

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 4.1 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
ver.3.2.0_2021.7.12
ver4.0.0_2021.9.9
ver4.1.0_2021.11.16

CQ1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？

推奨

- ✓ すべての重症度の COVID-19 患者にファビピラビルを投与しないことを弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）

注：現在のエビデンス集積状況を踏まえ再解析を行った結果、第3版までの推奨から変更となった

更新日：2021年9月9日

CQ1に関する追加資料：理論的根拠

1. 採用エビデンスの RoB サマリー

個々の研究のエビデンスの RoB を Cochrane RoB 2.0 を使用して評価した。2021年7月31日時点でファビピラビルに関する RCT は 14 本報告されており、そのうち本 CQ のスコープに合致する RCT は 6 本であった。第3版で採用されていた5本から Zhao 2021 が1本追加となった他、プレプリントから正式に出版された RCT もあった。

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った。今後、中等症・重症に関するエビデンスが報告される可能性も低いと判断し、本ガイドラインパネルは第4版からは全重症度統一で推奨を提示することとした。

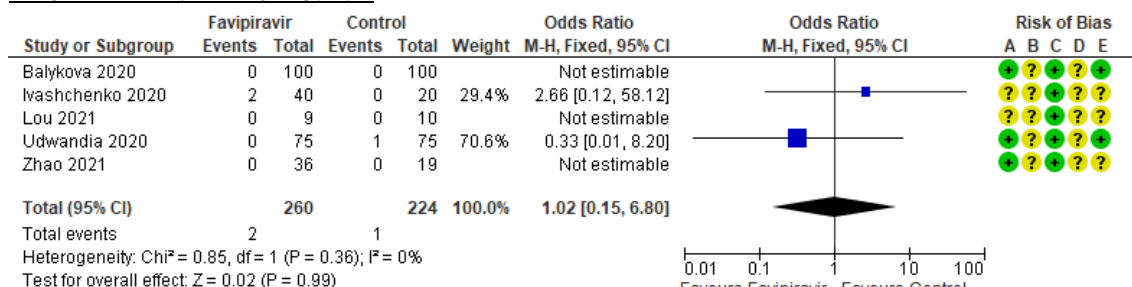
	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results
Balykova 2020	+	?	+	?	+
Ivashchenko 2020	?	?	+	?	?
Lou 2021	?	?	+	?	?
Ruzhentsova 2020	+	?	+	?	?
Udwardia 2020	+	?	+	?	+
Zhao 2021	+	?	+	?	?

※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。

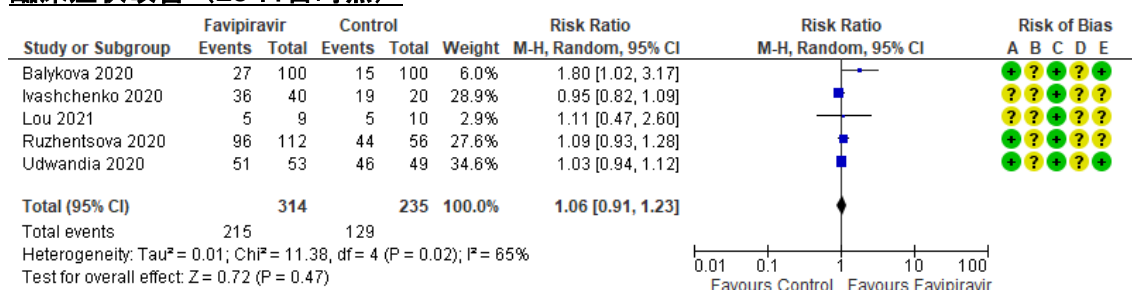
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

全原因死亡 (28 日目時点)



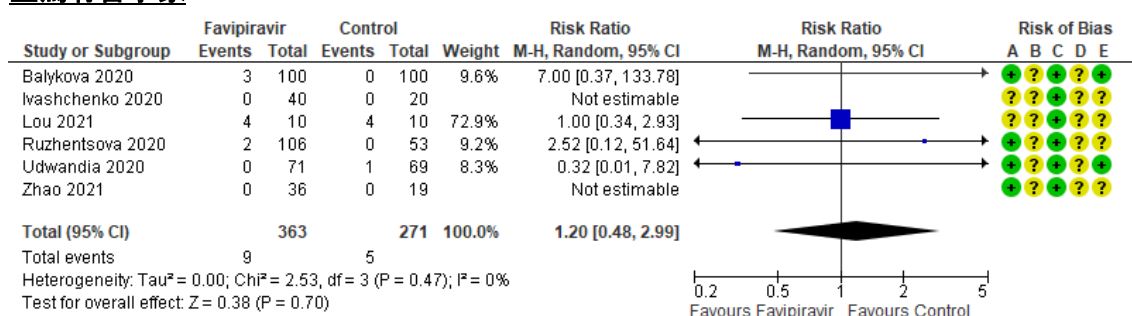
臨床症状改善 (28 日目時点)



