP-CAPの
dataなし



2次感染の有意な増加なし

ステロイドの併用有無によるサブグループ解析

Outcome and treatment	<i>I</i> ² , %	No. of events/total patients		Odds ratio (95% CI)
28-d mortality				
All anti-IL-6				
No corticosteroid use	0	293/1280	537/2357	1.09 (0.91-1.30)
Corticosteroid use	0	838/2848	827/3468	0.78 (0.69-0.88)
Tocilizumab				
No corticosteroid use	0	211/898	254/1192	1.06 (0.85-1.33)
Corticosteroid use	0	793/2585	693/2815	0.77 (0.68-0.87)
Sarilumab				
No corticosteroid use	0	83/384	283/1134	1.18 (0.88-1.58)
Corticosteroid use	0	48/281	124/607	0.92 (0.61-1.38)
Progression to IMV, ECMO, or death at 28 d				
All anti-IL-6				
No corticosteroid use	0	308/1004	399/1541	0.96 (0.79-1.17)
Corticosteroid use	0	893/2496	822/2986	0.71 (0.63-0.80)
Tocilizumab				
No corticosteroid use	0	250/791	266/1016	0.95 (0.76-1.20)
Corticosteroid use	0	859/2283	729/2518	0.69 (0.61-0.78)
Sarilumab				
No corticosteroid use	0	59/214	126/498	0.98 (0.67-1.44)
Corticosteroid use	0	38/227	75/423	1.08 (0.67-1.75)
28-d secondary infections ^a				
All anti-IL-6				
No corticosteroid use	3	165/758	434/1820	0.92 (0.74-1.15)
Corticosteroid use	1	160/798	310/1378	1.04 (0.82-1.31)
Tocilizumab				
No corticosteroid use	0	86/385	146/659	0.79 (0.57-1.10)
Corticosteroid use	16	132/573	210/772	1.04 (0.80-1.36)
Sarilumab				
No corticosteroid use	8	79/373	285/1130	1.03 (0.77-1.38)
Corticosteroid use	0	28/225	92/560	0.94 (0.58-1.52)



ステロイドとの併用効果が明らか

その他のサブグループ解析

28日死亡率

	All anti-IL-6 agents IL-6阻害薬全体				Tocilizumab トシリズマブ				Sarilumab			
	No. of events/total patients				No. of events/total patients				No. of events/total patients			
Subgroup	Anti-IL-6	Control	I ² , %	OR (95% CI)	Anti-IL-6	Control	I ² , %	OR (95% CI)	Anti-IL-6	Control	I ² , %	OR (95% CI)
28-d mortality												
Respiratory support at randomization 呼吸サポート												
Oxygen flow rate ≤15 L/min	277/2246	283/1708	0	0.81 (0.67-0.98)	232/1622	256/1407	0	0.82 (0.67-1.00)	41/583	27/301	0	0.74 (0.42-1.30)
Noninvasive ventilation	588/2209	544/1655	8	0.83 (0.72-0.96)	463/1684	505/1479	0	0.80 (0.68-0.93)	119/496	40/191	0	1.20 (0.78-1.84)
IMV or ECMO	496/1289	305/728	0	0.95 (0.78-1.16)	250/634	244/559	6	0.92 (0.72-1.17)	246/650	64/174	20	1.05 (0.74-1.50)
Acute organ support at randomization 臓器サポートの有無												
No cardiovascular system support	123/616	135/501	14	0.68 (0.51-0.91)	106/536	120/457	10	0.70 (0.51-0.94)	11/48	18/64	0	0.66 (0.26-1.64)
Cardiovascular system support	70/196	59/153	17	0.89 (0.56-1.42)	69/190	59/153	14	0.93 (0.58-1.47)	1/4	1/1	0	0.14 (0.00-5.95)
Age group, y 年齢												
<70	674/4209	522/2931	0	0.89 (0.78-1.02)	446/2864	456/2457	0	0.86 (0.74-0.99)	225/1291	67/490	9	1.10 (0.80-1.52)
≥70	703/1727	629/1310	17	0.82 (0.70-0.95)	514/1254	567/1136	8	0.76 (0.64-0.89)	182/450	65/179	0	1.17 (0.80-1.71)
Sex 性別												
Female	413/1933	311/1335	0	0.96(0.80-1.15)	294/1365	270/1134	0	0.96 (0.79-1.17)	117/553	43/209	0	0.95 (0.62-1.46)
Male	964/4003	840/2906	1	0.83 (0.74-0.93)	666/2753	753/2459	0	0.78 (0.69-0.88)	290/1188	89/460	0	1.17 (0.88-1.55)
C-reactive protein level, µg/mL ^a CRP値												
<75	83/710	57/429	0	0.84 (0.56-1.26)	36/344	36/260	0	0.80 (0.46-1.39)	46/354	21/171	0	0.89 (0.49-1.62)
75-<150	451/1957	467/1635	3	0.79 (0.67-0.92)	357/1484	435/1456	9	0.76 (0.65-0.90)	90/438	33/184	0	1.01 (0.62-1.64)
≥150	678/2366	490/1625	0	0.96 (0.83-1.11)	427/1507	429/1365	0	0.91 (0.77-1.07)	246/831	64/271	4	1.16 (0.83-1.62)

