

## トシリズマブ（アクテムラ®）

**COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：** 若年性特発性関節炎、高安動脈炎を中心に小児での使用経験を積んでいるが、現時点では小児の COVID-19 に対する処方適応外であり、有効性・安全性は確立していない。

本薬剤は COVID-19 重症例における免疫病態の改善を目的とする。

### 従来への適応症：

- ・ アクテムラ®皮下注：関節リウマチ、高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎
- ・ アクテムラ®点滴静注用：関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病、キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見の改善、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

### 小児への適応と用法・用量：

- ・ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 4 週間隔 で点滴静注する。
- ・ 全身型若年性特発性関節炎：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。
- ・ 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30kg 以上は 1 回 8mg/kg、体重 30kg 未満は 1 回 12mg/kg を点滴静注する。
- ・ 高安動脈炎：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162mg を 1 週間隔で皮下注射する。

**追加された適応症と用法・用量：** SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）。通常成人には、副腎皮質ステロイド薬との併用において、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を点滴静注する。症状が改善しない場合には、初回投与終了から 8 時間以上の間隔をあけて、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 8mg/kg を 1 回追加投与できる。

**機序：** インターロイキン 6 (IL-6) を含むサイトカインレベルの上昇が、重症・重篤な COVID-19 患者で観察されており<sup>1-3)</sup>、トシリズマブは IL-6 の阻害を通じて COVID-19 の免疫病態を改善させることで重症度を軽減させる役割を果たすことが示唆されている。COVID-19 に関連するサイトカインストームの媒介における IL-6 の役割は未だ不明であるが、これまで公表された論文に、以下のような仮説が展開されている。

①COVID-19 に伴う致死的な急性呼吸窮迫症候群（ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome）は、免疫系の過剰な生体防御反応であるサイトカインストームが原因であると考えられる。

②サイトカインストームは、遺伝子の転写因子である NF- $\kappa$ B と STAT3 の協調作用により、免疫関連タンパク質である IL-6 の増幅回路（IL-6 アンプ）が活性化され、種々の炎症性サイトカインの産生が異常に増加することで起こる<sup>4) 5)</sup>。

③病原性 T 細胞と炎症性単球が大量に肺循環に入り、重篤・重症 COVID-19 患者のサイトカインストームを誘発する<sup>6)</sup>。

**in vitro 研究または動物実験の成績：** トシリズマブと新興コロナウイルス（SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2）に関する in vitro 研究または動物実験の報告は現時点では存在しない。

**COVID-19 に対する臨床研究のまとめ：** 重症例に対する治療が前向き<sup>7) 8)</sup> 又は後向き<sup>1)</sup> の観察研究として報告されているが、比較対照がないため有効性は判断できない。また、小児を対象とした臨床研究もない。症例報告は多いが<sup>10-41)</sup>、評価は困難である。海外で数多くの臨床研究が行われており<sup>42)</sup>、その中には二重盲検ランダム化比較試験も含まれている。最近新たな重要な研究成果が追加報告され<sup>43-48)</sup>、本薬剤の有効性が示唆されてきている。2022 年 1 月 21 日付で新型コロナウイルス感染症に関する効能・効果の追加に係る承認がなされた。

**わが国における臨床試験の現状：**

JapicCTI-205270：重症 COVID-19 肺炎患者を対象としたトシリズマブの第Ⅲ相臨床試験（中外製薬株式会社）

18 歳以上を対象とした非盲検単群試験

<https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/Search.jsp>

**主な臨床研究の紹介：**

(1) 著者：Toniati et al.<sup>7)</sup>

国・地域：イタリア

雑誌名：Autoimmunity Reviews. 2020 May 3; 102568.