※臨床症状改善のアウトカム定義

- Balykova 2020 10 日目時点の WHO 8 段階基準における 2 点減少
- Ivashchenko 2020 28 日時点の生存退院
- Lou 2020 14 日時点の NEWS-2 の 2 点以上の改善、生存退院
- Ruzhentsova 2020 28 日時点の WHO 8 段階基準における 1 点減少
- Udwardia 2020 28 日時点の臨床症状消失

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	ファピピラビル	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
5	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	2/260 (0.8%)	1/224 (0.4%)	RR 1.02 (0.15 to 6.80)	0 fewer per 1,000 (4 fewer to 25 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臨床症状改善(7-11日時点)												
5	RCT	深刻 ^a	深刻	深刻でない	深刻でない	なし	215/314 (68.5%)	129/235 (54.9%)	RR 1.06 (0.91 to 1.23)	33 more per 1,000 (49 fewer to 126 more)	⊕⊕○○ 低	重大
重篤有害事象												
6	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	9/363 (2.5%)	5/272 (1.8%)	RR 1.20 (0.48 to 2.99)	4 more per 1,000 (10 fewer to 37 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>流行初期よりわが国では compassionate use として薬剤提供がなされ、同時に複数の RCT が実施されてきた。COVID-19 に対して効果が期待される薬物ではあるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中：軽症 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>得られるエビデンスが増えたため、第 3 版まで本 CQ において主要アウトカムと設定していた「7-11 日時点の臨床症状改善」のタイムポイントを、当初の設定どおり「10-28 日時点の臨床症状改善」と変更した。</p> <p>対象となる RCT5 本の報告では、臨床症状改善はファビピラビル投与によって増加しないということが示唆された（効果推定値 1000 人当たり 33 人増加）</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>[95%CI : 49 人減少~126 人増加))。対象となる RCT5 本の報告では、死亡アウトカムについても同様にファビピラビル投与によって変化しない、という結果であった。以上より、重症度問わず COVID-19 患者に対する望ましい効果は、「わずか」と判断した。</p>
---	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>対象となる RCT6 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~37 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。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>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、いずれも「低」と判断した。全体的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。</p>

価値観

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

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

らくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	現状のエビデンスからは、今回採用したいずれのアウトカムにおいてもファビピラビル投与によつての効果はないと判断した。したがつて、アウトカム全般にわたる効果のバランス（正味の効果）は、アウトカム間の重要度の重み付けを変更したとしても変わらず、「介入も比較対象もいずれも優位でない」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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	有害事象はリスクが低い可能性が高い。介入に伴うコストは、2020年10月現在の状況ではCOVID-19治療薬として原則全額公費負担となる。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。また、ファビピラビルの投与にあつては、医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続き、観察研究への参加、患者同意(代諾者含む)のもと使用することが求められるため、医療従事者の負担は少なからず存在するものと考えられる。
実行可能性 その介入は実行可能ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	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労省事務連絡「新型コロナウイルス感染症に対するファビピラビルに係る観察研究の概要及び同研究

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

推奨に関する結論(軽症、中等症、重症患者)

推奨
✓ すべての重症度の COVID-19 患者にファビピラビルを投与しないことを弱く推奨する (弱い推奨/低の確実性のエビデンス : GRADE 2C)
正当性
今回採用した3つのアウトカム(死亡、臨床症状改善、重篤有害事象)のいずれにおいてもファビピラビル投与による効果は生じないと判断された。その方向性から投与しないことを推奨するとガイドラインパネルは判断した。そのエビデンスの確実性は「低」と低いものであった。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。
サブグループに関する検討事項
第3版までは重症度別に推奨を提示していたが、今後のエビデンスの収集可能性ならびに現時点での本邦の薬剤使用状況を勘案し、第4版では重症度を問わない推奨を提示することに変更した。
実施にかかわる検討事項
本推奨におけるエビデンスの確実性は「低」であり、今後のエビデンス集積により変更となる可能性が高い。しかしながら、現在の研究の進行状況からすると、本CQに関する重要エビデンスが報告される可能性は低いと考える。
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が、実施される見込みは薄いと考えられる。 <ul style="list-style-type: none">・ 軽症を対象とした大規模かつ RoB が低い RCT の実施・ 中等症、重症を対象とした死亡を主要アウトカムに設定した RCT の実施・ 他の抗ウイルス薬や抗炎症治療との併用療法の是非について・ ファビピラビル投与患者における出生児の先天性障害の発生調査

