

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 3.1 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
ver.3.0.0_2021.1.27
ver.3.1.0_2021.3.30

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：2021 年 1 月 27 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。2020 年 12 月 31 日時点でファビピラビルに関する RCT は 10 本あった。本 CQ で採用となった論文は第二版から大幅に増え 5 件（Lou 2020、Ivashchenko 2020、Balykova 2020、Ruzhentsova 2020、Udwandia 2020）となった。それに伴い、対照群に他の抗ウイルス薬を含む論文は第三版から除外とした。

統合後の weight の大部分は Ruzhentsova 2020、Balykova 2020 の 2 論文により占められた。前者は軽症患者を対象としていたが、後者は軽症・中等症患者が混在していた。しかしながら、Balykova

2020 の対象患者は中等症が約 15%であり、死亡者が発生していないことから、主として軽症を対象としたエビデンスと判断した。

全ての RCT は 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。総合的なバイアスリスクは右図に示す通り Some concerns と判定された。

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。

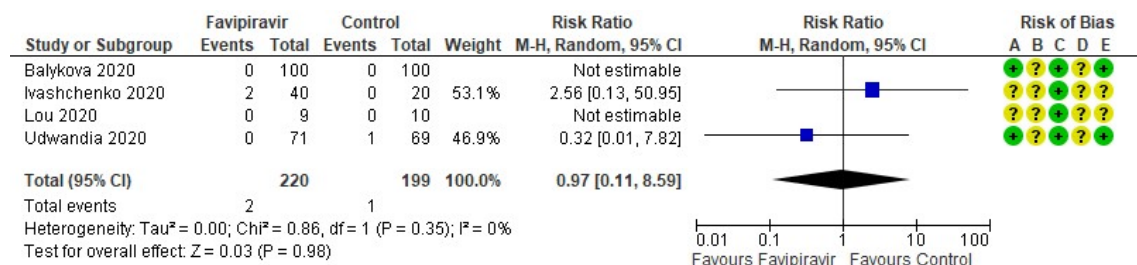
	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results
Balykova 2020	+	?	+	?	+
Ivashchenko 2020	?	?	+	?	?
Lou 2020	?	?	+	?	?
Ruzhentsova 2020	+	?	+	?	?
Udwandia 2020	+	?	+	?	+

※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。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。

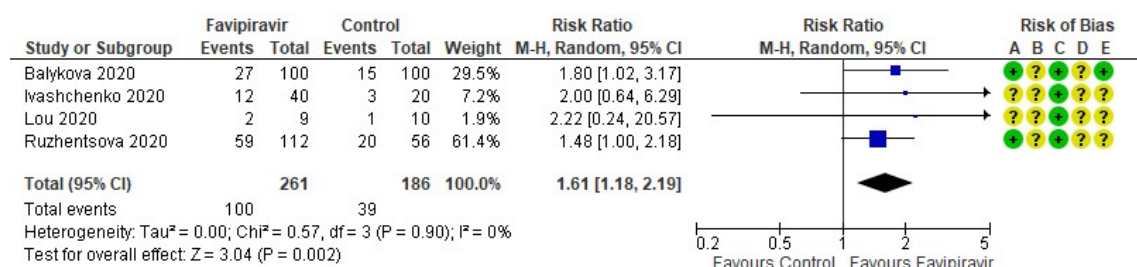
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

全原因死亡 (7-15 日目時点)



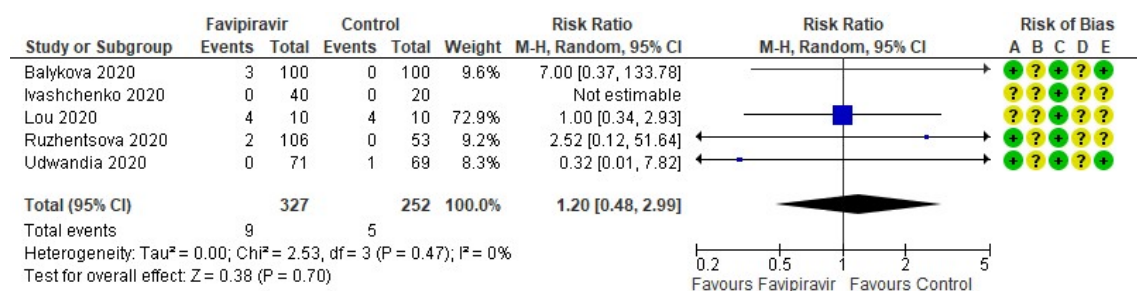
臨床症状改善 (7-11 日目時点)



※臨床症状改善のアウトカム定義

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
Balykova 2020	WHO 8 段階基準における 1 点減少
Ruzhentsova 2020	WHO 8 段階基準における 1 点減少

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	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	ファビピラビル	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
4	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	2/220 (0.9%)	1/199 (0.5%)	RR 0.97 (0.11 to 8.59)	0 fewer per 1,000 (4 fewer to 38 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臨床症状改善(7-11 日時点)												
4	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	100/261 (38.3%)	39/186 (21.0%)	RR 1.61 (1.18 to 2.19)	129 more per 1,000 (38 more to 250 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤有害事象												
5	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	9/327 (2.8%)	5/252 (2.0%)	RR 1.20 (0.48 to 2.99)	4 more per 1,000 (10 fewer to 39 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験; 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)

- 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
- 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

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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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
☐ わずか ☐ 小さい ☒ 中：軽症 ☐ 大きい	主として軽症患者を対象とした SR の結果、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 129 人多かった（95%CI：38 人多い～250 人多い）。これらの RCT における死亡例は極めて少なく、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。

☐ さまざま ☒ 分からない：中等症、重症	中等症、重症に対する望ましい効果の判定は、該当する RCT がいないことから「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
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	対象となる RCT5 本の報告では、重篤な有害事象に関する効果推定値は、1000 人当たり 4 人多かった（95%CI：10 人少ない～39 人多い）。重篤な有害事象は増えないと判断したが、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。
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
☐ 非常に低 ☒ 低：軽症 ☐ 中 ☐ 高 ☒ 採用研究なし：中等症、重症	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。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」と判断した。 一方で、中等症・重症患者に対しては採用研究なしとした。
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がありますか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 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。

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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☒ 介入が優位：軽症 ☐ さまざま ☒ 分からない：中等症、重症	軽症に対する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 0 人増加、臨床症状改善について 1000 人当たり 129 人増加、重篤有害事象について 1000 人当たり 4 人増加である。アウトカム全般にわたる効果のバランス（正味の効果）を、死亡アウトカムの重要度の重み付けを 1-5 倍の範囲で感度分析を行ったとしても、介入を支持する結果は変わらなかった。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 125 人の有益効果となるため、「介入が優位」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。
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☒ さまざま ☐ 分からない	2021 年 1 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生省事務連絡「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
✓ 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
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。 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。
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
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 ・ 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／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）

更新日：2021 年 3 月 30 日

CQ2 に関する追加資料：理論的根拠

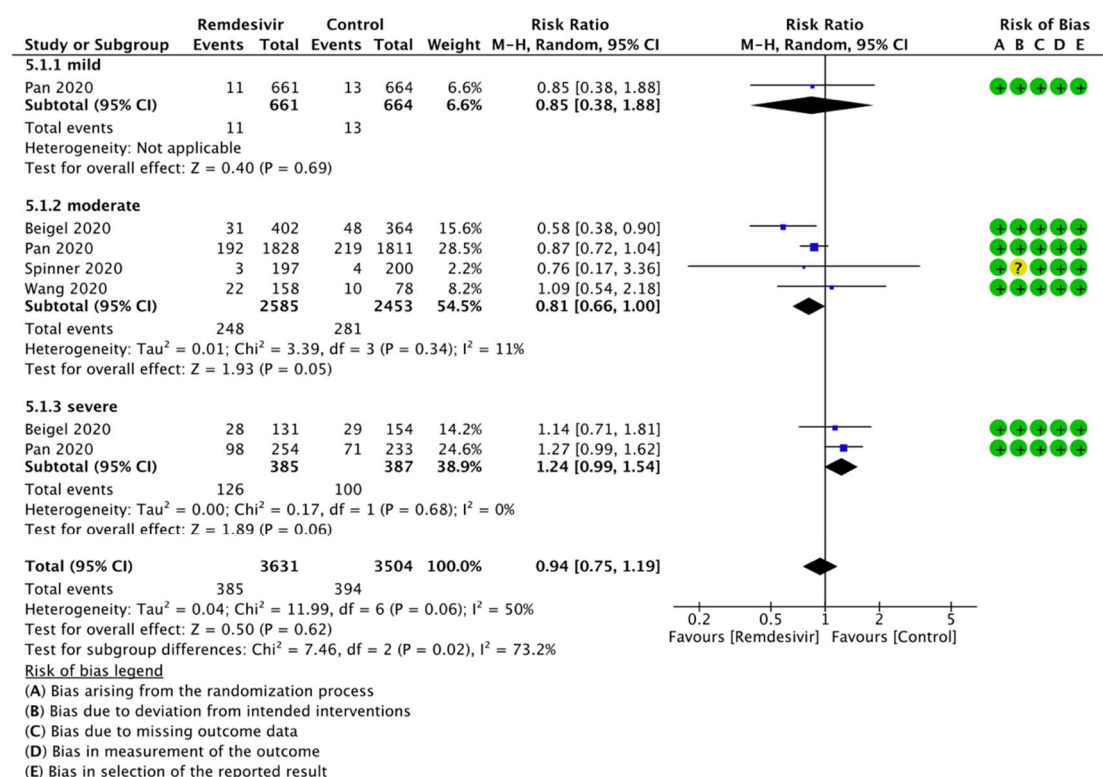
1. 採用エビデンスの RoB サマリー

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 concerns 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 concerns 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	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。

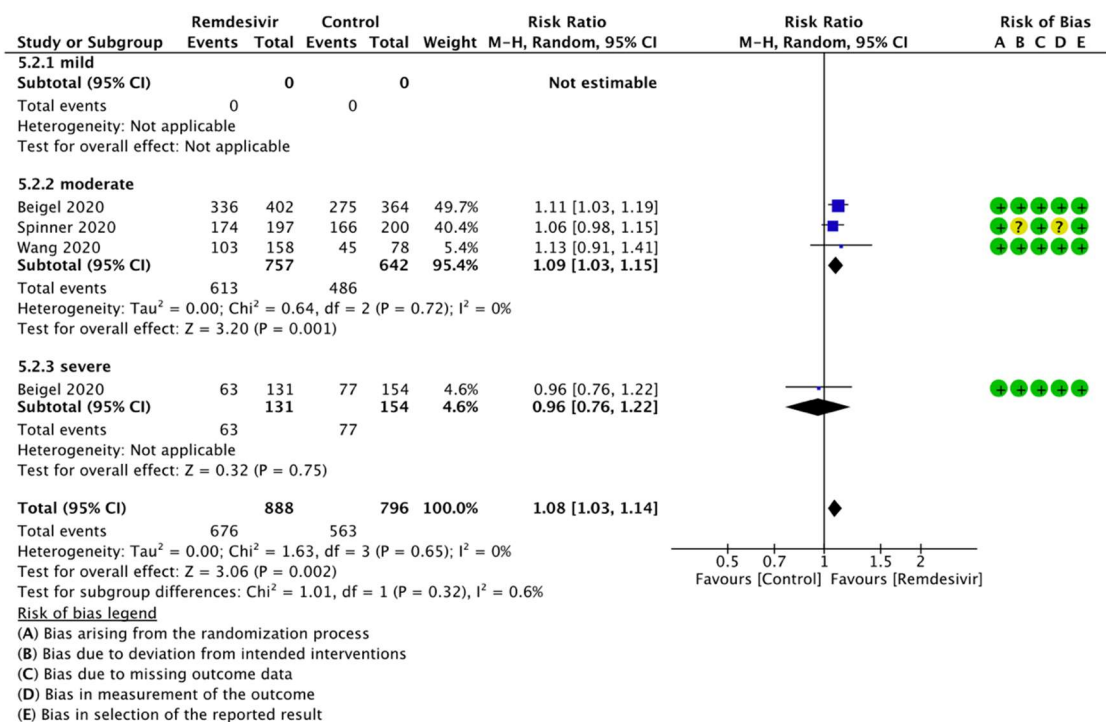
Pan 2020

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

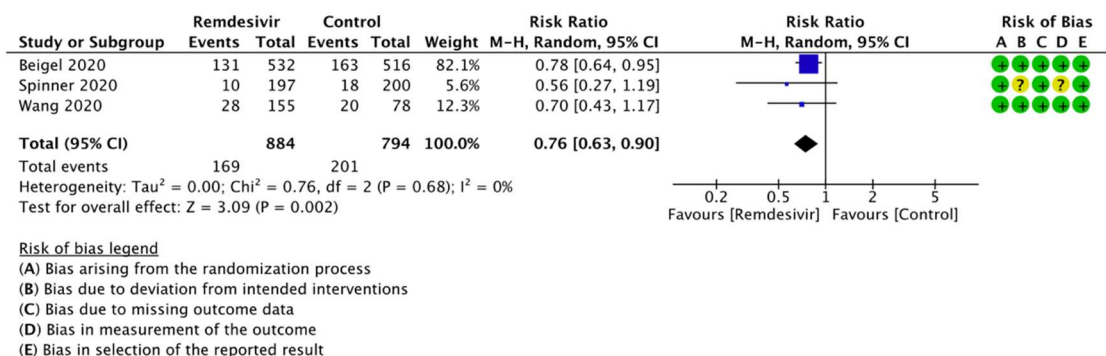
臨床症状改善（28 日時点）



※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 い	深刻でない い	深刻でない い ^a	非常に深刻 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; RCT: ランダム化比較試験; 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. 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 として各群 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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	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。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。
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
☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	軽症患者を対象とした RCT（Pan 2020）論文が正式に公開された。全原因死亡に対する効果推定値（研究数=1 件）は、1000 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きるデータは現

☐ さまざま ☒ 分からない：	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
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 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 1000 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
☐ 非常に低 ☒ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 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がありますか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位： ☐ さまざま ☒ 分からない：	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 1000 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、1 つの RCT 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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2021 年 3 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
☐ いいえ ☒ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2021 年 3 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との投与については、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。 ・ 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 ^c	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; RCT: ランダム化比較試験 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）

- 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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	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。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。
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
☐ わずか ☒ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	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。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 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 件）は 1000 人当たり 68 人多い

☐ さまざま ☐ 分からない	(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。
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
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	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 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。
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
☐ 非常に低 ☐ 低 ☒ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	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。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を変動させても「Net benefit」（死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムと 1～5 倍にした場合）となった。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の相対的効用値として、1～5 倍の幅で感度分析し、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他のアウトカムと同等と設定し、RoB の結果を勘案し、「中」のエビデンスの確実性とした。
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がありますか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそ	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。

