

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別編

COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations

第二版

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会
COVID-19 対策タスクフォース

緒言

2019 年末発生した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 COVID-19 は、2020 年初頭より世界中に広がり、今なお収束の兆しが見られない。COVID-19 患者の多くは無症状または軽症で経過するが、高齢者や基礎疾患を持つ感染者を中心に一部重症化し、致死的な経過をとる。その病態は、肺炎を契機とする重症呼吸不全が主であるが、凝固障害・多臓器不全なども呈し、そのメカニズムは十分に解明されていない。

全世界でロックダウンなど感染症制御のために強力な政策が実施され、医療現場においても COVID-19 患者の救命に向けた診療行為が日夜展開されている。社会的インパクトの大きさと緊急性を背景に、種々の薬物療法に関しても日々さまざまな質の臨床エビデンスがプレプリントジャーナルやトップジャーナルに発表されている。この玉石混淆のエビデンスが存在する状況下で、意思決定のために必要な確実性の高いエビデンスを取捨選択するために割くことができる時間は臨床医には限られている。

そこで、日本集中治療医学会、日本救急医学会による 2 学会合同の日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2020 特別委員会では、GRADE システムに則った J-SSCG 作成の経験を活かし、COVID-19 の薬物療法に特化した特別編を作成し、両学会のホームページで最新情報を提供し、エビデンスに基づいた診療を支援することを目指す。本診療ガイドラインは初版を 2020 年 9 月 9 日に公開した。当該文書は改訂第 2.2 版 (2020 年 11 月 26 日公開) である。

2020 年 11 月 26 日

日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG2020) 特別委員会
委員長 江木 盛時、小倉 裕司
担当理事 西田 修、田中 裕

**本診療ガイドラインは迅速作成かつオンタイム更新を実施する
Rapid/Living recommendations である (2020 年 11 月 8 日時点)**

常に最新版の情報を利用することを要望する

ver.2.2.0_2020.11.26

Clinical Question／推奨一覧

CQ-1	COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者にファビピラビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するファビピラビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
CQ-2	COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にレムデシビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）● 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にレムデシビルを投与しないことを弱く推奨する（弱い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）
CQ-3	COVID-19 患者に hidroxicloroquin を投与するか？
推奨	<ul style="list-style-type: none">● すべての重症度の COVID-19 患者に hidroxicloroquin を投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
CQ-4	COVID-19 患者にステロイドを投与するか？
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者にステロイドを投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にステロイドを投与することを強く推奨する（強い推奨／高の確実性のエビデンス：GRADE 1A）
CQ-5	COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にトシリズマブの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）● 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

本診療ガイドラインの基本理念と概要

1) 名称

本診療ガイドラインは、日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) を補完するものとして作成された。名称を、「COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations (J-SSCG2020 特別編)」とした。

2) ガイドライン全体の目的

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、あらゆる年齢層が罹患する重篤な疾患であり、その診療支援を目的とした信頼できる診療ガイドラインを作成することの社会的意義は大きい。さまざまな臨床エビデンスがプレプリントサーバーを中心に賑わすが、質の高い情報の取捨選択に割くことができる時間は臨床医には限られる。本診療ガイドラインは、COVID-19 診療現場における適切な意思決定を支援することを目的とする。

3) 推奨事項適用の対象患者集団

成人 COVID-19 患者を対象とする。医療機関外 (自宅、ホテルなど) で療養加療中の軽症患者、酸素投与あるいは入院加療を必要とする中等症患者、ならびに集中治療管理を必要とする重症患者、のすべてを対象とする。

4) 本診療ガイドラインの使用者

COVID-19 診療に従事または関与する医師、看護師、薬剤師、理学療法士、臨床工学技士、薬剤師、管理栄養士などの全ての医療従事者とする。

5) 利用にあたっての注意

✓ Living recommendations であること

COVID-19 に関連するエビデンスは時々刻々変化している。本診療ガイドラインは、Living systematic review に基づき、迅速性を重んじたアップデートを随時行う。本診療ガイドラインの利用に際しては、常に最新版の推奨を参考とされることを強く望む。本 ver2.0.0 は 2020 年 9 月 30 日時点で得られたエビデンスを元に作成している (CQ2 : 2020 年 11 月 8 日、CQ5 : 2020 年 10 月 25 日時点のエビデンスで追加改訂済み)。

✓ 現場裁量を制限するものではないこと

診療ガイドライン作成とその使用が目指すのは、患者全体における治療成績の向上である。したがって、個別の患者の状況や価値観・意向を考慮して、診療ガイドラインを必ずしも遵守しない治療方法が医師の裁量によって選択される場合もあることに留意願いたい。また診療ガイドラインにおいて提示する推奨は決して法律 (勧告や命令) ではなく、その領域の専門家が標準より優れた治療成績を達成しているのであれば、本診

療ガイドラインの遵守は必要ない場合もあるだろう。本委員会は、本診療ガイドラインを裁判における根拠、あるいは保険適応の是非の根拠として利用することを認めない。

✓ 薬物療法以外の診療について

本診療ガイドラインは薬物療法に限定して推奨を提示するものである。COVID-19 診療においては、薬物療法以外にも、呼吸管理、凝固管理、併存する感染症管理、精神的ケアなど、多くの留意点が存在するが、それらは本診療ガイドラインの対象外である。

6) 本ガイドライン作成における組織編成

P24「組織構成」に記載の通り

7) 関係する専門家グループの代表者の参加と専門家による外部評価

本診療ガイドラインは J-SSCG2020 作成委員会内でタスクフォースを選定した。タスクフォースメンバーはすべて敗血症診療・COVID-19 診療に精通する医師である。本診療ガイドラインで採用した GRADE アプローチに関する専門家として、コアワーキングメンバー1名（相原委員）を委嘱した。

8) 対象集団（患者、一般市民など）の価値観や意向を反映するための工夫

COVID-19 罹患経験者は限られており患者の価値観や意向に関する質的研究は実施しなかった。

9) 診療ガイドライン作成の透明性

監査委員を定め、各種作業工程の内部査読をリアルタイムで行った。経済的 COI/学術的 COI を付録 P78「COI 一覧」に開示した。経済的 COI は、日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスに従い、2017 年から 3 年間分に適用して開示した。

10) 作成資金

本診療ガイドラインは、日本集中治療医学会と日本救急医学会の資金で作成した。作成にあたり、すべてのメンバーは一切の報酬を受けていない。

11) 本診療ガイドライン普及の方策

本診療ガイドラインは日本集中治療医学会と日本救急医学会のホームページ上で無償公開する。迅速性を重んじるため随時更新し、両学会のメーリングリストで周知する。

12) 改訂予定

エビデンスの改変や追加に応じて随時更新を行う。更新を続ける期間は COVID-19 流行期が収束するまでとし、更新終了の判断は両学会の理事会において行う。

CQ1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にファビピラビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するファビピラビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

更新日：2020年10月14日

1. 背景

ファビピラビル（アビガン®）は、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対し2014年3月に承認を受けた抗ウイルス薬である。生体内で変換された三リン酸化体がRNAポリメラーゼを選択的に阻害することでRNAウイルスに対する効果が期待される。流行初期より compassionate use として薬剤提供がなされ、複数のRCTが実施されてきた。COVID-19 に対して効果が期待される薬剤ではあるがその有効性は定まっておらず、CQ立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。

【ファビピラビル投与方法】

初日 1800mg×2回、2日目以降 800mg×2回/日、10日間投与（最長14日間）

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

今回対象となった主要RCTは、対照群としてウミフェノビル（本邦未販売）と比較したものである。3RCT 315症例において、7-11日時点の臨床症状改善について点推定値では中程度の効果が見込まれる（1000人当たり97人の増加）。重篤有害事象は悪化しない可能性が高いが、従来指摘される催奇形性は留意すべきである。RCTの対象患者が軽症中心であったため、死亡アウトカムの評価は不十分である。

以上より、利益と害のバランスは軽症患者に対してはわずかにファビピラビル投与の利益が勝ると判断した。一方で、中等症・重症患者に対しては、ファビピラビルの利益と害のバランスは判断不能であった。

●エビデンスの確実性

臨床症状改善、全原因死亡、重篤有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「低」あるいは「非常に低」と判断した。（付録エビデンスプロファイル

参照)。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は軽症患者に対しては「低」、中等症・重症患者に対しては「非常に低」と判断した。

●価値観と意向

主要なアウトカムについて、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

2020年10月現在、アビガン®は厚生労働省管理のもと医療機関に提供されている（資源が限られている）。コスト面では、COVID-19治療薬として原則全額公費負担となる。使用方法に関する詳細は、厚労省事務連絡「新型コロナウイルス感染症に対するファビピラビルに係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供に関する周知依頼について」を参照のこと

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000659872.pdf>)

●その他、（許容可能性、実行可能性）

医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続き、観察研究への参加、患者同意（代諾者含む）のもと使用することが求められる（付録 EtD テーブル参照）。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 7 点、不一致指数 0.292 で本推奨の合意に至った（第一版の投票結果、第二版は推奨変更なく投票なし）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020年9月22日現在、50件のファビピラビルを対象とした RCT が進行中である。富士フイルム富山化学株式会社が主導する RCT（JapicCTI-205238）は既に症例集積は完了しているが、現時点で論文化されていないため今回のシステマティックレビューには含まれていない。

藤田医科大学病院主導 RCT（jRCTs041190120）は、そのデザインから今回の対象 RCT からは除外となった（詳細は付録に記載）。

5. 第二版におけるアップデートの内容

Ivashchenko 2020 論文が追加となった。推奨内容には変更なし。

6. 参考文献

採用した 3RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった RCT 一覧』に記載。

CQ2 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にレムデシビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）
- ✓ 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にレムデシビルを投与しないことを弱く推奨する（弱い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）

更新日：2020年11月26日

1. 背景

エボラ出血熱、マールブルグウイルス感染症の治療薬として開発されたレムデシビル（ベクルリー®）は、その後、MERS、SARS、SARS-CoV-2をはじめとする一本鎖RNAウイルスに対する抗ウイルス活性が示された。RNAウイルスの自己複製に必須とされるRNA dependent RNA polymerase を治療標的とする薬剤である。

本邦では「特例承認制度」により2020年5月7日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。2020年10月22日、アメリカ合衆国でも正式に承認された。以上より、CQ立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。

【レムデシビル投与方法】

成人及び体重40kg以上の小児には、レムデシビルとして投与初日に200 mgを、投与2日目以降は100 mgを1日1回点滴静注する。総投与期間は10日まで。

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

採用エビデンスは4件(Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Pan 2020)であった。軽症において全原因死亡における効果は分からない（1000人当たり3人の減少）。中等症において全原因死亡（1000人当たり22人の減少）・臨床症状改善（1000人当たり68人の増加）について、小さい効果が見込まれる。重症において全原因死亡（1000人当たり62人の増加）・臨床症状改善（1000人当たり20人の減少）について、効果が見込まれない。中等症と重症において重篤な有害事象発生割合は増加しない（1000人当たり61人の減少）。

軽症については効果推定値の範囲が広く、判断不能であり、中等症に対してはレムデシビル投与による利益が上回ると判断した。一方、重症患者に対してはレムデシビル投与による害が上回ると判断した。

●エビデンスの確実性

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「低」から「中」である。重症度に応じた解析を行い、軽症では「低」、中等症では「中」、重症では「中」と判断した。（付録エビデンスプロファイル参照）

●価値観と意向

主要なアウトカムについて、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

2020年10月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020年5月7日特例承認）されているが、厚生労働省管理のもと対象を規定して医療機関に提供されている（資源が限られている）。コスト面では、COVID-19治療薬として原則全額公費負担となる。（使用方法に関する詳細は厚労省 COVID-19 診療の手引きを参照のこと）

●その他、（許容可能性、実行可能性）

2020年11月20日、WHOより重症度を問わず条件付き非推奨との勧告がなされた。WHOの全重症度一括の解析とは異なり、本ガイドラインは重症度別の解析を行った。その結果、中等症と重症で異なる方向性の推奨を提示することとなった。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.163 で本推奨の合意に至った。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020年10月30日現在、22件のレムデシビルを対象研究が進行中である。レムデシビル vs プラセボあるいは標準治療の比較研究は7件、レムデシビル以外の複数の COVID-19 薬剤との比較は15件進行中である。国立国際医療研究センター主導臨床試験が進行中である（JPRN-jRCT2031190264）。

5. 第二版（ver.2.2.0）におけるアップデートの内容

Pan 2020 論文が追加となった。重症患者に対する推奨が変更となった。

6. 参考文献

採用した4RCTの引用情報は付録『各CQで採用となったRCT一覧』に記載。

CQ3 COVID-19 患者に hidroキシクロロキンを投与するか？

推奨

- ✓ すべての重症度の COVID-19 患者に hidroキシクロロキンを投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）

更新日：2020年10月14日

1. 背景

hidroキシクロロキン（プラケニル®）はマラリアの治療薬で、免疫調節作用を有するため自己免疫疾患の治療にも使用されてきた。日本国内では全身性エリテマトーデスなどに対して2015年7月より製造販売が承認された。近年、SARSやMERSを引き起こすコロナウイルスに対しても抗ウイルス作用があることが知られるようになった。SARS-CoV-2に対する in vitro 活性を有することがわかり COVID-19 に対して効果が期待される薬物として米国で主に使用されるようになったがその有効性は定まっておらず、CQ立案に際し臨床的意義が大きいと判断した。

【hidroキシクロロキン投与方法】

投与量 400～800mg/日を5～21日間投与（ローディングする場合もある）

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

8RCT 6262 症例において、28日時点の全原因死亡に対する絶対効果は1000人当たり14人の増加が見込まれた。2RCT 5166 症例において、14-28日時点の臨床症状改善は、1000人当たり19人の減少が見込まれた。以上の2つのアウトカムの絶対効果（信頼区間）より、望ましい効果の可能性はわずかであると判断した。一方、6RCT 1055 症例において、14-28日時点の重篤有害事象に対する絶対効果は1000人当たり12人の増加が見込まれた。以上の3つのアウトカムの絶対効果（1000人あたり45人の害増加）より、望ましくない効果は、「小さい」と判断した。以上より、利益と害のバランスは hidroキシクロロキン投与による害が勝ると判断した。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、臨床症状改善、有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「中」あるいは「低」と判断した。いずれも hidroキシクロロキンに優位である結果はないため方向性は一致していると考え、全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した（付録エビデンスプロファイル参照）。

●価値観と意向

主要なアウトカムについて、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

2020年10月現在、ヒドロキシクロロキンのCOVID-19に対する使用は適応外使用となる。コスト面ではCOVID-19に関しては原則全額公費負担となっている。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意（代諾者含む）のもと使用することが求められる。（付録EtDテーブル参照）

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.132 で本推奨の合意に至った（第一版の投票結果、第二版は推奨変更なく投票なし）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020年9月30日現在、245件のヒドロキシクロロキンを対象とした RCT が進行中である。McGill University Health Centre が中心となりカナダおよび米国で行われていた 1500 例を対象予定であったヒドロキシクロロキンとプラセボの投与を比較した大規模 RCT (NCT04421664) は Skipper 2020 の結果を受けて早期終了となったが、現時点で論文化されていないため今回のシステマティックレビューには含まれていない。また、シンガポールの National University Hospital では、ヒドロキシクロロキン、イベルメクチン、ポビドンヨード、亜鉛+ビタミン C、ビタミン C の比較をした 4257 例を対象とする大規模 RCT (NCT04446104) が、8 月末に患者集積が終了しており結果が待たれる。

5. 第二版におけるアップデートの内容

Skipper 2020、Mitjà 2020、Cavalcanti 2020、Chen CP 2020 論文の 4RCT が追加となった。推奨内容には変更なし。

6. 参考文献

採用した 9RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった RCT 一覧』に記載。

CQ4 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にステロイドを投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にステロイドを投与することを強く推奨する（強い推奨／高の確実性のエビデンス：GRADE 1A）

注：現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究はない

更新日：2020 年 10 月 14 日

1. 背景

ステロイドは様々な種類が存在するが、さまざまな疾患に対して適応を持ち、古くから販売されている。COVID-19 が重症化する機序は、過去に流行したウイルス性肺炎（H5N1 インフルエンザ、SARS、H1N1 インフルエンザなど）のように、宿主において免疫応答が過剰に発生することで臓器障害が起きることであると推測されている。ステロイドはその免疫応答を緩和する作用が期待されている。したがって、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。

【ステロイド投与方法】 ※以下のいずれかの投与方法を推奨する

- ・デキサメサゾン（6mg 経口あるいは静注、1 日 1 回）
- ・メチルプレドニゾン（40mg 静注、12 時間ごと）
- ・ヒドロコルチゾン（200mg 静注、1 日 1 回あるいは持続投与）

