

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

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

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9月9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(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2件（Chen 2020、Lou2020）で、ともにプレプリント論文であった。

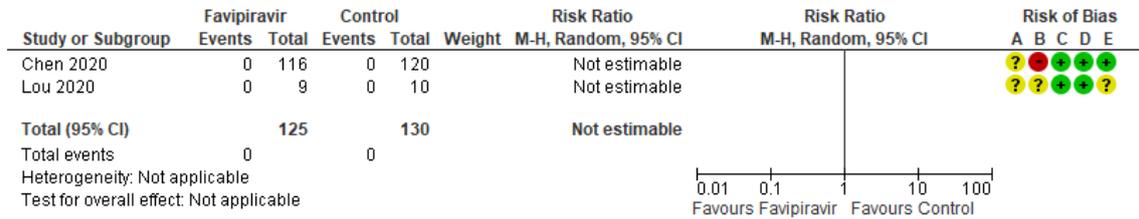
統合後のweightの99%を占めるChen2020の患者重症度は、約9割が酸素投与を必要としない軽症患者であった。両RCTともに、open-label試験であり、死亡アウトカム以外に関する評価バイアスが懸念される。Chen2020論文は併存治療に群間差があり（抗ウイルス薬、ステロイド）、効果推定値に対する強いバイアスリスクが懸念される。

	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	?	●	+	+	?	?	+
Lou 2020	?	?	+	+	?	?	?

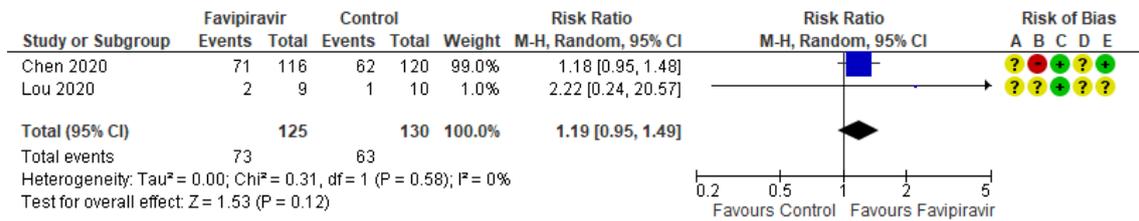
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

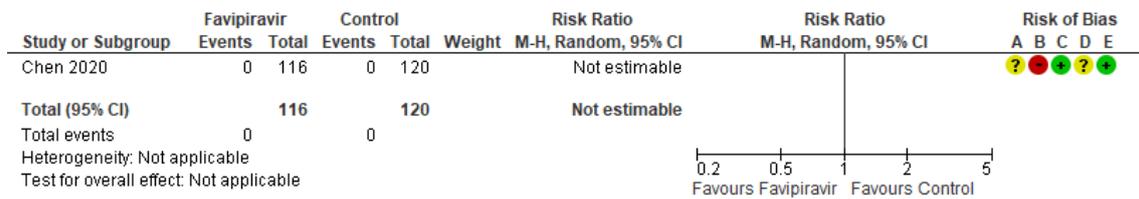
全原因死亡 (7-14 日)



臨床症状改善 (7 日目時点)



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 (-14 日)												
2	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	0/125 (0.0%)	0/130 (0.0%)	非統合	コメント参照	⊕○○○ 非常に低	重大
臨床症状改善 (7 日)												
2	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	73/125 (58.4%)	63/130 (48.5%)	RR 1.19 (0.95 to 1.49)	92 more per 1,000 (24 fewer to 237 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	非常に深刻 ^b	なし	0/116 (0.0%)	0/120 (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	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。
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すか？	
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	対象となった RCT(Chen C, 2020)は主として軽症患者を対象としたものであった。7 日目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 92 人多かった (95%CI : 24 人少ない~237 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

<input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない：中等症、重症	<p>しい効果は、「中」と判断した。</p> <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>
<h3>望ましくない効果</h3> <p>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？</p>	
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 RCT1 本の報告(Chen C, 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>
<h3>エビデンスの確実性</h3> <p>効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？</p>	
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>
<h3>価値観</h3> <p>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？</p>	
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 92 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 8 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 8 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、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レムデシ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）

更新日：2020年9月9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2件（Beigel 2020, Wang 2020）であった。

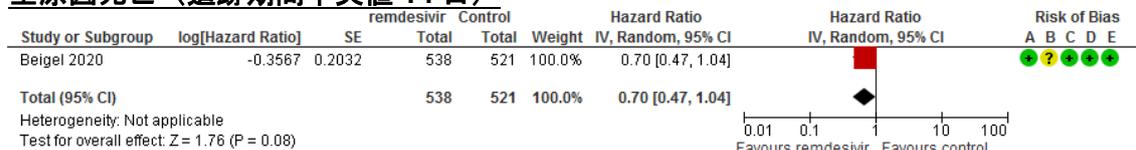
いずれも二重盲検化されたRCTであり、RoB評価において大きな懸念事項は無い。但しBeigel 2020では研究に参与する医療スタッフの盲検化がなされておらず、介入以外の治療についての情報が不十分であり両群間で同等であったか不明である。そのため、介入効果に影響するバイアスについては、some concernと評価した。