CQ2 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にレムデシビルを投与する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）
- ✓ 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9月9日

CQ2 に関する追加資料：理論的根拠

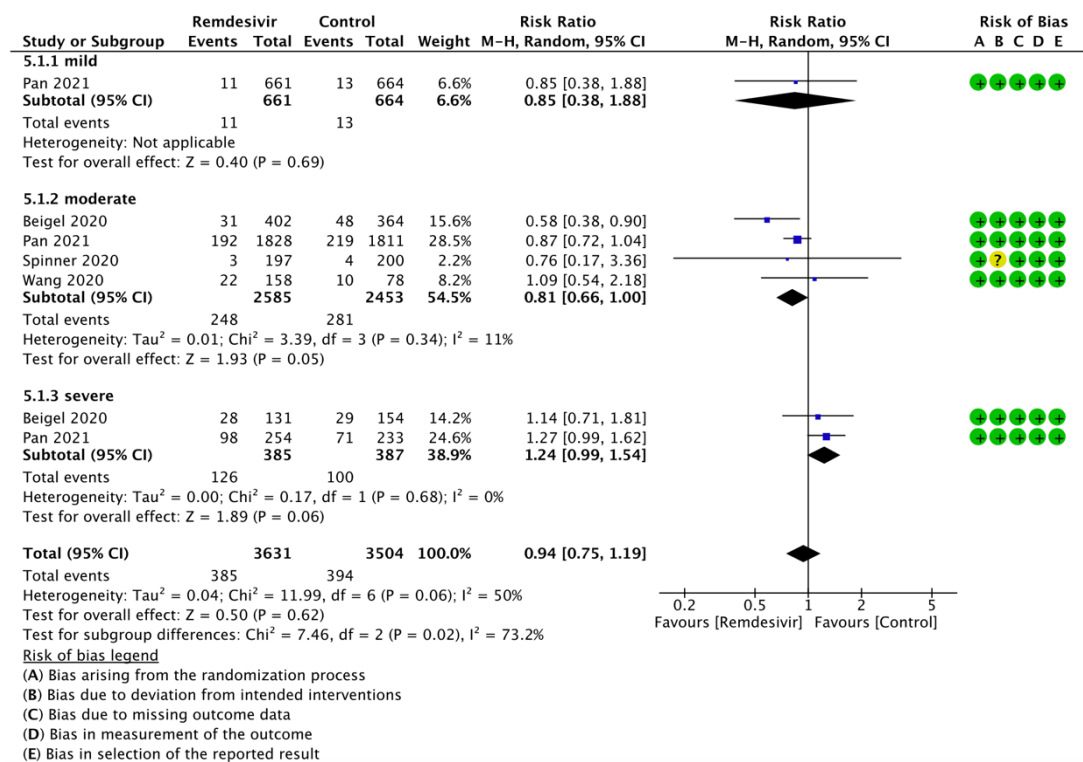
1. 採用エビデンスの RoB サマリー

個々の研究のエビデンス（RCT）の RoB を Cochrane RoB2.0 を使用して評価した。採用エビデンスは4件（Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Pan 2021）であった。

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 2021 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 2021	+	+	+	+	+
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。