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

軽症群では 1RCT 1,535 症例が採用され、全原因死亡では効果は見込まれなかった。臨床症状改善、重篤有害事象は利用できるデータはなかった。中等症群では 3RCT 4,190 症例が採用され、全原因死亡では小さい効果が見込まれた（1,000 人あたり 48 人減少）。臨床症状改善は利用できるデータがなく、重篤有害事象は発生なしであった。重症群では 5RCT 2,219 例が採用され、全原因死亡、臨床症状改善では中の効果が見込まれた（それぞれ 1,000 人あたり 70 人減少、92 人増加）。重篤有害事象はイベント数が小さく信頼区間も大きいため判定困難であった。

したがって、利益・害のバランスについては中等症／重症患者に対しては利益が勝る、軽症患者では害が上回ると判断した。

●エビデンスの確実性

軽症群／中等症で採用したアウトカムは一点のみでは全体的なエビデンスの確実性はそれぞれ軽症群で「中」、中等症で「高」とした。重症群では、全原因死亡が「高」、臨床症状改善が「中」、重篤有害事象が「低」であった。効果の方向性が一致していると判断し全体的なエビデンスの確実性を「高」とした。（付録エビデンスプロファイル参照）

●価値観と意向

全原因死亡について、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

デキサメサゾン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン本邦においては、薬事承認されている。コストも安価で、投与に必要な設備/人的負担も問題ない。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。（付録 EtD テーブル参照）

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.00 で本推奨の合意に至った（第二版での再投票結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020 年 9 月 30 日現在、ステロイドを対象とした 37 件の RCT（プレドニゾロン 3 件、メチルプレドニゾロン 20 件、デキサメサゾン 12 件、プレドニゾン 2 件）が進行中である。そのほとんどが、今回採用された研究で有効性が示唆された中等症以上を対象とした RCT である。

5. 第二版におけるアップデートの内容

CoDEX 2020、Metcovid 2020、GLUCOCOVID 2020、CAPE COVID 2020、REMAP-CAP 2020 の 5RCT が追加となった。推奨内容には変更なし。

6. 参考文献

採用した 6RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった RCT 一覧』に記載。

CQ5 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にトシリズマブの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）
- ✓ 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

更新日：2020年11月6日

1. 背景

COVID-19 患者において、インターロイキン 6（IL-6）を含む炎症性サイトカインの産生が増加し、疾患進行と関連することが報告されている。IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブ（アクテムラ®）は、COVID-19 患者における炎症性サイトカインの作用を抑制し予後を改善する可能性がある薬剤として期待され、数多くの臨床研究が行われているが、有効性は定まっていない。COVID-19 治療薬の候補として臨床的意義が大きいと考えられ、本 CQ を立案した。

【トシリズマブ投与方法】

トシリズマブ 4～8mg/kg 静脈内投与（最大量 800mg）で、原則として単回投与（症状悪化/改善に乏しい場合に 8～48 時間後の追加投与を行う研究もある）

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

重症/中等症の入院患者対象の 5RCT999 症例において、中等症群に対するトシリズマブは、28 日時点の全原因死亡について効果が見込まれない（1000 人当たり 0 人の増加）。臨床症状改善について小さい効果が見込まれる（1000 人当たり 54 人の増加）。重篤な有害事象の発生は増加しない（1000 人当たり 28 人の減少）。重症群に対し、28 日時点の全原因死亡について効果が見込まれない（1000 人当たり 20 人の増加）。臨床症状改善についてわずかな効果が見込まれる（1000 人当たり 32 人の増加）。重篤な有害事象の発生は増加しない（1000 人当たり 35 人の減少）。

以上より、中等症患者に対してはトシリズマブ投与による利益が上回ると判断した。重症患者では死亡アウトカムの重み付けにより利益と害のバランスが変動するため、不確実性の大きさから推奨作成を保留した。軽症患者に対してはトシリズマブの利益と害のバランスは判断不能であった。

●エビデンスの確実性

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、中等症患者において「低」あるいは「中」、重症患者において「非常に低」あるいは「低」であった。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は中等症患者に対しては「低」、重症患者に対しては「非常に低」と判断した（付録エビデンスプロファイル参照）。

●価値観と意向

主要なアウトカムについて、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

2020年11月現在、トシリズマブは関節リウマチや成人ステル病などに対する治療薬として本邦で承認されている。コスト面では、COVID-19に対する治療は原則公費負担となる。現在、国内において企業治験が実施されている。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意（代諾者含む）のもと使用することが求められる（付録 EtD テーブル参照）。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.164 で本推奨の合意に至った（第二版の投票結果、2.1 版は推奨変更なく投票なし）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020年10月28日現在、52件のトシリズマブを対象とした RCT が進行中である。その多くが中等症/重症患者に対する研究である。本邦では、中外製薬による重症 COVID-19 肺炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験が行われている（JapicCTI-205270）。

5. 第 2.1 版におけるアップデートの内容

3件の RCT（Stone 2020, Salvarani 2020, Hermine 2020）が追加となった。推奨内容には変更なし。

6. 参考文献

採用した 5RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった RCT 一覧』に記載。

本診療ガイドラインの作成方法

COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations の作成にあたり、GIN-McMaster ガイドライン作成チェックリスト拡張版（extension of the Guideline Development Checklist for rapid guidelines）[1]に則って作業を進め、エビデンスの確実性や推奨の強さの決定には GRADE アプローチを採用した。①CQ の立案、② PICOT の設定、③既存のリビングシステマティックレビューまたはリビングガイドラインの採用（adoption）、適用（adaptation）、または新規作成（de novo creation）による GRADE Adolopment [2]、④エビデンス総体の確実性の評価、⑤推奨事項の策定と合意形成、の 5 つの基本工程を経て作成した。

推奨作成の基本工程

①CQ の立案

現在の日本の COVID-19 診療の実情に合わせ、臨床現場で利用可能な薬物療法のなかで臨床的重要度が高い薬剤を CQ として選定した。選定にあたってはタスクフォースメンバーの合議により決定した。合意基準は、全参加メンバーの 2/3 以上の合意とし、不一致の程度は Rand/UCLA 法[3]を使って評価した。

②推奨作成のための PICOT

②-1：対象患者集団

成人 COVID-19 患者を対象とする。医療機関外（自宅、ホテルなど）で療養加療中の軽症患者、酸素投与あるいは入院加療を必要とする中等症患者、ならびに集中治療管理を必要とする重症患者、のすべてを対象とする。必要な場合は、CQ によってはそれぞれ対象サブグループごとに推奨を提示する。

成人 COVID-19 の重症度分類は、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」を参考に以下のように定義した[4]。

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ > 93%	呼吸器症状なし 咳のみ息切れなし	多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することがある
中等症	SpO ₂ ≤ 93%	息切れ、肺炎症状 酸素投与が必要	入院の上で慎重に観察
重症		ICU に入室、または人工呼吸器が必要	人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の 2 分類（L 型、H 型）

※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」を改変

②-2：介入治療

統括委員、タスクフォースの合議ならびに投票により、その時点でのエビデンス収集具合や社会的情勢を加味し、適宜対象薬剤を選出していく。

②-3：比較対照

原則として、本診療ガイドラインにおける比較は、関心のある介入治療 vs 標準治療（もしくは通常ケア、プラセボ治療）とした。今後の状況によっては、多重比較（ネットワークメタアナリシス）も検討したい。

②-4：アウトカム

COVID-19 治療においては、COS-COVID が提案されているが[5]、本診療ガイドラインにおいては、患者にとって重大なアウトカムとして、全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象の3個を設定した。これらの3つのアウトカムについて、利益と害のバランスや、エビデンスの確実性を評価した。

当初設定していた重症化率のアウトカムは、複合アウトカムの項目に死亡を含んでいること（すでに採用している死亡アウトカムとの競合が生じる）、また各論文間でのアウトカム定義が不均一であること、といった理由により本診療ガイドラインにおいては採用保留とした。

②-5：時間枠

原則として、治療介入から28日後のアウトカムとしたが、入手エビデンス（例、総死亡）によっては、7日、あるいは14日のものも採用した。

③GRADE Adolopment（エビデンスの効率的収集）

公開されている複数の Living SR/guidelines をそのまま採用する（adoption）ことはせず適応とした（adaptation）。査読を経ないプレプリントサーバー論文も含んだ。学会抄録やプレスリリースの結果は採用しなかった。一部の CQ の有害事象は、一次研究を検索した。本 ver2.0.0 は 2020 年 9 月 30 日時点で得られたエビデンスを元に作成している。

エビデンス情報源として採用した主要 Living SR/Guidelines は以下の通りである。

- ・ Cochrane France 主導の Living mapping of ongoing research
(https://covid-nma.com/living_data/index.php)
- ・ Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19
(<https://app.magicapp.org/#/guideline/4361>)
- ・ MAGIC Evidence Ecosystem Foundation
(<https://app.magicapp.org/#/org/87/guidelines>)

- ・ Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19
(<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>)

④エビデンス総体の確実性の GRADE 評価

GRADE/DECIDE におけるエビデンスの確実性とは、効果が研究所見とは大幅に異なる可能性を評価したものである。本ガイドラインで採用している GRADE アプローチによるエビデンス総体の確実性の定義は以下の通りである[6, 7]。

=GRADE システムにおけるエビデンス総体の確実性の定義=	
高 (A)	真の効果が効果推定値に近いことに大きな確信がある。
中 (B)	効果推定値に対し中等度の確信がある。つまり、真の効果は効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。
低 (C)	効果推定値に対する確信性には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。
非常に低 (D)	効果推定値に対し、ほとんど確信が持てない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。

エビデンス総体の確実性（高[A]、中[B]、低[C]、非常に低[D]）は、GRADE の 8 ドメイン、つまり等級ダウンの 5 ドメイン（Risk of bias、非直接性、非一貫性、不精確さ、出版バイアス）、等級アップの 3 ドメイン（大きな効果、用量反応勾配、交絡因子による過小評価：相反バイアス）、をもとに評価した。個別研究およびエビデンス総体のバイアスのリスク（RoB）は、ランダム化臨床試験（RCT）については Cochrane RoB 2.0[8]を使用した。非ランダム化研究（NRS）については、ROBINS-I（risk of bias in non-randomised studies of interventions）ツール[9] を使用し、Risk-of-bias VISualization（robvis）の Shiny web app [10]を使って RoB テーブルを表示した。

⑤推奨の策定と合意形成、およびタイムフレーム

⑤-1：推奨の作成と合意形成の方法

GRADE システムで示される推奨の強さは 2 種類、方向 2 種類である、すなわち、強い推奨、弱い推奨、弱い推奨反対、強い推奨反対の 4 つのカテゴリーに分類される。推奨の決定に先立ち、タスクフォース／アドバイザーボードからなるパネル委員会はエビデンスの確実性、利益と不利益のバランス、価値観や意向、コストや資源利用の 4 つの基本要因、さらに、許容可能性と実行可能性を評価した。最終的な推奨の強さの決定はパネル委員会の合議に基づいたが、基本方針として、アウトカム全般にわたるエビデンス総体の確実性が非常に低い（very low=D）場合には、本疾患の特

殊性、ガイドラインの持つ社会的影響力の大きさ、エビデンス集積のスピード感を勘案した結果、拙速にいずれかの推奨方向を明示することを避けることとした。パネル委員会による投票を行い、修正 Delphi 法 (Rand/UCLA) による合意形成を図った。

＝各ガイドライン利用者別の推奨の強さが持つ意味＝		
	強い推奨 (1)	弱い推奨 (2)
定義	介入による望ましい効果 (利益) が望ましくない効果 (害、負担、コスト) を上回る、または下回る確信が強い	介入による望ましい効果 (利益) が望ましくない効果 (害、負担、コスト) を上回る、または下回る確信が弱い
患者にとって	その状況下にあるほぼ全員が、推奨される行動を希望し、希望しない人はわずかである。	その状況下にある人の多くが、提案される行動を希望するが、希望しない人も多い。
臨床医にとって	ほぼ全員が推奨される行動を受けべきである。	患者によって選択肢が異なることを認識し、各患者が自らの価値観や意向に一致した治療の決断を下せるよう支援しなくてはならない。

＝推奨の強さを決定する主要 4 基準＝		
	強い推奨が正当化される場合	弱い推奨が予想される場合
全体的なエビデンスの確実性	全体的なエビデンスの確実性は、「高」または「中」である。	全体的なエビデンスの確実性は、「低」または「非常に低」である。
利益と害のバランス	利益が明らかに害を上回る、あるいは下回る	利益と害が拮抗している、またはバランスが不確実である
価値観や意向	すべてまたはほとんどすべての患者が同じ選択をする	十分に情報を得た患者の選択肢にはばらつきや不確実性がある
必要資源量やコスト	介入の正味の利益は、すべてあるいはほとんどすべての状況で正当化される (または否定される)。	介入の正味の利益は、ある状況では正当化されない場合がある。

※4 基準全てを満たす場合に強い推奨が正当化される。いずれかを満たさない場合、弱い推奨が予想される。

⑤-2: タイムフレーム

本診療ガイドラインにおけるタイムフレームを補足資料に示す (付録 タイムフレーム参照)。各ステップは、GIN-McMaster ガイドライン作成チェックリスト拡張版 (extension of the Guideline Development Checklist for rapid guidelines) [1]に対応している。

参考文献

1. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, Kowalski S, Akl EA, Thayer KA, Rooney A, Schünemann HJ: Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health research policy and systems* 2018, 16(1):63.
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W et al: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *Journal of clinical epidemiology* 2017, 81:101-110.
3. Fitch K BS, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JP, Kahan JP: *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. 2001.
4. 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第2版. 2版. 2020:17-24.
5. Jin X, Pang B, Zhang J, Liu Q, Yang Z, Feng J, Liu X, Zhang L, Wang B, Huang Y et al: Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COS-COVID). *Engineering* 2020.
6. 相原守夫: 診療ガイドラインのための GRADE システム [第3版]. 中外医学社 2018:313.
7. Holger Schuneman Jb, Gordon Guyatt, Andrew Oxman: *GRADE Handbook*. 2013.
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM et al: RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2019, 366:l4898.
9. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I et al: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed)* 2016, 355:i4919.
10. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>

他のガイドラインの推奨 (2020年11月23日現在)

改訂に際し本項目の記載内容を更新した。国内の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第3版」および「COVID-19に対する薬物療法の考え方 第6版」はその性質上、治療薬剤に対する推奨を示すものではないため今回の改訂で割愛した。最新のエビデンスを踏まえて更新されているもののみを取り上げることとし、SSC guidelines on the management of critically ill adults with COVID-19 (米国集中治療学会)は削除した。

1. ファビピラビル

ガイドライン名	IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (米国感染症学会) [1]	Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (version 28.2) [2]	COVID-19 Treatment Guidelines (米国国立衛生研究所) [3]	WHO Living Guideline: Therapeutics and COVID-19 (version 2.0) [4]
最終更新日	9月25日	11月19日	11月18日	11月20日
推奨	推奨なし	ランダム化比較試験以外での非投与を推奨(1D)	推奨なし	推奨なし

2. レムデシビル

ガイドライン名	IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19(米国感染症学会) [1]	Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (version 28.2) [2]	COVID-19 Treatment Guidelines (米国国立衛生研究所) [3]	WHO Living Guideline: Therapeutics and COVID-19 (version 2.0) [4]
最終更新日	11月22日	11月19日	11月18日	11月20日
無症状～軽症	レムデシビル非投与を推奨(2D)	推奨なし	推奨なし	
中等症で酸素なし	レムデシビル非投与を推奨(2D)	推奨なし	推奨なし	

中等症で酸素あり	レムデシビル 5 日間を推奨(2C)	レムデシビル 5 日間を推奨(2B)	レムデシビル(5 日) 推奨 A1 レムデシビル+デキサメタゾン(10 日) 推奨 B II	入院を要する COVID-19 患者では重症度にかかわらずレムデシビル <u>非投与</u> を推奨(2C)
高流量酸素を使用する重症(NIV、NHF など)	レムデシビル 5 日間を推奨(2C)	レムデシビル 5 日間を推奨(2B)	レムデシビル+デキサメタゾン 推奨 A III	
人工呼吸器、ECMO を使用する重症	レムデシビル 10 日間を推奨(2C)	レムデシビル <u>非投与</u> を推奨(1B)	レムデシビル+デキサメタゾン 推奨 C III	

3. ハイドロキシクロロキン

ガイドライン名	IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (米国感染症学会) [1]	Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (version 28.2) [2]	COVID-19 Treatment Guidelines (米国国立衛生研究所) [3]	WHO Living Guideline: Therapeutics and COVID-19 (version 2.0) [4]
最終更新日	11 月 22 日	11 月 19 日	11 月 18 日	11 月 20 日
推奨	全患者で <u>非投与</u> を推奨(1A)	全患者で <u>非投与</u> を推奨(1A)	全患者で <u>非投与</u> を推奨(A I)	推奨なし