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results
Beigel 2020	+	?	+	+	+
Wang 2020	+	+	+	+	+

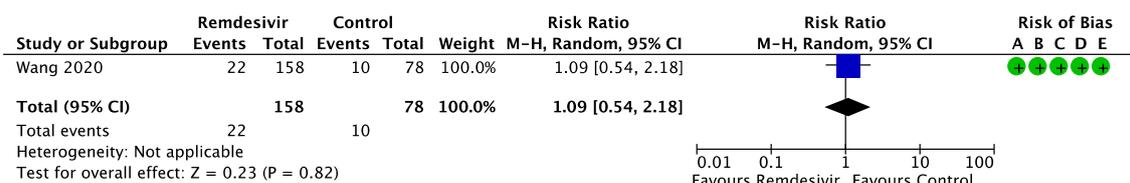
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

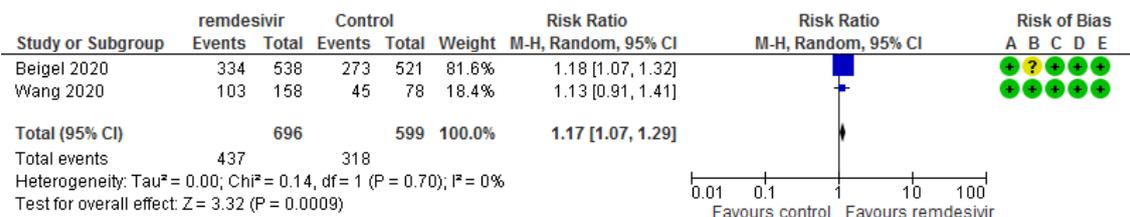
全原因死亡（追跡期間中央値 14 日）



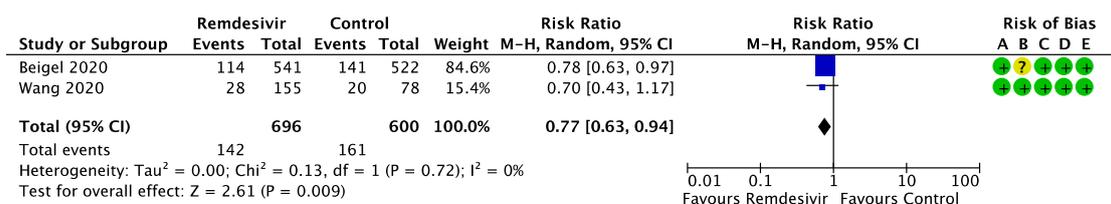
全原因死亡（追跡期間中央値 28 日）



臨床症状改善（追跡期間中央値 28 日）



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

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	研究デザインのリスク	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	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡 (追跡期間中央値 14 日)												
1	RCT	深刻でない ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	538 参加者	521 参加者	HR 0.70 (0.47 to 1.04)	30 fewer per 1,000 (54 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
全原因死亡 (追跡期間中央値 28 日)												
1	RCT	深刻でない ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	22/158 (13.9%)	10/78 (12.8%)	RR 1.09 (0.54 to 2.18)	12 more per 1,000 (59 fewer to 151 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臨床症状改善 (追跡期間中央値 28 日)												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^d	なし	437/696 (62.8%)	318/599 (53.1%)	RR 1.17 (1.07 to 1.29)	90 more per 1,000 (37 more to 154 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
重篤有害事象												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	142/696 (20.4%)	161/600 (26.8%)	RR 0.77 (0.63 to 0.94)	62 fewer per 1,000 (99 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; HR: ハザード比; RR: リスク比

説明

- Beigel らの研究 (ACTT-1 研究) では、死亡率の結果がイベント発生までの時間分析として適切に提示されたため、14 日と 28 日の間における死亡率の結果は、報告されていない。
- 95%信頼区間が重要な利益の閾値 (RR=0.75) を含んでいる。
- 最適情報量 (OIS: RR 0.75、 α 0.05、検出力 80%では各群 1524 人必要) 基準を満たさず、95%信頼区間が重要な利益の閾値 (RR=0.75) と重要な害の閾値 (RR=1.25) の両方を含んでいる。
- 重要な利益の閾値 (RR = 1.25) を跨いでいるが、最適情報量 (OIS: 各群 222 人) 基準を満たすためダウングレードを行わない。