研究デザイン：前向き研究

研究対象：小児は対象外：中央値 62 歳 (IQR：57～71)

喚気補助を必要とする COVID-19 肺炎および ARDS が確認された患者 100 人を対象

治療介入：トシリズマブ点滴静注 8mg/kg を 12 時間毎×2 回、3 回目投与は臨床反応

に基づいて2回目投与から24時間後に投与可能  
治療開始時期：詳細については記載なし  
主要評価項目：トシリズマブの24～72時間後および10日後のBrescia COVID  
Respiratory Severity Scoreに基づくARDSの改善。  
結果：24-72時間後、58人が臨床的、呼吸的改善を示し、37人が安定し、5人が悪  
化し、うち4人が死亡。10日後には、77人で改善もしくは安定し、23人は悪  
化。そのうち20人が死亡。

(2) 著者：Sciascia et al.<sup>8)</sup>

国・地域：イタリア

雑誌名：Clin Exp Rheumatol. May-Jun 2020; 38(3): 529-532.

研究デザイン：前向きオープン試験（単群、多施設）

研究対象：小児は対象外、平均年齢62.6±12.5歳

COVID-19感染が確認された入院患者63人を対象

治療介入：トシリズマブ点滴静注8mg/kg、34人（うち31人は2回投与）

トシリズマブ皮下注射324mg、29人（うち21人は2回投与）

治療開始時期：詳細の記載なし

結果：ベースライン、day 1, 2, 7, 14のデータを収集

14日時点での死亡率は11% (7/63)

CRP、フェリチン、D-ダイマーおよびリンパ球数の改善が観察

5人が入院時に人工呼吸を必要とし、14日目までに2人が人工呼吸を継続  
し、1人が死亡。

入院から6日以内の投与が死亡率と関係する可能性が示唆された

コメント：IL-6阻害剤による治療効果確認、投与経路(点滴、皮下)、抗ウイルス薬  
との併用については比較対照試験が必要。

トシリズマブ治療の適応基準の選定、投与タイミングの検討も課題

(3) 著者：Xu X et al.<sup>1)</sup>

国・地域：中国

雑誌名：Proc Natl Acad Sci USA. 2020 May 19; 117(20): 10970-10975.

研究デザイン：後向き観察研究

研究対象：小児は対象外、25～88歳（平均年齢56.8±16.5歳）、重症または重篤な  
21人の患者

治療介入：1回目の投与はトシリズマブ点滴静注4-8mg/kg、推奨用量は400mg（最大  
800mg）。12時間以内に発熱が残存するケースでは、1回目と同じ用量で追加投  
与を実施。

治療開始時期：発熱から呼吸困難までの中央値は6日間（2～14日）

結果：臨床症状、酸素飽和度、検査所見、胸部CT所見のいずれもが改善し、重篤例2人を含む19人/21人（90.5%）は13.5日以内に退院に至り、残り2人も院内で良好な経過を辿った。

コメント：症例数が限られていること、また単一施設の観察研究であり、かなりのバイアスが存在する可能性がある。

(4) 著者：Sofia Ramiro et al.<sup>43)</sup>

国・地域：オランダ

雑誌名：Ann Rheum Dis 2020;79:1143-1151.

研究デザイン：後向き観察研究（historical control との比較）

研究対象：小児は対象外、治療群（86名）、コントロール群（86名）ともに67歳、COVID-19にcytokine storm syndromeを合併した患者で治療群は下記治療を受けた患者で、コントロールは保存的治療のみのhistorical control症例

治療介入：最初にHigh doseメチルプレドニゾロン静脈内投与（day1：250mg、day2-5：80mg）（86例全例投与）、呼吸状態が改善しなかった場合トシリズマブ点滴静注8mg/kg（37例、43%で投与、2例は2回投与）。

治療開始時期：メチルプレドニゾロン投与終了後トシリズマブ投与までの間隔は4日間

結果：治療群はプライマリーアウトカム（7項目からなる重症インフルエンザ肺炎のWHOスケールで2 stages以上の改善あるいは退院）に達する率が79%高く（HR:1.8; 95%CI 1.2 to 2.7、7日間早い）、死亡率は65%低く（HR:0.35, 95%CI 0.19 to 0.65）、人工呼吸管理が71%削減（HR:0.29; 95%CI 0.14 to 0.65）された。

コメント：Historical control との比較であり、base lineにわずかではあるが統計学的に有意差がみられる。ただし、筆者らが言及しているように、現状で治療群と無治療群のRTCは倫理的に実施不可能である。

(5) 著者：Stone JH, et al.<sup>44)</sup>

国・地域：米国ボストン地域の7病院

雑誌名：N Engl J Med. 2020 ; 383(24) :2333-2344.