4. ステロイド

ガイドライン名	IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (米国感染症学会) [1]	Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (version 28.2) [2]	COVID-19 Treatment Guidelines (米国国立衛生研究所) [3]	WHO Living Guideline: Therapeutics and COVID-19 (version 2.0) [4]
最終更新日	11 月 22 日	11 月 19 日	11 月 18 日	11 月 20 日
無症状～軽症	デキサメタゾン <u>非投与</u> を推奨(2C)	デキサメタゾン <u>非投与</u> を推奨(2C)	デキサメタゾン <u>非投与</u> を推奨(A1)	デキサメタゾン <u>非投与</u> を推奨(2C)

中等症で酸素なし	デキサメタゾン非投与を推奨(2C)	デキサメタゾン非投与を推奨(2C)	デキサメタゾン非投与を推奨(A1)	デキサメタゾン非投与を推奨(2C)
中等症で酸素あり	デキサメタゾン投与を推奨(2B)	デキサメタゾン投与を推奨(1B)	レムデシビル+デキサメタゾン投与を推奨(BII) レムデシビルが使用できなくてもデキサメタゾンを単独で使用することを推奨(BIII)	デキサメタゾン投与を推奨(1B)
高流量酸素を使用する重症(NIV、NHFなど)	デキサメタゾン投与を推奨(2B)	デキサメタゾン投与を推奨(1B)	レムデシビル+デキサメタゾンを推奨(AIII)	デキサメタゾン投与を推奨(1B)
人工呼吸器、ECMOを使用する重症	デキサメタゾン投与を推奨(1B)	デキサメタゾン投与を推奨(1B)	レムデシビル+デキサメタゾン投与を推奨(CIII)	デキサメタゾン投与を推奨(1B)
コメント	デキサメタゾンが使用できない場合、メチルプレドニゾン 32mg、またはプレドニゾン 40mg の使用を推奨	デキサメタゾンが使用できない場合、ヒドロコルチゾン 50mg 6 時間ごと、又はプレドニゾン 50mg/日で代替可メチルプレドニゾンでもいいが用量はわかっていない	デキサメタゾンが使用できない場合、プレドニゾン 40mg/日、メチルプレドニゾン 32mg/日、ヒドロコルチゾン 160mg/日として投与	

5. トシリズマブ

ガイドライン名	IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (米国感染症学会) [1]	Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (version 28.2) [2]	COVID-19 Treatment Guidelines (米国国立衛生研究所) [3]	WHO Living Guideline: Therapeutics and COVID-19 (version 2.0) [4]
最終更新日	11月22日	11月19日	11月18日	11月20日
推奨	入院患者での <u>非投与</u> を推奨(2C)	ランダム化比較試験以外での <u>非投与</u> を推奨(1B)	臨床試験以外での <u>非投与</u> を推奨(BI)	推奨なし

- [1]. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.5.0.pdf>
- [2]. https://files.magicapp.org/guideline/b322390a-a664-44ed-816c-ec3333b1fb1c/published_guideline_4615-28_2.pdf
- [3]. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- [4]. https://files.magicapp.org/guideline/6322aaf1-3742-46c8-a866-96f04adf8648/published_guideline_4638-2_0.pdf

組織構成

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会 COVID-19 対策タスクフォース

【タスクフォースリーダー】

山川 一馬	大阪医科大学	救急医学教室
-------	--------	--------

【タスクフォース副リーダー】

橋本 英樹	日立総合病院	救急集中治療科・感染症科
-------	--------	--------------

【タスクフォースメンバー】

寺山 毅郎	防衛医科大学校	精神科学講座
-------	---------	--------

石原 唯史	順天堂大学医学部附属浦安病院	救急診療科
-------	----------------	-------

石丸 剛	草加市立病院	
------	--------	--

井村 春樹	洛和会音羽病院	
-------	---------	--

岡野 弘	横浜医療センター	救急総合診療科
------	----------	---------

成田 知大	静岡県立総合病院	救命救急科
-------	----------	-------

真弓 卓也	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科	循環器内科学研究分野
-------	-------------------	------------

安田 英人	自治医科大学附属さいたま医療センター	救急科
-------	--------------------	-----

山田 浩平	防衛医科大学校病院	救急部
-------	-----------	-----

山田 博之	京都大学初期診療	救急部
-------	----------	-----

山元 良	慶應義塾大学医学部	救急医学
------	-----------	------

【アドバイザーボード】

川崎 達也	静岡県立こども病院	小児集中治療センター
-------	-----------	------------

志馬 伸朗	広島大学	救急集中治療医学
-------	------	----------

土井 研人	東京大学	救急科学教室
-------	------	--------

江木 盛時	神戸大学大学院医学研究科 外科系講座	麻酔科学分野 J-SSCG2020 委員長（日本集中治療医学会）
-------	--------------------	-------------------------------------

小倉 裕司	大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座	救急医学 J-SSCG2020 委員長（日本救急医学会）
-------	------------------------	---------------------------------

【コアワーキングメンバー（GRADE methodologist）】

相原 守夫	GRADE working group／GIN メンバー 相原内科医院／弘前大学医学部消化器血液内科
-------	---

【担当理事】

西田 修	藤田医科大学 麻酔・侵襲制御医学講座 J-SSCG2020 担当理事（日本集中治療医学会） アドバイザーボード兼任
------	---

田中 裕	順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科 J-SSCG2020 担当理事（日本救急医学会）
------	--

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別編
COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations
第二版 付録

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会
COVID-19 対策タスクフォース

ver.1.0.0_2020.9.9
ver.1.0.1_2020.9.16
ver.1.0.2_2020.9.19
ver.2.0.0_2020.10.14
ver.2.1.0_2020.11.6
ver.2.2.0_2020.11.26

CQ1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にファビピラビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するファビピラビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

更新日：2020年10月14日

CQ1に関する追加資料：理論的根拠

1. 採用エビデンスのRoBサマリー

個々の研究のエビデンスのRoBをCochrane RoB 2.0を使用して評価した。採用エビデンスは3件（Chen 2020、Lou 2020、Ivashchenko 2020）であった。ver.2.0.0への改訂により、Ivashchenko 2020論文が追加となった。ver2.0.0の時点で、Chen 2020論文、Lou 2020論文は依然としてプレプリント論文のままである。

統合後のweightの95%を占めるChen 2020論文の患者重症度は、約9割が酸素投与を必要としない軽症患者であった。ver.2.0.0で追加されたIvashchenko 2020論文についても75%が酸素投与を必要としない軽症患者であった。3RCTはすべてopen-label試験であり、死亡アウトカム以外は評価バイアスが懸念される。Chen 2020論文は併存治療に群間差があり効果推定値に対する強いバイアスリスクが懸念される。

以上より、現時点で得られるエビデンスは軽症患者を対象としたものが中心であり、本ガイドラインパネル委員会は、本改訂版でも引き続き中等症・重症に関するエビデンスは不十分であると判断した。

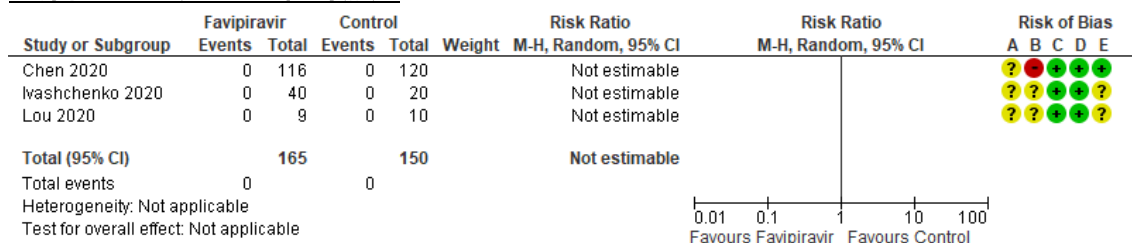
	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome: Mortality	Measurement of the outcome: Clinical recovery rate	Measurement of the outcome: Adverse events	Selection of the reported results
Chen 2020	?	●	+	+	?	?	+
Ivashchenko 2020	?	?	+	+	?	?	?
Lou 2020	?	?	+	+	?	?	?

※藤田医科大学主導RCTが2020年9月21日に公開となった（Y Doi, *et al.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy Sep 2020, AAC.01897-20）。同試験は早期投与/晩期投与を比較するデザインであり、死亡や有害事象の結果は本CQでは利用不可能である。6日時点の臨床症状改善は利用できる可能性があったが、著者問い合わせを行った結果、統合に用いることができるデータは提供不可能であった。

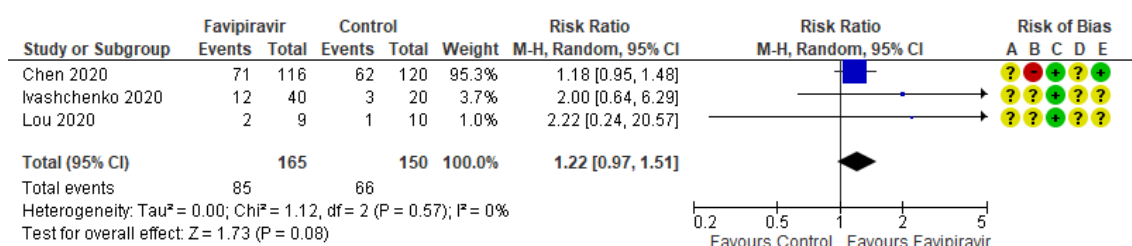
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

全原因死亡 (7-15 日目時点)



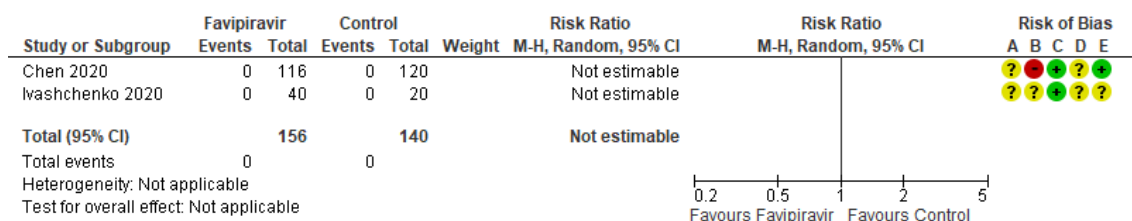
臨床症状改善 (7-11 日目時点)



※臨床症状改善のアウトカム定義

Chen 2020	発熱、呼吸数、SpO ₂ 、咳の改善
Ivashchenko 2020	症状改善による生存退院
Lou 2020	NEWS-2 の 2 点以上の改善、生存退院

重篤有害事象



Risk of bias legend

- (A) Randomization process
- (B) Deviations from intended interventions
- (C) Missing outcome data
- (D) Measurement of the outcome: Adverse events
- (E) Selection of the reported results

2.2 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	ファピピラビル	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡(7-15 日時点)												
3	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	0/165 (0.0%)	0/150 (0.0%)	非統合	コメント参照	⊕○○○ 非常に低	重大
臨床症状改善(7-11 日時点)												
3	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	85/165 (51.5%)	66/150 (44.0%)	RR 1.22 (0.97 to 1.51)	97 more per 1,000 (13 fewer to 224 more)	⊕⊕○○ 低	重大
重篤有害事象												
2	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	0/156 (0.0%)	0/140 (0.0%)	非統合	コメント参照	⊕○○○ 非常に低	重大

RCT:ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 複数の RoB 項目（ランダム化プロセス、意図した介入からの逸脱など）で深刻と判断された
- イベント発生なし
- 最適情報量（OIS : RR 1.25、 α 0.05、検出力 80%では各群 265 人必要）基準を満たさず、信頼区間の幅が広い

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者
介入:	ファビピラビル投与
比較対照:	プラセボ投与あるいはファビピラビル非投与
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	外来あるいは入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ファビピラビル（アビガン®）は、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対し 2014 年 3 月に承認を受けた抗ウイルス薬である。生体内で変換された三リン酸化体が RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで RNA ウイルスに対する効果が期待される。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>流行初期よりわが国では compassionate use として薬剤提供がなされ、同時に複数の RCT が実施されてきた。COVID-19 に対して効果が期待される薬物ではあるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中：軽症 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>対象となったエビデンスのうちで 95%の weight を占める RCT（Chen 2020）は主として軽症患者を対象としたものであった。7-11 日時点の臨床症状改善についての効果推定値は、1000 人当たり 97 人多かった（95%CI：13 人少ない～224 人多い）。これらの RCT における死亡例はなく、死亡アウトカムの評価は不十分であった。以上より、軽症患者に対する望ましい効果は、「中」と判断した。</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない：中等症、重症	<p>中等症、重症に対する望ましい効果の判定は死亡アウトカムの評価が不能であることから、「分からない」と判断した。</p>
---	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>対象となる RCT2 本の報告(Chen 2020, Ivashchenko 2020)では、重篤な有害事象は発生しなかったと報告されている。ただし、ファビピラビル投与により尿酸値上昇など軽微な副作用が増加する可能性が示されている。また、ファビピラビル投与による有害事象としては従来、催奇形性が指摘されている。以上より、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低：中等症、重症 <input checked="" type="checkbox"/> 低：軽症 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡、臨床症状改善、有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「低」あるいは「非常に低」と判断した。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は軽症患者に対しては「低」、中等症・重症患者に対しては「非常に低」と判断した。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>COVID-19 患者に対するファビピラビル投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入が優位：軽症 <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない：中等症、重症	利益と害のバランスは軽症患者に対してはファビピラビル投与により 1000 人当たり 97 人の臨床改善が得られる。一方で、中等症・重症患者に対しては、ファビピラビルの利益と害のバランスは判断不能であった。

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	有害事象はリスクが低い可能性が高い。介入に伴うコストは、2020 年 10 月現在の状況では COVID-19 治療薬として原則全額公費負担となる。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。また、ファビピラビルの投与にあたっては、医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続き、観察研究への参加、患者同意(代諾者含む)のもと使用することが求められるため、医療従事者の負担は少なからず存在するものと考えられる。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	2020 年 10 月現在、アビガン®は厚生労働省管理のもと医療機関に提供されている（資源が限られている）。そのため、本介入の実行可能性に関しては施設間の格差が存在する可能性がある。（使用方法に関する詳細は厚労省事務連絡「新型コロナウイルス感染症に対するファビピラビルに係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供に関する周知依頼について」を参照のこと [https://www.mhlw.go.jp/content/000659872.pdf]

推奨に関する結論(軽症、中等症、重症患者)

推奨
<ul style="list-style-type: none">✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にファビピラビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するファビピラビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
正当性
<p>軽症に対しては、望ましい効果は望ましくない効果を上回る可能性が高いが、そのエビデンスの確実性は「低」であった。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。</p> <p>中等症、重症に対しては、現時点ではエビデンスが限られていることから、明確な推奨を提示することを避けた。</p>
サブグループに関する検討事項
重症度別に推奨を提示した。
実施にかかわる検討事項
推奨を提示しない中等症、重症例に関しても、現場判断により症例に応じた適応判断を否定するものではない。いずれの重症度に対する推奨も、今後のエビデンス集積により変更となる可能性が高い。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
<p>以下の内容に関する検討が求められるだろう。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 軽症を対象とした大規模かつ RoB が低い RCT の実施・ 中等症、重症を対象とした死亡を主要アウトカムに設定した RCT の実施・ 他の抗ウイルス薬や抗炎症治療との併用療法の是非について・ ファビピラビル投与患者における出生児の先天性障害の発生調査

CQ2 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にレムデシビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）
- ✓ 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にレムデシビルを投与しないことを弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2B）

更新日：2020年11月26日

CQ2 に関する追加資料：理論的根拠

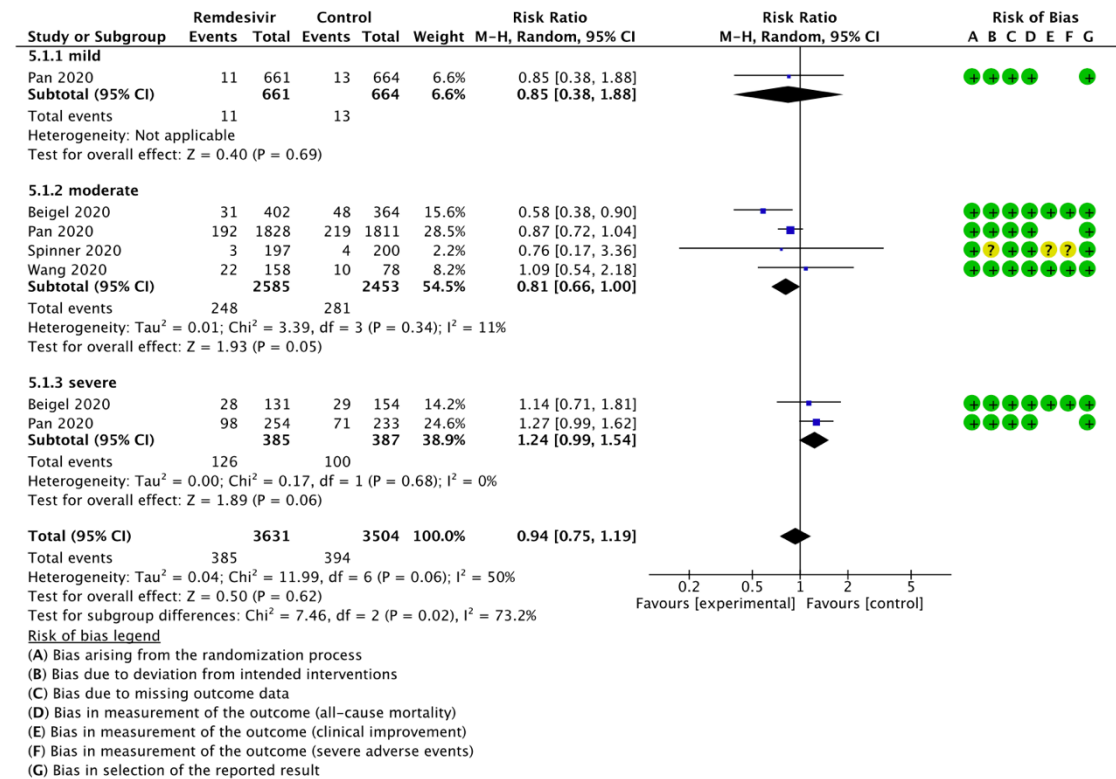
1. 採用エビデンスの RoB サマリー

個々の研究のエビデンス（RCT）の RoB を Cochrane RoB2.0 を使用して評価した。採用エビデンスは4件（Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Pan 2020）であった。第2版から1つのRCT（Pan 2020）が追加となった。