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ2 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
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。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。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：中等症、重症 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>採用された 2 つの RCT は、いずれも主に中等症/重症を対象としたものであった。Beigel らの論文では、軽症（カテゴリー4）と分類された集団が包含されている。しかしながら、その基準は、画像上の浸潤影があること、あるいは SpO₂ 94%未満であることが含まれており、その集団は本ガイドラインの重症度分類では「中</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない：軽症	<p>等症」に該当すると判断した。</p> <p>全原因死亡は14日間の追跡において、1000人当たり30人少ない(95%CI: 54人少ない～4人多い)。全原因死亡は28日間の追跡において、1000人当たり12人多い(95%CI: 59人少ない～151人多い)。28日時点の臨床症状改善について、効果推定値は1000人当たり90人多い(95%CI: 37人多い～154人多い)。14日全原因死亡と28日全原因死亡の絶対効果は相反するが、臨床症状改善については効果が見込まれる。以上から、望ましい効果は、「小さい」と判断した。</p> <p>軽症に対する望ましい効果の判定は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>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(1000人当たり62人少ない, 95%CI: 99人少ない～16人少ない)。以上のアウトカムの絶対効果から、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」から「高」である。アウトカムが利益と害の相反する方向を示しているため、エビデンスの確実性は「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	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：中等症、重症 <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない：軽症	14 日全原因死亡と 28 日全原因死亡の絶対効果は相反するものの、有害事象を増大することなく臨床症状改善については効果が見込まれる。患者 1000 人当たりの効果として全原因死亡は 30 人少ない（14 日）～12 人多い（28 日）。臨床症状改善（28 日）は 90 人多い。重篤な有害事象は 62 人少ない。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 140 人～182 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）。死亡アウトカムの重要度を他のアウトカムの 5 倍と重みづけても、この全体的な効果は変わらない。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。一方、軽症に対しては、レムデシ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	2020 年 8 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
<p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい</p> <p><input type="checkbox"/> はい</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>2020年8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）。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

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、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レムデシ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）
正当性
<p>軽症に対しては、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> <p>中等症、重症に対しては、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>
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
<p>推奨を提示しない軽症例に関しても、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。</p> <p>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。</p>
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 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9月9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 5 件 (Horby 2020、Chen Z 2020、Chen J 2020、Tang 2020、Chen L 2020) で、Horby 2020、Chen Z 2020、Chen L 2020 の 3 件がプレプリント論文であった。

Horby 2020、Chen Z 2020、Chen J 2020、Tang 2020 は hidroxicloroquin と標準治療の比較で、Chen L 2020 は hidroxicloroquin、chloroquin、標準治療の比較であった。対象とする患者の重症度は Horby 2020、Tang 2020 は軽症から重症であり、Chen Z 2020、Chen L 2020 は軽症から中等症、Chen J 2020 は中等症であった。Horby 2020、Tang 2020 は多施設研究である一方で、Chen Z 2020、Chen J 2020、Chen L 2020 は単施設研究であった。

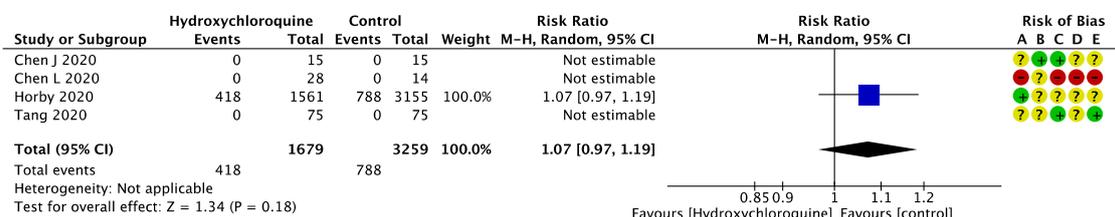
また、Chen L 2020 は治療群とコントロール群間のベースラインに群間差があり（年齢、併存疾患）、ランダム化された患者に 10%以上のデータ欠損があった。更に結果の評価者の盲検化がなく、統計解析の方法が事前に定まっておらず、効果推定値に対する強いバイアスリスクが懸念された。また、Chen Z 2020 はランダム化の割付の隠蔽化が不明であり、バイアスリスクが懸念された。

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results
Chen J 2020	?	+	+	?	?
Chen L 2020	-	?	-	-	-
Chen Z 2020	-	?	+	?	?
Horby 2020	+	?	?	?	?
Tang 2020	?	?	+	?	+

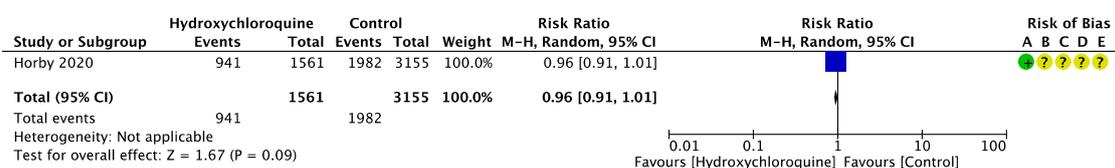
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