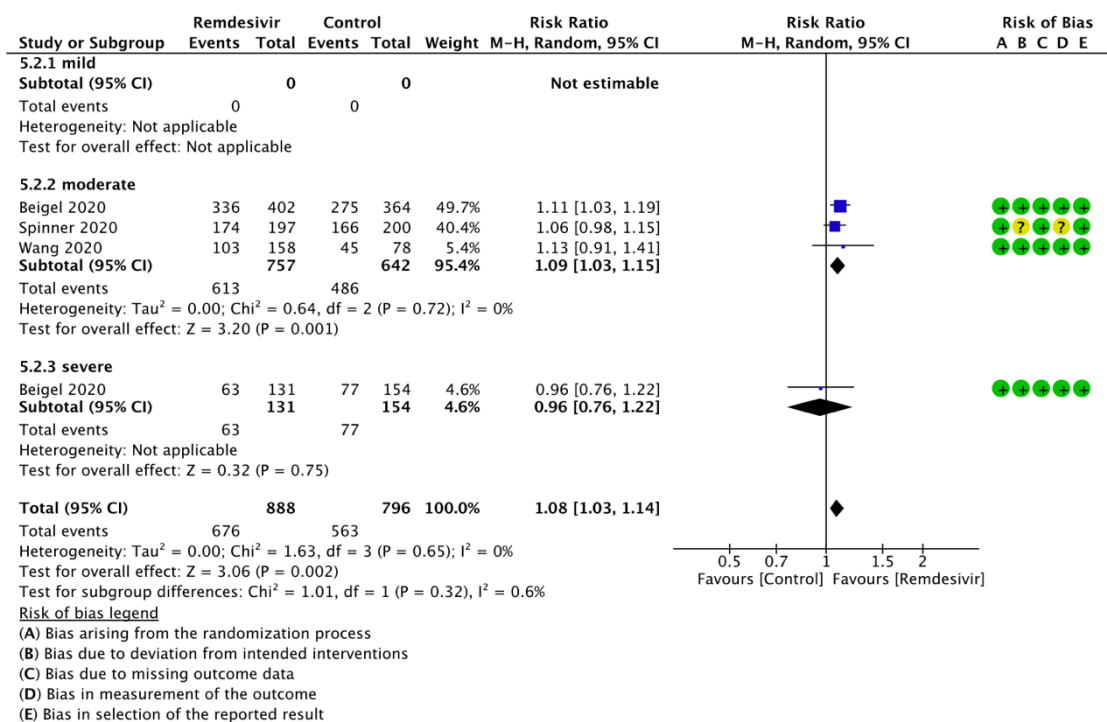
Pan 2021

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

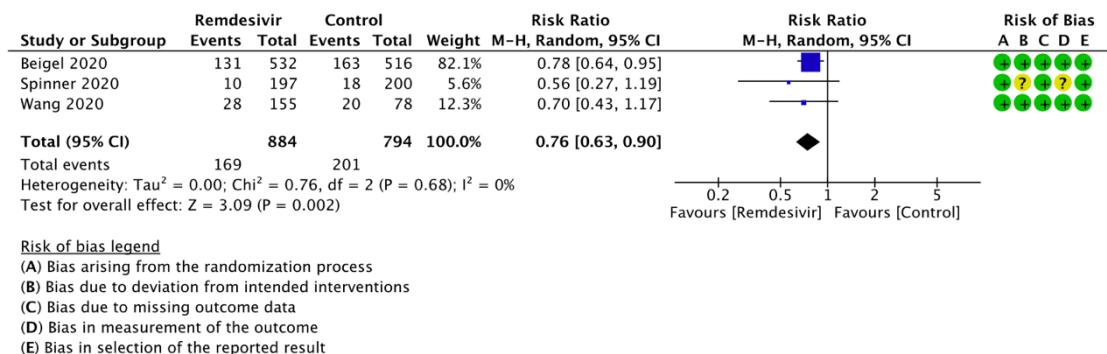
臨床症状改善（28日時点）



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

CI: 信頼区間; 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)

- 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。
- 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。</p> <p>2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>軽症患者を対象とした RCT（Pan 2021）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</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 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すか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	重篤有害事象に関して、軽症患者を対象としたデータは現時点ではない。そこで、中等症あるいは重症患者を対象とした2件のRCTのデータを利用して評価した。レムデシビル投与により重篤有害事象の発生割合は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
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	アウトカムに関するエビデンスの確実性は「低」であり、全体的なエビデンスの確実性も「低」とした。

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

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

効果のバランス	
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位： <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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）2021年8月に薬価基準が掲載され、10月より一般流通が開始される予定である。
実行可能性	
その介入は実行可能ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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）。今後、安定した供給が見込まれるが、入院を要さない軽症患者では、ベクルリー®投与の実行可能性は低い。（使用方法に関する詳細は厚労省 COVID-19診療の手引きを参照のこと）

推奨に関する結論(軽症患者)

推奨
✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)
正当性
軽症に対しては、望ましい効果と望ましくない効果のバランスの判断は困難であり、そのエビデンスの確実性は「低」であった。加えて実行可能性なども含めて総合的に判断し、明確な推奨を提示することを避けた。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
現場判断により症例に応じた適応判断を否定するものではない。 今後、一般流通が開始される見込みであるが、入院を要さない患者ではその投与の実施は難しい。
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。 <ul style="list-style-type: none">・ 軽症を対象とした大規模 RCT の実施・ 投与期間や投与のタイミングについての検討・ 他の抗炎症治療との併用療法の効果についての検討

3.2 中等症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

3.2.1 GRADE エビデンスプロファイル

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

全原因死亡 (中等症)

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

臨床症状改善 (中等症)

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

重篤有害事象 (全重症度共通)

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

CI: 信頼区間; 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)

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

3.2.2 GRADE Evidence-to Decision テーブル

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

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。</p> <p>2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>中等症患者を対象とした 4 件の RCT（Beigel 2020、Wang 2020、Spinner 2020、Pan 2021）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</p>

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	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はありますか？