Beigel 2020、Wang 2020 は二重盲検化されたRCTであり、RoB 評価においても大きな懸念事項は無く、Low と評価した。Spinner 2020、Pan 2020 はオープンラベル試験である。Spinner 2020 の介入効果に影響するバイアスについては、ITT 解析がされておらず some concern と評価した。また、アウトカムの測定に関しても評価者が割付に関して盲検化されておらず臨床症状改善や重篤有害事象の判断に影響する可能性を考慮して some concern と評価した。

	Bias arising from the randomization process	Bias due to deviation from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcome (all-cause mortality)	Bias in measurement of the outcome (clinical improvement)	Bias in measurement of the outcome (severe adverse events)	Bias in selection of the reported result
Beigel 2020	+	+	+	+	+	+	+
Pan 2020	+	+	+	+			+
Spinner 2020	+	?	+	+	?	?	+
Wang 2020	+	+	+	+	+	+	+

2. フォレストプロット 全原因死亡 (14-28 日時点)



※重症度分類

Beigel 2020

Ordinal score

軽症 1:入院の必要や活動制限なし。 2:入院の必要はないが、活動制限あり、もしくは自宅で酸素投与を要する。 3:入院を要するが医療的介入を必要としない。

中等症 4:入院を要し、酸素を必要としないが、医療的介入が必要であり、胸部レントゲンで浸潤影を認める。 5:入院し、酸素投与を要する。 6:入院し、非侵襲的呼吸管理・高流量酸素投与を要する。

重症 7:人工呼吸器管理もしくはECMOを要する。

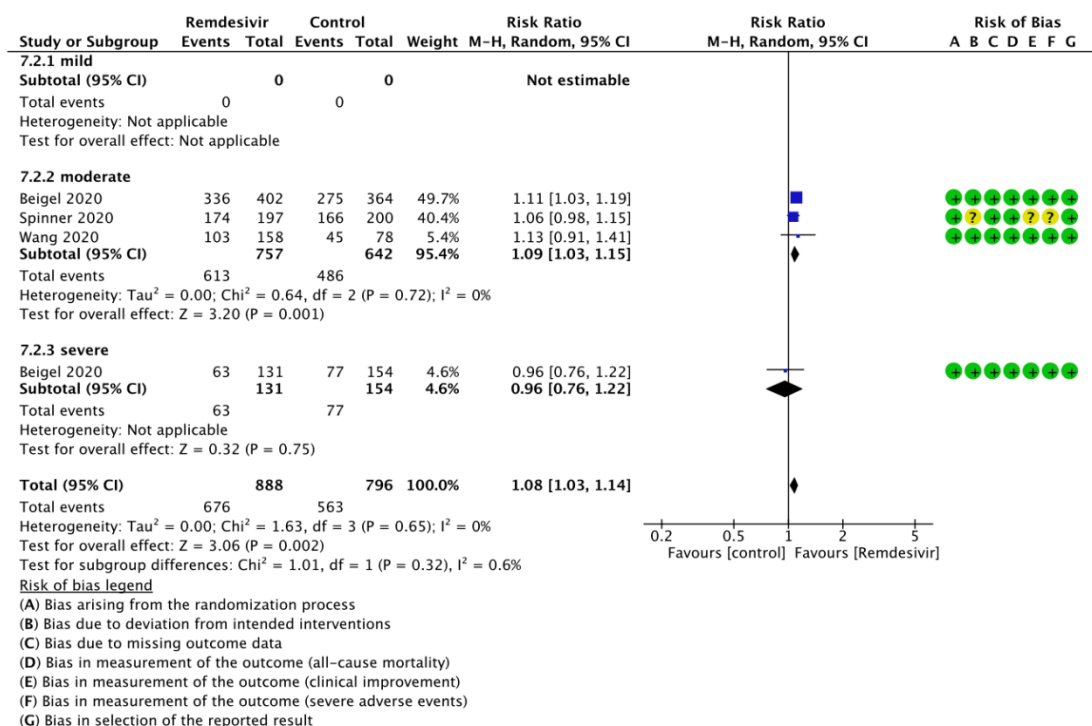
Pan 2020

軽症 酸素投与なし

中等症 酸素投与あり (高流量含)

重症 人工呼吸器管理

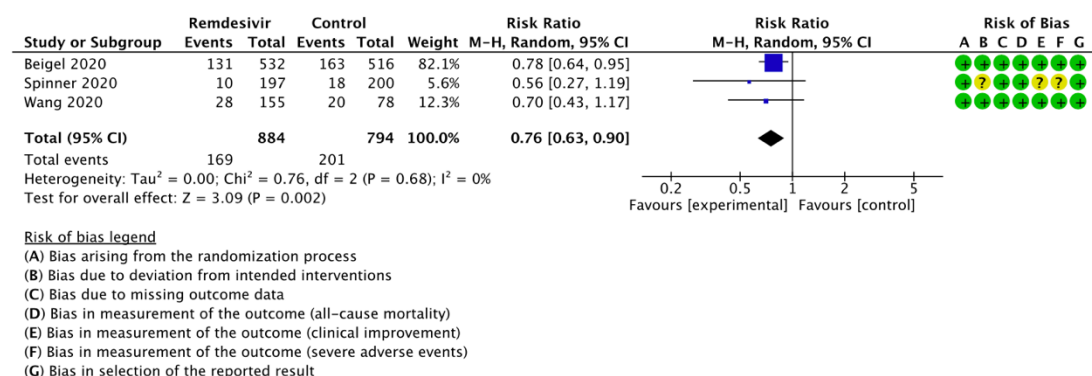
臨床症状改善（28日時点）



※臨床症状改善の定義

Beigel 2020	退院する、あるいは入院中だが酸素療法や医療が不要な状態となること
Spinner 2020	7段階 ordinal scale で割付時から2段階以上改善すること
Wang 2020	6段階 ordinal scale で割付時から2段階改善、あるいは生存退院すること

重篤有害事象（中等症または重症）



3. エビデンス要約と EtD テーブル（重症度別のサブグループ）

3.1 軽症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

3.1.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	レムデシビル	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡（軽症）

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	11/661 (1.7%)	13/664 (2.0%)	RR 0.85 (0.38 to 1.88)	3 fewer per 1,000 (12 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 入院患者であるが、酸素投与を必要としない患者群であり本ガイドラインにおいては軽症患者に分類される集団であると判断した。
- b. 最適情報量（OIS : RR 0.75、 α 0.05、検出力 80%では各群 10797 人必要）を満たさず、95%信頼区間が利益と害に関する臨床的に意味のある閾値（RR=0.75、RR=1.25）の両方を含んでいる。

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ2 軽症 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（軽症）
介入:	レムデシビル投与
比較対照:	プラセボ投与
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	レムデシビル（ベクルリー®）は、エボラ出血熱、マールブルグウイルス感染症の治療薬として開発され、その後 MERS、SARS、SARS-CoV-2 をはじめとする一本鎖 RNA ウイルスに対する抗ウイルス活性が示された。RNA ウイルスの自己複製に必須とされる RNA dependent RNA polymerase を治療標的とする薬剤である。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。</p> <p>2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい：中等症、重症 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>軽症患者を対象とした RCT（Pan 2020）のプレプリント論文 1 件が採用された。全原因死亡に対する効果推定値（研究数=1 件）は、1,000 人当たり 3 人少ない(95%CI: 12 人少ない～17 人多い)。臨床症状改善に関する効果推定値は利用で</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない：軽症	きるデータは現時点では存在しない。したがって、レムデシビルによる望ましい効果は「分からない」と判断した。
---	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	重篤有害事象に関して、軽症患者を対象としたデータは現時点ではない。そこで、中等症あるいは重症患者を対象とした2件のRCTのデータを利用して評価した。レムデシビル投与により重篤有害事象の発生割合は1,000人当たり61人少ない(95%CI: 94人少ない~25人少ない)であった。望ましくない効果は「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	アウトカムに関するエビデンスの確実性は「低」であり、全体的なエビデンスの確実性も「低」とした。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19患者に対するレムデシビル投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、主要なアウトカムについて、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

効果のバランス	
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位：中等症、重症 <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない：軽症	利用可能な最良のエビデンスからは、全原因死亡について絶対効果は1,000人当たり3人少ない(95%CI: 12人少ない~17人多い)である。また、臨床症状改善・有害事象については利用できるデータはない。全原因死亡の効果推定値の信頼区間の幅は広く、1RCTのみの解析となるため、現状において利益と害のバランスは判断不能であり「分からない」した。
許容可能性	
この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	2020年10月現在、ベクルリー®は薬事承認(2020年5月7日特例承認)されているが、厚生労働省管理のもと医療機関に提供されている(資源が限られている)。コスト面では、COVID-19治療薬として原則全額公費負担となるが、厚生労働省に申請書をFAXで送付することが必須となっており、医療従事者の負担は存在する。(入手方法に関する詳細は厚労省 COVID-19診療の手引きを参照のこと)
実行可能性	
その介入は実行可能ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	2020年10月現在、ベクルリー®は薬事承認(2020年5月7日特例承認)されているが、厚生労働省管理のもと治療対象を規定して医療機関に提供されている(資源が限られている)。需給バランスによっては実行可能性の問題が生じる。(使用方法に関する詳細は厚労省 COVID-19診療の手引きを参照のこと)

推奨に関する結論(軽症患者)

推奨
✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)
正当性
軽症に対しては、望ましい効果と望ましくない効果のバランスの判断は困難であり、そのエビデンスの確実性は「低」であった。加えて実行可能性なども含めて総合的に判断し、明確な推奨を提示することを避けた。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
現場判断により症例に応じた適応判断を否定するものではない。 Evidence to Decision テーブル(実行可能性項)に記載されているが、需給バランスによっては実行可能性に問題が生じる可能性がある。薬剤の安定した供給および各施設への十分な提供が望まれる。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 <ul style="list-style-type: none">・ 軽症を対象とした大規模 RCT の実施・ 投与期間や投与量についての検討・ 他の抗炎症治療との併用療法の是非について

3.2 中等症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

3.2.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	レムデシビル	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡 (中等症)

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	248/2585 (9.6%)	281/2453 (11.5%)	RR 0.81 (0.66 to 1.00)	22 fewer per 1,000 (39 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-----------------	-----------------	----	--------------------	---------------------	----------------------------------	--	-----------	----

臨床症状改善 (中等症)

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	613/757 (81.0%)	486/642 (75.7%)	RR 1.09 (1.03 to 1.15)	68 more per 1,000 (23 more to 114 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-----------------	-------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	-----------	----

重篤有害事象 (全重症度共通)

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^d	なし	169/884 (19.1%)	201/794 (25.3%)	RR 0.76 (0.63 to 0.90)	61 fewer per 1,000 (94 fewer to 25 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-----------------	-----------------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 2020 Spinner では対象患者が SpO₂ > 94% (room air) であり、軽症群として扱うべき集団が含まれている可能性がある。
- 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=0.75) を含む。
- 対象集団に重症群に当たる患者が約 20%含まれている。
- 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=0.75) を含んでいる。

3.2.2 GRADE Evidence-to Decision テーブル

CQ2-2 中等症 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（中等症）
介入:	レムデシビル投与
比較対照:	プラセボ投与
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	レムデシビル（ベクルリー®）は、エボラ出血熱、マールブルグウイルス感染症の治療薬として開発され、その後 MERS、SARS、SARS-CoV-2 をはじめとする一本鎖 RNA ウイルスに対する抗ウイルス活性が示された。RNA ウイルスの自己複製に必須とされる RNA dependent RNA polymerase を治療標的とする薬剤である。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。</p> <p>2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>中等症患者を対象とした 4 件の RCT（Beigel 2020、Wang 2020、Spinner 2020、Pan 2020）が採用された。Pan 2020 はプレプリント論文である。全原因死亡に関する効果推定値（研究数=4 件）は 1,000 人当たり 22 人少ない（95%CI: 39 人少ない～0 人少ない）であり、臨床症状改善に関する効果推定値（研究数=3</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>件) は 1,000 人当たり 68 人多い (95%CI: 23 人多い~114 人多い) であった。以上より、全体的な望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>
---	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>レムデシビル投与により重篤な有害事象の発生は増加しない (1,000 人当たり 61 人少ない, 95%CI: 94 人少ない~25 人少ない)。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「低」~「中」である。アウトカムの全原因死亡・臨床症状改善と有害事象の効果の方向は一致しており、エビデンスの確実性は「中」と判断した。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>COVID-19 患者に対するレムデシビル投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、主要なアウトカムについて、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>28日全原因死亡や臨床症状改善について、有害事象を増大することなく効果が見込まれる。患者 1,000 人当たりの効果として全原因死亡は 22 人少ない、臨床症状改善は 68 人多い、重篤な有害事象は 61 人少ないであった。つまり、全てのアウトカムを考慮した正味の効果は、1000 人当たり 151 人の利益である（各アウトカムにおく効用値を同じとした場合）。そのため、利益と害のバランスは、レムデシビル投与の利益が勝ると判断した。</p>

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2020 年 10 月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）されているが、厚生労働省管理のもと医療機関に提供されている（資源が限られている）。コスト面では、COVID-19 治療薬として原則全額公費負担となるが、厚生労働省に申請書を FAX で送付することが必須となっており、医療従事者の負担は存在する。（入手方法に関する詳細は厚労省 COVID-19 診療の手引きを参照のこと）</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2020 年 10 月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）されているが、厚生労働省管理のもと治療対象を規定して医療機関に提供されている（資源が限られている）。そのため、需給バランスによっては実行可能性の問題が生じうる。（使用方法に関する詳細は厚労省 COVID-19 診療の手引きを参照のこと）</p>

推奨に関する結論（中等症患者）

推奨
✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にレムデシビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）
正当性
望ましい効果は望ましくない効果を上回り、そのエビデンスの確実性は「中」であった。ベクルリー®の供給は厚生労働省が管理し、治療対象を規定して医療機関へ提供しているため、資源が限られている。特定の状況下では正当化されない状況も生じうる。したがってそれらを総合的に判断し、弱い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
2020年11月20日、WHOより入院患者において投与しないことを条件付き非推奨が勧告されたが、重症度分類による解析はなされていないため、本ガイドラインの推奨の方向とは異なる。 現場判断により症例に応じた適応判断を否定するものではない。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 <ul style="list-style-type: none">・ 中等症を対象とした重症度別大規模 RCT の実施・ 投与期間や投与量についての検討・ 他の抗炎症治療との併用療法の是非について

3.3 重症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

3.3.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	レムデシビル	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡 (重症)

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	126/385 (32.7%)	100/387 (25.8%)	RR 1.24 (0.99 to 1.54)	62 more per 1,000 (3 fewer to 140 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	-----------	----

臨床症状改善 (重症)

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	63/131 (48.1%)	77/154 (50.0%)	RR 0.96 (0.76 to 1.22)	20 fewer per 1,000 (120 fewer to 110 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	----------------------------------	--	-----------	----

重篤有害事象 (全重症度共通)

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^d	なし	169/884 (19.1%)	201/794 (25.3%)	RR 0.76 (0.63 to 0.90)	61 fewer per 1,000 (94 fewer to 25 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-----------------	-----------------	----	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=1.25) を含む。
- 最適情報量 (OIS: RR 1.25、α0.05、検出力 80%では各群 246 人必要) を満たさない。
- 対象集団に中等症に当たる患者が約 80%含まれている。
- 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=0.75) を含む。