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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☒ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	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 1000 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）。また、死亡アウトカムの重要 度の重み付けによっても、その方向性は変わらなかった。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。
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2021 年 3 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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい	2021 年 3 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）

☐ さまざま ☐ 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。 ・ 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; RCT: ランダム化比較試験; 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. 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値(RR=1.25)を含む。
- b. OIS（RR 1.25 として各群 246 人必要）を満たさない。
- c. 対象集団に中等症に当たる患者が約 80%含まれている。
- d. 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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	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。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。
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
☒ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	重症患者を対象とした 2 件の RCT（Beigel 2020、Pan 2020）が採用された。全原因死亡に関する効果推定値（研究数=2 件）は、1000 人当たり 62 人多い（95%CI: 3 人少ない～140 人多い）であった。臨床症状改善に関する効果推定値

☐ さまざま ☐ 分からない	(研究数=1 件) は 1000 人当たり 20 人少ない (95%CI: 120 人少ない～110 人多い) であった。したがって、望ましい効果は、「わずか」と判断した。
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
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	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 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。
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
☐ 非常に低 ☐ 低 ☒ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	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。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 harm」 (死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムの 1~5 倍にした場合)、不精確さを一段階グレードダウンとし、RoB の結果と合わせて「中」のエビデンスの確実性とした。
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がありますか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそ	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。

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
☐ 比較対照が優位 ☒ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	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。死亡アウトカムの重要度を他のアウトカムの 2 倍と重みづけた場合、1000 人あたり 144 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。
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2021 年 3 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
☐ いいえ ☒ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい	2021 年 3 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）

☐ さまざま ☐ 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
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り、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。 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。 ・ 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 患者にヒドロ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 患者にヒ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）

更新日：2021 年 3 月 30 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 17 件（Abd-Elsalam 2020、Ader 2021、Cavalcanti 2020、Chen CP 2020、Chen J 2020、Chen Z 2020、Chen L 2020、Dubee 2020、Horby 2020、Lyngbakken 2020、Mitjà 2020、Omrani 2020、Pan 2020、Self 2020、Skipper 2020、Tang 2020、Ulrich 2020）であった。そのうち、Ader 2021、Chen CP 2020、Chen L 2020、Chen Z 2020、Dubee 2020 の 5 件がプレプリント論文である。

Abd-Elsalam 2020、Chen CP 2020、Chen J 2020、Chen Z 2020、Horby 2020、Lyngbakken 2020、Mitjà 2020、Pan 2020、Tang 2020、はヒドロキシクロロキンと標準治療の比較、Dubee 2020、Omrani 2020、Self 2020、Skipper 2020、Ulrich 2020 はヒドロキシクロロキンとプラセボの比較であった。また、Chen L 2020 はヒドロキシクロロキン、クロロキン、標準治療の比較であり、Cavalcanti 2020、Omrani 2020 はヒドロキシクロロキンと標準治療（プラセボ）、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシンと標準療法（プラセボ）、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシンとヒドロキシクロロキンの比較、Ader 2021 はロピナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビル+インターフェロン β -1a、ヒドロキシクロロキンと標準治療の比較であった。

COVID-19 が疑われた、あるいは診断された 10126 名が対象となった。それぞれの試験が対象としている患者の重症度は本ガイドラインもしくは研究ごとの重症度分類に則り、Mitjà 2020、

	Selection bias (randomization process)	Performance bias (Deviations from intended intervention)	Attrition bias (Missing outcome data)	Detection bias (Missing outcome data)	Reporting bias (Selection of the reported result)
Abd Elsalam 2020	?	?	+	?	?
Ader 2021	+	+	+	?	+
Cavalcanti 2020	+	?	+	?	+
Chen CP 2020	+	?	+	?	?
Chen J 2020	?	+	+	?	?
Chen L 2020	?	?	+	?	?
Chen Z 2020	?	?	+	?	?
Dubee 2020	+	+	+	+	+
Horby 2020	+	+	+	?	+
Lyngbakken 2020	+	?	+	?	+
Mitjà 2020	+	?	+	?	?
Omrani 2020	+	+	+	+	+
Pan 2020	+	+	+	+	+
Self 2020	+	+	?	+	+
Skipper 2020	?	+	?	+	+
Tang 2020	?	?	+	?	+
Ulrich 2020	?	?	+	+	+

Omrani 2020、Skipper 2020 は軽症、Cavalanti 2020、Chen CP 2020、Chen L 2020、Chen Z 2020、Dubee 2020、Lyngbakken 2020、Ulrich 2020 は軽症から中等症、Chen J 2020 は中等症、Abd Elsalam 2020、Horby 2020、Pan 2020、Self 2020、Tang 2020 は軽症から重症、Ader 2021 は中等症から重症であると判断した。多くの文献で、対象患者が複数の重症度にまたがっており、かつ重症度の基準が各研究ごとにやや異なること*、重症度ごとにアウトカムを記載した文献は少ないことから、重症度ごとの推奨は作成せず、全原因死亡に関してのサブグループ解析を行った。尚、全原因死亡はいずれの重症度（軽症、中等症、軽~中等症、重症）のサブグループでも点推定値においてハイドロキシクロロキン投与が望ましくないという方向性は一致していた（サブグループに関する検討事項参照）。

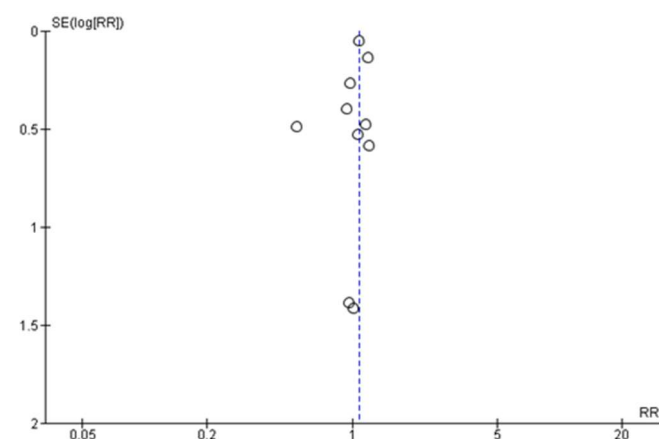
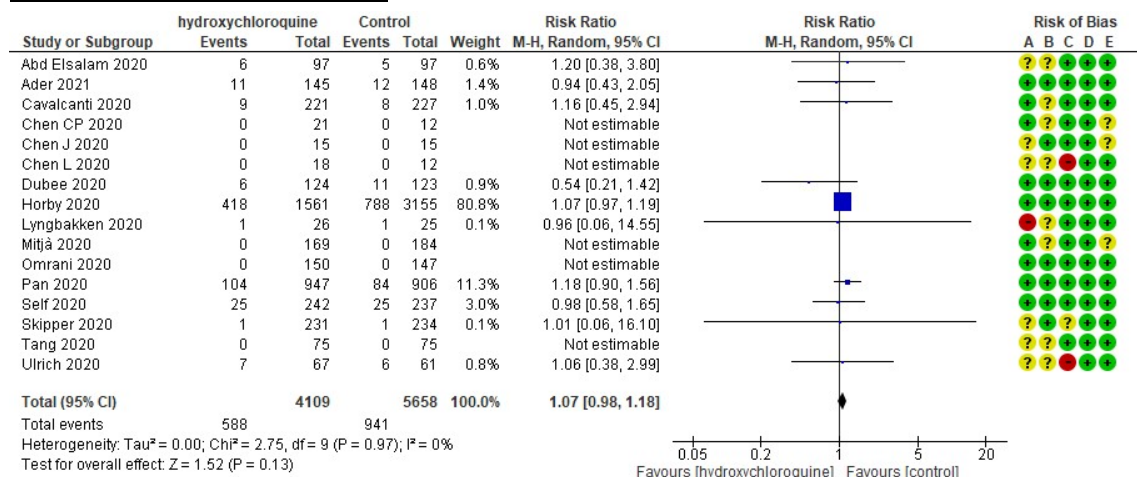
Chen L 2020、Ulrich 2020 はランダム化された患者の 10%以上にデータ欠損があり、更に評価者の盲検化がなく、効果推定値に対する強いバイアスリスクが懸念された。また、Lyngbakken 2020 はランダム化の割付の隠蔽化が不明であり、バイアスリスクが懸念された。

*特に HFNC、NPPV 使用患者の重症度が研究ごとに異なることが多く、中等症、重症、どちらでもないとしている研究がそれぞれ存在する

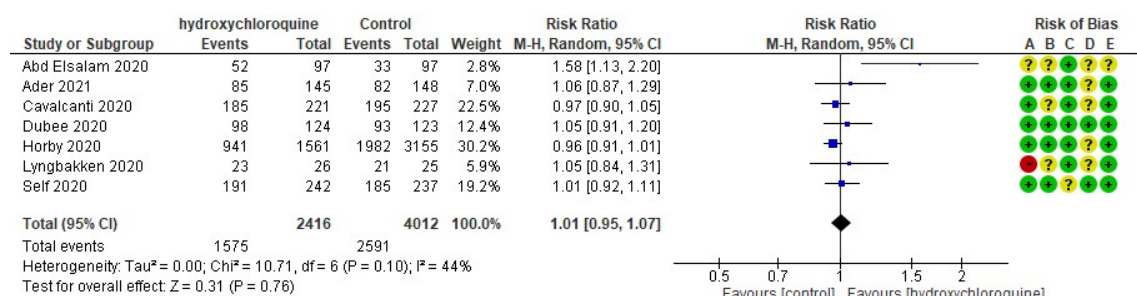
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット ファンネルプロット

全原因死亡 (14-30 日時点)

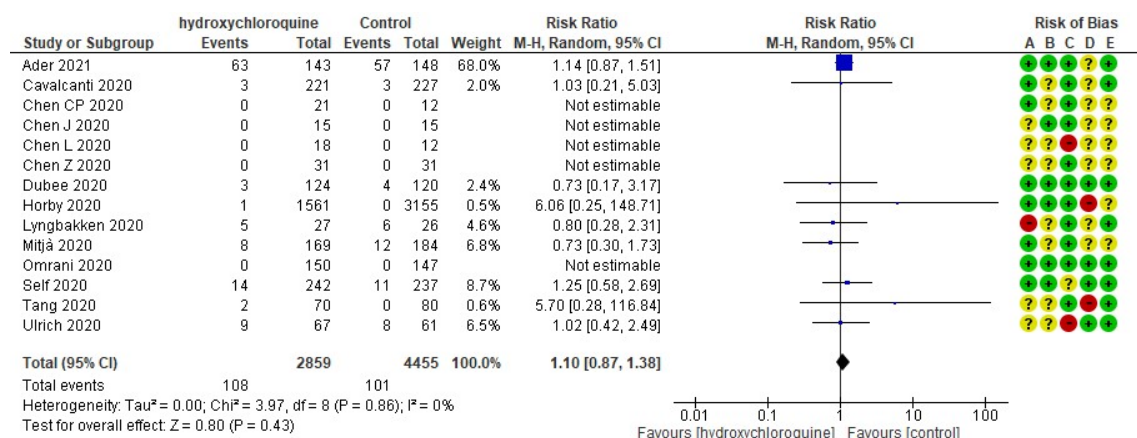


臨床症状改善 (14-28 日時点)



Abd Elsalam 2020 は完全回復（詳細な定義不明）、Ader 2021、Cavalcanti 2020、Dubee 2020、Horby 2020、Lyngbakken 2020、Welsley 2020 は退院（WHO clinical improvement ordinal scale 0-2 を含む）を臨床的改善としている。尚、PCR 陰性を臨床的改善と定義している Chen CP 2020 は解析から除外した。