研究デザイン：二重盲検ランダム化比較試験（多施設）

研究対象：小児は対象外。①38°Cを超える発熱、②画像上の肺炎、③92%を超えるSpO<sub>2</sub>を維持するために酸素投与が必要、の3項目のうち2項目以上を満たす炎症反応（CRP、フェリチン、D-dimer、LDHなど）高値のCOVID-19患者243例。男性141例（58%）、女性102例（42%）で、年齢中央値は59.8歳（年齢範囲

21.7 歳～85.4 歳)。

治療介入：標準的治療に加えて、トシリズマブ点滴静注 8mg/kg 単回投与群とプラセボ投与群を 2 : 1 で割り付け。トシリズマブ投与は 161 例。両群でレムデシビル、hydroxychloroquine、糖質コルチコイドの投与者割合に大きな差はなし。

治療開始時期：発症からの日数中央値は 9.0 日（トシリズマブ群 9.0 日、プラセボ群 10.0 日）。

結果：主要評価項目（プライマリーアウトカム）は気管挿管あるいは死亡、副次評価項目（セカンダリーアウトカム）は臨床的増悪と酸素投与の中止とした。治療群における対照群に対する気管挿管あるいは死亡のハザード比は 0.83（95%信頼区間 0.38～1.81；P=0.64）。治療群における対照群に対する臨床的増悪のハザード比は 1.11（95%信頼区間 0.59～2.10；P=0.73）。14 日目に治療群では 18.0%、プラセボ群では 14.9%で臨床症状が増悪した。酸素投与を中止できた日数の中央値は、治療群では 5.0 日（95%信頼区間 3.8～7.6）、プラセボ群では 4.9 日（95%信頼区間 3.8～7.8）であった（P=0.69）。

コメント：中等症の COVID-19 患者に対するトシリズマブ治療が、気管挿管あるいは死亡回避に有効という結果は得られなかった。95%信頼区間の幅は広く、本研究からはトシリズマブ治療の有効性あるいは有害性ともに言及できない。

(6) 著者：Perrone F et al. <sup>45)</sup>

国・地域：イタリア

雑誌名：Journal of Translational Medicine. 2020 18:405.

研究デザイン：前向き研究（単群、多施設、仮定される死亡率との比較）

研究対象：60 歳以下が約 40%、小児が含まれているかどうかは不明。安静時の酸素飽和度が 93%以下/酸素投与が必要/人工換気を要する者。

治療介入：トシリズマブ 8mg/kg を 1 回投与。呼吸状態に改善がなければ 12 時間後に同量を再投与。

治療開始時期：登録から初回投与までの中央値は 2 日。

主要評価項目：14 日および 30 日の死亡率。

結果：無投与の場合 14 日および 30 日の予想される死亡率が 20%および 35%であるのに対し、トシリズマブ投与群では 14 日および 30 日の死亡率が 18.4%および 22.4%であり、特に 30 日の死亡率が低下した。

コメント：年齢と PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> で示される呼吸機能が 14 日および 30 日の死亡に対する独立した予後因子であり、トシリズマブ投与は予後に明らかな影響を与えていない。

(7) Salama C et al. <sup>46)</sup>

国・地域：米国、メキシコ、ケニア、南アフリカ、ペルー、ブラジル

雑誌名：N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30.