3.3.2 GRADE Evidence-to Decision テーブル

CQ2-3 重症 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（重症）
介入:	レムデシビル投与
比較対照:	プラセボ投与
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	レムデシビル（ベクルリー®）は、エボラ出血熱、マールブルグウイルス感染症の治療薬として開発され、その後 MERS、SARS、SARS-CoV-2 をはじめとする一本鎖 RNA ウイルスに対する抗ウイルス活性が示された。RNA ウイルスの自己複製に必須とされる RNA dependent RNA polymerase を治療標的とする薬剤である。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。</p> <p>2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>重症患者を対象とした 2 件の RCT（Beigel 2020、Pan 2020）が採用された。</p> <p>Pan 2020 はプレプリント論文である。臨床症状改善に関する効果推定値（研究数=1 件）は 1,000 人当たり 20 人少ない(95%CI: 120 人少ない~110 人多い) であった。重篤有害事象発生に関する効果推定値（研究数=3 件）は 1,000 人当た</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>り 61 人少ない (95%CI: 94 人少ない~25 人少ない) であった。したがって、望ましい効果は、「わずか」と判断した。</p>
---	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>全原因死亡に関する効果推定値 (研究数=2 件) は、1,000 人当たり 62 人多い (95%CI: 3 人少ない~140 人多い) であった。以上のアウトカムの絶対効果から、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「低」~「中」である。アウトカムの全原因死亡・臨床症状の改善の結果を勘案し、エビデンスの確実性は「中」と判断した。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>COVID-19 患者に対するレムデシビル投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、主要なアウトカムについて、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。</p>

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>全原因死亡の効果推定値は患者 1000 人当たり 62 人多い、臨床症状改善は 20 人少ない、であった。つまり、全てのアウトカムを考慮した正味の効果は、1000 人当たり 82 人の不利益である。そのため、利益と害のバランスは「比較対照がおそらく優位」と判断した。</p>

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2020 年 10 月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）されているが、厚生労働省管理のもと医療機関に提供されている（資源が限られている）。コスト面では、COVID-19 治療薬として原則全額公費負担となるが、厚生労働省に申請書を FAX で送付することが必須となっており、医療従事者の負担は存在する。（入手方法に関する詳細は厚労省 COVID-19 診療の手引きを参照のこと）</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2020 年 10 月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）されているが、厚生労働省管理のもと治療対象を規定して医療機関に提供されている（資源が限られている）。そのため、需給バランスによっては実行可能性の問題が生じうる。（使用方法に関する詳細は厚労省 COVID-19 診療の手引きを参照のこと）</p>

推奨に関する結論(重症患者)

推奨
✓ 人工呼吸器管理/集中治療を必要とする重症患者にレムデシビルを投与しないこと弱く推奨する(弱い推奨/中の確実性のエビデンス: GRADE 2B)
正当性
望ましくない効果は望ましい効果を上回り、そのエビデンスの確実性は「中」であった。それらを総合的に判断し、投与しないことを弱く推奨するとした
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
現場判断により症例に応じた適応判断を否定するものではない。 本ガイドラインでは中等症と重症で推奨の方向が異なるが、病態生理的に両者の境界を厳密に区別することは困難である。便宜上、本ガイドラインが設定した中等症・重症の定義による区分けを行い検討した結果、方向性の異なる推奨を提示することとなったが、今後のエビデンスの集積により推奨内容が変更となる可能性もあり、レムデシビルの立ち位置に関しては慎重に判断する必要がある。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 <ul style="list-style-type: none">・重症を対象とした重症度別大規模 RCT の実施・投与期間や投与量についての検討・他の抗炎症治療との併用療法の是非について

CQ3 COVID-19 患者に hidroxicloroquin を投与するか？

推奨

✓ すべての重症度の COVID-19 患者に hidroxicloroquin を投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）

更新日：2020 年 10 月 14 日

CQ3 に関する追加資料：理論的根拠

1. 採用エビデンスの RoB サマリー

個々の研究のエビデンス（RCT）の RoB を Cochrane RoB 2.0 を使用して評価した。採用エビデンスは 9 件（Horby 2020、Chen Z 2020、Chen J 2020、Tang 2020、Chen L 2020、Cavalcanti 2020、Chen CP 2020、Mitjà 2020、Skipper 2020）で、Horby 2020、Chen Z 2020、Chen L 2020、Chen CP 2020 の 4 件がプレプリント論文であった。

Horby 2020、Chen Z 2020、Chen J 2020、Tang 2020、Chen CP 2020、Mitjà 2020 は hidroxicloroquin と標準治療の比較で、Skipper 2020 は hidroxicloroquin とプラセボの比較であった。また、Chen L 2020 は hidroxicloroquin、クロロキン、標準治療の比較であり、Cavalcanti 2020 は hidroxicloroquin と標準治療、hidroxicloroquin + アジスロマイシンと標準療法、hidroxicloroquin + アジスロマイシンと hidroxicloroquin の比較であった。

対象とする患者の重症度は Mitjà 2020、Skipper 2020 は軽症、Horby 2020、Tang 2020 は軽症から重症、Chen Z 2020、Chen L 2020、Cavalcanti 2020、Chen CP 2020 は軽症から中等症、Chen J 2020 は中等症であった。

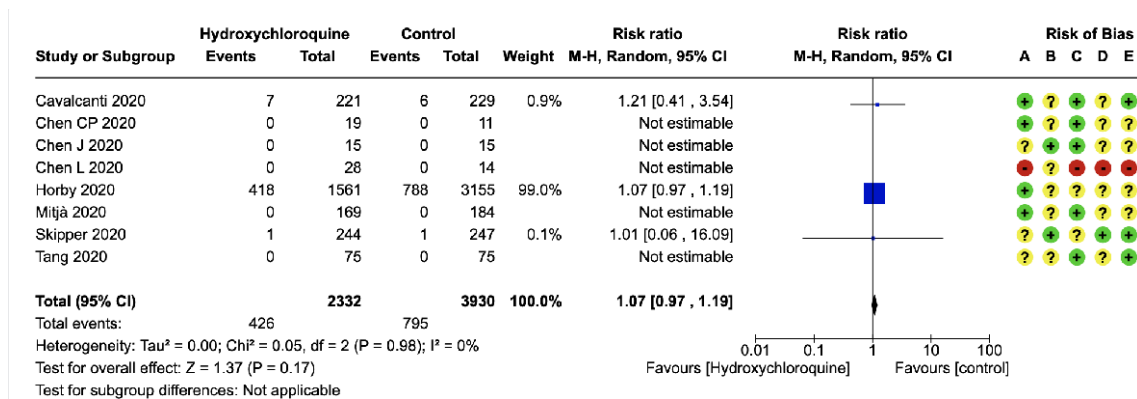
Chen L 2020 は治療群とコントロール群間のベースラインに群間差があり（年齢、併存疾患）、ランダム化された患者に 10%以上のデータ欠損があった。更に結果の評価者の盲検化がなく、統計解析の方法が事前に定まっておらず、効果推定値に対する強いバイアスリスクが懸念された。また、Chen Z 2020 はランダム化の割付の隠蔽化が不明であり、バイアスリスクが懸念された。

	1.[selection bias] Randomization process	2.[Performance bias] Deviations from intended interventions	3.[Attrition bias] Missing outcome data	4.[Detection bias] Measurement of the outcome	5.[Reporting bias] Selection of the reported result	Overall RoB
Cavalcanti 2020	+	?	+	+	?	?
Chen CP 2020	+	?	+	?	?	?
Chen J 2020	?	+	+	?	?	?
Chen L 2020	+	?	+	+	+	+
Chen Z 2020	+	?	+	?	?	+
Horby 2020	+	?	?	?	?	?
Mitjà 2020	+	?	+	?	?	?
Skipper 2020	?	+	+	+	+	?
Tang 2020	?	?	+	+	+	?

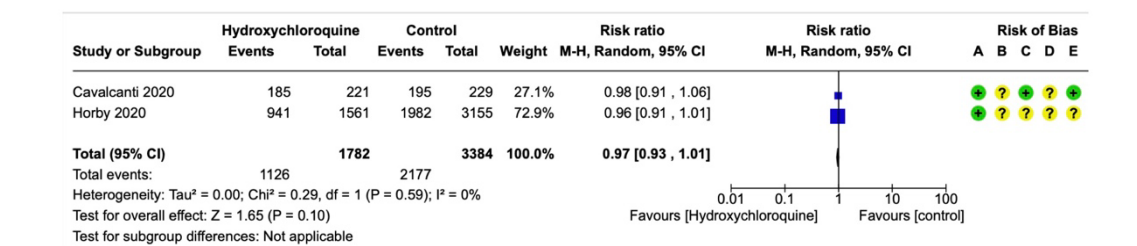
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

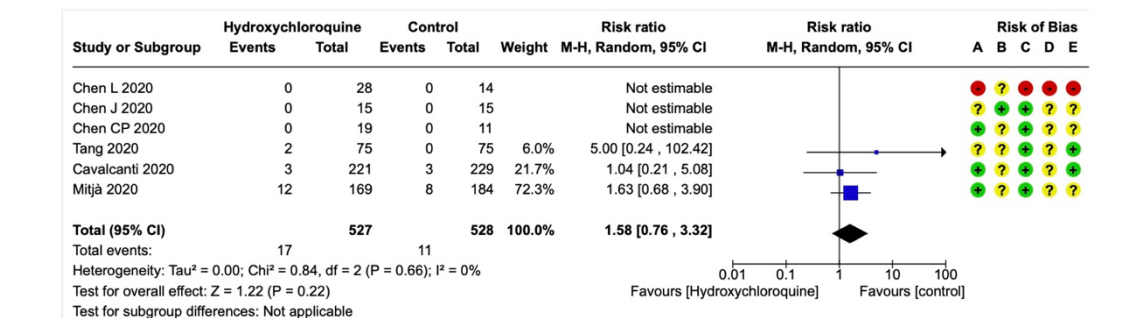
全原因死亡 (28 日)



臨床症状改善 (14-28 日時点)



重篤有害事象 (14-28 日)



Risk of bias legend

- (A) Randomization process
- (B) Deviations from intended interventions
- (C) Missing outcome data
- (D) Measurement of the outcome
- (E) Selection of the reported results

2.2 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研 究 数	研究 デザイン	バイア スのリ スク	非一貫性	非直接性	不精確	その 他の 要因	ハイドロキ シクロロキ ン	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡(追跡期間中央値 28 日)												
8	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	な し	426/2332 (18.3%)	795/3930 (20.2%)	RR 1.07 (0.97 to 1.19)	14 more per 1,000 (6 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
臨床症状改善(追跡期間中央値 14-28 日)												
2	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	な し	1126/1782 (63.2%)	2177/3384 (64.3%)	RR 0.97 (0.93 to 1.01)	19 fewer per 1,000 (45 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤有害事象(追跡期間範囲 14-28 日)												
6	RCT	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^b	な し	17/527 (3.2%)	11/528 (2.1%)	RR 1.58 (0.76 to 3.32)	12 more per 1,000 (5 fewer to 48 more)	⊕⊕○○ 低	重大

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 複数の RoB 項目で深刻と判断された
- 最適情報量(OIS)基準を満たさず、信頼区間の幅が広い

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ3 COVID-19 患者にハイドロキシクロロキンを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者
介入:	ハイドロキシクロロキン投与
比較対照:	標準治療、プラセボ投与
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	外来あるいは入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	<p>ハイドロキシクロロキン（プラケニル®）はマラリア治療薬として開発された薬剤で、免疫調節作用を有するため自己免疫疾患の治療にも使用されてきた。本邦では全身性エリテマトーデスなどに対し 2015 年 7 月に製造販売が承認された。SARS や MERS を引き起こすコロナウイルスに対して抗ウイルス作用があることが知られ、SARS-CoV-2 に対しても in vitro 活性を有することが報告されている。</p>

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>COVID-19 は世界中で蔓延するパンデミックとなっており死亡者数も非常に多く、介入法の確立は急務である。様々な治療介入の臨床試験が現在進行形で進んでおり、その中でもハイドロキシクロロキンは COVID-19 に対して効果が期待される薬物の一つとして米国で主に使用されるようになったがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと判断した。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい	<p>28 日時点の全原因死亡の効果推定値は 1000 人当たり 14 人の増加 (95%CI : 6 人減少~38 人増加)であった。28 日時点の臨床症状改善の効果推定値は、1000 人当たり 19 人の減少 (95%CI : 45 人減少~6 人増加)であった。以上の 2 つのア</p>

<input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>アウトカムの絶対効果（信頼区間）より、望ましい効果の可能性はわずかであると判断した。</p>
---	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>重篤な有害事象の発生の効果推定値は 1000 人当たり 12 人の増加 (95%CI : 5 人減少~48 人増加) であった。一方、全原因死亡の効果推定値は 1000 人当たり 14 人の増加 (95%CI : 6 人減少~38 人増加) であった。28 日時点の臨床症状改善の効果推定値は、1000 人当たり 19 人の減少 (95%CI : 45 人減少~6 人増加) であった。以上の 3 つのアウトカムの絶対効果 (1000 人当たり 45 人の害増加) より、望ましくない効果は、「小さい」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何かですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡、臨床症状改善、有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「中」あるいは「低」と判断した。いずれもハイドロキシクロロキンに優位である結果はないため方向性は一致していると考え、全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそ	<p>COVID-19 患者に対するハイドロキシクロロキン投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。主要なアウトカムについて、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないことが予想される。</p>

らくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	重篤な有害事象は 1000 人当たり 12 人増加、全原因死亡は 1000 人当たり 14 人増加、臨床症状改善は 1000 人当たり 19 人減少である。したがって、アウトカム全般にわたり、1000 人当たり 45 人に害があることから、利益と害のバランスはハイドロキシクロロキン投与の害が勝ると判断した。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ハイドロキシクロロキンの COVID-19 患者への使用は医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意（代諾者含む）のもと使用することが求められる。このため、医療従事者の負担は少なからず存在するものと考えられる。
実行可能性 その介入は実行可能ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	2020 年 10 月現在、ハイドロキシクロロキンの COVID-19 に対する使用は適応外使用となる。コスト面では COVID-19 に関しては全額公費負担となっている。

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	
---	--

推奨に関する結論

推奨
すべての重症度の COVID-19 患者にハイドロキシクロロキンを投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
正当性
全てのアウトカムで望ましくない効果が望ましい効果を上回った。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「中」である。総合的に判断し、非投与の強い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
現場判断による症例に応じた適応判断を否定するものではない。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 <ul style="list-style-type: none">・ 投与期間や投与量についての検討・ 他治療との併用療法の是非について・ 重症度別の大規模かつ RoB が低い RCT の実施

CQ4 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にステロイドを投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にステロイドを投与することを強く推奨する（強い推奨／高の確実性のエビデンス：GRADE 1A）

注：現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究はない

更新日：2020 年 10 月 14 日

CQ4 に関する追加資料：理論的根拠

1. 採用エビデンスの RoB サマリー

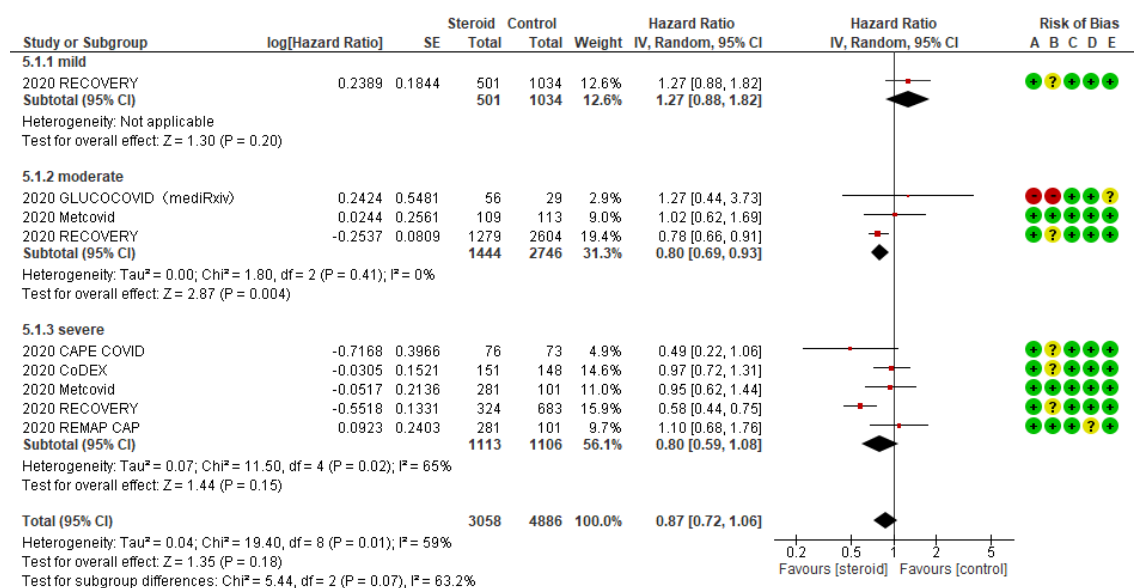
個々の研究のエビデンス（RCT）の RoB を Cochrane RoB 2.0 を使用して評価した。採用エビデンスはデキサメサゾン 2 件（RECOVERY 2020, CoDEX 2020）、メチルプレドニゾロン 2 件（Metcovid 2020、GLUCOCOVID 2020）、ヒドロコルチゾン 2 件（CAPE COVID 2020、REMAP-CAP 2020）の合計 6 件であった。このうち RECOVERY は preliminary report で、GLUCOCOVID はプレプリント論文であった。WHO のワーキンググループにより実施されたメタアナリシスでは、その他の試験も含められていたが、研究途中のデータであることから今回の更新においては採用しなかった。