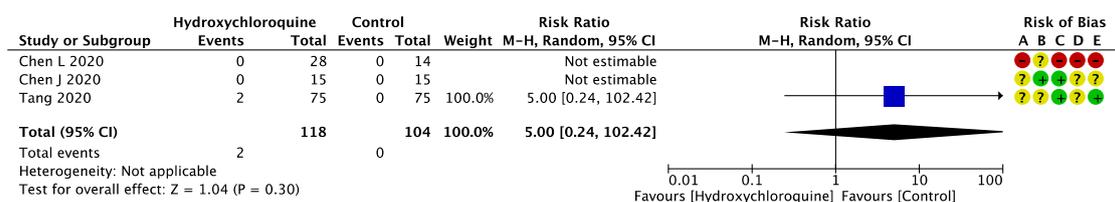
全原因死亡 (28 日)



臨床症状改善(28 日目時点)



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)												
4	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	418/1679 (24.9%)	788/3259 (24.2%)	RR 1.07 (0.97 to 1.19)	17 more per 1,000 (7 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
臨床症状改善(追跡期間中央値 28 日)												
1	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	941/1561 (60.3%)	1982/3155 (62.8%)	RR 0.96 (0.91 to 1.01)	25 fewer per 1,000 (57 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤有害事象(追跡期間範囲 14~28 日)												
3	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	2/118 (1.7%)	0/104 (0.0%)	RR 5.00 (0.24 to 102.4)	評価せず	⊕○○○ 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 (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) で深刻と判断された
- 最適情報量 (OIS) 基準を満たさず、95%信頼区間が重要な利益の閾値 (RR=0.75) と重要な害の閾値 (RR=1.25) の両方を含んでいる。

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
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:	ハイドロキシクロロキン（プラニケル®）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。

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。
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すか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい	28 日時点の全原因死亡の効果推定値は 1000 人当たり 17 人の増加（95%CI：7 人減少～46 人増加）であった。28 日目時点の臨床症状改善の効果推定値は、1000 人

<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>当たり 25 人の減少（95%CI：57 人減少～6 人増加）であった。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。</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>全原因死亡の効果推定値は 1000 人当たり 17 人の増加（95%CI：7 人減少～46 人増加）であった。28 日目時点の臨床症状改善の効果推定値は、1000 人当たり 25 人の減少（95%CI：57 人減少～6 人増加）であった。以上の 2 つのアウトカムの絶対効果（1000 人当たり 42 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「非常に低」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	全原因死亡は 1000 人当たり 17 人増加、臨床症状改善は 1000 人当たり 25 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 42 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 8 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">・他の抗微生物薬(アジスロマイシンなど)との併用療法の是非についての検討・濃厚接触症例に対する COVID-19 発症予防効果についての検討・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デキサメサゾ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）
- ✓ 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デキサメサゾン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）

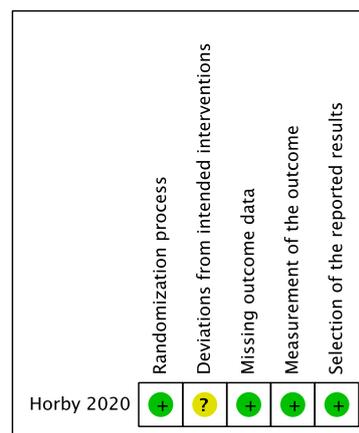
注：現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究はない

更新日：2020年9月9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 1 件（Horby 2020）で、preliminary report であった。本 RCT では COVID-19 が疑われた、あるいは同疾患と診断された 6425 名が対象となり、その内訳は軽症群 1535 名、中等症 3883 名、重症群 1007 名であった。Open-label 試験であり評価バイアスが懸念されるが、報告されているアウトカム（全原因死亡）には影響はないと考えられる。

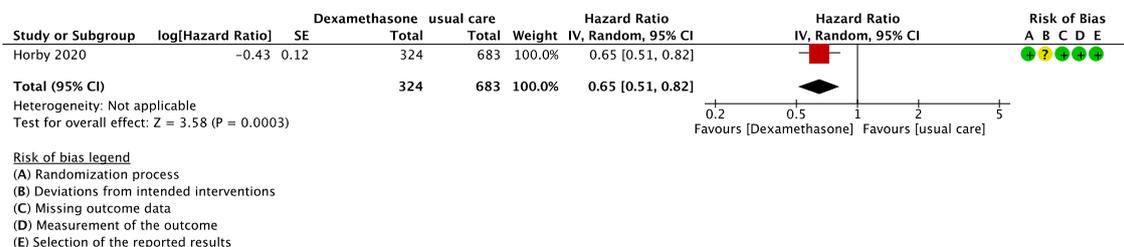


2. エビデンス要約と EtD テーブル(重症度別のサブグループ)

2.1 重症患者におけるエビデンス要約と EtD テーブル

2.1.1 フォレストプロット

全原因死亡 (7-14 日)



臨床症状改善(7 日目時点)

採用された RCT では、利用できるデータは存在しない。

重篤有害事象

採用された RCT では、利用できるデータは存在しない。

2.1.2 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	デキサメサゾン	通常ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡 (重症群) (追跡期間中央値 28 日)												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	324	683	HR 0.65 (0.51 to 0.82)	120 fewer per 1,000 (174 fewer to 59 fewer)	⊕⊕⊕ ⊕ 高	重大
							-	41.0%		120 fewer per 1,000 (174 fewer to 59 fewer)		