重篤有害事象（14-30 日時点）

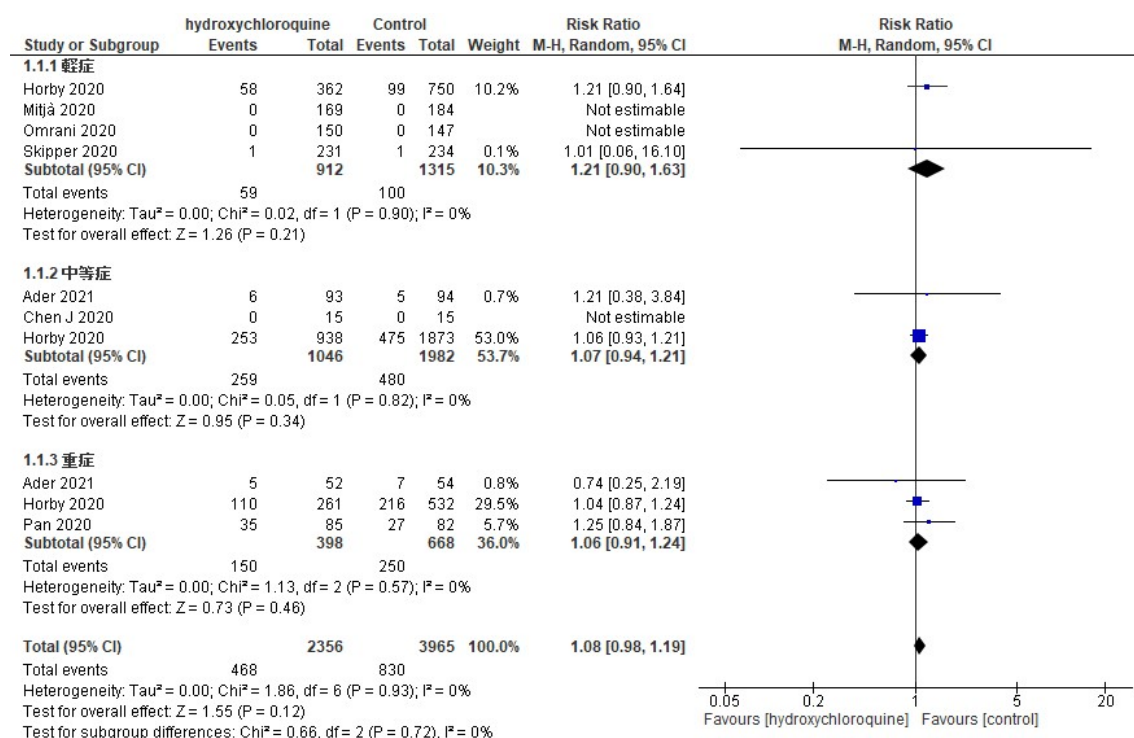


Risk of bias legend

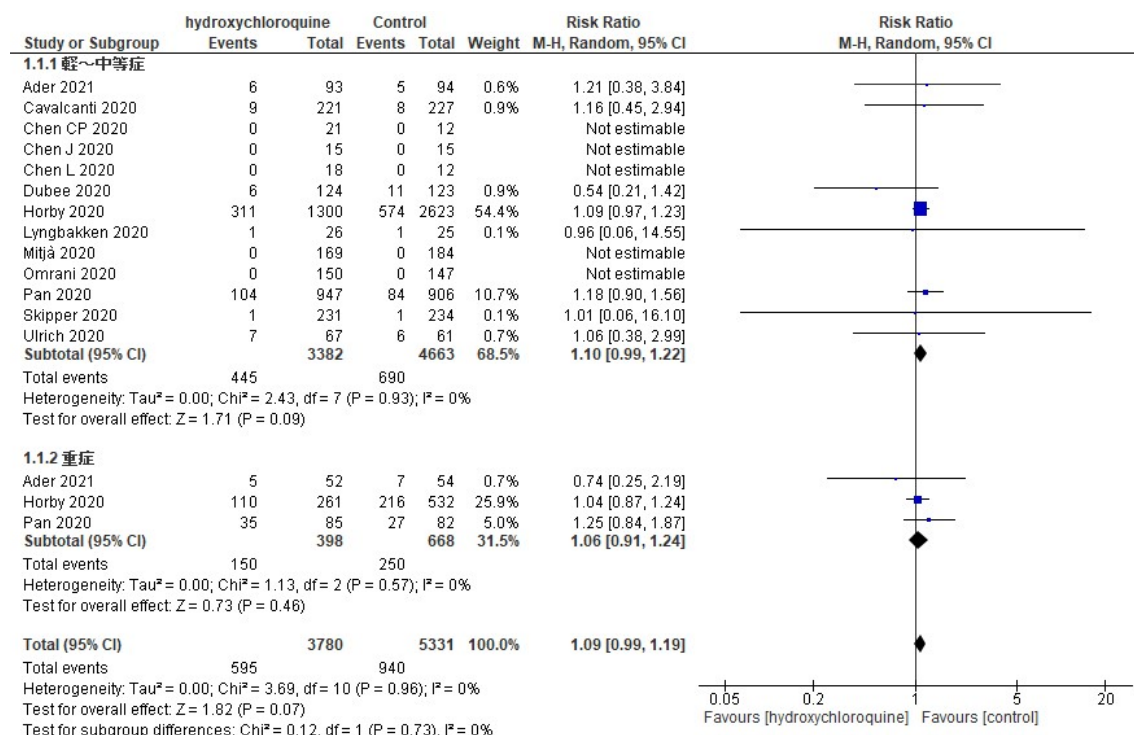
- (A) Selection bias(randomization process)
- (B) Performance bias(Deviations from intended intervention)
- (C) Attention bias(Missing outcome data)
- (D) Detection bias(Missing outcome data)
- (E) Reporting bias(Selection of the reported result)

2.2 参考資料：サブグループ解析 全原因死亡

① 軽症群、中等症群、重症群



② 軽～中等症群、重症群



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	その他の検討	ハイドロキシクロロキン	プラセボもしくは標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡（追跡期間 14-30 日）

16	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	588/4109 (14.3%)	941/5658 (16.6%)	RR 1.07 (0.98 to 1.18)	12 more per 1,000 (3 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----	-----	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	---------------------	---	--	-----------	----

臨床症状改善（追跡期間 14-28 日）

7	RCT	深刻でない	深刻でない ^a	深刻でない	深刻でない	なし ^d	1575/2416 (65.2%)	2591/4012 (64.6%)	RR 1.01 (0.95 to 1.07)	6 more per 1,000 (32 fewer to 45 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	--------------------	-------	-------	-----------------	----------------------	----------------------	---	--	-----------	----

重篤有害事象（追跡期間 14-30 日）

14	RCT	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし ^d	108/2859 (3.8%)	101/4455 (2.3%)	RR 1.10 (0.87 to 1.31)	2 more per 1,000 (3 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ 低	重大
----	-----	-----------------	-------	-------	-----------------	-----------------	--------------------	--------------------	---	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験 RR: リスク比

- 異質性はあるが ($I^2=44\%$)、1 研究 (weight:2.8%) を除いた研究の点推定値はほぼ一定しており、グレードを下げない
- 複数の ROB 項目（データの欠損、盲検化）で深刻と判断された
- サンプルサイズが最適情報量の基準 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, $RRR=0.25$ として各群 2062 人ずつ必要) を満たすが、95% 信頼区間が“効果なし”、“相当な害 ($RR>1.25$) ”を含んでいる
- メタアナリシスに含められたアウトカムが 1 以上の研究が 10 件未満であり、ファンネルプロットは作成せず

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:	ハイドロキシクロロキン（ブラケニル®）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が、臨床的な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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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
☒ わずか ☐ 小さい	16 件のエビデンス総体を評価した。28 日時点の全原因死亡の効果推定値（研究数 16 件）は 1000 人当たり 12 人多い（95%CI：3 人少ない～30 人多い）であった。また、28 日時点の臨床症状改善の効果推定値（研究数 7 件）は、1000 人

☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	当たり 6 人多い（95%CI：32 人少ない～44 人多い）であった。死亡アウトカムの相対的重要性を価値観の重みづけに準じて他のアウトカムの 1～5 倍として変動させた場合、正味の効果推定値（点推定値）は有益効果として 1000 人あたり 6 人少ない～54 人少ないとなった。いずれにしても点推定値はハイドロキシクロロキンによる利益を示すものではなかった。よって望ましい効果は「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すか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	14 件のエビデンス総体を評価した。重篤有害事象の効果推定値は 1000 人あたり 2 人多い（95%CI：3 人少ない～7 人多い）であった。以上より、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
☐ 非常に低 ☐ 低 ☒ 中 ☐ 高 ☐ 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関するエビデンスの確実性は、それぞれ「高」、「高」、「低」と判断した。 尚、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「Possible net harm」（死亡アウトカムの価値観を同等～2 倍とした場合）から「Likely net harm」（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、死亡アウトカムに置く相対的価値観を、他のアウトカムの相対的効用値として 1～5 倍の幅で感度分析し、最終的な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 3 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「中」のエビデンスの確実性とした。

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
----	-----------

☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☒ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するハイドロキシクロキシン投与における、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。
---	---

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
☐ 比較対照が優位 ☒ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	利用可能な最良のエビデンスからは、全原因死亡は 1000 人当たり 12 人増加、臨床症状改善は 1000 人当たり 6 人増加、重篤な有害事象は 1000 人当たり 2 人増加である。死亡アウトカムの相対的重要性を価値観の重みづけに準じて他のアウトカムの 1～5 倍として変動させた場合、正味の効果推定値は、有害効果として 1000 人当たり 8～56 人増加となった。いずれの場合においてもハイドロキシクロキシンの有害性が示唆され、ハイドロキシクロキシ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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	ハイドロキシクロキシンの COVID-19 患者への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
----	-----------

☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2021年3月現在、ハイドロキシクロキンは全身性エリテマトーデス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、COVID-19に対する使用は適応外で、レムデシビルのように厚生労働省で特例承認されている薬剤でなく、医療機関内の適応外使用に係る手続きを通過し、患者同意（代諾者含む）が得られれば使用できる。
--	---

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
望ましい効果は「わずか」、望ましくない効果は「わずか」であり、そのバランスについては、害が上回ると考えられ対象群が有意であると判断した。また、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「中」である。それらを総合的に判断し、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
全原因死亡について、軽症、中等症、軽~中等症、重症のそれぞれのサブグループについて検討を行った。それぞれの効果推定値は、軽症（研究数 4 件）：1000 人当たり 16 人多い（95%CI：8 人少ない~48 人多い）、中等症（研究数 3 件）：1000 人当たり 17 人多い（95%CI：15 人少ない~51 人多い）、軽~中等症（研究数 13 件）：1000 人当たり 15 人多い（95%CI：1 人少ない~33 人多い）、重症（研究数 3 件）：1000 人当たり 22 人多い（95%CI：34 人少ない~90 人多い）と点推定値はいずれも死亡率の増加を示しており、いずれの重症度でもハイドロキシクロロキンの投与が有害である可能性が高いと考えられる。
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が変更となる可能性はないとはいえない。また、ステロイドなど他の治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。 ・他の抗ウイルス薬やステロイド治療との併用療法の是非について ・重症度別の大規模 RCT の実施

CQ4-1 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にステロイドを投与する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）
- ✓ 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 1：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が報告されているが、現時点では、推奨を提示するにはエビデンスが不十分である。

注 2：ステロイドパルス療法は含まない

更新日：2021 年 3 月 30 日

CQ4-1 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 3 件（Metcovid 2020、GLUCOCOVID 2020、Tang 2021）、ヒドロコルチゾン 2 件（CAPE COVID 2020、REMAP-CAP 2020）の合計 7 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 ワーキンググループによるメタアナリシスや COVID-NMA の Living systematic review に採用されているその他の試験で、実施途中あるいは結果が手に入らない試験につ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 7,816 名が対象となり、その内訳は軽症群 1,535 名、中等症 4,314 名、重症群 1,967 名であった。割付が一部無作為でない試験

	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 (medRxiv)	+	?	+	+	?
2020 Metcovid	+	+	+	+	+
2020 RECOVERY	+	?	+	+	+
2020 REMAP CAP	+	?	+	+	+
2021 Tang	?	+	+	+	?

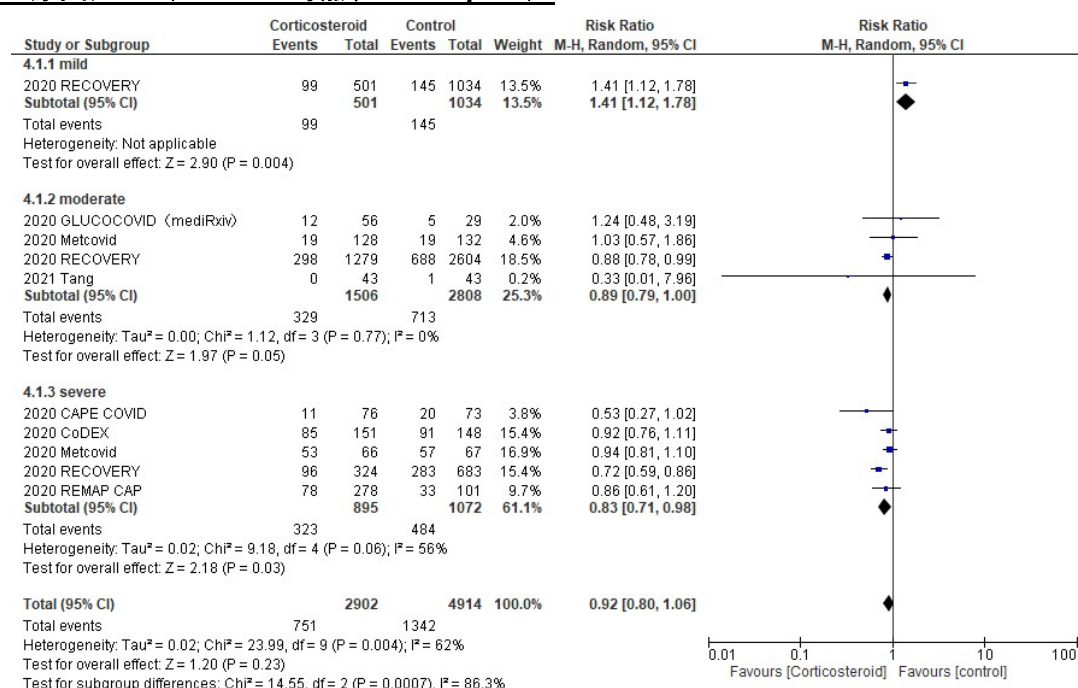
（GLUCOCOCVID）が含まれている。また、Open-label 試験も含まれており、アウトカムによっては評価バイアスが懸念される。

※ステロイドに関する比較試験について

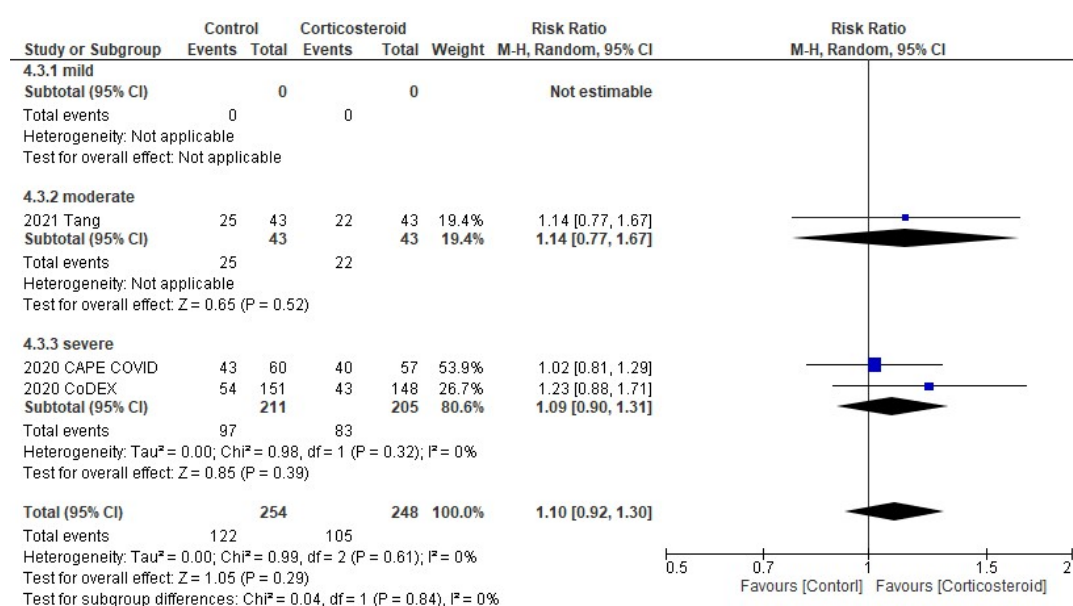
中等症以上の COVID-19 で診断された成人患者 86 名に対して、メチルプレドニゾンとデキサメサゾンの効果を比較した RCT（DOI: 10.21203/rs.3.rs-148529/v1）がプレプリントであるが 1 件報告されている。臨床症状改善と入院期間短縮で有意にメチルプレドニゾンの効果が優れており、デキサメサゾンより有効であると結論付けている。