COVID-19 が疑われた、あるいは診断された 7,944 名が対象となり、その内訳は軽症群 1,535 名、中等症 4,190 名、重症群 2,119 名であった。割付が一部無作為でない試験（GLUCOCOVID）が含まれている。また、Open-label 試験も含まれており、アウトカムによっては評価バイアスが懸念される。

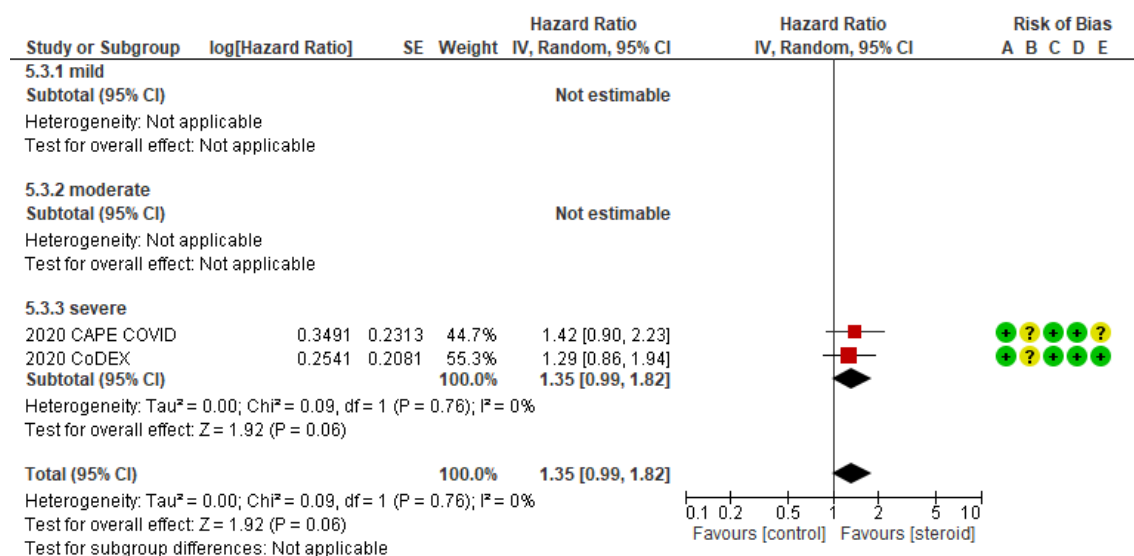
	1. [Selection bias] Randomization process	2. [Performance bias] Deviations from intended interventions	3. [Attrition bias] Missing outcome data	4. [Detection bias] Measurement of the outcome	5. [Reporting bias] Selection of the reported result
2020 CAPE COVID	+	?	+	+	+
2020 CoDEX	+	?	+	+	+
2020 GLUCOCOVID (mediRxiv)	-	-	+	+	?
2020 Metcovid	+	+	+	+	+
2020 RECOVERY	+	?	+	+	+
2020 REMAP CAP	+	+	+	?	+

2. フォレストプロット

全原因死亡 (21-28 日時点、in-hospital)



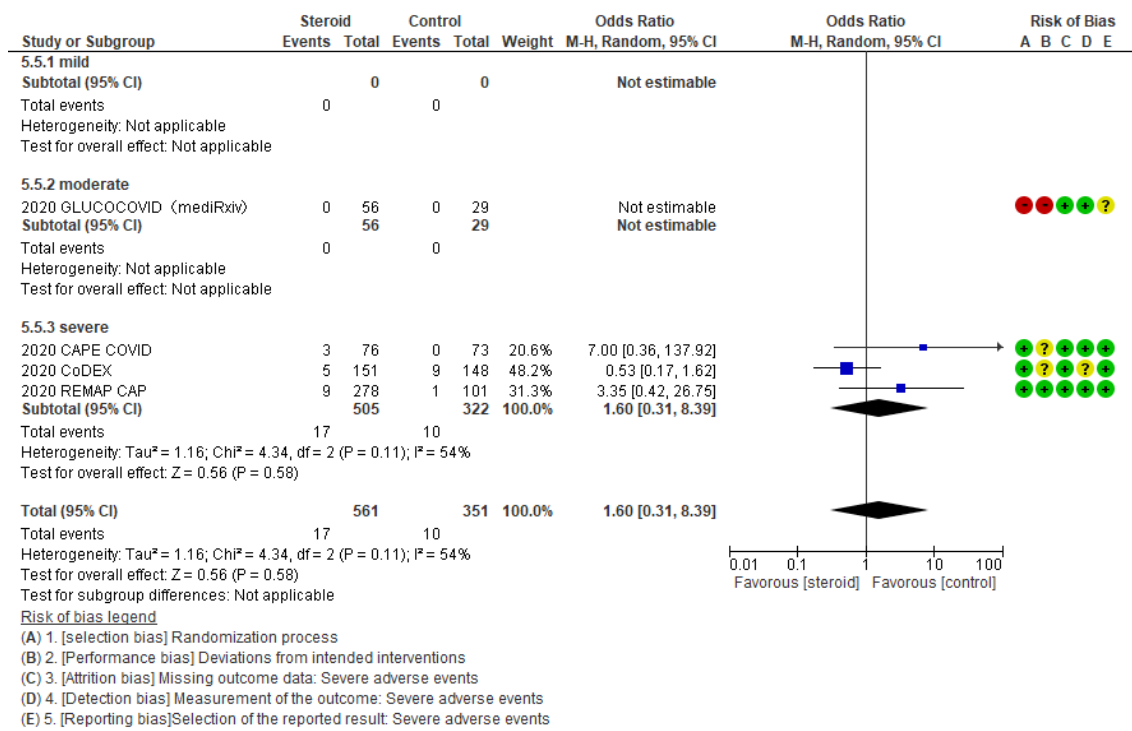
臨床症状改善 (21-28 日時点)



※臨床症状改善の定義は下記の通り

軽症群／中等症群 生存退院
重症群 人工呼吸器離脱

重篤有害事象



3. エビデンス要約と EtD テーブル（重症度別のサブグループ）

3.1 軽症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

3.1.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研 究 数	研 究 デ ザ イ ン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他 の検討	ステロ イド	標準 治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	501	1034	HR 1.27 (0.88 to 1.82)	34 more per 1,000 (16 fewer to 100 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	------	----------------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験; HR: ハザード比

説明

a. 95%CI が臨床的に意味のある閾値を跨ぐ

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-1 軽症 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（軽症）
介入:	ステロイド投与（経口あるいは静注）
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善（生存退院）、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ステロイドは様々な種類が存在するが、いずれの種類もさまざまな疾患に対して適応を持ち、古くから販売されている。COVID-19 が重症化する機序は、過去に流行したウイルス性肺炎（H5N1 インフルエンザ、SARS、H1N1 インフルエンザなど）のように、宿主において免疫応答が過剰に発生することで臓器障害が起きることであると推測されている。ステロイドはその免疫応答を緩和する作用が期待されている。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい	デキサメサゾンに関する RCT の preliminary report が 1 件抽出された。全原因死亡に関する効果推定値は、1,000 人当たり 34 人多い（95%CI：16 人少ない～100 人多い）であった。臨床症状改善に関する効果推定値は利用できるデータが

<input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	現時点では存在しない。したがって、ステロイド（デキサメサゾン）による望ましい効果は「わずか」と判断した。
---	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	RCT の preliminary report が 1 件抽出されたが、重篤有害事象は報告されていないため、現時点では利用できるデータはない。しかし、ステロイドに関して報告されている一般的な有害事象を考慮して「小さい」と判断した。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	全原因死亡のアウトカムにおいて、エビデンスの確実性は「中」であり、全体的なエビデンスの確実性も「中」とした。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそ	死亡が低下することは患者・家族は重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

らくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	全原因死亡に対してステロイド（デキサメサゾン）投与が、効果なしを示す結果であった（HR 1.27, 95%CI: 0.88~1.82）。絶対効果は 1,000 人当たり 34 人増加（95%CI：16 人減~100 人増）であった。臨床症状改善、重篤有害事象に関しては、現時点では利用できるデータはないがステロイドの一般的な副作用の発生があることが予想される。したがって全体としては「比較対照がおそらく優位」であるとした。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ステロイド投与は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する支持的療法としての可能性が長く検討されてきた。また、デキサメサゾンは本邦においては、デカドロン注射液®（1.65mg, 3.3mg, 6.6mg の 3 種類）とデカドロン錠®（0.5mg, 4mg の 2 種類）として承認・販売されておりコストも安価である。1 件の RCT のみしか採用されていないが、効果のバランスと「比較対照がおそらく優位」である。したがって、全体としての許容可能性は「おそらく、いいえ」であるとした。
実行可能性 その介入は実行可能ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい	ステロイド投与は、いかなる病院でも実行は可能であると考ええる。

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	
---	--

推奨に関する結論(軽症患者)

推奨
酸素投与を必要としない軽症患者にステロイド（デキサメサゾン）を投与しないことを強く推奨する（強い非推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
正当性
望ましい効果が「わずか」、望ましくない効果が「小さい」であり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「中」である。それらを総合的に判断し、強い非推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
<ul style="list-style-type: none">・ 特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。・ 採用された 1 編の RCT では、6mg デキサメサゾン（経口あるいは静脈投与）1 日 1 回の投与を、開始後 10 日間（10 日以内に退院した患者は退院まで）を行っている。・ 現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究はない。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
COVID-19 患者に対するステロイドの種類、投与量、投与期間、開始時期に関する比較研究が求められる。

3.2 中等症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

3.2.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究 数	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その 他の 検討	ステロイド	標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡

3	RCT	深刻でない a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	382/1529 (25.0%)	769/2832 (27.2%)	HR 0.80 (0.69 to 0.93)	48 fewer per 1,000 (75 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	------------	-----------	-----------	-----------	----	---------------------	---------------------	----------------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験; HR: ハザード比

説明

a. GLUCOCOVID は割付方法が一部無作為ではないがサンプルサイズが非常に小さく (n=85, 重み=3%)、影響は与えないと判断した

3.2.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-2 中等症 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（中等症）
介入:	ステロイド投与（経口あるいは静注）
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善（生存退院）、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ステロイドは様々な種類が存在するが、さまざまな疾患に対して適応を持ち、古くから販売されている。COVID-19 が重症化する機序は、過去に流行したウイルス性肺炎（H5N1 インフルエンザ、SARS、H1N1 インフルエンザなど）のように、宿主において免疫応答が過剰に発生することで臓器障害が起きることであると推測されている。ステロイドはその免疫応答を緩和する作用が期待されている。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい	RCT が 3 件（デキサメサゾン 1 件、メチルプレドニゾロン 2 件）抽出された。デキサメサゾンの RCT は preliminary report であり、メチルプレドニゾロン 1 件はプレプリント論文であった。全原因死亡に関する効果推定値は、1,000 人当た

<input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>り 48 人少ない (95%CI:75 人少ない~11 人少ない) であった。臨床症状改善に関する効果推定値は利用できるデータは現時点では存在しない。したがって、ステロイドによる望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>
---	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>メチルプレドニゾンに関する RCT のプレプリント論文が 1 件抽出されたが、重篤有害事象は 1 例も報告されなかった。したがって、ステロイドに関して報告されている一般的な有害事象を考慮して「小さい」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡のアウトカムにおいて、エビデンスの確実性は「高」であり、全体的なエビデンスの確実性も「高」とした。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそ	<p>死亡が低下することは患者・家族は重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

らくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ステロイド投与が、全原因死亡に対して効果ありを示す結果（HR 0.80, 95%CI : 0.69~0.93）であった。臨床症状改善（生存退院）は利用できるデータが存在せず、重篤有害事象に関してはイベント発生なしのため効果量は算出できなかった。有害事象については死亡アウトカム改善を上回る重大なものがあるとは一般的には考えづらい。したがって全体としては「介入が優位」であるとした。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ステロイド投与は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する支持的療法としての可能性が長く検討されてきた。また、販売されているステロイドはいずれの種類もコストが総じて安価である。効果のバランスは「介入が優位」である。したがって、全体としての許容可能性は「はい」であるとした。
実行可能性 その介入は実行可能ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい	ステロイド投与は、いかなる病院でも実行は可能であると考ええる。

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	
---	--

推奨に関する結論(中等症患者)

推奨
酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にステロイドを投与することを強く推奨する (強い推奨／高の確実性のエビデンス : GRADE 1A)
正当性
望ましい効果が「小さい」、望ましくない効果が「小さい」であるが、そのバランスについては死亡率改善の効果は有害事象発生の効果を上回ると考え、介入が優位であると判断した。また、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「高」である。それらを総合的に判断し、強い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
<ul style="list-style-type: none">・ 特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。・ 採用された RCT では、デキサメサゾン、メチルプレドニゾロンによる介入を行っている。・ 現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究はない。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
COVID-19 患者に対するステロイドの種類、投与量、投与期間、開始時期に関する比較研究が求められる。

3.3 重症患者におけるエビデンス要約と EtD テーブル

3.3.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ステロイド	標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡

5	RCT	深刻でない	深刻でない ^a	深刻でない	深刻でない	なし	333/898 (37.1%)	484/1072 (45.1%)	HR 0.80 (0.59 to 1.08)	70 fewer per 1,000 (153 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	--------------------	-------	-------	----	-----------------	------------------	----------------------------------	---	-----------	----

臨床症状改善(人工呼吸器離脱)

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	101/227 (44.5%)	79/221 (35.7%)	HR 1.35 (0.99 to 1.82)	92 more per 1,000 (3 fewer to 195 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	----------------	----------------------------------	---	-----------	----

重篤有害事象

3	RCT	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	17/505 (3.4%)	10/322 (3.1%)	OR 1.60 (0.31 to 8.39)	18 more per 1,000 (21 fewer to 181 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-----------------	-------	-----------------	----	---------------	---------------	----------------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験; HR: ハザード比; OR: オッズ比

説明

- I²値が66%と高いが、これは RECOVERY のサンプルサイズが大きいことに依存していると考えられる。コクラン Q 検定において P<0.05 である
- OIS を満たしていない
- I²値が54%と高い
- 95%CI が臨床的に意味のある閾値を跨ぐ

3.3.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-3 重症 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（重症）
介入:	ステロイド投与(経口あるいは静注)
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善（人工呼吸器離脱）、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ステロイドは様々な種類が存在するが、さまざまな疾患に対して適応を持ち、古くから販売されている。COVID-19 が重症化する機序は、過去に流行したウイルス性肺炎（H5N1 インフルエンザ、SARS、H1N1 インフルエンザなど）のように、宿主において免疫応答が過剰に発生することで臓器障害が起きることであると推測されている。ステロイドはその免疫応答を緩和する作用が期待されている。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい	RCT が 5 件（デキサメサゾン 2 件、メチルプレドニゾロン 1 件、ヒドロコルチゾン 2 件）が抽出された。全原因死亡に関する効果推定値は、1,000 人当たり 70 人少ない（95%CI:153 人少ない～26 人多い）であった。臨床症状改善（人工呼

<input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>吸器離脱)に関する効果推定値は 1,000 人当たり 92 人多い (95%CI:3 人少ない ~195 人多い) であった。したがって、ステロイドによる望ましい効果は「中」と判断した。</p>
--	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>RCT が 3 件抽出された。重篤有害事象に関する効果推定値は、1,000 人当たり 18 人多い (95%CI: 21 人少ない 181 人多い) であった。しかし、イベント発生数が極めて少なく、効果推定値の幅も大きいため介入によりイベント発生数が増加するかどうかは評価が困難であった。したがって、ステロイドに関して報告されている一般的な有害事象のことも考慮して、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡においてエビデンスの確実性は「高」、臨床症状改善（人工呼吸器離脱）は「中」、重篤有害事象は「低」であった。重篤有害事象はイベント発生数が極めて少なく、効果推定値の幅も広いため介入によりイベント発生数が増加するかどうかの判断は困難であった。したがって、全原因死亡と臨床症状改善（人工呼吸器離脱）のエビデンスの確実性を参照し、全体的なエビデンスの確実性は「高」とした。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそ	<p>死亡が低下することは患者・家族は重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>

