

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、ポピドンヨード、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、ヒドロコルチゾンは本邦においては、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	入院患者での非投与を推奨(2C)	ランダム化比較試験以外での非投与を推奨(1B)	臨床試験以外での非投与を推奨(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）
------	--