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

<p>らくなし</p> <p>■ 重要な不確実性またはばらつきはなし</p>	
<p>効果のバランス</p> <p>望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？</p>	
<p>判断</p>	<p>リサーチエビデンス</p>
<p><input type="checkbox"/> 比較対照が優位</p> <p><input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位</p> <p><input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない</p> <p>■ おそらく介入が優位</p> <p><input type="checkbox"/> 介入が優位</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>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。</p>
<p>許容可能性</p> <p>この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？</p>	
<p>判断</p>	<p>リサーチエビデンス</p>
<p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p>■ おそらく、はい</p> <p><input type="checkbox"/> はい</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>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生労働省 COVID-19診療の手引きを参照のこと）2021年8月に薬価基準が掲載され、10月より一般流通が開始される予定である。</p>
<p>実行可能性</p> <p>その介入は実行可能ですか？</p>	
<p>判断</p>	<p>リサーチエビデンス</p>
<p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p>■ おそらく、はい</p> <p><input type="checkbox"/> はい</p>	<p>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。今後の安定供給が見込まれるため、2021年に8月に薬価基準が掲載され、10月より一般流通が開始される予定である。（使用方法に関する詳細は厚生労働省 COVID-19診療の手引きを参照のこと）</p>

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

推奨に関する結論（中等症患者）

推奨
✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者に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、資源が限られていたが、今後は安定供給が見込まれ、2021年10月より一般供給が開始される予定である。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
<ul style="list-style-type: none">・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。・2021年1月より、酸素の有無は問わず、肺炎を有する患者へ適応が拡大となった。ベクルリー®の添付文書の根拠となっている Spinner 2020, GS-US-540-5774 (SIMPLE-Moderate trial)は、酸素投与を必要としていない患者を多く含む中等症を主に対象とした無作為化非盲検並行群間試験であり、臨床症状の改善（無作為割り付け後10日目の7段階 ordinal scale が割付時と比較して2段階以上改善すること）を主要アウトカムとしている。レムデシビル5日間投与は標準療法と比較して、臨床症状の改善を示す割合が増加するというデータ（OR 1.65; 95%CI 1.09-2.48; p=0.02）が報告された。・COVID-19患者の重症化を防ぐということは、COVID-19治療における重要な点である。臨床症状の改善のアウトカムと重複するため、正式なアウトカムには含めていないが、臨床症状の改善の一項目として、新規の気管挿管を伴う人工呼吸管理導入を減らすことは重要な評価項目であり、参考資料として追記した。
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。

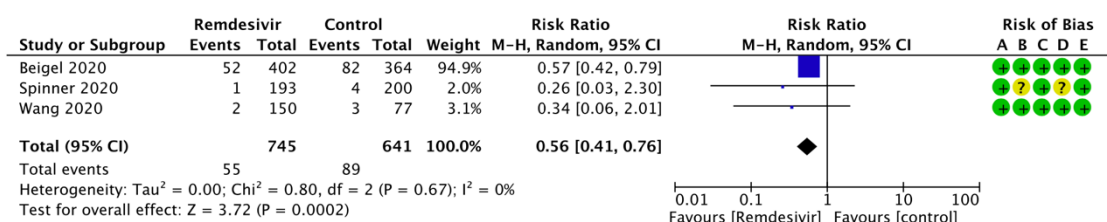
- ・ 中等症を対象とした重症度別大規模 RCT の実施
- ・ 投与期間や投与のタイミングについての検討
- ・ 他の抗炎症治療との併用療法の効果についての検討

(参考資料)

28日時点での新規の気管挿管を伴う人工呼吸管理の導入、に関する効果推定値を下記に示す。効果推定値は、患者1000人あたり61人少ない(95% CI: 82人少ない~33人少ない)であり、エビデンスの確実性は「低」である。

レムデシビルはプラセボに比べ、新規の人工呼吸管理の導入を減らす可能性がある。

・フォレストプロット



Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviation from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result

・EtD テーブル

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)		
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	55/745 (7.4%)	89/641 (13.9%)	RR 0.56 (0.41 to 0.76)	61 fewer per 1,000 (82 fewer to 33 fewer)	⊕⊕○○	重大

new need for invasive MV

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、α0.05, 検出力 80%として計算)

- a. 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。
- b. 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 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)

- 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=1.25) を含む。
- OIS (RR 1.25 として各群 246 人必要) を満たさない。
- 対象集団に中等症に当たる患者が約 80%含まれている。
- 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=0.75) を含む。

3.3.2 GRADE Evidence-to Decision テーブル

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

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。</p> <p>2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	<p>重症患者を対象とした 2 件の RCT（Beigel 2020、Pan 2021）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</p>

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

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>レムデシビル投与により重篤な有害事象の発生は増加しない(1000人当たり61人少ない, 95%CI: 94人少ない~25人少ない)。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