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

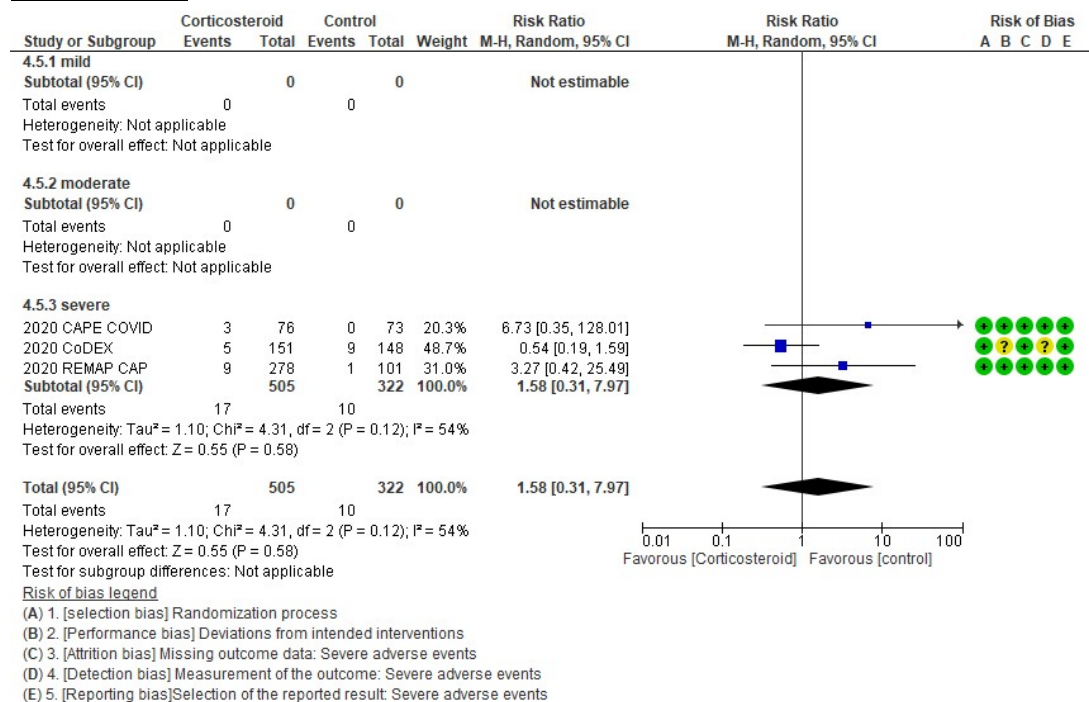
- ・軽症群／中等症群（Tang 2021）

14 日目において、COVID-19 の臨床症状や兆候が改善すること（3 日連続の体温、呼吸器症状が著明に改善すること。CT 画像で両側すりガラス陰影や浸潤影が明らかに改善していること）と追加治療や代替治療を必要としないこと。

- ・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	99/501 (19.8%)	145/1034 (14.0%)	RR 1.41 (1.12 to 1.78)	57 more per 1,000 (from 17 more to 109 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	---------------------	---------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験; 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. 95%CI が臨床的に意味のある閾値（RR = 1.25）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）、ただしステロイドパルス療法を除く
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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すか？	
判断	リサーチエビデンス
☒ わずか ☐ 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、1000 人当たり 57 人多い（95%CI：17 人多い～109 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現時

☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	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すか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☒ 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。また、したがって、「わからない」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
☐ 非常に低 ☐ 低 ☒ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	利用できるエビデンスは全原因死亡のアウトカムのみであるが、そのエビデンスの確実性は「中」であった。したがって、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がありますか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 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
☐ 比較対照が優位 ☒ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 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（RR 1.41, 95%CI: 1.12-1.78）。絶対効果は 1000 人当たり 57 人増加（95%CI：17 人増～109 人増）であった。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。臨床症状改善に関しては、現時点で利用できるデータはなく、死亡増加の効果推定値を上回る改善効果も考えづらい。したがって全体としては「おそらく比較対照が優位」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
☐ いいえ ☒ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ 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。

☐ さまざま ☐ 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「分からない」であるが、望ましい効果で含まれるアウトカム（全原因死亡）の効果推定値は影響が一番小さいと仮定しても利益の方向性とはならない。また、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。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、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一部行われているが、推奨を提示するにはエビデンスが不十分である。
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	329/1506 (21.8%)	713/2808 (25.4%)	RR 0.89 (0.79 to 1.00)	28 fewer per 1,000 (from 53 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	--------------------	-------	-------	-------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	--	-----------	----

臨床症状改善

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	25/43 (58.1%)	22/43 (51.2%)	RR 1.14 (0.77 to 1.67)	72 more per 1,000 (from 118 fewer to 343 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	---------------	---------------	---------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験; 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. 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

b. OIS を満たさない。

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）、ただしステロイドパルス療法を含まない
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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すか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ☐ 小さい	RCT が 4 件（デキサメサゾン 1 件、メチルプレドニゾロン 3 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、1000 人当た

☒ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	り 28 人少ない（95%CI:53 人少ない～0 人少ない）であった。臨床症状改善は 1000 人あたり 72 人多い（95%CI:118 人少ない～343 人多い）であった。死亡アウトカムの相対的価値を他のアウトカムの 3 倍と置いた場合、正味の効果は 1000 人あたり 156 人少ない（95%CI: 399 人少ない～87 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。
--	--

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
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☒ 分からない	メチルプレドニゾロンに関する 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、「分からない」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
☐ 非常に低 ☐ 低 ☐ 中 ☒ 高 ☐ 採用研究なし	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（定義は「2 フォレストプロット」を参照）においては「中」であった。なお、すべ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づけに応じて「Possible net benefit」（各アウトカムの価値観を同等とした場合）から「Likely net benefit」（死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムの 2-5 倍とした場合）に変動した。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 3 倍と設定した。したがって、全体的なエビデンスの確実性は「高」から 1 段階ダウングレードして「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がありますか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	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。
---	---

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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☒ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	全原因死亡と臨床症状改善の正味の効果は、死亡アウトカムの相対的価値を他のアウトカムの3倍と置いた場合、1000人あたり156人少ない（95%CI: 399人少ない～87人多い）であった。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。重篤有害事象の効果推定値が望ましい効果を上回るものになるとは、一般的なステロイドの副作用を考慮すると考えづらい。したがって全体としては「おそらく介入が優位」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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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
----	-----------

☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	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する。
--	-------------------------------

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／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B)
正当性
望ましい効果が「中」、望ましくない効果が「分からない」であるが、有害事象発生の効果より望ましい効果が上回ると考え、介入がおそらく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「中」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、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一部行われているが、推奨を提示するにはエビデンスが不十分である。
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	323/895 (36.1%)	484/1072 (45.1%)	RR 0.83 (0.71 to 0.98)	77 fewer per 1,000 (from 131 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 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	97/211 (46.0%)	83/205 (40.5%)	RR 1.13 (0.92 to 1.39)	53 more per 1,000 (from 32 fewer to 158 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	非常に深刻 ^d	なし	17/505 (3.4%)	10/322 (3.1%)	RR 1.58 (0.31 to 7.97)	18 more per 1,000 (from 21 fewer to 216 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-------	-----------------	-------	--------------------	----	------------------	------------------	---------------------------	--	--------------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験; 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. I^2 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

b. OIS を満たしていない

c. I^2 値が 54%と高い

d. 95%CI が臨床的に意味のある益と害の閾値 (RR = 0.75 あるいは 1.25) 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)、ただしステロイドパルス療法を含まない
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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すか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ☐ 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、1000 人当たり 77 人少ない（95%CI:131 人少ない～9 人少ない）であった。臨床症状改善（人工呼

☐ 中 ☒ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	吸器離脱)に関する効果推定値は 1000 人当たり 53 人多い (95%CI:32 人少ない～158 人多い) であった。死亡アウトカムの相対的重要性を他のアウトカムの 3 倍と設定した場合、正味の効果推定値は、有益効果として 1000 人当たり 284 人少ない (95%CI: 490 人少ない～77 人少ない) である。したがって、ステロイドによる望ましい効果は「大きい」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すか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	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、1000 人当たり 18 人多い (95%CI: 21 人少ない 216 人多い) であった。したがって、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
☐ 非常に低 ☐ 低 ☐ 中 ☒ 高 ☐ 採用研究なし	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「非常に低」であった。なお、すべ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づけに応じて「Likely net banefit」（各アウトカムの価値観を同等とした場合）から「Net benefit」（死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムの 2-5 倍とした場合）に変動した。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 3 倍と設定した。したがって、全体的なエビデンスの確実性は「高」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がありますか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	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。
---	---

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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☒ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	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」としてとした。

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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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。したがって、全体としての許容可能性は「はい」としてとした。

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
----	-----------

☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	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する。
--	-------------------------------

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「大きい」、望ましくない効果が「わずか」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、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、ヒドロコルチゾ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一部行われているが、推奨を提示するにはエビデンスが不十分である。
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。

CQ4-2 中等症／重症 COVID-19 患者にステロイドパルス療法を行うか？

推奨

- ✓ 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ステロイドパルス療法については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

更新日：2021 年 1 月 27 日

CQ4-1 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 Edalatifard 2020 の 1 件のみであった。WHO ワーキンググループによるメタアナリシスや COVID-NMA の Living systematic review に採用されているその他の試験で、実施途中あるいは結果が手に入らない試験については採用しなかった。

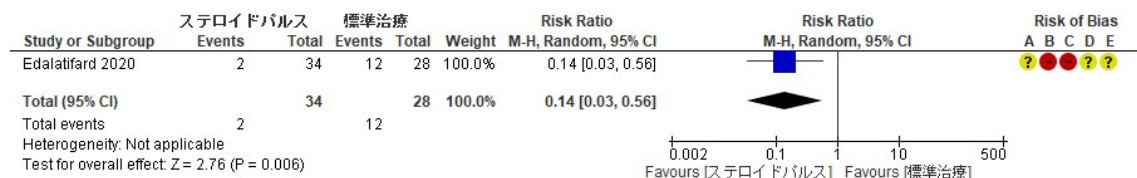
COVID-19 と診断された 62 名が対象となり、本ガイドラインにおいては全て中等症と判断した。ステロイドパルス実施群では、約 75% が高流量あるいは高濃度酸素療法が行われていた。採用された Edalatifard 2020 は、割付の隠蔽化の情報がない、治療者が盲検化されていない、通常治療群の 17% がプロトコルを逸脱している、通常治療群の 8.8% のデータが欠損している、などのバイアスが存在する。

	[selection bias] Randomization process	[Performance bias] Deviations from intended interventions	[Attrition bias] Missing outcome data/clinical improvement	[Detection bias] Measurement of the outcome	[Reporting bias] Selection of the reported result
Edalatifard 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 (21-28 日時点、in-hospital)



Risk of bias legend

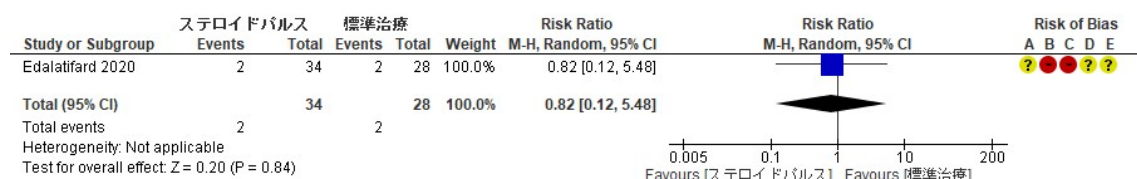
- (A) Randomization process (selection bias)
- (B) Deviations from intended interventions (Performance bias)
- (C) Missing outcome data clinical improvement (Attrition bias)
- (D) Measurement of the outcome (Detection bias)
- (E) Selection of the reported result (Reporting bias)

※平均観察期間は、介入群で 11.6 日、対照群で 17.6 日である。

臨床症状改善

利用できるデータなし

重篤有害事象



Risk of bias legend

- (A) Randomization process (selection bias)
- (B) Deviations from intended interventions (Performance bias)
- (C) Missing outcome data clinical improvement (Attrition bias)
- (D) Measurement of the outcome (Detection bias)
- (E) Selection of the reported result (Reporting bias)

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	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	2/34 (5.9%)	12/28 (42.9%)	RR 0.14 (0.03 to 0.56)	369 fewer per 1,000 (416 fewer to 189 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	--------------------	-------	-------	-----------------	----	----------------	------------------	---------------------------	---	--------------	----

重篤有害事象

1	RCT	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	2/34 (5.9%)	2/28 (7.1%)	RR 0.82 (0.12 to 5.48)	13 fewer per 1,000 (63 fewer to 320 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	--------------------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	--------------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験; 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)

- 2 つの RoB 項目 (意図した介入からの逸脱、欠測アウトカム) において High Risk of Bias と判断され、さらにその他の項目も Some concerns と判定された
- OIS を満たさない
- 95%CI が臨床的に意味のある益と害の閾値 (RR = 0.75 あるいは 1.25) を含んでいる

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-2 中等症／重症 COVID-19 患者にステロイドパルス療法を行うか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（中等症／重症）
介入:	ステロイドパルス療法
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 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。ステロイドパルス療法は、高用量のステロイドを投与する SARS などのウイルス性肺炎や ARDS など極めて重症である呼吸不全患者において効果が検討されてきた治療法である。その他のステロイド療法とは一線を画す治療法であり、新たに重症よりの患者を想定した CQ を立案した。

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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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。ステロイドパルス療法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すか？	
判断	リサーチエビデンス

☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☒ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	RCT が 1 件抽出された。この RCT は、対象患者が集中治療室に入室しているものの人工呼吸器管理を受けておらず、本ガイドラインの分類においては中等症に該当すると判断した。 62 症例が採用され、退院時点の全原因死亡の効果推定値は 1000 人あたり 369 人の減少（95%CI：416 少ない～189 少ない）であった。臨床症状改善については利用できるデータは現時点では存在しない。以上より望ましい効果は「大きい」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すか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	RCT が 1 件抽出された。重篤有害事象に関する効果推定値は、1000 人当たり 13 人少ない（95%CI: 63 人少ない～320 人多い）であった。したがって、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
☒ 非常に低 ☐ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	全原因死亡においてエビデンスの確実性は「非常に低」、臨床症状改善（人工呼吸器離脱）についてはデータなし、重篤有害事象は「非常に低」であった。よって、全体的なエビデンスの確実性も「非常に低」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がありますか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	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。
---	--

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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☒ 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 人あたり 369 人の減少（95%CI：416 少ない～189 少ない）、臨床症状改善についてはデータなし、重篤有害事象については 1000 人あたり 13 人少ない（95%CI: 63 人少ない～320 人多い）である。アウトカム全般にわたる正味の効果は、死亡アウトカムの重要度を他のアウトカムと同等とした場合、1000 人あたり 356 人の減少である。しかし、採用エビデンスは 1 件であり、ステロイドの投与量を含めて本邦の一般的な使用量と差異があり、エビデンスの確実性も「非常に低」であることから効果のバランスについては「分からない」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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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。したがって、全体としての許容可能性は「はい」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
----	-----------

☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	ステロイドパルス療法は、いかなる病院でも実行は可能であると考え。ただし、ウイルス性肺炎そのものに対しては保険適応外であることに留意する。
--	---