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; HR: ハザード比

2.1.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-1 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:	デキサメサゾン投与(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、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、中でもデキサメサゾン（デカドロン注射液®、デカドロン錠®）は、さまざまな疾患に対して適応を持ち、1959 年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。当然、それに対する治療薬となる可能性があるステロイドに関する CQ の優先度は高いと考える。
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 preliminary report であるが 1 つだけ抽出された。全原因死亡に関する効果推定値は、1000 人当たり 120 人少ない（95%CI:174 人少ない～59 人少ない）で

<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>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現時点では存在しない。したがって、デキサメサゾン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 の preliminary report が 1 件抽出されたが、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。</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	全原因死亡に対してデキサメサゾン投与が、死亡率の非常に高い重症群に対して効果ありを示す結果であった（HR 0.65, 95%CI: 0.51~0.82。絶対効果は、患者1000人当たり120人減少, 95%CI: 174人減少~59人減少）。有害事象に関しては、同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、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「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	
---	--

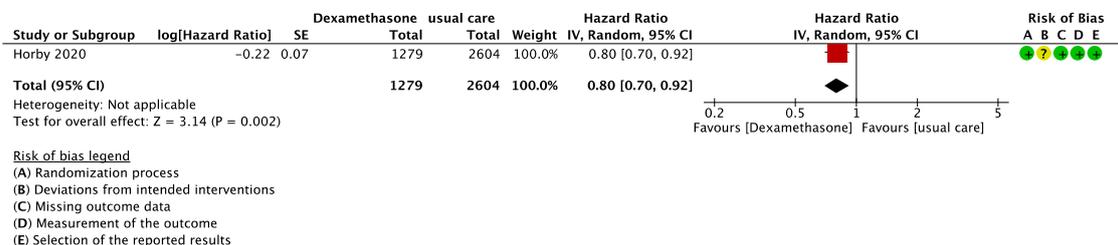
推奨に関する結論(重症患者)

推奨
人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にデキサメサゾン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
特定の既往歴を有する、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）一日一回の投与を、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。しかし、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
ステロイドの種類、投与量、投与期間に対する比較研究が求められる。

2.2 中等症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

2.2.1 フォレストプロット

全原因死亡 (7-14 日)



臨床症状改善(7 日目時点)

採用された RCT では、利用できるデータは存在しない。

重篤有害事象

採用された RCT では、利用できるデータは存在しない。

2.2.2 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	デキサメサゾン	通常ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡 (中等症群) (追跡期間中央値 28 日)												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1279	2604	HR 0.80 (0.70 to 0.92)	44 fewer per 1,000 (68 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕ ⊕ 高	重大
							-	25.0%		44 fewer per 1,000 (68 fewer to 17 fewer)		

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; HR: ハザード比

2.2.3 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:	デキサメサゾン投与(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、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、その中でもデキサメサゾン（デカドロン注射液®、デカドロン錠®）は、さまざまな疾患に対して適応を持ち、1959 年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。当然、それに対する治療薬となる可能性があるステロイドに関する CQ の優先度は高いと考える。
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 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 44 人少ない (95%CI:68 人少ない~17 人少ない) であった。臨床

<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>症状改善に関する効果推定値は利用できるデータが現時点では存在しない。したがって、デキサメサゾン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>RCT の preliminary report が 1 件抽出されたが、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。</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？

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	全原因死亡に対してデキサメサゾン投与が、死亡率の比較的高い中等症群に対して効果ありを示す結果であった（HR 0.80, 95%CI : 0.70~0.92。絶対効果は患者1000人当たり44人減少、95%CI : 68人減少~17人減少）。有害事象に関しては、同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、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「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	
---	--

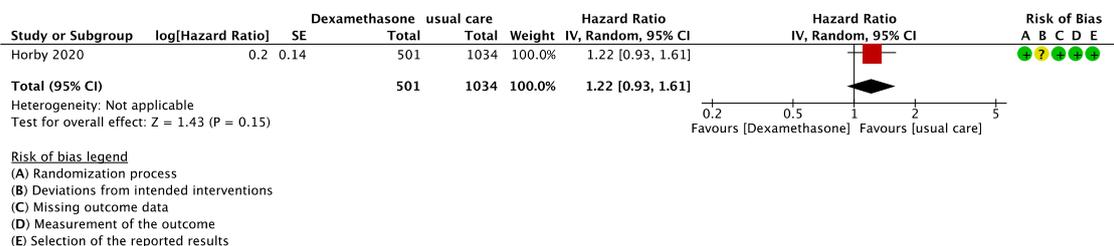
推奨に関する結論(中等症患者)

推奨
酸素投与を必要とする中等症患者にデキサメサゾン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前述のとおり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
特定の既往歴を有する、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）一日一回の投与を、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。しかし、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
ステロイドの種類、投与量、投与期間に対する比較研究が求められる。