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

価値観

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

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

らくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	全原因死亡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 倍と重みつけた場合、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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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）2021 年 8 月に薬価基準が掲載され、10 月より一般流通が開始される予定である。
実行可能性 その介入は実行可能ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> 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。今後の安定供給が見込まれるため、2021 年に 8 月に薬価基準が掲載され、10 月より一般流通が開始される予定である。（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）

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

推奨に関する結論(重症患者)

推奨
<p>✓ 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)</p>
正当性
<p>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</p>
サブグループに関する検討事項
<p>なし</p>
実施にかかわる検討事項
<p>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。</p> <p>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。</p>
監視と評価
<p>なし</p>
研究上の優先事項
<p>以下の内容に関する検討が求められるだろう。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重症を対象とした重症度別大規模 RCT の実施 ・投与期間や投与のタイミングについての検討 ・他の抗炎症治療との併用療法の効果についての検討

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

推奨

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

更新日：2021年7月12日（更新停止）

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 23 件（Abd-Elsalam 2020、Ader 2021、Amaravadi 2021、Barratt-Due 2021、Cavalcanti 2020、Chen CP 2020、Chen J 2020、Chen Z 2020、Chen L 2020、Dubee 2021、Gonzalez 2021、Hernandez 2021、Horby 2020、Lyngbakken 2020、Mitjà 2020、Omrani 2020、Pan 2020、Rea-Neto 2021、Reis 2021、Self 2020、Skipper 2020、Tang 2020、Ulrich 2020）であった（そのうち、Ader 2021、Amaravadi 2021、Barratt-Due 2021、Chen L 2020、Chen Z 2020、Dubee 2021、Gonzalez 2021、Hernandez 2021 の 8 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 hidroxicloroquin と標準治療の比較、Amaravadi 2021、Dubee 2021、Hernandez 2021、Omrani 2020、Self 2020、Skipper 2020、Ulrich 2020 は hidroxicloroquin とプラセボの比較であった。また、Chen L 2020、Rea-Neto 2021 は hidroxicloroquin、cloroquin、標準治療の比較、Cavalcanti 2020、Omrani 2020 は hidroxicloroquin と標準治療（プラセボ）、hidroxicloroquin + azitromycin と標準療法（プラセボ）、hidroxicloroquin + azitromycin と hidroxicloroquin の比較、Reis 2021 は hidroxicloroquin、ロピナビル/リトナビル、プラセボの比較、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、hidroxicloroquin と標準治療の比較、Barratt-Due 2021 は hidroxicloroquin、レムデ

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

シビルと標準治療の比較、Gonzalez 2021 はハイドロキシクロロキン、イベルメクチンとプラセボの比較であった。

COVID-19 が疑われた、あるいは診断された 11368 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、Amaravadi 2021、Mitjà 2020、Omrani 2020、Reis 2021、Skipper 2020 は軽症、Cavalanti 2020、Chen CP 2020、Chen L 2020、Chen Z 2020、Dubee 2021、Lyngbakken 2020、Ulrich 2020 は軽症から中等症、Chen J 2020、Gonzalez 2021 は中等症、Abd Elsalam 2020、Horby 2020、Pan 2020、Self 2020、Tang 2020 は軽症から重症、Ader 2021、Barratt-Due 2021、Hernandez 2021、Rea-Neto 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重症度ごと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。