研究デザイン：プラセボ対照二重盲検ランダム化比較研究

研究対象：18歳以上、平均年齢 55.9±14.4歳

PCR および画像診断で COVID-19 肺炎と診断された入院患者で血液酸素飽和度 94%以下の者を対象（治療群 225 名、対照群 115 名）

CPAP あるいは人工呼吸管理を受けている患者は除外

急激な病状悪化があり 24 時間以内の死亡が不可避と判断された患者、活動性結核感染症、細菌、真菌、ウイルス（SARS-CoV-2 あるいはコントロール良好の HIV 感染以外）感染が疑われる患者は除外

治療介入：トシリズマブ点滴静注 8mg/kg（最高投与量 800mg/dose）を 1 回。臨床症状が悪化あるいは改善しない場合、8~24 時間後に 1 回追加投与可能。抗ウイルス剤、グルココルチコイド製剤（1mg/kg 以下のメチルプレドニゾロン相当量）投与、その他の補助療法の併用は許容。

治療開始時期：詳細については記載なし

主要評価項目：トシリズマブ投与後 28 日までの人工呼吸（侵襲的人工換気あるいは ECMO）管理あるいは死亡。

結果：28 日までに人工呼吸管理となったあるいは死亡した症例の割合は、治療群で 12.0% (95%CI 8.5-16.9), 対照群で 19.3% (95%CI 13.3-27.4)、ハザード比 0.56 (95%CI 0.33-0.97, P=0.04) であり、治療群で統計学的に有意な減少を認めた。28 日までの全死亡割合は治療群で 10.4%、対照群で 8.6% であり有意な改善は認められなかった。

コメント：標準的治療にトシリズマブ投与を追加することで、人工呼吸管理あるいは死亡に至る患者割合を減少させる効果は期待されるが、致死率を下げる効果は認められなかった。

(8) Rosas IO et al. <sup>47)</sup>

国・地域：米国、カナダおよび欧州（計 9 か国）

雑誌名：N Engl J Med. 2021 ; 384(16):1503-1516.

研究デザイン：二重盲検プラセボ対照ランダム化国際共同第Ⅲ相臨床試験

研究対象：18歳以上、平均年齢 60.9±14.6歳（トシリズマブ群）、60.6±13.7歳（プラセボ群）。

体液を検体とした PCR が陽性、画像診断で両側浸潤影を認めた COVID-19 肺炎患者で血液酸素飽和度 93%以下の者を対象（治療群 294 名、対照群 144 名）。

急激な病状悪化があり 24 時間以内の死亡が不可避と判断された患者、活動性結核感染症、細菌、真菌、ウイルス（SARS-CoV-2 以外）感染が疑われる患者は除外。

治療介入：トシリズマブ点滴静注 8mg/kg（最高投与量 800mg/dose）あるいは対照薬を 1 回。臨床症状が悪化あるいは改善しない場合、8～24 時間後に 1 回追加投与可能。抗ウイルス剤、低用量グルココルチコイド製剤、回復期血漿投与、その他の補助療法の併用は許容するが、他の試験的薬剤（抗ウイルス剤を除く）や免疫調整薬剤は禁止。

治療開始時期：発症からの日数中央値はトシリズマブ群 11.0 日、プラセボ群 10.0 日）。

主要評価項目：トシリズマブ投与後 28 日時点の臨床状態を、集中治療や人工呼吸器、および酸素投与の必要性に基づく 7 カテゴリー順序尺度により評価。

結果：28 日時点の 7 カテゴリー順序尺度中央値はトシリズマブ群で 1.0 (95%CI 1.0-1.0)、プラセボ群で 2.0 (95%CI 1.0-4.0)、群間差 -1.0 (95%CI -2.5-0、P=0.31) であり、統計学的に有意な差は認められなかった。重篤有害事象発生割合はトシリズマブ群で 34.9%、プラセボ群で 38.5%であった。28 日時点の致命率はトシリズマブ群で 19.7%、プラセボ群は 19.4%で有意差は認められなかった。

コメント：標準的治療にトシリズマブ投与を追加することで、28 日時点での臨床状態の有意な改善、致命率低下は認められなかった。

#### (9) RECOVERY Collaborative Group.<sup>48)</sup>

国・地域：英国

雑誌名：Lancet. 2021 ; 397(10285):1637-1645.