推奨に関する結論

推奨
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ステロイドパルス療法については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)
正当性
効果推定値においては望ましい効果が「大きい」、望ましくない効果が「わずか」であるが、採用エビデンスは1件のみであり、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」でもあり、効果のバランスについては不明である。ステロイドパルス療法は基本的に重症患者を対象に行われる治療であるが、今回採用されたRCTの対象患者は約75%が高流量あるいは高濃度酸素療法が行われていた中等症患者が中心であり、メチルプレドニゾロン投与量も250 mg/日と本邦で一般的に行われていると考えられる1000mg/日とも差異がある。以上よりエビデンスの確実性の低さに加えて、外的妥当性の観点からも、現時点では明確な推奨をすることはできないと判断した。
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
・現時点では重症患者のみを対象としたRCTは存在しない。 ・採用されたRCTではメチルプレドニゾロン 250mg/日 3日間という介入を行っているが、本邦では1000 mg/日 3日間を実施することが多い。 ・ウイルス性肺炎そのものに対しては保険適応外であることに留意する。
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。 ・重症 COVID-19 患者に対する十分なサンプルサイズを有した質の高いRCTの実施。 ・高用量でないその他のステロイドとの効果の違いについて。

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／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：2021 年 3 月 30 日

CQ5に関する追加資料：理論的根拠

1.1 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 件で、Ver3.1.0 で新たに 3 件（Veiga 2021, Horby 2021, Gordon 2021）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, Salama 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、Gordon 2021 は重症群、Veiga 2021 および Horby 2021 は中等症群および重症群、Wang 2020, Salvarani 2020, Hermine 2020 は中等症群を対象とした open-label 試験であった。Rosas 2020, Stone 2020, Salama 2020, Wang 2020, Horby 2021 の試験では割り付け時に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、それらの患者は中等症と判断した。

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, Veiga 2021, Horby 2021, Gordon 2021 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のバイアスが懸念される。

	Randomization process	Deviations from intended interventions (serious adverse events)	Missing outcome data	Measurement of the outcome (serious adverse events)	Selection of the reported results
Gordon 2021	+	?	+	?	+
Hermine 2020	+	?	+	?	+
Horby 2021	+	?	+	?	+
Rosas 2020	+	?	?	+	?
Salama 2020	+	?	+	+	+
Salvarani 2020	+	?	+	?	+
Stone 2020	+	+	+	+	+
Veiga 2021	+	?	+	?	+
Wang 2020	+	?	+	+	?

1.2 採用エビデンスの組み入れ基準/患者背景のサマリー（参考資料）

本薬剤の作用機序を考慮すると、炎症の程度や併用薬（抗ウイルス薬やステロイド）の有無が有効性に関連している可能性が考えられ、トシリズマブについての研究の多くで炎症反応高値の患者（COVID-19 以外の活動性感染症は組み入れから除外）が対象となっている。また、Horby 2021、Gordon 2021 ではステロイドを併用した場合にトシリズマブ投与群で予後改善したというサブ解析結果が報告されている。

本 CQ で取り上げた研究のうち、死亡ないし臨床症状改善アウトカムを解析したもの、の組み入れ基準および患者背景の概要を表 1, 2 に示す。

表 1. 採用エビデンスの組み入れ基準に含まれる炎症反応上昇の関連項目

項目	
Horby 2021	CRP $\geq$ 7.5 mg/dL
Veiga 2021	CRP>5 mg/dL, Ferritin> 300 ng/mL, LDH> 正常上限値, D-dimer>1000 ng/mL の 2 項目以上
Salvarini 2020	発熱 (>38°C) が 2 日以上、CRP>10 mg/dL(もしくは入院時の 2 倍)
Stone 2020	発熱 (>38°C) が 72 時間以上、CRP>5 mg/dL, Ferritin> 500 ng/mL, LDH> 250 U/L, D-dimer>1000 ng/mL のいずれか
Rosas 2020, Salama 2020, Hermine 2020, Gordon 2021 : 炎症反応上昇に関連する項目なし	

表 2. 採用エビデンスの患者背景（割付時 CRP 値・発症からの日数・主な併存治療）

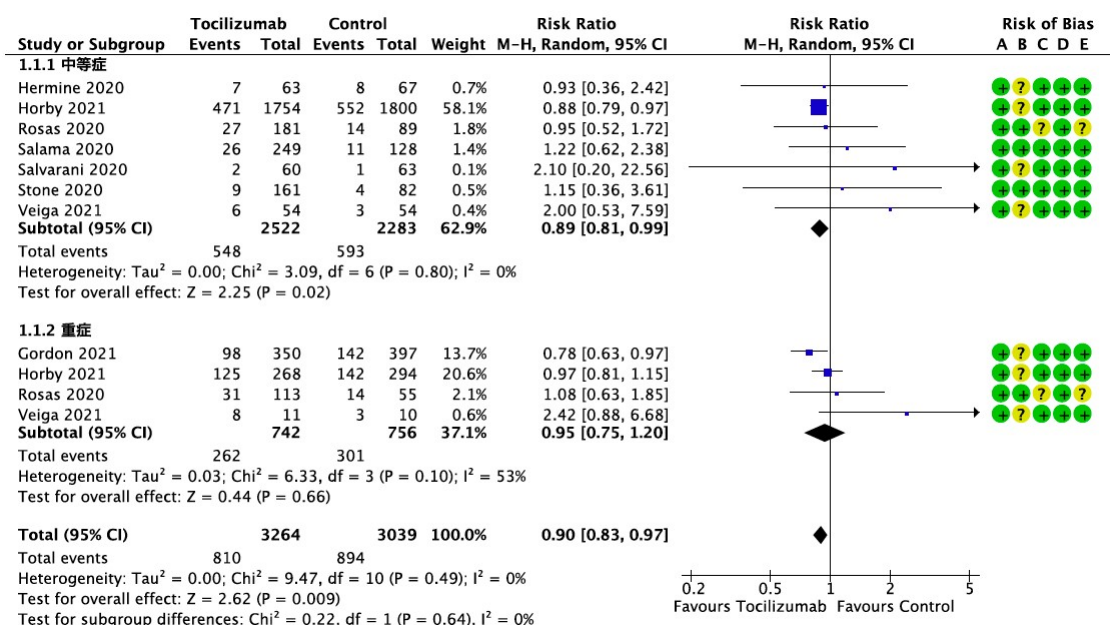
	割付時の CRP (mg/dL)		発症から割付までの日数 (日)		併存治療	
	Tocilizumab	Control	Tocilizumab	Control	Tocilizumab	Control
Horby 2021	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Corticosteroid : 82%	Corticosteroid : 82%
	14.3 (10.7-20.3)	14.4 (10.6-20.5)	9 (7-13)	10 (7-14)	Remdesivir: 27%	Remdesivir: 29%
Gordon 2021	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)*	Median (IQR)*	Corticosteroid : 91%	
	15.0 (8.5-22.1)	13.0 (7.1-20.8)	1.2 (0.8-2.8)	1.2 (0.8-2.8)	Remdesivir: 33%	
Veiga 2021	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Corticosteroid : 69%	Corticosteroid : 73%
	16.0 (10.4)	19.3 (28.3)	10.0 (3.1)	9.5 (3.0)	Remdesivir: なし	Remdesivir: なし
Hermine 2020	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Corticosteroid : 33%	Corticosteroid : 61%
	11.9 (7.4-21.9)	12.7 (8.4-17.1)	10 (7-13)	10 (8-13)	Remdesivir: なし	Remdesivir: 1.5%
Salama 2020	Median (Range)	Median (Range)	Median (IQR)	Median (IQR)	Corticosteroid : 80%	Corticosteroid : 88%
	14.3 (0.9-377.6)	13.6 (0.2-377.6)	8 (0-36)	8 (0-36)	Remdesivir: 53%	Remdesivir: 59%
Salvarini 2020	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Corticosteroid : なし	Corticosteroid : なし
	10.5 (5.0-14.6)	6.5 (3.2-11.8)	7 (4-11)	8 (6-11)	Remdesivir: なし	Remdesivir: なし
Stone 2020	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Corticosteroid : 11%	Corticosteroid : 6%
	11.6 (6.7-19.0)	9.4 (5.8-14.2)	9 (6-13)	10 (7-13)	Remdesivir: 33%	Remdesivir: 29%
Rosas 2020	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Corticosteroid : 19%	Corticosteroid : 29%
	16.8 (10.1)	17.2 (11.4)	12.1 (6.6)	11.4 (6.9)	Antivirals†: 24%	Antivirals†: 29%

*入院から割付までの日数

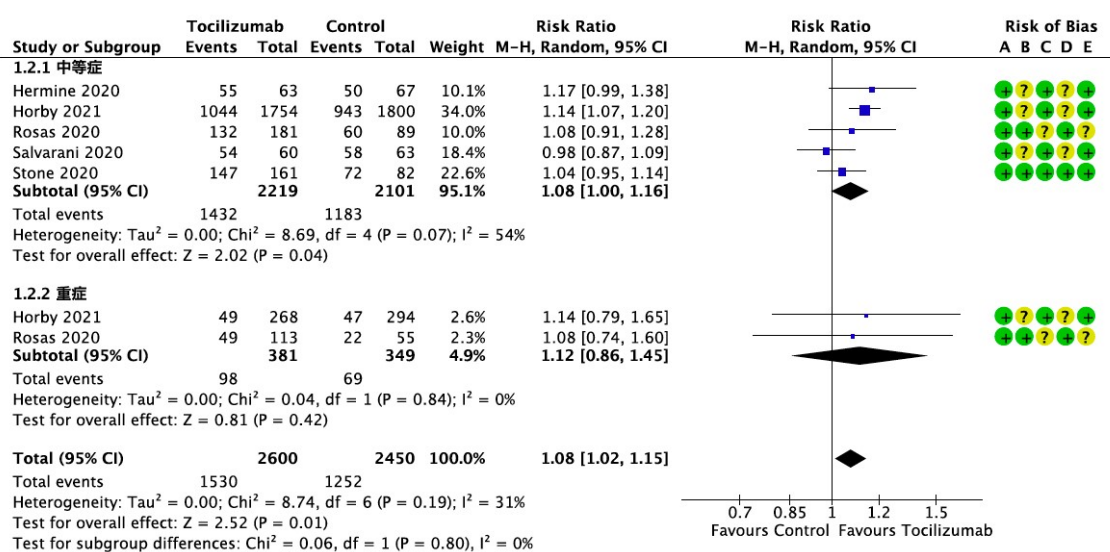
† lopinavir–ritonavir, remdesivir, chloroquine, hydroxychloroquine を含む。

2 フォレストプロット

全原因死亡（28 日時点） *Gordon 2021 は入院中死亡



臨床症状改善（28 日時点）

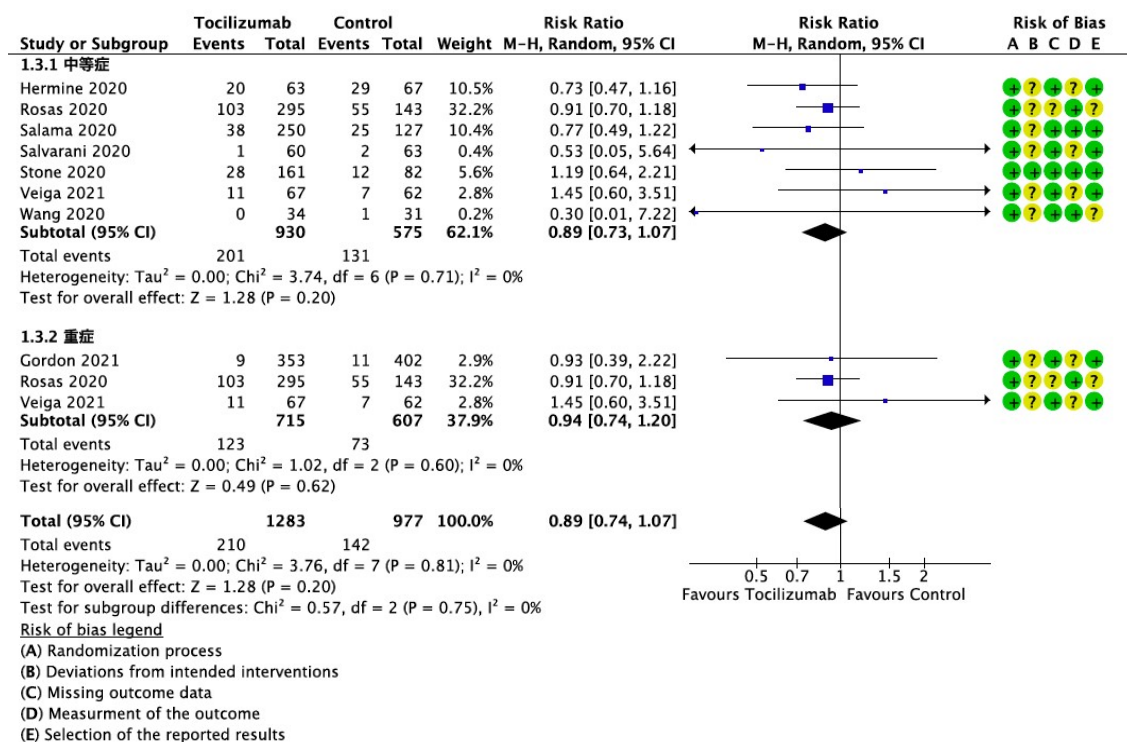


Rosas 2020, Stone 2020 : 7-category ordinal scale での 2 段階以上の改善, Hermine 2020 ; 酸素投与終了, Salvarani 2020, Horby 2021 : 生存退院.