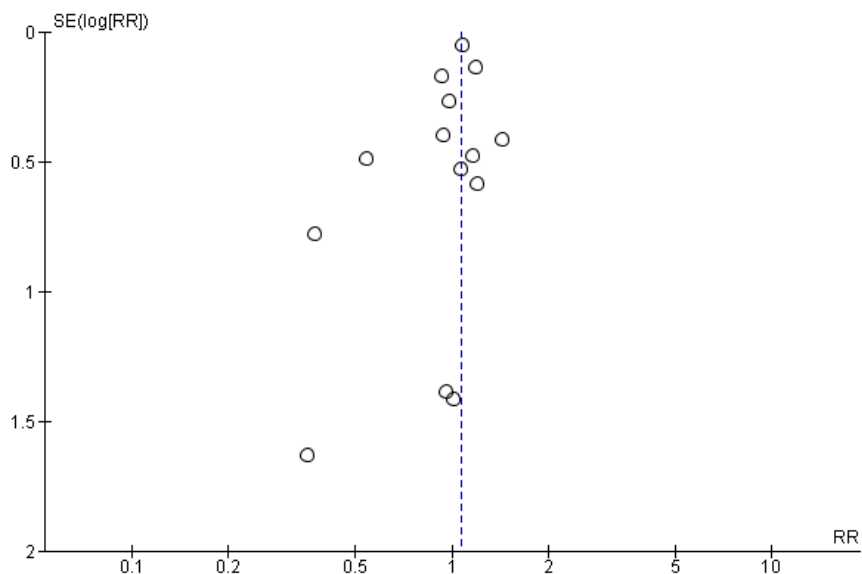
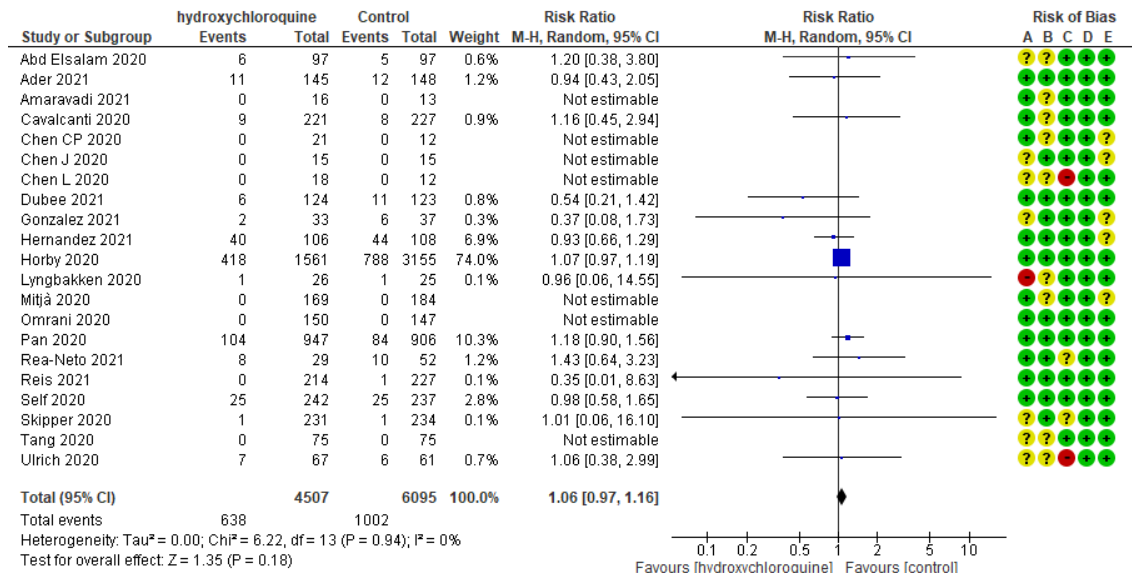
Chen L 2020、Ulrich 2020 はランダム化された患者の 10%以上にデータ欠損があり、更に評価者の盲検化がなく、効果推定値に対するバイアスリスクが懸念された。また、Lyngbakken 2020 はランダム化の割付の隠蔽化ができておらず、バイアスリスクが懸念された。

*特に HFNC、NPPV 使用患者の重症度が研究ごとに異なっており、中等症、重症、どちらでもないに組み入れている研究がそれぞれ存在する

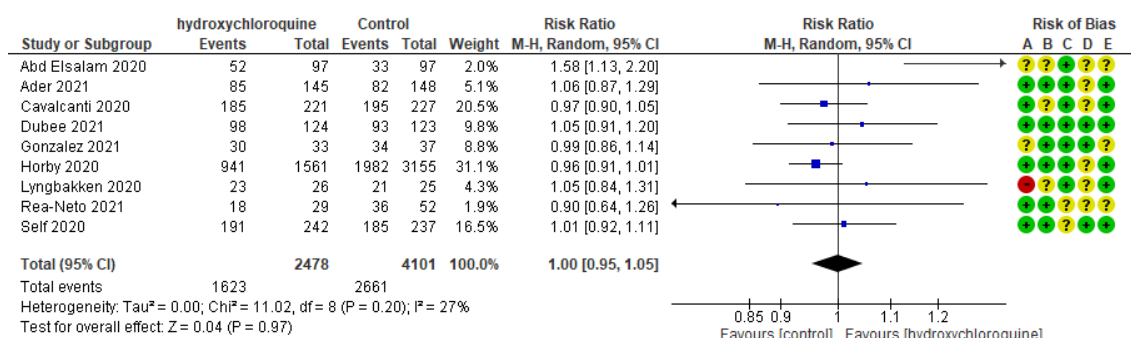
2. エビデンス要約と EtD テーブル

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 (14-90 日 : 28 日に最も近い死亡を採用)