2.3 軽症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

2.3.1 フォレストプロット

全原因死亡（7-14日）



臨床症状改善(7日目時点)

採用された RCT では、利用できるデータは存在しない。

重篤有害事象

採用された RCT では、利用できるデータは存在しない。

2.3.2 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	デキサメサゾン	通常ケア	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡（軽症群）（追跡期間中央値 28 日）												
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 1.22 (0.93 to 1.61)	26 more per 1,000 (9 fewer to 71 more)	⊕⊕⊕	重大 中
							-	1034		26 more per 1,000 (9 fewer to 71 more)		

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; HR: ハザード比

説明

a. 95%信頼区間が治療決断の基準となる閾値 (HR 1.25) を跨いでいる。

2.3.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-3 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:	デキサメサゾン投与(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、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、その中でもデキサメサゾン（デカドロン注射液®、デカドロン錠®）は、さまざまな疾患に対して適応を持ち、1959 年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。当然、それに対する治療薬となる可能性があるステロイドに関する CQ の優先度は高いと考える。
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	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、1000 人当たり 26 人多い (95%CI : 9 人少ない~71 人多い) であった。臨床症状

<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>改善に関する効果推定値は利用できるデータが現時点では存在しない。したがって、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。</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 の preliminary report が 1 件抽出されたが、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。</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？

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。</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>■ 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><input type="checkbox"/> 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>全原因死亡に対してデキサメサゾン投与が、酸素投与を必要としない軽症群に対して効果なしを示す結果であった (HR 1.22, 95%CI: 0.93~1.61。絶対効果は 1000 人当たり 26 人増加, 95%CI: 9 人減~71 人増)。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。</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>■ おそらく、いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、はい</p> <p><input type="checkbox"/> 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、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。</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(軽症患者)

推奨
酸素投与を必要としない軽症患者にデキサメサゾン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
特定の既往歴を有する、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）一日一回の投与を、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。しかし、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
ステロイドの種類、投与量、投与期間に対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

- ✓ COVID-19 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9月9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(観察研究)の RoB を Cochrane ROBINS-I により評価した(RoB テーブルは ROBINS-I の図示ツールである robvis を用いて作成した [Luke A McGuinness, et al. Res Synth Methods 2020 Apr 26. doi: 10.1002/jrsm.1411.])。

採用エビデンスは 10 件で、そのうち 4 件がプレプリント論文であった(ケースコントロール研究とタイトルに記載されている研究もあるが、内容の検討の結果、全て後ろ向きコホート研究であった)。3 件が人工呼吸器管理ないしは集中治療室入室を要する重症患者を主な対象とし、7 件が酸素投与を要する中等症患者を主な対象としていた。

いずれの研究も、トシリズマブ投与群と非投与群の背景因子の調整が未施行または不十分であり、交絡因子による強いバイアスが懸念される。また、多くの研究で観察開始時期と介入開始が異なっており、不死時間バイアスによるバイアスリスクも懸念される。

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Ip 2020	●	●	+	-	+	+	-	●
Rojas-Marie 2020	●	●	-	-	-	+	-	●
Somers 2020	●	●	+	-	+	+	-	●
Campochiano 2020	●	?	+	+	+	+	-	●
Capra 2020	●	-	+	?	+	+	-	●
Colaneri 2020	●	●	+	?	+	●	-	●
Garcia 2020	●	●	+	●	+	+	-	●
Klopfenstein 2020	●	?	+	?	+	-	-	●
Martinez-Sanz 2020	●	●	?	?	-	+	-	●
Mikulska 2020	●	-	?	?	+	+	-	●

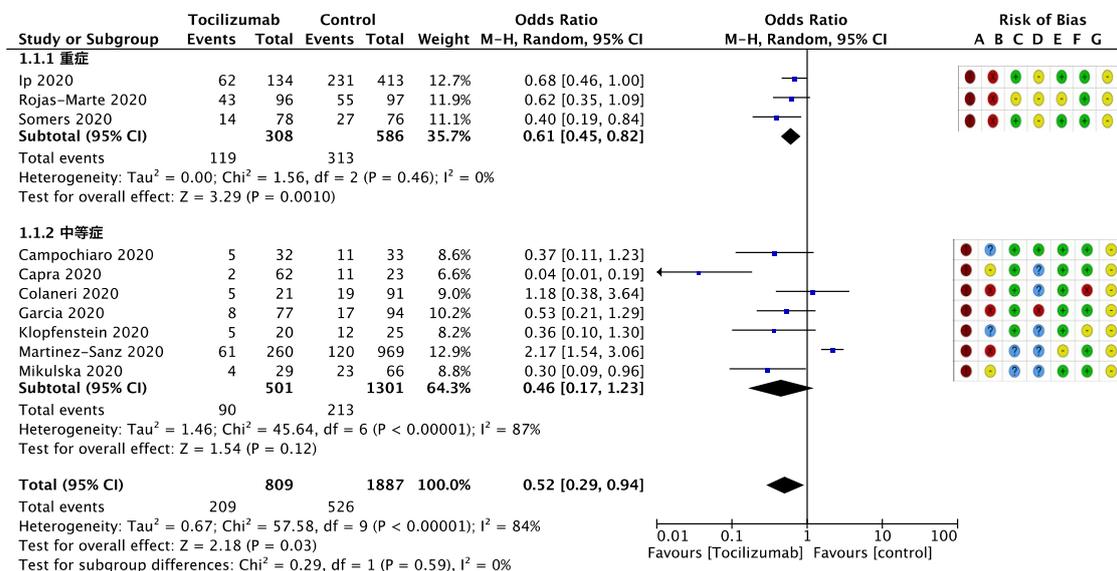
Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
● Critical
● Serious
- Moderate
+ Low
? No information