*Wang 2020 (n=65)は他の研究との定義(14 日時点の解熱、PCR 陰性化、CT 所見の改善)が大きく異なること、エビデンスが蓄積されてきたことから、本改訂では組み入れない方針とした。

*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

重篤有害事象



*Rosas 2020, Veiga 2021 は重症・中等症の混合データであるため、両方のサブグループに重複して提示した（Total として記載されているイベント数/合計患者数および Risk ratio は、重複を削除したデータである）。

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）												
7	RCT	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻でない	深刻でない	なし	548/2522 (21.7%)	593/2283 (28.0%)	RR 0.89 (0.81 to 0.99)	29 fewer per 1,000 (49 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
臨床症状改善（28 日時点）												
5	RCT	深刻 ^c	深刻でない ^d	深刻でない	深刻でない	なし	1432/2219 (64.5%)	1183/2101 (56.3%)	RR 1.08 (1.00 to 1.16)	45 more per 1,000 (0 fewer to 90 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤有害事象												
7	RCT	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない ^e	深刻でない	なし	201/930 (21.6%)	131/575 (22.8%)	RR 0.89 (0.73 to 1.07)	25 fewer per 1,000 (62 fewer to 16 more)	⊕⊕⊕○ 中	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）

- 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
- 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 ($I^2=0\%$)
- 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
- 異質性は高いが ($I^2=54\%$)、点推定値の方向性は同様である
- Rosas, Veiga の文献（重症と中等症を対象）および中等症対象の 5 件の文献（合計 7 件）を対象とした

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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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すか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ☒ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	中等症患者を対象とした RCT を新たに 2 件抽出し 8 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 7 件）は 1000 人当たり 29 人少ない（95%CI：49 人少ない～5 人少ない）であり、28 日時点の臨床症状改善の効果推定値（研究数 5 件）は 1000 人当たり 45 人多い（95%CI：0 人

☐ さまざま ☐ 分からない	少ない～90 人多い) であった。死亡アウトカムの相対的重要性を他のアウトカムの 2 倍と設定した場合、正味の効果推定値は、有益効果として 103 人多い (95%CI : 38 人多い～167 人多い) であり、望ましい効果は「小さい」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
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	トシリズマブの投与により、重篤な有害事象の発生は増加しない (研究数 7 件, 1000 人当たり 25 人少ない, 95%CI : 62 人少ない～16 人多い)。そのため、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
☐ 非常に低 ☐ 低 ☒ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	各アウトカムに関するエビデンスの確実性は「中」であり、不精確さ以外の部分における全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した。 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を他のアウトカムと同等～5 倍とした場合のいずれにおいても「Net benefit」であった。そのため、不精確さではグレードダウンせず、全体的には「中」のエビデンスの確実性とした。
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がありますか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそ	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 2 倍と設定し、また 1～5 倍の幅で感度分析した。

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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☒ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	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 29 人減少、臨床症状改善について 1000 人当たり 45 人増加、重篤有害事象について 1000 人当たり 25 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 128 人の有益効果である（死亡アウトカムの価値観を他の 2 倍とした場合；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。
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2021 年 3 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は許容できると考えられるが、介入に伴うコストは必ずしも安価とはいえないため（アクテムラ®点滴静注用 400mg：75198 円）、効果のバランスとよく勘案した上での使用が求められる。
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい	2021 年 3 月現在、トシリズマブは関節リウマチや成人スチ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。

☐ さまざま ☐ 分からない	
---	--

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)												
4	RCT	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	262/742 (35.3%)	301/756 (39.8%)	RR 0.95 (0.75 to 1.20)	20 fewer per 1,000 (100 fewer to 80 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臨床症状改善(28 日時点)												
2	RCT	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	98/381 (25.7%)	69/349 (19.8%)	RR 1.12 (0.86 to 1.45)	24 more per 1,000 (28 fewer to 89 more)	⊕⊕○○ 低	重大
重篤有害事象												
3	RCT	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない ^e	深刻 ^f	なし	123/715 (17.2%)	73/607 (12.0%)	RR 0.94 (0.74 to 1.20)	7 fewer per 1,000 (31 fewer to 24 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)

- 複数の RoB 項目 (意図した介入からの逸脱、欠測アウトカム、報告結果の選択) で深刻と判断された
- 点推定値の方向性が研究によって異なり、異質性が高い ($I^2=53\%$)
- 複数の RoB 項目 (意図した介入からの逸脱、欠測アウトカム、アウトカム測定、報告結果の選択) で深刻と判断された
- 最適情報量 (OIS: RR1.25 として各群 946 人必要) の基準を満たしていない
- Rosas, Veiga の文献 (重症と中等症対象) 及び Gordon の文献 (重症対象) の計 3 件を対象とした
- 最適情報量 (OIS: RR0.75 として各群 1705 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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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すか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ☒ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	重症患者を対象とした RCT を新たに 3 件抽出し 4 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 20 人少ない（95%CI：100 人少ない～80 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 2 件）は 1000 人当たり 24 人多い（95%CI：28 人少

☐ さまざま ☐ 分からない	ない～89 人多い)であった。死亡アウトカムの相対的重要性を他のアウトカムの 2 倍として設定した場合、正味の効果推定値は、有益効果として 64 人多い (95%CI : 125 人少ない～253 人多い) であった。以上より、望ましい効果は 「小さい」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
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	トシリズマブの投与により、重篤な有害事象の発生は増加しない（研究数 3 件、 1000 人当たり 7 人少ない、95%CI : 31 人少ない～24 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
☒ 非常に低 ☐ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 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「低」である。不精確さ以外の部分での全体的なエビデンスの確実性は 「低」から「中」であり、その方向性を加味して「中」と判断した。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を他のアウトカムと同等～5 倍とした場合のいずれ においても「Possible net benefit」であるため、正味の効果推定値に関する不精 確さは 2 段階グレードダウンとし、最終的な全体としてのエビデンスの確実性は 「非常に低」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がありますか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	COVID-19 患者に対するトシリズマブの投与における、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

☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	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2倍と設定し、また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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☒ 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人減少、臨床症状改善について1000人当たり24人増加、重篤有害事象について1000人当たり7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)としては1000人当たり71人の有益効果である(死亡アウトカムの価値観を他の2倍とした場合; 5倍とした場合も、この方向性は変わらない)。しかし、エビデンスの確実性は「非常に低」であり、効果のバランスについては「分からない」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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2021年3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は許容できると考えられるが、介入に伴うコストは必ずしも安価とはいえないため(アクテムラ®点滴静注用400mg: 75198円)、効果のバランスとよく勘案した上での使用が求められる。
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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい	2021年3月現在、トシリズマブは関節リウマチや成人スチ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。

☐ さまざま ☐ 分からない	
---	--

推奨に関する結論

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／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、効果の大きさと投与に要するコストを勘案し、弱い推奨とした。重症患者に対しては、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性が「非常に低」であるため、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
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。 多くの RCT において炎症反応上昇を伴う患者が対象となっている。一方、COVID-19 以外の活動性感染症を合併した症例は多くの場合に除外されており、実施に際して注意を要する。 最適な使用戦略や投与タイミングについての十分なエビデンスはないが、最近の研究では多くの場合に標準治療としてステロイドが投与されており、またステロイドの併用時にトシリズマブ投与群での予後改善の可能性が一部の RCT のサブ解析で報告されていることから、使用する場合はステロイドとの併用について検討が望ましい。
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。 ・ 投与タイミングや抗ウイルス薬との併用の是非についての検討 ・ 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 ・ 炎症反応が高値でない患者を対象とした検討

CQ6 COVID-19 患者にシクレソニドを投与するか？

推奨

- ✓ すべての重症度の COVID-19 患者に対するシクレソニドの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

注：現時点では COVID-19 患者に対してシクレソニドを投与すべきか決断するための質の高いエビデンスがない

更新日：2021 年 1 月 27 日

CQ6 に関する追加資料：理論的根拠

1. 採用エビデンスの結果とサマリー

2020 年 12 月 31 日の時点で結果が正式に公開されているシクレソニド関連の RCT は、主要 Living SR/Guidelines では見られなかった。同様に、シクレソニド関連の非ランダム化研究の収載も見られなかった。

このため、本 CQ では、MEDLINE (PubMed)、CENTRAL、医中誌、medRxiv で独自の検索を追加で行った（検索式は『2. 使用された検索式』参照）。その結果、1 件の観察研究（Yamashita 2020）が抽出された（図 1）。

この観察研究では、リンパ球が低い中等症の COVID-19 肺炎患者に対するシクレソニドの有益性が検討されていた。その結果、合計 23 症例のうちシクレソニドの投与群（n=11）では、非投与群（n=12）と比較して気管挿管の発生頻度が有意に減少した（18% vs. 83%, $p=0.0033$ ）。

しかしながら、ROBINS-I でバイアス評価を行ったところ、交絡因子の調整がされていないなどバイアスリスクが高く、またサンプルサイズも非常に小さいため、研究の質の観点から本解析の対象とはしなかった（図 2）。

一方、本邦で無症状・軽症患者 90 名を対象とした RCT として、RACCO Study (jRCTs031190269) が行われ、その研究結果の一部がプレスリリースされている（※URL 後述）。その内容によると、胸部 CT 画像による入院後 8 日目以内の肺炎の

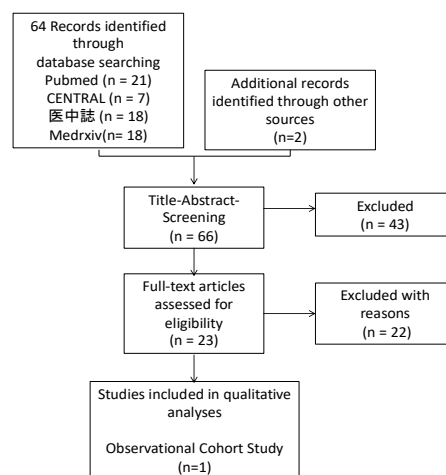


図 1. PRISMA フローチャート

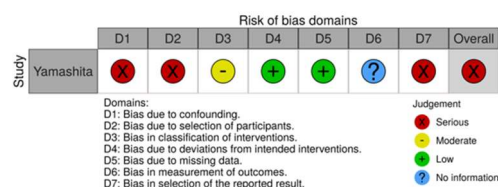


図 2. 抽出された観察研究のバイアス評価

増悪率は、シクレソニド投与群 41 例中 16 例（39%）、対症療法群 48 例中 9 例（19%）であり、リスク差 0.20（90%信頼区間 0.05-0.36）、リスク比 2.08（90%信頼区間 1.15-3.75）、 $p=0.057$ 、 p 値は両側有意水準 10%を下回っていた。以上より、対症療法群と比べてシクレソニドの投与群で、有意に肺炎増悪が多いと結論されている。

このように、本邦で行われた RCT は、シクレソニドの有効性を否定する結果を示唆しているが、残念ながらその研究結果が公式な論文として未だ発表されていない（2021 年 1 月 15 日時点）。以上より、現時点では明確な推奨の提示は不可能であると判断した。

※ RACCO Study のプレスリリース（2021 年 1 月 15 日時点）

https://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20201223_1.html

2. 使用された検索式

MEDLINE (PubMed)

#1	"2019 nCoV"[tiab] OR 2019nCoV[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "COVID 19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "new coronavirus"[tiab] OR "novel coronavirus"[tiab] OR "SARS CoV-2"[tiab] OR (Wuhan[tiab] AND coronavirus[tiab])
#2	"nCoV 19"[tiab] OR nCoV19[tiab] OR SARSCoV2[tiab] OR "SARSCoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "new CoV"[tiab] OR "novel CoV"[tiab] OR "SARS coronavirus2"[tiab] OR "SARS coronavirus 2"[tiab] OR "coronavirus 19"[tiab] OR coronavirus19[tiab]
#3	"COVID-19"[Mesh]
#4	"SARS-CoV2"[Mesh]
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	"ciclesonide"[Supplementary Concept] OR "ciclesonide"[tiab] OR "alvesco"[tiab]
#7	#5 AND #6

CENTRAL

#1	((2019 novel coronavirus infection) or (COVID-19 pandemic) or (coronavirus disease-19) or (COVID19) or (2019 novel coronavirus disease) or (coronavirus disease 2019) or COVID-19):ti,ab,kw
----	---

#2	((Wuhan coronavirus) or (Wuhan seafood market pneumonia virus) or (COVID19 virus) or (COVID-19 virus) or (coronavirus disease 2019 virus) or (SARS-CoV-2) or (SARS2) or (2019 novel coronavirus)):ti,ab,kw
#3	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	alvesco:ti,ab,kw
#7	ciclesonide:ti,ab,kw
#8	#6 OR #7
#9	#5 AND #8

医学中央雑誌

#1	SARSコロナウイルス-2/TH or 新型コロナウイルス/TA or SARSコロナウイルス-2/TA or SARS-CoV-2/AL
#2	"コロナウイルス急性呼吸器疾患(2019-nCoV)"/TH or COVID-19/TA or コロナ/TA
#3	#1 or #2
#4	Ciclesonide/TH or シクレソニド/TA or オルベスコ/TA
#5	#3 AND #4

medRxiv

#1	COVID-19 AND Ciclesnode
----	-------------------------

推奨に関する結論

推奨
✓ すべての重症度の COVID-19 患者に対するシクレソニドの投与については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)
正当性
2020 年 12 月 31 日の時点で主要 Living SR/Guidelines および文献検索では、シクレソニドに関する臨床試験は、1 件の観察研究 (Yamashita 2020) しか抽出されなかった。その研究では、交絡因子の調整がされていないなどバイアスリスクが高く、またサンプルサイズも非常に小さい (n=23) ため、研究の質の観点から本解析の対象とはしなかった。以上の状況より、現時点では明確な推奨の提示は不可能であると判断した。 一方、本邦で無症状・軽症患者を対象とした RCT として、RACCO Study (jRCTs031190269) の結果の一部がプレスリリースされ、シクレソニドの有益性を否定する結果であることには留意する必要があると考えられる。
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、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。特に、気管支喘息の治療目的にすでに同薬を投与されている場合、同薬の増量または中止については、慎重な判断が望まれる。 ・ 人工呼吸器患者に対して同薬を投与する場合には、スパーサーなどの特殊な機器が必要になること、PEEP が減ることによる呼吸状態増悪のリスクがあること、感染管理に対する十分なケアを必要とすることなどに留意する。
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。 ・ 重症度を層別化したランダム化比較試験 ・ 経口または経静脈的ステロイド投与患者に対する本薬の有効性

CQ7 COVID-19 患者に抗凝固療法を行うか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対する抗凝固療法については、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抗凝固療法を行う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 2C）

注：現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適な抗凝固薬の種類ならびに投与量を決断するための十分なエビデンスはない。また、重症患者のみを対象とした研究が少なく、中等症と重症を区別した推奨はできない。

更新日：2021 年 3 月 30 日

CQ7 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

2020 年 12 月 31 日の時点で COVID-19 患者に対する抗凝固療法を検討した RCT は、予防投与量と治療投与量を比較した 1 件のみであり、その対象患者は合計 20 名であった。よって、本 CQ では観察研究を対象とした systematic review を実施し推奨を提示するに至った。

個々の研究のエビデンス（観察研究）の RoB を ROBINS-I を使用して評価した。

採用エビデンスは中等症及び重症の COVID-19 患者における予防投与量と投与なしの比較では 16 件（15848 名）、治療投与量と投与なしの比較では 11 件（7554 名）であった。有益なアウトカムである全原因死亡と VTE における RoB 評価においては、アウトカムに対する交絡因子で調整されていない研究は critical として除外し、残った研究で効果推定値を算出した。その結果、交絡因子に関するバイアスは moderate と判断した。そのほか、介入からの逸脱によるバイアスと欠測データによるバイアスに情報不足を認めたが、それら以外はバイアスなしと判断した。