<p>らくなし</p> <p>■ 重要な不確実性またはばらつきはなし</p>	
<p>効果のバランス</p> <p>望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？</p>	
<p>判断</p>	<p>リサーチエビデンス</p>
<p><input type="checkbox"/> 比較対照が優位</p> <p><input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位</p> <p><input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく介入が優位</p> <p>■ 介入が優位</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>ステロイド投与が全原因死亡、臨床症状改善（人工呼吸器離脱）のいずれにも効果ありを示す結果であった。重篤有害事象に関しては、介入によりイベント発生数が増加するかどうか判断が困難であるが、望ましい効果を上回る可能性は低いと判断した。したがって全体としては「介入が優位」であるとした。</p>
<p>許容可能性</p> <p>この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？</p>	
<p>判断</p>	<p>リサーチエビデンス</p>
<p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、はい</p> <p>■ はい</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>ステロイド投与は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する支持的療法としての可能性が長く検討されてきた。また、販売されているステロイドはいずれの種類もコストが総じて安価である。したがって、全体としての許容可能性は「はい」であるとした。</p>
<p>実行可能性</p> <p>その介入は実行可能ですか？</p>	
<p>判断</p>	<p>リサーチエビデンス</p>
<p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、はい</p> <p>■ はい</p>	<p>ステロイド投与は、いかなる病院でも実行は可能であると考ええる。</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	
---	--

推奨に関する結論(重症患者)

推奨
人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にステロイドを投与することを強く推奨する（強い推奨／高の確実性のエビデンス：GRADE 1A）
正当性
望ましい効果が「中」、望ましくない効果が「小さい」であり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「高」である。それらを総合的に判断し、強い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
<ul style="list-style-type: none">・ 特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。・ 現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究はない。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
COVID-19 患者に対するステロイドの種類、投与量、投与期間、開始時期に関する比較研究が求められる。

CQ5 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にトシリズマブの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）
- ✓ 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

更新日：2020年11月6日

CQ5に関する追加資料：理論的根拠

1. 採用エビデンスの RoB サマリー

個々の研究のエビデンス（RCTのRoB）をCochrane ROB 2.0を使用して評価した。採用エビデンスは5件で、Ver2.0.0の採用エビデンス（Rosas 2020, Wang 2020）に3件（Stone 2020, Salvarani 2020, Hermine 2020）が追加となった。

Rosas 2020は中等症群および重症群を対象、Stone 2020は中等症群を対象としたプラセボ対照二重盲検化試験で、Wang 2020, Salvarani 2020, Hermine 2020はいずれも中等症群を対象としたopen-label試験であった。Rosas 2020, Stone 2020, Wang 2020の試験では酸素投与を受けていない患者がごく少数存在したが、その場合でもSpO2が93%以下、または肺炎症状・画像所見を有していたことから、本ガイドラインの重症度分類に則り、Rosas 2020で7-category ordinal scale 2~4の患者*およびStone 2020, Wang 2020, Salvarani 2020, Hermine 2020で解析されている患者全てを中等症と判断した。

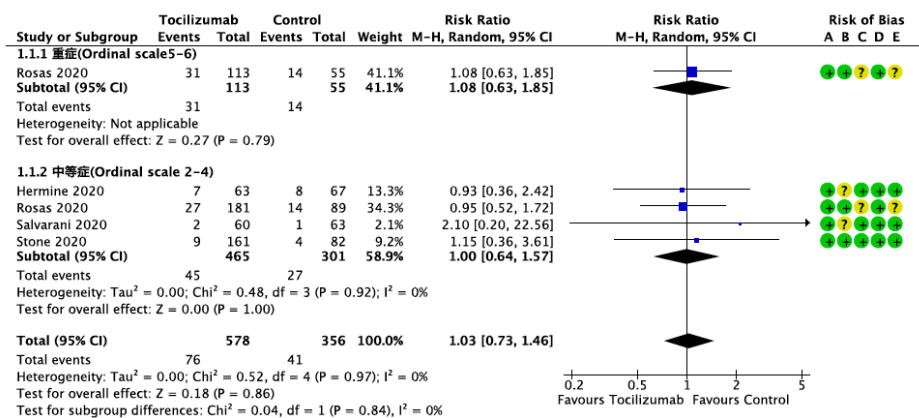
Rosas 2020ではレジストリに記載されている一部のアウトカムの報告がなく、報告結果の選択についてのバイアスリスクが懸念される。その他に、両群共に28日時点での脱落率が高いこと、コントロール群でステロイドや抗ウイルス薬などの併用療法を受ける割合がやや多いことについての懸念がある。Wang 2020, Salvarani 2020, Hermine 2020はopen-label試験であり、意図した介入からの逸脱によるバイアスやアウトカム測定バイアスが懸念される。

*7-category ordinal scale: 1, 退院あるいは退院可能; 2, 入院(非ICU, 酸素需要なし); 3, 入院(非ICU, 酸素

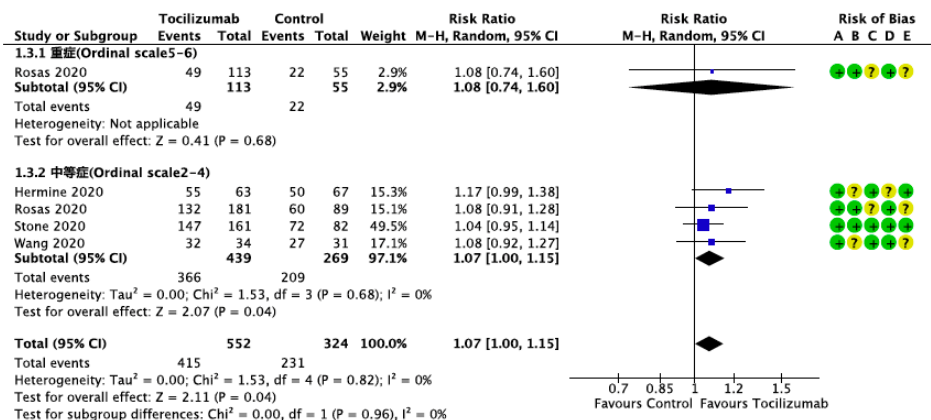
	Randomization process	Deviations from intended interventions(mortality, clinical worsening/improvement)	Deviations from intended interventions(serious adverse events)	Missing outcome data	Measurement of the outcome(mortality, clinical worsening)	Measurement of the outcome(clinical improvement, serious adverse events)	Selection of the reported results
Hermine 2020	●	?	?	●	●	?	●
Rosas 2020	●	●	?	?	●	●	?
Salvarani 2020	●	?	?	●	●	?	●
Stone 2020	●	●	●	●	●	●	●
Wang 2020	●	?	?	●	●	●	?

需要あり); 4, ICU もしくは非 ICU, 非侵襲的陽圧換気もしくは高流量酸素(High-flow nasal oxygen: HFNO)を要する; 5, ICU, 人工呼吸器管理, 6, ICU, ECMO もしくは人工呼吸器に他の臓器サポートを要する状態

2 フォレストプロット 全原因死亡 (28 日時点)



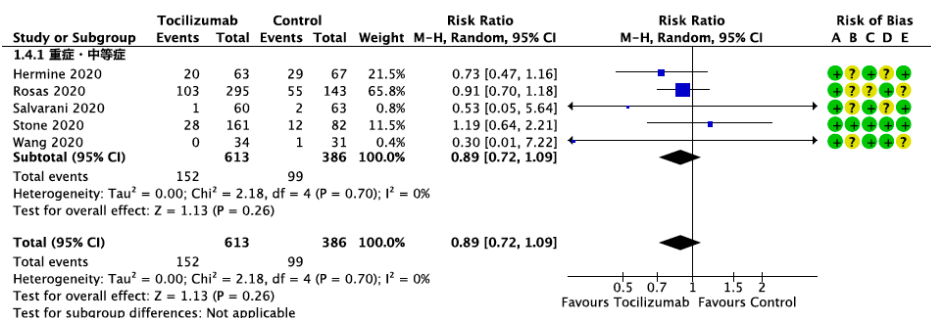
臨床症状改善 (14-28 日時点)



Rosas 2020, Stone 2020 : 7-category ordinal scale での 2 段階以上の改善

Hermine 2020 ; 酸素投与終了, Wang 2020 : 解熱、PCR 陰性化、CT 所見の改善

重篤有害事象



Risk of bias legend

- (A) Randomization process
- (B) Deviations from intended interventions
- (C) Missing outcome data
- (D) Measurement of the outcome
- (E) Selection of the reported results

Rosas 2020 は重症・中等症、他の 4 つの研究は中等症のみのデータである

3. エビデンス要約と EtD テーブル(重症度別のサブグループ)

3.1 中等症患者におけるエビデンス要約と EtD テーブル

3.1.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	トシリズマブ	標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡(28日時点)												
4	RCT	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻でない	深刻 ^{c,d}	なし	45/465 (9.7%)	27/301 (9.0%)	RR 1.00 (0.64 to 1.57)	0 more per 1,000 (32 fewer to 51 more)	⊕⊕○○	重大
臨床症状改善(14-28日時点)												
4	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない ^f	深刻でない	なし	366/439 (83.4%)	209/269 (77.7%)	RR 1.07 (1.00 to 1.15)	54 more per 1,000 (0 fewer to 117 more)	⊕⊕⊕○	重大
重篤有害事象												
5	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない ^g	深刻でない	なし	152/613 (24.8%)	99/386 (25.6%)	RR 0.89 (0.72 to 1.09)	28 fewer per 1,000 (72 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕○	重大

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明(最適情報量は、 α 0.05, 検出力 80%として計算)

- a. 複数の RoB 項目(意図した介入からの逸脱、アウトカムデータ欠損、報告結果の選択)で深刻と判断された
- b. 点推定値の方向性は研究によって異なるが、異質性は低い($I^2=0\%$)
- c. 最適情報量(OIS:RR0.75として両群合わせて2773人必要)の基準を満たしていない
- d. 95%信頼区間が重要な利益(RR0.75)と重要な害(RR1.25)の双方を含んでいる
- e. 複数の RoB 項目(意図した介入からの逸脱、アウトカムデータ欠損、アウトカム測定、報告結果の選択)で深刻と判断された
- f. Wang の文献では、発症から割り付けまでの期間が長く(中央値 23 日)、またアウトカム(解熱、PCR 陰性化、CT 所見の改善)に呼吸状態の改善が含まれていないが、統合推定値における Weight は 17%である
- g. Rosas の文献は重症と中等症の両方のデータを含んでいる

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ5 中等症 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者(中等症)
介入:	トシリズマブ投与(静注)
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	COVID-19 患者において、インターロイキン 6 (IL-6) を含む炎症性サイトカインの産生が増加し、疾患進行と関連することが報告されている。IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブ (アクテムラ®) は、COVID-19 患者における炎症性サイトカインの作用を抑制し予後を改善する可能性がある薬剤として期待され、数多くの臨床研究が行われているが、有効性は定まっていない。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は世界中で高い疾病負荷をもたらしており、介入法の確立は急務である。様々な治療介入の臨床試験が現在進行形で進んでおり、トシリズマブはその一つとして位置付けられている。その推奨について検証することは非常に意義深いと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	中等症患者を対象とした RCT を新たに 3 件抽出し 5 件のエビデンス総体を評価した。28 日時点の全原因死亡に関する効果推定値 (研究数 4 件) は 1000 人当たり 0 人多い (95%CI : 32 人少ない~51 人多い) であり、28 日時点の臨床症状改善の効果推定値 (研究数 4 件) は 1000 人当たり 54 人多い (95%CI : 0 人少ない)

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>～117人多い)であった。正味の効果推定値は、有益効果として54人多い(95%CI: 17人少ない～125人多い)であり、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>
---	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>トシリズムブの投与により、重篤な有害事象の発生は増加しない(研究数5件, 1000人当たり28人少ない, 95%CI: 72人少ない～23人多い)。そのため、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムに関するエビデンスの確実性は「低」または「中」である。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。なお、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値(Net Effect Estimate*)の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付けに応じて「Likely Net benefit」(各アウトカムの価値観を同等とした場合)から「Possible net benefit」(死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムの3～5倍とした場合)に変動した。我々は、死亡アウトカムにおく相対的価値観を、他のアウトカムとの相対的効用値として、1～5倍の幅で感度分析し、最終的に正味の利益に関しては(死亡アウトカムの相対的重要性を2倍とする設定として)、不精確さを1段階グレードダウンとし、最終的にはRoBと合わせて「低」のエビデンスの確実性とした。</p> <p>(*Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, et al. BMJ Open. 2019; 9: e027445.)</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>COVID-19 患者に対するトシリズマブ投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>
---	--

効果のバランス
 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>利用可能な最良エビデンスからは、全原因死亡について 1000 人当たり 0 人増加、臨床症状改善について 1000 人当たり 54 人増加、重篤有害事象について 1000 人当たり 28 人減少であり、アウトカム全般にわたる効果のバランス(正味の効果)としては 1000 人当たり 82 人の有益効果である (死亡アウトカムの価値観を他の 5 倍とした場合も、この方向性は変わらない)。したがって、利益と害のバランスとしてトシリズマブ投与による利益が勝ることが見込まれる。</p>

許容可能性
 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>介入に伴うコストは、2020 年 11 月現在の状況では COVID-19 に対する治療として全額公費負担であり、患者・家族の個人の視点から許容できると考えられる。</p>

実行可能性
 その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2020年11月現在、トシリズマブは関節リウマチや成人ステル病などに対する治療薬として本邦で承認されており、入手可能である。一方で、COVID-19に対する使用は適応外使用となり、医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意（代諾者含む）のもとでの使用が求められる。</p>
--	--

3.2 重症患者におけるエビデンス要約と EtD テーブル

3.2.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	トシリズ マブ	標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡(28日時点)												
1	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{b,c}	なし	31/113 (27.4%)	14/55 (25.5%)	RR 1.08 (0.63 to 1.85)	20 more per 1,000 (94 fewer to 216 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
臨床症状改善(28日時点) ^d												
1	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	49/113 (43.4%)	22/55 (40.0%)	RR 1.08 (0.74 to 1.60)	32 more per 1,000 (104 fewer to 240 more)	⊕⊕○○ 低	重大
重篤有害事象												
1	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない ^f	深刻 ^g	なし	103/295 (34.9%)	55/143 (38.5%)	RR 0.91 (0.70 to 1.18)	35 fewer per 1,000 (115 fewer to 69 more)	⊕⊕○○ 低	重大

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明(最適情報量は、 α 0.05, 検出力 80%として計算)

- a. 複数の RoB 項目(欠測アウトカム、報告結果の選択)で深刻と判断された
- b. 最適情報量(OIS: RR0.75として各群 668 人必要)の基準を満たしていない
- c. 95%信頼区間が重要な利益(RR0.75)と重要な害(RR1.25)の双方を含んでいる
- d. 7-category ordinal scale で 2 段階以上の改善
- e. 最適情報量(OIS: RR1.25として各群 387 人必要)の基準を満たしていない
- f. 重症と中等症が含まれたデータである(他の研究は中等症のみのデータのため、ここでは Rosas の研究のみを採用した)
- g. 最適情報量(OIS: RR0.75として各群 370 人必要)の基準を満たしていない

3.2.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ5 重症 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者(重症)
介入:	トシリズマブ投与(静注)
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	COVID-19 患者において、インターロイキン 6(IL-6)を含む炎症性サイトカインの産生が増加し、疾患進行と関連することが報告されている。IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブ（アクテムラ®）は、COVID-19 患者における炎症性サイトカインの作用を抑制し予後を改善する可能性がある薬剤として期待され、数多くの臨床研究が行われているが、有効性は定まっていない。

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は世界中で高い疾病負荷をもたらしており、介入法の確立は急務である。様々な治療介入の臨床試験が現在進行形で進んでおり、トシリズマブはその一つとして位置付けられている。その推奨について検証することは非常に意義深いと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	重症患者を対象とした RCT が 1 件抽出された。28 日時点の全原因死亡に関する効果推定値は 1000 人当たり 20 人多い(95%CI : 94 人少ない~216 人多い) であり、28 日時点の臨床症状改善の効果推定値は 1000 人当たり 32 人多い(95%CI :

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	104 人少ない～240 人多い)であった。以上より、望ましい効果は「わずか」と判断した。
---	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	トシリズマブの投与により、点推定値から、重篤な有害事象の発生は増加しない(1000 人当たり 35 人少ない,95%CI : 115 人少ない～69 人多い)。望ましくない効果は「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は「非常に低」から「低」である。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するトシリズマブ投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。しかし、我々は、死亡アウトカムにおく相対的な価値観を、他のアウトカムとの相対的な効用として、1~5 倍の幅で感度分析した。

効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	現状のエビデンスからは、全原因死亡について 1000 人当たり 20 人増加、臨床症状改善について 1000 人当たり 32 人増加、重篤有害事象について 1000 人当たり 35 人減少である。 アウトカム全般にわたる効果のバランス(正味の効果)は、死亡アウトカムの重要度の重み付けにより大きく変動する(各アウトカムにおく効用値を同じとした場合 1000 人当たり 47 人の有益効果だが、死亡アウトカムの重要度を他のアウトカムの 5 倍と重みづけた場合、1000 人当たり 33 人の有害効果となる)ため、「介入も比較対象もいずれも優位でない」とした。

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	介入に伴うコストは、2020 年 11 月現在の状況では COVID-19 に対する治療として全額公費負担であり、患者・家族の個人の視点から許容できると考えられる。

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	2020 年 11 月現在、トシリズマブは関節リウマチや成人ステル病などに対する治療薬として本邦で承認されており、入手可能である。一方で、COVID-19 に対する使用は適応外使用となり、医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意（代諾者含む）のもとでの使用が求められる。

推奨に関する結論

推奨
<ul style="list-style-type: none">✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にトシリズマブの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）✓ 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)
正当性
軽症患者を対象とした RCT の報告は現時点ではない。中等症患者に対しては、望ましい効果は望ましくない効果を上回る可能性が高いが、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。重症患者に対しては、望ましい効果と望ましくない効果のいずれも優位といえず、また現時点ではエビデンスが限られていることから、明確な推奨を提示することを避けた。
サブグループに関する検討事項
重症度別に推奨を提示した。
実施にかかわる検討事項
現場判断による症例に応じた適応判断を否定するものではない。今後のエビデンス集積により推奨は変更となる可能性がある。 COVID-19 以外の活動性感染症を合併した症例はいずれの RCT においても組み入れから除外されており、実施に際して注意を要する。また、ステロイドなどの他の抗炎症療法との併用の是非については不明である。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 <ul style="list-style-type: none">・ 他の抗ウイルス薬や抗炎症治療との併用療法の是非について・ 特に重症患者を対象とした、大規模かつ RoB が低い RCT の実施

各 CQ で採用となった RCT 一覧

CQ1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？

- 1) Chen C, Zhang Y, Huang J, *et al.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020.03.17.20037432.
- 2) Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. *medRxiv*. 2020.04.29.20085761.
- 3) Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, *et al.* AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1176.