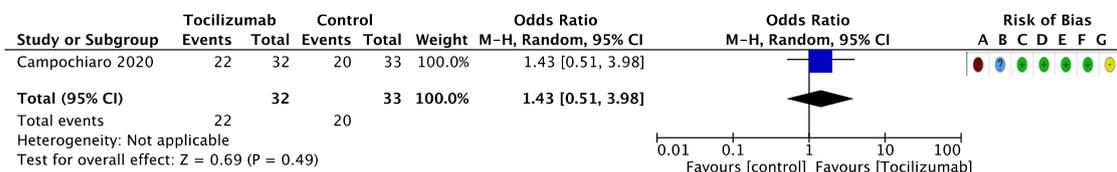
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

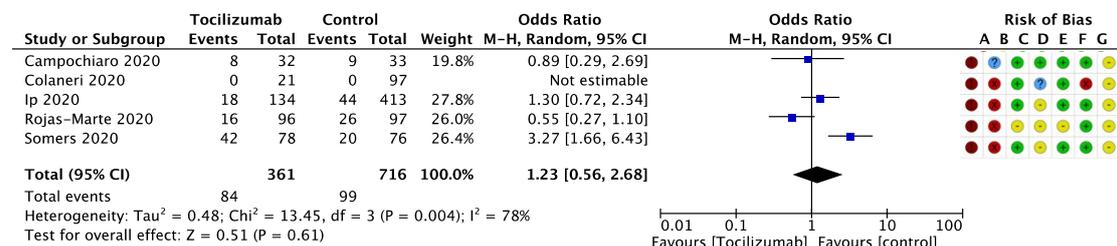
全原因死亡 (7-28 日)



臨床症状改善(28 日時点)



重篤有害事象



Risk of bias legend

- (A) Bias due to confounding
- (B) Bias in selection of participants into the study
- (C) Bias in classification of interventions
- (D) Bias due to deviations from intended interventions
- (E) Bias due to missing data
- (F) Bias in measurement of outcomes
- (G) Bias in selection of the reported result

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	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)												
10	観察研究	extremely serious ^a	深刻でない ^b	深刻 ^c	深刻でない	なし	209/809 (25.8%)	526/1887 (27.9%)	OR 0.52 (0.29 to 0.94)	111 fewer per 1,000 (178 fewer to 12 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
臨床症状改善 (-28 日)												
1	観察研究	extremely serious ^a	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	22/32 (68.8%)	20/33 (60.6%)	OR 1.43 (0.51 to 3.98)	81 more per 1,000 (166 fewer to 254 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤有害事象												
5	観察研究	extremely serious ^a	深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	84/361 (23.3%)	99/716 (13.8%)	OR 1.23 (0.56 to 2.68)	27 more per 1,000 (56 fewer to 162 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; OR: オッズ比

説明

- 主に不十分な交絡因子の調整による confounding bias、immortal time bias による selection bias (ROBINS-I)
- 重症では深刻でなく(異質性が低い)、中等症では深刻(異質性が高い、 $I^2=87\%$)。いずれの場合も最終的なエビデンスの確実性は「非常に低」となる
- Co-intervention あり(Hydroxychloroquine, azithromycin, steroids など)
- 最適情報量(OIS:RR 1.25、 α 0.05、検出力 80%では各群 144 人必要)基準を満たさず、信頼区間の幅が広い
- 異質性が高く($I^2=78\%$)、説得力のある説明が見つからない

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ5 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
介入:	トシリズマブ投与(静注あるいは皮下注)
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:	重症 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 type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中	対象となったコホート研究 10 本は、主として中等症～重症患者を対象としたものであった。28 日目時点の全原因死亡に関する効果推定値は 1000 人当たり 111 人少ない(95%CI : 178 人少ない～12 人少ない) であり、28 日時点の臨床症状改善

<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>の効果推定値は 1000 人当たり 81 人多い(95%CI : 164 人少ない~254 人多い)であった。以上より、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すか？