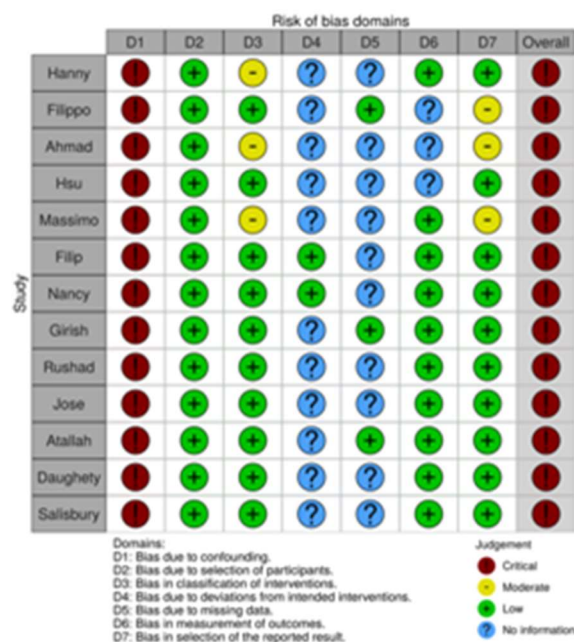
		Risk of bias domains						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Study	Filippo	+	+	+	?	+	+	+
	Hsu	+	+	+	?	?	+	+
	Filip	+	+	+	+	?	+	+
	Girish	+	+	+	?	+	+	+
	Jose	+	+	+	?	?	+	+
	Rentsch	+	+	+	+	+	+	+
		Overall	+	+	+	+	+	+

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
+ Moderate
+ Low
? No information

一方、害のアウトカムである重篤な出血においては交絡因子調整の有無で除外はせず評価した。その結果、交絡因子によるバイアスはcriticalと判断し、その他の介入からの逸脱によるバイアス、欠測データによるバイアスおよびアウトカムの評価バイアスに情報不足を認めたが、それら以外はバイアスなしと判断した。

なお、採用されたエビデンスにおいて、予防投与量及び治療投与量の定義は以下の通りとした。



【抗凝固療法投与方法】

① 予防投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）

- ・ エノキサパリン 1 回 30-40 mg 1 日 1-2 回（もしくは 1mg/kg 1 日 1 回）
- ・ 未分画ヘパリン 1 回 5000-7500 単位 1 日 3 回 皮下注
- ・ アピキサバン 1 回 2.5 mg 1 日 2 回
- ・ フォンダパリヌクス 1 回 2.5mg 1 日 1 回

② 治療投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）

- ・ ヘパリン/アルガトロバン 静注
- ・ エノキサパリン 1 回 1 mg/kg 1 日 2 回もしくは 1 回 1.5 mg/kg 1 日 1 回
- ・ アピキサバン 1 回 5mg 1 日 2 回
- ・ フォンダパリヌクス 1 回 5-10mg 1 日 1 回

2. 使用された検索式

MEDLINE (PubMed)

#1	heparin[Title/Abstract] OR enoxaparin[Title/Abstract] OR clexane[Title/Abstract] OR Fondaparinux[Title/Abstract] OR LMWH[Title/Abstract] OR apixaban[Title/Abstract] OR rivaroxaban[Title/Abstract] OR NOAC[Title/Abstract] OR "Novel oral anticoagulants"[Title/Abstract] OR nafamostat[Title/Abstract] OR warfarin[Title/Abstract] OR edoxaban[Title/Abstract]
#2	thrombo-prophylaxis[Title/Abstract] OR thromboprophylaxis[Title/Abstract]
#3	anti-thrombotic[Title/Abstract] OR antithrombotic[Title/Abstract] OR anticoagulant*[Title/Abstract] OR anticoagulat*[Title/Abstract] OR anti-coagulant*[Title/Abstract] OR anticoagulat*[Title/Abstract] OR antithrombotic[Title/Abstract] OR "VTE treat*[Title/Abstract]
#4	covid-19[Title/Abstract] OR SARS-cov2[Title/Abstract] OR "novel coronavirus"[Title/Abstract] OR "COVID 19"[Title/Abstract]
#5	"case control"[Title/Abstract] OR "case-control"[Title/Abstract] OR retrospective*[Title/Abstract] OR prospective*[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR cohort[Title/Abstract] OR relative-risk[Title/Abstract] OR "relative risk"[Title/Abstract] OR odds-ratio[Title/Abstract] OR "odds ratio"[Title/Abstract] OR hazard ratio[Title/Abstract] OR "hazard-ratio"[Title/Abstract] OR associat*[Title/Abstract] OR observational[Title/Abstract]
#6	#1 OR #2 OR #3
#7	#4 AND #5 AND #6

CENTRAL

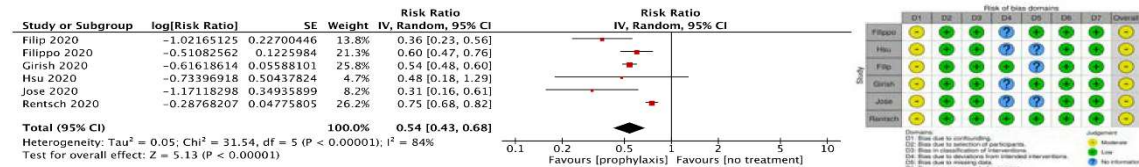
#1	heparin OR enoxaparin OR clexane OR Fondaparinux OR LMWH OR apixaban OR rivaroxaban OR NOAC OR "Novel oral anticoagulants" OR nafamostat OR warfarin OR edoxaban
#2	Thrombo-prophylaxis OR thromboprophylaxis
#3	anti-thrombotic OR antithrombotic OR anticoagulant* OR anticoagulat* OR anti-coagulant* OR anticoagulat* OR antithrombotic OR "VTE treat*"
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	COVID-19 OR SARS-cov2 OR "novel coronavirus" OR "COVID 19"
#6	#4 AND #5 (Limit to trials)

3. 中等症及び重症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

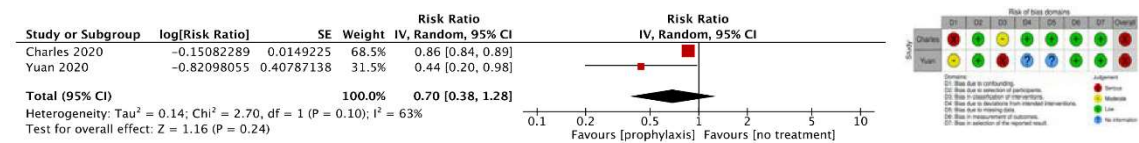
3.1 フォレストプロット

3.1.1 予防投与量 vs. 投与なし

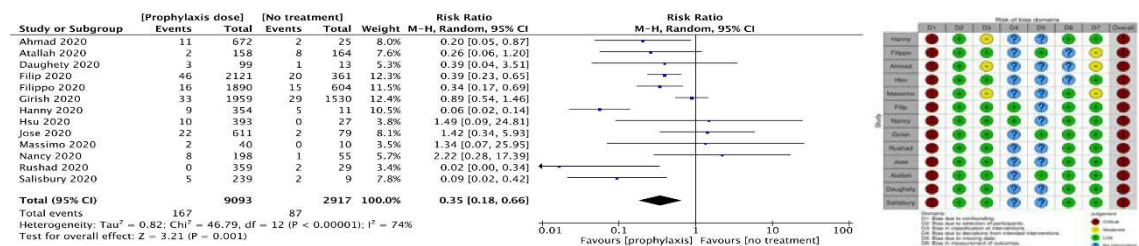
全原因死亡 (in-hospital)



静脈血栓塞栓症 (VTE)

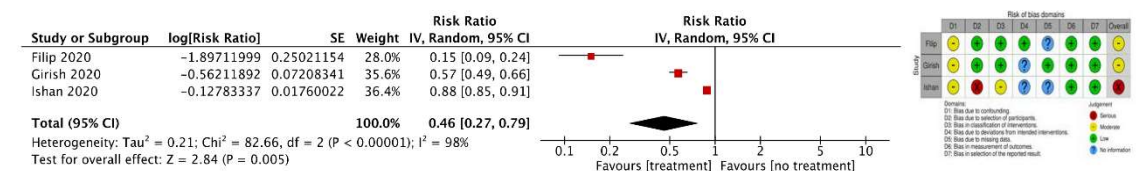


重篤な出血

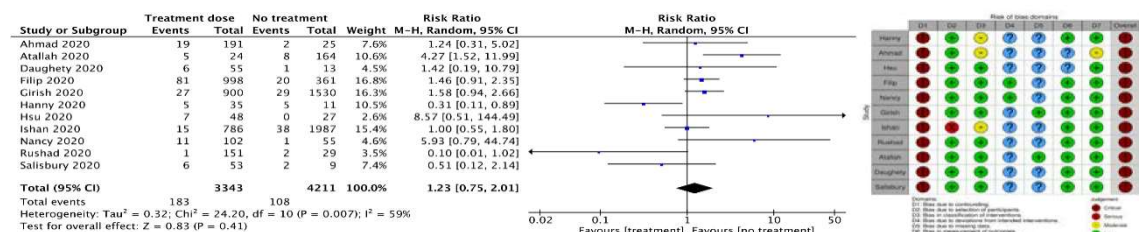


3.1.2 治療投与量 vs. 投与なし

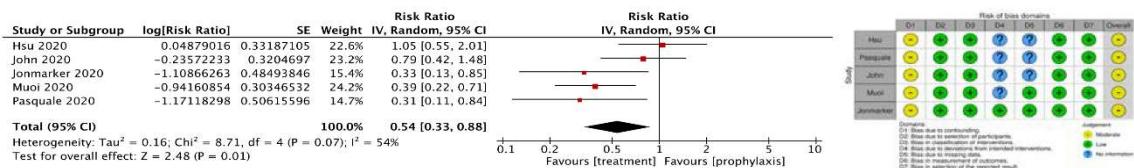
全原因死亡 (in-hospital)



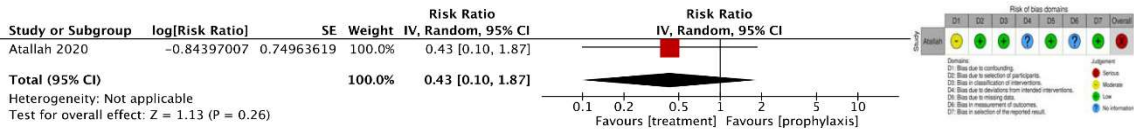
重篤な出血



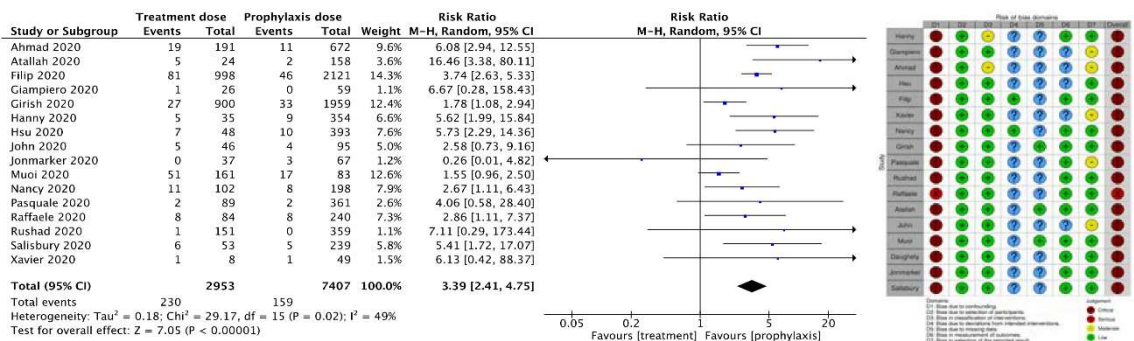
3.1.3 参考資料：治療投与量 vs. 予防投与量
全原因死亡 (in-hospital)



VTE



重篤な出血



3.2 GRADE エビデンスプロファイル

3.2.1 予防投与量 vs. 投与なし

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	予防投与量	投与なし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
6	観察研究	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	1527/9510 (16.1%)	749/3271 (22.9%)	RR 0.54 (0.43 to 0.68)	105 fewer per 1,000 (131 fewer to 73 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
								25.3%		116 fewer per 1,000 (144 fewer to 81 fewer)		
VTE												
2	観察研究	非常に深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	29/775 (3.7%)	119/508 (23.4%)	RR 0.70 (0.38 to 1.28)	70 fewer per 1,000 (145 fewer to 66 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
								23.1%		69 fewer per 1,000 (143 fewer to 65 more)		
重篤な出血												
13	観察研究	非常に深刻 ^f	深刻 ^g	深刻でない	深刻でない	なし	167/9093 (1.8%)	87/2917 (3.0%)	RR 0.35 (0.18 to 0.66)	20 fewer per 1,000 (25 fewer to 10 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
								3.0%		20 fewer per 1,000 (25 fewer to 10 fewer)		

CI: 信頼区間; RR: リスク比

下段: ベースラインリスクをコントロール群のアウトカム発生数のメタ解析より算出した。

*組み入れられた研究における交絡因子調整前の実数の総和

**組み入れられた研究における交絡因子調整後の効果推定値を統合した。オッズ比やハザード比で示されていた研究はリスク比に変換して統合した。

説明 (最適情報量は、 α 0.05, 検出力 80%として計算)

a. 含まれる研究の個々の RoB が全て moderate であるため

b. $I^2=84\%$ と統計学的な異質性が大きい

- c. 含まれる研究の個々の RoB が全て serious であるため
- d. $I^2=63\%$ と統計学的な異質性が大きい
- e. 95%信頼区間が治療閾値の上下限をまたぎ、また OIS（最適情報量）を満たさない
- f. 含まれる研究の個々の RoB が全て critical であるため
- g. $I^2=74\%$ と統計学的な異質性が大きい

3.2.2 治療投与量 vs. 投与なし

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	治療投与量	投与なし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
3	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	689/2732 (25.2%)	894/3905 (22.9%)	RR 0.46 (0.27 to 0.79)	124 fewer per 1,000 (167 fewer to 48 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
								19.9%		107 fewer per 1,000 (145 fewer to 42 fewer)		
重篤な出血												
11	観察研究	非常に深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	183/3343 (5.6%)	108/4211 (2.6%)	RR 1.23 (0.75 to 2.01)	7 more per 1,000 (8 fewer to 29 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
								3.0%		7 more per 1,000 (8 fewer to 30 more)		

CI: 信頼区間; RR: リスク比

下段：ベースラインリスクをコントロール群のアウトカム発生数のメタ解析より算出した。

*組み入れられた研究における交絡因子調整前の実数の総和

**組み入れられた研究における交絡因子調整後の効果推定値を統合した。オッズ比やハザード比で示されていた研究はリスク比に変換して統合した。

説明（最適情報量は、 $\alpha 0.05$, 検出力 80%として計算）

- a. 含まれる個々の RoB が serious を含む
- b. 個々の RoB 評価が、critical の研究のみである
- c. $I^2=59\%$ と統計学的な異質性が大きい
- d. 95%信頼区間が臨床的閾値の上限をまたぐ