研究デザイン：ランダム化非盲検プラットフォーム試験

研究対象：18 歳以上、平均年齢 63.3 歳（トシリズマブ群）、63.9 歳（標準治療群）。

SARS-CoV-2 感染症が臨床的に疑われる、あるいは検査診断で確定した入院症例を対象。標準治療、デキサメサゾン投与、抗体療法、回復期血漿治療などを 21 日間実施した時点で、病状悪化（室内気で酸素飽和度 92%以下、あるいは酸素投与中、かつ CRP75mg/L 以上）した患者をランダム化トシリズマブ群(2022 名)と標準治療群(2094 名)に割付。

トシリズマブ投与が絶対適応あるいは非適応と担当医が判断した患者、トシリズマブ過敏性がある患者、活動性結核感染症、細菌、真菌、ウイルス（SARS-CoV-2 以外）感染が疑われる患者は除外。

治療介入：トシリズマブ 1 時間点滴静注。投与量 800mg(体重>90kg)、600mg (65<体重≤90kg)、400mg (40<体重≤65kg)、8mg/kg (体重≤40kg)。臨床症状

が悪化あるいは改善しない場合、12～24 時間後に 1 回追加投与可能。

治療開始時期：入院から 21 日後。

主要評価項目：トシリズマブ投与後 28 日時点の死亡率。

結果：28 日時点の致命率はトシリズマブ群で 31%、標準治療群で 35%、rate ratio 0.85(95%CI 0.76-0.94、P=0.0028)、28 日以内の退院率はトシリズマブ群で 57%、標準治療群で 50%、rate ratio 1.22(95%CI 1.12-1.33、P<0.0001)。全身コルチコステロイドを含む前治療の種類に関わらず、致命率に有意差を認めた。トシリズマブ投与時に人工呼吸器管理されていない患者群における重症化率（投与後に人工呼吸管理が必要、あるいは死亡）も、標準治療群と比較して有意に低下（35% vs 42%、risk ratio 0.84、95%CI 0.77-0.92、P<0.0001）。

コメント：低酸素状態かつ全身炎症反応を認める患者において、標準的治療にトシリズマブ投与を追加することで生存率あるいは臨床状態の改善が認められた。

#### 文献：

- 1) Xu X et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 May 19; 117(20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117. Epub 2020 Apr 29.
- 2) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [supplementary appendix appears online]. *Lancet*. E-pub Date: [published online ahead of print] March 2020. DOI # 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076>
- 3) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [supplementary appendix appears online]. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- 4) Hirano T, Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity*. 2020 May 19; 52(5): 731-733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003. [https://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613\(20\)301618.pdf?\\_returnURL=https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761320301618?showall=true](https://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613(20)301618.pdf?_returnURL=https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761320301618?showall=true)
- 5) Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 01 May 2020; Vol. 368, Issue 6490, pp. 473-474. DOI: 10.1126/science.abb8925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234467/>



- 6) Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020 Apr 14; 18(1): 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02339-3>
- 7) Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI #10.1016/j.autrev.2020.102568. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376398>
- 8) Sciascia S, Apra F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020. Available at <https://www.clinexprheumatol.org/>. Accessed on May 13, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359035>
- 9) Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 29: 105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.15954.
- 10) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [supplementary appendix appears online]. *Lancet.* E-pub Date: [published online ahead of print] March 2020. DOI # 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076>
- 11) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [supplementary appendix appears online]. *Lancet* 2020; 395: 497-506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>
- 12) Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* E-pub Date: [published online ahead of print] March 2020. DOI # 10.1007/s00134-020-05991-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125452>
- 13) Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI#10.1002/jmv.25964.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369191>

- 14) Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1002/jmv.25801.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32253759>
- 15) Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1111/ajt.15941.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330343>
- 16) Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. [supplementary appendix appears online]. *Kidney Int*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1016/j.kint.2020.04.002
- 17) Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1016/S2352-3018(20)30111-  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304642>
- 18) Cellina M, Orsi M, Bombaci F, et al. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging*. E-pub Date: [published online ahead of print] 2020. DOI # 10.1016/j.diii.2020.03.010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32278585>
- 19) Chaidos A, Katsarou A, Mustafa C, et al. IL-6 blockade treatment for severe COVID-19 in two patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI # 10.1111/bjh.16787.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369612>
- 20) Chau VQ, Oliveros E, Mahmood K, et al. The imperfect cytokine storm: Severe COVID-19 with ARDS in patient on durable LVAD support. *JACC Case Rep*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1016/j.jaccas.2020.04.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32292915>
- 21) Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1681/ASN.2020030375. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32317402>
- 22) De Luna G, Habibi A, Deux JF, et al. Rapid and severe Covid-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully

- treated with tocilizumab. *Am J Hematol*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI #10.1002/ajh.25833.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282956>
- 23) Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI #10.1002/jmv.25897.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297987>
- 24) Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI #10.1016/j.autrev.2020.102575.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376395>
- 25) Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, et al. A case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease. *Am J Nephrol*. E-pub Date: [published online ahead of print] March 2020. DOI # 10.1159/000507417.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222713>
- 26) Fontana F, Alfano G, Mori G, et al. Covid-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1111/ajt.15935.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32324331>
- 27) Griffin DO, Jensen A, Khan M, et al. Pulmonary embolism and increased levels of D-dimer in patients with coronavirus disease. *Emerg Infect Dis*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.3201/eid2608.201477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348233>
- 28) Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, et al. Clinical course of COVID-19 in a liver transplant recipient on hemodialysis and response to tocilizumab therapy: A case report. *Am J Transplant*. E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI # 10.1111/ajt.15985.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359210>
- 29) Hartman ME, Hernandez RA, Patel K, et al. COVID-19 respiratory failure: Targeting inflammation on VV-ECMO support. *ASAIO J*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI #10.1097/MAT.0000000000001177.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304395>
- 30) Holzhauser L, Lourenco L, Sarswat N, et al. Early experience of COVID-19 in two heart transplant recipients: Case reports and review of treatment

- options. *Am J Transplant*. E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI #10.1111/ajt.15982. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32378314>
- 31) Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1016/j.annonc.2020.03.300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32247642>
- 32) Odievre MH, de Marcellus C, Ducou Le Pointe H, et al. Dramatic improvement after Tocilizumab of a severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*. E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI # 10.1002/ajh.25855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32358817>
- 33) Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. *Chest*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1016/j.chest.2020.04.024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343968>
- 34) Riva A, Conti F, Bernacchia D, et al. Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients. *Pharmacol Res*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI #10.1016/j.phrs.2020.104826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32325127>
- 35) Treon SP, Castillo J, Skarbnik AP, et al. The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients. *Blood*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1182/blood.2020006288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302379>
- 36) Valencia-Sanchez C, Wingerchuk D. A fine balance: Immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19. *Mult Scler Relat Disord*. E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI #10.1016/j.msard.2020.102182
- 37) Wong SY, Leong KH, Ng KS, et al. An elderly couple with COVID-19 pneumonia treated in Singapore: contrasting clinical course and management. *Singapore Med J*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.11622/smedj.2020064. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32312026>
- 38) Xu CY, Lu SD, Ye X, et al. Combined treatment of tocilizumab and chloroquine on severe COVID-19: a case report. *QJM*. E-pub Date: [published online ahead of print] May 2020. DOI#10.1093/qjmed/hcaa153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32365207>
- 39) Zhang X, Song K, Tong F, et al. First case of COVID-19 in a patient with

- multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv* 2020;4:1307-1310. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32243501>
- 40) Morrison AR, Johnson JM, Ramesh M, et al. Letter to the Editor: Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. *J Med Virol*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI # 10.1002/jmv.25907. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314799>
- 41) Rubel AR, Chong PL, Abdullah MS, et al. Letter to the Editor: Lipemic serum in patients with COVID-19 undergoing treatment. *J Med Virol*. E-pub Date: [published online ahead of print] April 2020. DOI #10.1002/jmv.25942. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343413>
- 42) U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Pneumonia&term=tocilizumab&entry=&state=&city=&dist=> (アクセス 2020 年 6 月 12 日)
- 43) Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1143-1151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719045/>
- 44) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 ; 383(24):2333-2344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085857/>
- 45) Perrone F, Piccirillo MC, Ascierio PA, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial. *J Transl Med*. 2020 Oct 21;18(1):405. doi: 10.1186/s12967-020-02573-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087150/>
- 46) Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332779/>
- 47) Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631066/>
- 48) RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933206/>