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>対象となったコホート研究 5 本では、主として続発性細菌感染症(肺炎・菌血症)についての重篤有害事象が報告されており、その効果推定値は 1000 人当たり 27 人多い(95%CI : 56 人少ない~162 人多い)であった。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 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	<p>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いずれも「非常に低」と判断した。以上より、全体的なエビデンスの確実性は「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	<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>

<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 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	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 111 人減少、臨床症状改善について 1000 人当たり 81 人増加、重篤有害事象について 1000 人当たり 27 人増加であり、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 165 人の有益効果である。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が、全体的なエビデンスの確実性が「非常に低」であり、特に本エビデンス総体は観察研究から得られたものであることに注意が必要である。
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 8 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	2020 年 8 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。

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

推奨に関する結論

推奨
✓ 全ての重症度の患者に対するトシリズマブの投与について、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)
正当性
望ましい効果は望ましくない効果を上回る可能性があるが、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。現時点ではエビデンスが観察研究に限られているため、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。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
エビデンスの確実性が低く、質の高い研究によるエビデンスの集積が求められる。

5. その他

(1) 有害事象のエビデンス検索式:(MEDLINE で 2020 年 7 月 27 日検索)

Search: ((COVID-19[tiab]) AND (((((Tocilizumab[tiab]) AND (((ae[sh] OR co[sh] OR de[SH]) OR (safe[tiab] OR safety[tiab] OR side effect*[tiab] OR tolerability[tiab] OT toxicity[tiab]) OR (adverse effect*[tiab] OR adverse reaction*[tiab] OR adverse event*[tiab] OR adverse outcome*[tiab]))) AND ((english[la]) AND (hasabstract[tw]))) NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms])) AND (("2018"[Date - Publication] : "2020"[Date - Publication]))) NOT (biography[pt] OR case reports[pt] OR comment[pt] OR directory[pt] OR editorial[pt] OR festschrift[pt] OR interview[pt] OR lecture[pt] OR letter[pt] OR news[pt] OR newspaper article[pt] OR patient education handout[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, nih[pt])

39 件の文献がヒットしたが、スクリーニングの結果、引用すべき新たな文献はなかった。

(2) 本編中の参考文献

- 1) Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105954.
- 2) Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31-35.
- 3) J Martinez-Sanz, A Muriel, R Ron, et al. Effects of Tocilizumab on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study. *medRxiv*. 2020.06.08.20125245.
- 4) Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. Online ahead of print.
- 5) Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients – An Observational Study. *medRxiv*. 2020.05.21.20109207.
- 6) Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms*. 2020;8:695.
- 7) Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020.06.22.20133413.
- 8) Rojas-Marte GR, Khalid M, Mukhtar O, et al. Outcomes in Patients with Severe COVID-19 Disease Treated with Tocilizumab - A Case-Controlled Study. *QJM*. 2020. Online ahead of print.
- 9) EM Garcia, VR Caballero, L Albiach, et al. Tocilizumab is associated with reduced risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020.06.05.20113738.
- 10) T Klopfenstein, S Zayet, A Lohse, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect*. 2020;50:397-400.
- 11) Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2020;76:43-49.

本診療ガイドライン作成のタイムフレーム

	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。	✓				
		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)	✓				
		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。	✓				
		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 Deciding what Evidence to Include and Searching for Evidence	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 内容に関する 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
原 嘉孝 藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座	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
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 パネル委員	開示すべき経済的及びアカデミックCOIなし
長谷川 大祐 藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座	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	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
志馬 伸朗 広島大学 救急集中治療医学	タスクフォースメンバー パネル委員	経済的COI：A-4 ※4、A-7 ※5 アカデミック COI：学術的 COI ※6、他のガイドラインへの関与 ※7
土井 研人 東京大学 救急科学教室	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※8
江木 盛時 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座	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※9

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	タスクフォースメンバー 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
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	コアワーキンググループメンバー （GRADE methodologist）	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}
西田 修 藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医 学講座	パネル委員 J-SSCG2020 担当理事（日本集 中治療医学会）	経済的COI：A-6 ^{※11} 、A-7 ^{※12} アカデミック COI：学術的 COI ^{※13} 、他のガイドラ インへの関与 ^{※14}
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）	経済的COI あり：A-7 ^{※15} 、A-8 ^{※16} アカデミック COI：学術的 COI ^{※17}

※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
- ※3 ARDS 診療ガイドライン
- ※4 MSD,2018, 2019/ファイザー,2017, 2019/大日本住友,2017
- ※5 ファイザー,2017, 2018/旭化成ファーマ,2017, 2018
- ※6 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
- ※7 ARDS 診療ガイドライン,委員/深在性真菌症ガイドライン,委員
- ※8 SSC Adult Guideline,委員
- ※9 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
- ※10 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
- ※11 扶桑薬品工業株式会社,2017
- ※12 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
- ※13 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
- ※14 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
- ※15 旭化成ファーマ株式会社,2019
- ※16 越谷市,2017～2019
- ※17 日本熱傷学会,監事/日本外傷学会,監事