3.2.3 治療投与量 vs. 予防投与量（参考資料）

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	治療投与量	予防投与量	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
5	観察研究	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	592/2190 (27.0%)	891/5168 (17.2%)	RR 0.54 (0.33 to 0.88)	79 fewer per 1,000 (115 fewer to 21 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
								37.0%		170 fewer per 1,000 (248 fewer to 44 fewer)		
VTE												
1	観察研究	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	4/24 (16.7%)	17/158 (10.8%)	RR 0.43 (0.10 to 1.87)	61 fewer per 1,000 (97 fewer to 94 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
								10.8%		62 fewer per 1,000 (97 fewer to 94 more)		
重篤な出血												
16	観察研究	非常に深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	230/2953 (7.8%)	159/7407 (2.1%)	RR 3.39 (2.41 to 4.75)	50 more per 1,000 (30 more to 79 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
								2.2%		53 more per 1,000 (31 more to 83 more)		

CI: 信頼区間; RR: リスク比

下段：ベースラインリスクをコントロール群のアウトカム発生数のメタ解析より算出した。

*組み入れられた研究における交絡因子調整前の実数の総和

**組み入れられた研究における交絡因子調整後の効果推定値を統合した。オッズ比やハザード比で示されていた研究はリスク比に変換して統合した。

説明（最適情報量は、 α 0.05, 検出力 80%として計算）

- 含まれる研究の個々の RoB が全て moderate であるため
- $I^2=54\%$ と統計学的異質性が大きい
- 95%信頼区間が利益に関する相当な大きさ（RR>25%）をまたぐ

- d. 個々の RoB の全てが serious である
- e. 95%信頼区間が利益に関する相当な大きさ ($RR > 25\%$) をまたぎ、また OIS (最適情報量) を満たさない
- f. 含まれる個々の研究の RoB がほぼ全て critical である

3.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ7 中等症及び重症 COVID-19 患者に抗凝固療法を行うか？	
集団:	成人 COVID-19 患者
介入:	抗凝固薬を投与する（予防投与量もしくは治療投与量）
比較対照:	抗凝固薬を投与しない
主要なアウトカム:	全原因死亡、VTE、重篤な出血
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	COVID-19 はウイルス感染に伴う血管障害による凝固異常が病態の 1 つとして考えられている。血管内皮の抗血栓性低下とともに、さまざまな凝固因子が作用し、さらにはサイトカインストームなどの炎症に関連する要因が複雑に絡み合い、血栓が生じ得る状態となる。COVID-19 の死因の 1 つに肺塞栓症が挙げられ、その血栓形成を予防することが患者予後改善につながることを期待されており、COVID-19 患者に対する抗凝固薬投与が考慮されている。抗凝固療法には血栓形成の予防投与量と血栓に対する治療投与量の 2 つの投与方法が試されており、投与量も含めて抗凝固療法自体の有効性を検討する臨床的意義が大きいと考えられ、本 CQ を立案した。

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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 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。抗凝固療法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すか？	
判断	リサーチエビデンス

☐ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☒ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法に関する交絡因子を調整した観察研究は、全原因死亡において予防投与量と投与なしを比較した研究が6件、治療投与量と投与なしを比較した研究が3件抽出された。また、VTEにおいては予防投与量と投与なしを比較した研究が2件抽出された。全原因死亡に関する予防投与量と投与なしを比較した効果推定値は1000人当たり116人少ない(95%CI: 144人少ない～81人少ない)、治療投与量と投与なしを比較した効果推定値は1000人当たり107人少ない(95%CI: 145人少ない～42人少ない)であった。VTEに関する予防投与量と投与なしを比較した効果推定値は、1000人当たり69人少ない(95%CI: 143人少ない～65人多い)であった。予防投与量のNet benefitは全原因死亡アウトカムの相対的重要性を他のアウトカムの2倍として設定した場合、正味の効果推定値は、有益効果として1000人当たり301人少ない(95%CI: 423人少ない～179人少ない)であった。治療投与量のNet benefitは全原因死亡のみであるが、全原因死亡アウトカムの相対的重要性を他のアウトカムの2倍として設定した場合、正味の効果推定値は1000人当たり214人少ない(95%CI: 317人少ない～111人少ない)であった。したがって、抗凝固療法(予防投与量及び治療投与量)による望ましい効果は予防投与量及び治療投与量ともに「大きい」と判断した。よって、全体としては「大きい」とした。
--	---

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すか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☒ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法に関する観察研究は、重篤な出血において予防投与量と投与なしを比較した研究が13件、治療投与量と投与なしを比較した研究が11件抽出された。予防投与量と投与なしを比較した研究における重篤な出血に関する効果推定値は、1000人当たり20人少ない(95%CI: 25人少ない～10人少ない)であった。治療投与量と投与なしを比較した研究における重篤な出血に関する効果推定値は、1000人当たり7人多い(95%CI: 8人少ない～30人多い)であった。したがって、抗凝固療法による治療投与量の望ましくない効果は「わからない」、予防投与量の望ましくない効果は「わずか」と判断した。よって全体としては「わずか」とした。

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
----	-----------

☐ 非常に低 ☒ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	全原因死亡のアウトカムにおけるエビデンスの確実性は、予防投与量と投与なしの比較において「低」、治療投与量と投与なしの比較において「低」であった。 VTE のアウトカムにおけるエビデンスの確実性は、予防投与量と投与なしの比較において「非常に低」であった。重篤な出血のアウトカムにおいて、全ての比較においてエビデンスの確実性は「非常に低」であった。よって全体的なエビデンスの確実性は「低」とした。なお、予防投与量においても治療投与量においても、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に重み付けを各アウトカムの価値観を同等とした場合から死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムの 5 倍まで設定した場合のいずれにおいても「Net benefit」であり変動はなかった。よって、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 倍に設定し、不精確さでグレードダウンしなかった。よって、最終的には「低」のエビデンスの確実性とした。
---	---

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がありますか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☒ 重要な不確実性またはばらつきはなし	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。

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
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☒ 介入が優位	全原因死亡に対して抗凝固薬投与は予防投与量および治療投与量と投与なしを比較した研究の絶対効果は全原因死亡で 1000 人当たり 116 人少ない（95%CI：144 人少ない～81 人少ない）、1000 人当たり 107 人少ない（95%CI：145 人少ない～42 人少ない）であった。VTE は予防投与量と投与なしを比較した研究の絶対効果は 1000 人当たり 69 人少ない（95%CI：143 人少ない～65 人多い）であった。重篤な出血に関しては、予防投与量と投与なしを比較した研究では現時点では 1000 人当たり 20 人少ない（95%CI：25 人少ない～10 人少ない）であっ

☐ さまざま ☐ 分からない	たが、治療投与量と投与なしの比較においては、1000 人当たり 7 人多い (95%CI : 8 人少ない～30 人多い) であった。予防投与量の Net benefit は全原因死亡、VTE、重篤な出血の重要度を 2:1:1 とした場合、1000 人当たり 321 人少ない (95%CI : 443 人少ない～199 人少ない) であった。治療投与量の Net benefit は全原因死亡、重篤な出血の重要度を 2:1 とした場合、1000 人当たり 207 人少ない (95%CI : 312 人少ない～102 人少ない) であった。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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☒ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法のうち予防投与量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 VTE 予防としての可能性が長く検討されてきた。治療投与量に関しては VTE 発症した場合には広く受け入れられている投与方法である。抗凝固療法で広く使われているヘパリンは承認・販売されておりコストも安価である。したがって、全体としての許容可能性は「おそらく、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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☒ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法は、いかなる病院でも実行は可能であると考える。

推奨に関する結論（中等症及び重症患者）

推奨
✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対する抗凝固療法については、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抗凝固療法を行う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 2C） 注：現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適な抗凝固薬の種類ならびに投与量を決断するための十分なエビデンスはない。また、重症患者のみを対象とした研究が少なく、中等症と重症を区別した推奨はできない。
正当性
望ましい効果が「大きい」、望ましくない効果が「わずか」であり、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、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
・ 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。 ・ 採用された観察研究における抗凝固薬の種類はまちまちであり、現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適な抗凝固薬の種類ならびに投与量を決断するための十分なエビデンスはない。参考資料として提示した、治療投与量と予防投与量を比較した GRADE エビデンスプロファイルによれば、両群で全原因死亡には差がないが、治療投与量で重篤な合併症が増加しており、予防投与量と比較した際の治療投与量では重篤な合併症が増加する可能性がある。 ・ 重症 COVID-19 を対象とした研究が少なく、中等症と重症を分けた推奨は出せなかった。 ・ 入院前の抗凝固薬内服の有無による層別は検討できていない。 ・ 今回採用された RCT はいずれも欧米のデータであり、本邦における血栓合併症（肺塞栓症含む）は欧米に比べ少ないとの報告もあり、国内における抗凝固薬の効果は今後の検討課題である。
監視と評価
なし

研究上の優先事項

COVID-19 患者に対する重症度別（軽症・中等症・重症など）、人種別（日本人や欧米人など）、抗凝固薬の種類（未分化ヘパリン・低分子ヘパリン、予防投与量・治療投与量など）、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。

各 CQ で採用となった研究一覧

CQ1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Balykova L, *et al*. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Infektsionnye bolezni*. 2020;9(3);16-29.
- 4) Ruzhentsova T, Chukhliaev P, Khavkina D, *et al*. Phase 3 Trial of Coronavir (Favipiravir) in Patients with Mild to Moderate COVID-19. *SSRN* 2020 in press.
- 5) Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, *et al*. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2020;103:62-71.

CQ2 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;383:1813-1826.
- 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. *N Eng j med*. 2021; 384: 497-511.

CQ-3 COVID-19 患者にハイ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 *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2022926.
- 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.

10) Dubee V, Pierre-Marie R, Bruno V, *et al*. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. *medRxiv*. 2020.10.19.20214940.

11) Pan H, Peto R, *et al* : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. *New England Journal of Medicine* 2020oa2023184

12) Abd-Elsalam S, Esmail E, Khalaf M, *et al*. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:1635-1639.

13) Lyngbakken MN, Jan-Erik B, Eskesen A, *et al*. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun*. 2020;11:5284.

14) Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, *et al*. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa446.

15) Self WH, Semler MW, Leither LM, *et al*. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;22240.

- 16) Ali S. Omrani, Sameer A. Pathan, Sarah A. Thomas, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. **EClinicalMedicine**. 2020;100645
- 17) Ader, F, Peiffer N, Poissy J *et al*. Antiviral drugs in hospitalized patients with COVID-19 the DisCoVeRy trial. **medRxiv**. 2021.01.08.20248149.

CQ-4-1 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 Infect 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.
- 7) Tang X, Feng YM, Ni JX, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. **Respiration**; international review of thoracic diseases 2021; 100(2):116-126.

CQ-4-2 中等症／重症の COVID-19 患者にステロイドパルス療法を実施するか？

1) Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56:2002808.

CQ-5 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？

- 1) I Rosas, N Bräu, 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. 383(24):2333-2344.
- 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*. 2021. 181(1):32-40.
- 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*. 2021. 181(1):24-31.
- 6) Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. 384(1):20-30.
- 7) Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021. 372: n84.
- 8) REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021. Epub ahead of print.
- 9) RECOVERY Collaborative Group, Peter W Horby, Guilherme Pessoa-Amorim, Leon Peto, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021.02.11.21249258.

CQ6 COVID-19 患者にシクレソニドを投与するか？

- 1) Yamasaki Y, Ooka S, Tsuchida T, Nakamura Y, Hagiwara Y, Naitou Y, Ishibashi Y, Ikeda H, Sakurada T, Handa H et al: The peripheral lymphocyte count as a predictor of

severe COVID-19 and the effect of treatment with ciclesonide. **Virus research**. 2020 ; 290:198089.

CQ7 COVID-19 患者に抗凝固療法を行うか？

- 1) Albani F, Sepe L, Fusina F, et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. **EClinicalMedicine**. 2020;27:100562.
- 2) Ionescu F, Jaiyesimi I, Petrescu I, et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. **Eur J Haematol**. 2020;10.1111/ejh.13533. Online ahead of print.
- 3) Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. **J Am Coll Cardiol**. 2020;76:1815-1826.
- 4) Hsu A, Liu Y, Zayac AS, et al. Intensity of anticoagulation and survival in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Thromb Res**. 2020;196:375-378.
- 5) Gonzalez - Porras JR, Belhassen - Garcia M, Bernus AL, Vaquero - Roncero LM. Low molecular weight heparin in adults inpatient COVID - 19. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3586665>.
- 6) Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of COVID-19 mortality: a nationwide cohort study of hospitalized patients in the United States. **medRxiv**. 2020.12.09.20246579.
- 7) Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. **Eur Heart J**. 2020;41:3058-3068.
- 8) Yu Y, Tu J, Lei B, et al. Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. **Clin Appl Thromb Hemost**. 2020;26:1076029620953217.
- 9) Hanif A, Khan S, Mantri N, et al. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. **Ann Hematol**. 2020;99:2323-2328.
- 10) Atallah B, Sadik ZG, Salem N, et al. The impact of protocol-based high-intensity pharmacological thromboprophylaxis on thrombotic events in critically ill COVID-19 patients. **Anaesthesia**. 2020;10.1111/anae.15300. Online ahead of print.
- 11) Daughety MM, Morgan A, Frost E, et al. COVID-19 associated coagulopathy: Thrombosis, hemorrhage and mortality rates with an escalated-dose thromboprophylaxis strategy. **Thromb Res**. 2020;196:483-485.

- 12) Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**. 2020;136:489-500.
- 13) Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30 day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. **J Hepatol**. 2020;73:1063-1071.
- 14) Musoke N, Lo KB, Albano J, et al. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. **Thromb Res**. 2020;196:227-230.
- 15) Patell R, Bogue T, Bindal P, et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. **J Thromb Haemost**. 2020;18:2349-2357.
- 16) Salisbury R, Iotchkova V, Jaafar S, et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. **Blood Adv**. 2020;4:6230-6239.
- 17) Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. **J Am Coll Cardiol**. 2020;76:122-12

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。	✓				
		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	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る、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 東京大学医学部附属病院 感染症内科	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	アドバイザリーボード 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	アドバイザリーボード 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	アドバイザリーボード 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	アドバイザリーボード 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	アドバイザリーボード 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

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 ^{※18}
西田 修 藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座	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）	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}
田中 裕 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科	担当理事 J-SSCG2020 担当理事 （日本救急医学会）	経済的COI あり：A-7 ^{※23} 、A-8 ^{※24} アカデミック COI：学術的 COI ^{※25}

※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
2021.1.27	ver. 3.0.0	全 CQ の改訂、エビデンス/推奨の見直し CQ4-1、CQ6、CQ7 の追加
2021.3.30	Ver.3.1.0	CQ2,3,4-1,5,7 の改訂