CQ-2 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？

- 1) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020. Online ahead of print.
- 2) Wang Y, Zhang D, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569-1578
- 3) Spinner CD, Gottlieb RL, *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:1048-1057
- 4) WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Pet R, *et al.* Repurposed antiviral drugs for COVID-19 interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv*. 2020.10.15. 20209817.

CQ-3 COVID-19 患者にヒドロキシクロロキンを投与するか？

- 1) Horby P, Mafham M, Linsell L, *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020.07.15.20151852.
- 2) Chen Z, Hu J, Zhang Z, *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020.03.22.20040758.
- 3) Chen J, Liu D, Liu L, *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *J Zhejiang Univ*. 2020;49:215-219.
- 4) Tang W, Cao Z, Han M, *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial *BMJ*. 2020; 369:m1849.

- 5) Chen L, Zhang Z, Fu J, *et al.* Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv*. 2020.06.19.20136093.
- 6) Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, *et al.* Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;M20-4207.
- 7) Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, *et al.* Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1009.
- 8) Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2019014.
- 9) Chen CP, Lin YC, Chen TC *et al.* A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 2020.07.08.20148841.

CQ-4 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？

- 1) Horby P, Lim WS, Emberson JR, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17: NEJMoa2021436.
- 2) Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(13):1307-1316.
- 3) Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, *et al.* Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(13):1317-1329.
- 4) Dequin PF, Heming N, Meziani F, *et al.* Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(13):1298-1306
- 5) Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, *et al.* Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infec Dis*: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020 Aug 12: ciaa1177.
- 6) Chen CP, Lin YC, Chen TC *et al.* A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 2020.07.08.20148841.

CQ-5 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？

- 1) I Rosas, N Brău, M Waters, *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv*. 2020.08.27.20183442.
- 2) D Wang, B Fu, Z Peng, *et al.* Tocilizumab ameliorates the hypoxia in COVID-19 moderate patients with bilateral pulmonary lesions: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *SSRN*. <https://ssrn.com/abstract=3667681>.
- 3) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. Online ahead of print.
- 4) Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, *et al.* Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *Jama Intern Med*. 2020. Online ahead of print.
- 5) Salvarani C, Dolci G, Massari M, *et al.* Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *Jama Intern Med*. 2020. Online ahead of print.

本診療ガイドライン作成のタイムフレーム（初版作成時）

	GIN-McMaster GDC(*1)	GIN-McMaster RG(*2)	2020年 5月	2020年 6月	2020年 7月	2020年 8月	2020年 9月
1	組織、予算、計画、ならびにトレーニング Organization, Budget, Planning and Training	step 1	✓				
		RG 作成に利用できる時間と、従うべき GDC の要素を定義する。					
2	優先順位の設定 Priority Setting	step 2	✓				
		RG に関する標準操作手順を作成する。 RG のテンプレートを作成する。早期に査読者を特定する。できるだけ早くパネル会議を計画する。					
2	優先順位の設定 Priority Setting	step-3	✓				
		RG を動機づける理論的根拠を定義する (例：有効性/費用対効果/安全性、緊急/危険な状況などに関する新しいエビデンス)					
3	ガイドライングループのメンバー構成 Guideline Group Membership	step-4	✓				
		一時的または緊急のガイダンスが必要かどうかを取り上げる。					
3	ガイドライングループのメンバー構成 Guideline Group Membership	step-5	✓				
		ガイドライン監督委員会に関係者を参加させる。					
3	ガイドライングループのメンバー構成 Guideline Group Membership	step-6	✓				
		ガイドライン監督委員会を設立する際に相談する専門分野ごとに、トピック固有の専門家のデータベースを作成する。					

4	ガイドライングループプロセスの確立 Establishing Guideline Group Processes	step-7	タイムラインが短い場合は、Web 会議（単独または対面式会議）の使用が認められる。	✓				
5	対象読者の特定とトピックの選択 Identifying Target Audience and Topic Selection	step-8	リリースする前に、対象読者に RG を知らせる。	✓				
6	消費者と利害関係者の関与 Consumer and Stakeholder Involvement	None		NA				
7	利益相反（COI: conflict of interest）に関する検討事項 Conflict of Interest Considerations	step-9	RG ガイドライン作成パネルは、利益相反ポリシーを実施するための迅速なプロセスを必要とする場合がある。	✓				
8	（PICO 形式の）疑問の生成 （PICO） Question Generation	step-10	RG は限られた数の CQ を取り上げる必要がある。		✓			
9	アウトカムと介入の重要性、ならびに価値観、意向、効用値の検討 Considering Importance of Outcomes and Interventions, Values, Preferences and Utilities	step-11	各 PICO のアウトカムの優先順位付けプロセスは簡潔であるべきである。		✓			
		step-12	患者の価値観や意向に関する情報は、質的文献や患者擁護団体などの複数の方法で知ることができる。		NA			
10	採用するエビデンスの決定、ならびにエビデンスの検索	step-13a	系統的レビューを実施するプロセスを定義する際に必要かつ利用可能なリソース（時間と資金の両方）を検討する。スコーピン		✓			

	Deciding what Evidence to Include and Searching for Evidence		グまたは迅速レビューにより、適格基準と優先順位付けが通知される場合がある。					
11	エビデンスの要約、ならびに追加的情報の検討 Summarizing Evidence and Considering Additional Information	step-14	専門家から求められた関連する主要研究とエビデンスを使用して、Evidence -to- Decision テーブルにおける「追加情報」を通知できる場合がある。 注：GRADE ADOLOPMENT			✓		
12	エビデンス総体の質、強さ、または確実性の判断 Judging Quality, Strength or Certainty of a Body of Evidence	step-13b	step13			✓	✓	
13	推奨の作成、ならびに推奨の強さの決定 Developing Recommendations and Determining their Strength	step-15	事前投票と Web 会議を使用して、意思決定プロセスを迅速化する。 注：GRADE ADOLOPMENT				✓	
14	推奨事項ならびに実行・実行可能性・公平性に関する検討事項の中で使用される表現 Wording of Recommendations and of Considerations of Implementation, Feasibility and Equity	step-16	パネル会議中に、最終的な推奨事項の文言を完成させる。				✓	

15	報告とピアレビュー Reporting and Peer Review	step-17	エビデンスが限定されていると判断された場合に使用されるプロセスを定義し、透明的に記録する。				✓	
		step-18	RG の内部および外部レビューのための迅速なオプションを検討する必要があり、可能であると考えられる場合は、RG においてそのプロセスを概説する必要がある。				✓	
16	普及と実行 Dissemination and Implementation	step-19	RG 実行戦略は、PICO の範囲を反映すべきである。					✓
		step-20	RG は、実行に際しての潜在的な障害を概説し取り上げる必要がある。					✓
17	評価と使用 Evaluation and Use	None		NA				
18	更新 Updating	step-21	暫定ガイドラインを作成するときは、RG または診療ガイドライン完全版を完成する日付を定義する必要がある。RG を作成する場合は、完全ガイドラインが実施される日付を定義する必要がある。					✓

*1 GDC: Guideline Development Checklist (<https://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>)

*2 RG: Rapid guidelines: Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations (RL Morgan, I Florez, M Falavigna, et al. Health Res Policy Syst. 2018; 16: 63.)

COI 項目詳細

経済的 COI	A. 自己申告者自身の申告事項 (策定する CPG 内容に係る 企業や営利団体との COI 状 態)	A-1	1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載）
		A-2	2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益）（1つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載）
		A-3	3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載）
		A-4	4. 企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬（1つの企業・団体からの講演料について年間総額をもとに記載）
		A-5	5. 企業や営利を目的とした団体が作成するパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
		A-6	6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（1つの企業、団体から、医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載）
		A-7	7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載）
		A-8	8. 企業などが提供する寄附講座（実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載）
		A-9	9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）（1つの企業・団体から受けた年間の報酬額をもとに記載）

	B. 申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項	B-1	1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬について年間の総額をもとに記載）
		B-2	2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）（1つの企業の1年間の利益総額、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載）
		B-3	3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1つの特許使用料について年間総額を基に記載）
	C. 申告者の所属する組織・部門（研究機関、病院、学部またはセンターなど）の長に関する申告事項	C-1	1. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（1つの企業・団体が契約に基づいて、医学系研究（共同研究、受託研究など）に対して、当該の長が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられたものを記載）
		C-2	2. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1つの企業・営利団体から、申告者の研究に関連して提供され、所属研究機関、病院、学部またはセンター、講座の長が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられたものを記載）
アカデミック COI	学術的 COI	学術団体の理事・監事以上の役職	
	他 GL への関与	他のガイドライン作成への関与	

COI一覧

氏名および所属	本診療ガイドラインにおける役割	開示すべき経済的COI、アカデミックCOI ※0
山川 一馬 大阪医科大学 救急医学教室	タスクフォースリーダー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミックCOI：他のガイドラインへの関与※1
橋本 英樹 日立総合病院 救急集中治療科・感染症科	タスクフォース副リーダー パネル委員	開示すべき経済的及びアカデミック COI なし
寺山 毅郎 防衛医科大学校精神科学講座	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：他のガイドラインへの関与※2
石原 唯史 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミックCOI：他のガイドラインへの関与※3
石丸 剛 草加市立病院	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミックCOI：他のガイドラインへの関与※4
井村 春樹 洛和会音羽病院	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的及びアカデミックCOIなし
岡野 弘 横浜医療センター 救急総合診療科	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミックCOI：他のガイドラインへの関与※5
成田 知大 静岡県立総合病院 救命救急科	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：他のガイドラインへの関与※6
真弓 卓也 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 循環器内科学研究分野	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：他のガイドラインへの関与※7

安田 英人 自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：学術的 COI ^{※8} 他のガイドライン への関与 ^{※9}
山田 浩平 防衛医科大学校病院 救急部	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：他のガイドラインへの関与 ^{※10}
山田 博之 京都大学初期診療 救急部	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的及びアカデミック COI なし
山元 良 慶應義塾大学医学部 救急医学	タスクフォースメンバー パネル委員	開示すべき経済的及びアカデミック COI なし
川崎 達也 静岡県立こども病院 小児集中治療センター	アドバイザーボード パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：他のガイドラインへの関与 ^{※11}
志馬 伸朗 広島大学 救急集中治療医学	アドバイザーボード パネル委員	経済的COI：A-4 ^{※12} 、A-7 ^{※13} アカデミック COI：学術的 COI ^{※14} 、他のガイドラ インへの関与 ^{※15}
土井 研人 東京大学 救急科学教室	アドバイザーボード パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：他のガイドラインへの関与 ^{※16}
江木 盛時 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座麻酔科学分野	アドバイザーボード パネル委員 J-SSCG2020 委員長（日 本集中治療医学会）	開示すべき経済的COI なし アカデミックCOI：他のガイドラインへの関与 ^{※17}
小倉 裕司 大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座 救急医学	アドバイザーボード パネル委員 J-SSCG2020 委員長（日 本救急医学会）	開示すべき経済的及びアカデミックCOIなし

<p>相原 守夫 GRADE working group/GIN メンバー 相原内科医院／弘前大学医学部消化器 血液内科</p>	<p>コアワーキンググループ メンバー（GRADE methodologist）</p>	<p>開示すべき経済的COI なし アカデミックCOI：他のガイドラインへの関与^{※18}</p>
<p>西田 修 藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座</p>	<p>担当理事 アドバイザリーボード兼任 パネル委員 J-SSCG2020 担当理事 （日本集中治療学会）</p>	<p>経済的COI：A-6 ^{※19}、A-7 ^{※20} アカデミックCOI：学術的COI ^{※21}、他のガイドラインへの関与 ^{※22}</p>
<p>田中 裕 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科</p>	<p>担当理事 J-SSCG2020 担当理事 （日本救急医学会）</p>	<p>経済的COIあり：A-7 ^{※23}、A-8 ^{※24} アカデミックCOI：学術的COI ^{※25}</p>

※0 COI 項目詳細参照のこと

※1 日本静脈経腸栄養学会ガイドライン,委員/日本血栓止血学会 DIC ガイドライン,委員/蘇生協議会神経集中治療ガイドライン,委員

※2 ARDS 診療ガイドライン 2021

※3 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※4 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※5 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※6 ARDS 診療ガイドライン 2021,サポート班

※7 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※8 日本集中治療研究会,理事

※9 ARDS 診療ガイドライン 2021,作成統括委員会/JRC 蘇生ガイドライン 2020,Neuro 作業部会,作業部会員

※10 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※11 ARDS 診療ガイドライン 2021,小児班パネル委員/JRC 蘇生ガイドライン 2020,作成部会員

※12 MSD,2018, 2019/ファイザー,2017, 2019/大日本住友,2017

※13 ファイザー,2017, 2018/旭化成ファーマ,2017, 2018

※14 日本集中治療医学会,理事/日本呼吸療法医学会,理事/日本小児集中治療研究会,理事/日本化学療法学会,幹事

※15 ARDS 診療ガイドライン 2021,委員/深在性真菌症ガイドライン,委員

※16 SSC Adult Guideline,委員

※17 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン,委員/ARDS 診療ガイドライン 2016,委員/ ARDS 診療ガイドライン 2021,委員

※18 JRC 蘇生ガイドライン 2015, WG メンバー/ARDS 診療ガイドライン 2016, 外部評価委員/ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017, 外部評価委員/う蝕治療ガイドライン 第3版 根面う蝕の診療ガイドライン 2020, GRADE エキスパート

※19 扶桑薬品工業株式会社,2017

※20 旭化成ファーマ株式会社,2017・2018/バクスター株式会社,2017・2018・2019/丸石製薬株式会社,2017/帝人ファーマ株式会社,2018/小野薬品工業株式会社,2018/鳥居薬品株式会社,2018/塩野義製薬株式会社,2019

※21 日本集中治療医学会,理事長/日本急性血液浄化学会,理事長/日本呼吸療法医学会,理事/日本 shock 学会,理事/日本医工学治療医学会,理事/体液・代謝管理研究会,理事

※22 SSCG2016 (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016),Panel/日本版重症患者の栄養管理ガイドライン,委員・担当理事/J-PAD ガイドライン,担当理事/日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (J-SSCG2016),委員長/AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016,委員/集中治療における早期リハビリテーション ～根拠に基づくエキスパートコンセンサス～,委員・担当理事

※23 旭化成ファーマ株式会社,2019

※24 越谷市,2017～2019

※25 日本熱傷学会,監事/日本外傷学会,監事

改訂履歴

日時	バージョン情報	内容
2020.9.9	ver. 1.0.0	初稿公開
2020.9.16	ver. 1.0.1	本編ならびに付録の誤字修正
2020.9.19	ver. 1.0.2	本編の誤記載修正、改訂履歴の付与
2020.10.14	ver. 2.0.0	全 CQ の大幅改定、エビデンス/推奨の見直し
2020.11.6	ver. 2.1.0	CQ5 の改訂、メンバーリスト/COI 表の改訂
2020.11.26	ver. 2.2.0	CQ2 の改訂、他のガイドラインの推奨の改訂