メタ解析の結果を受けて WHOガイドラインでも“強く”推奨

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Interventions

IL-6 receptor blockers

Interleukin-6 receptor blockers

Disease severity

Non-severe

Absence of signs of severe or critical disease

Severe

SpO₂<90% on room air

Respiratory rate >30 in adults

Raised respiratory rate in children ⁱ

Signs of severe respiratory distress

Critical

Requires life sustaining treatment

Acute respiratory distress syndrome

Sepsis

Septic shock

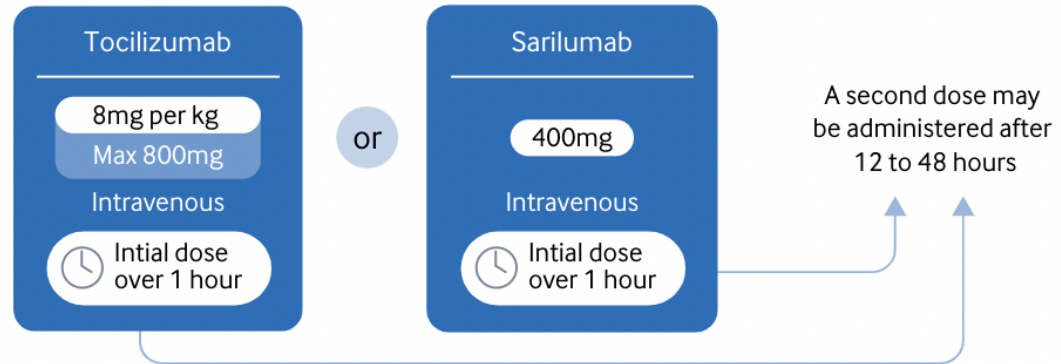


Recommendation in favour (strong)

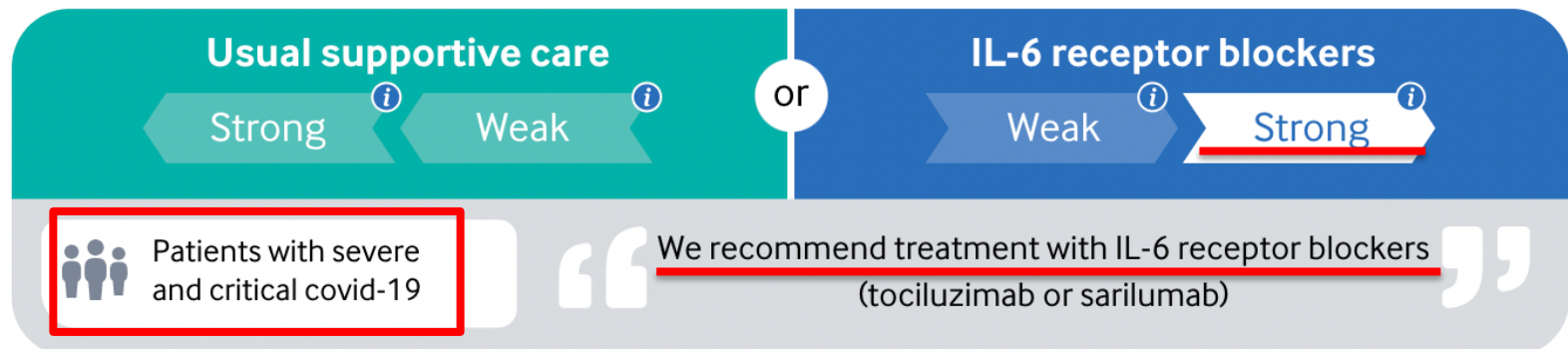
メタ解析の結果を受けて WHOガイドラインでも“強く”推奨

IL-6 receptor blockers

Suggested regimen



Recommendation 1



これらの結果を受けて
COVID-19に対して
トシリズマブを使用するか？

本邦ではCOVID-19に対して未承認

トシリズマブの薬価



75198円
(400mg/20mL/1瓶)



38014円
(200mg/10mL/1瓶)



15429円
(80mg/4mL/1瓶)

**標準的な使用法として8mg/kg IVの場合
60kgの患者で480mg=90627円**

注) サリルマブは本邦静注製剤がないため、未記載

有害事象

添付文書に記載されている重大な副作用

- アナフィラキシー
- 感染症（抗酸菌を含む細菌、ウイルス、真菌など）
- 間質性肺炎
- 腸管穿孔
- 血球減少
- 心不全
- 肝機能障害

主要試験結果

- RECOVERY : 外耳炎、ブドウ球菌菌血症、肺膿瘍
それぞれ1例（いずれも治療で改善）
- REMAP-CAP : 出血5例、心イベント2例、細菌感染1例、
視力障害1例（標準療法群との差はなし）

私見

- REMAP-CAP, RECOVERYの結果からは、ステロイドにトシリズマブを上乗せすることで死亡率を改善する可能性がある
- 炎症が高い重症相当（挿管症例や高流量酸素システムを要する）のCOVID-19に対してはデキサメタゾン＋トシリズマブで治療することを考慮してもよいが、本邦未承認であり、コストや有害事象について各施設で熟慮したうえで使用すべきか？

**COVID-19に対するトシリズマブの使用は現時点で国内未承認です。
あくまで個人の見解であり、ご注意ください。**