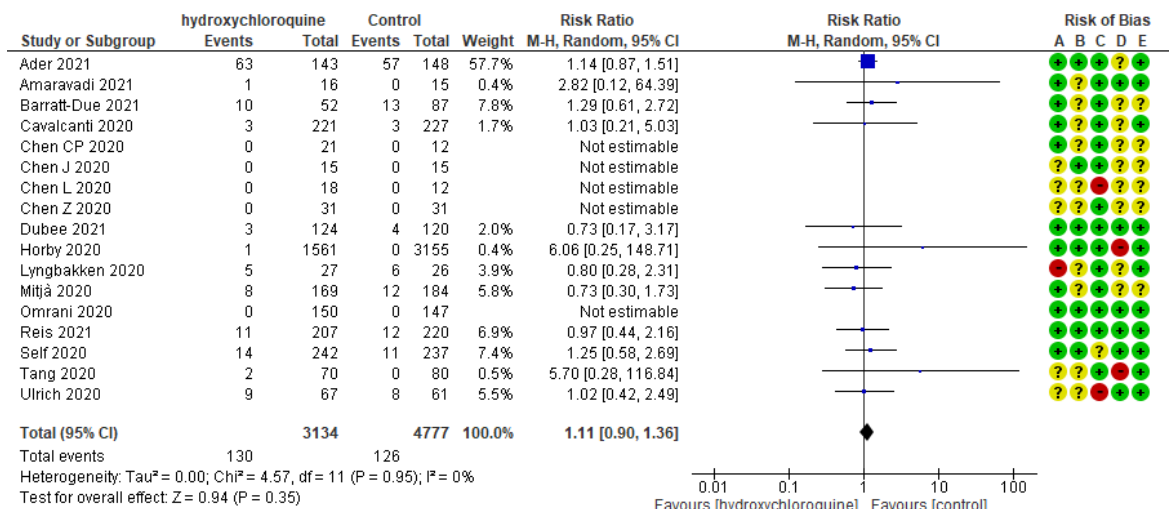
臨床症状改善 (14-28 日時点)



Ader 2021、Cavalcanti 2020、Dubee 2020、Gonzalez 2021、Horby 2020、Lyngbakken 2020、Rea-Neto 2021、Self 2020 では、WHO clinical improvement ordinal scale* 0-2 等を含めた退院を臨床的改善と定義、Abd Elsalam 2020 は詳細な定義の記載はないが完全回復を臨床的改善と定義している。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。

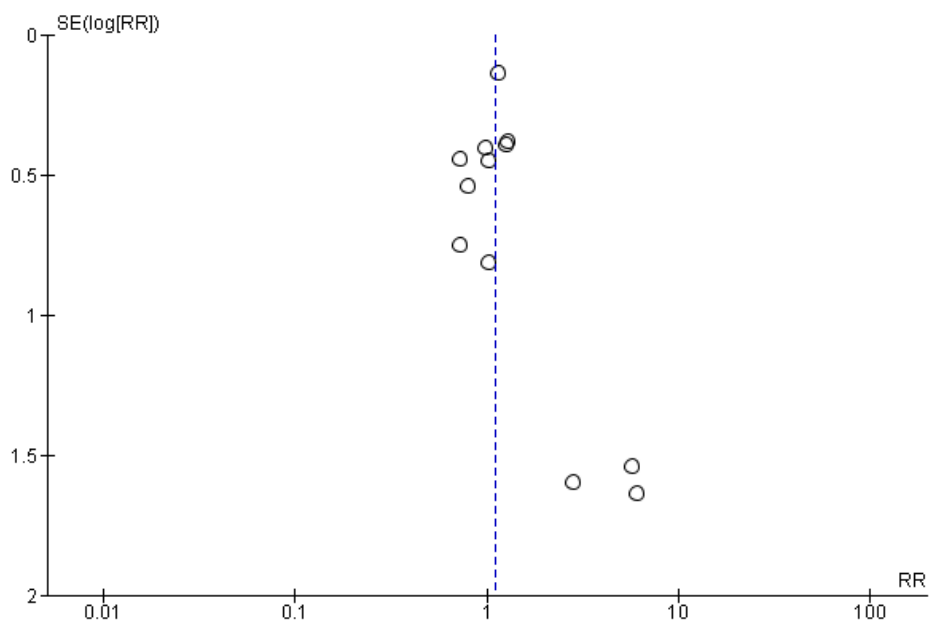
*WHO ordinal scale(for clinical improvement) : スコア 0 (臨床的もしくはウイルス学的に感染の兆候がない)、1 (活動制限なし; 外来)、2 (活動制限あり; 外来)、3 (酸素なし; 入院)、4 (マスクもしくは鼻カヌラによる酸素投与)、5 (非侵襲的陽圧換気もしくはハイフロー)、6 (気管挿管及び人工呼吸管理)、7 (人工呼吸管理+昇圧薬、腎代替療法、ECMO)、8 (死亡) までの状態を表したものの

重篤有害事象（14-30日時点）



Risk of bias legend

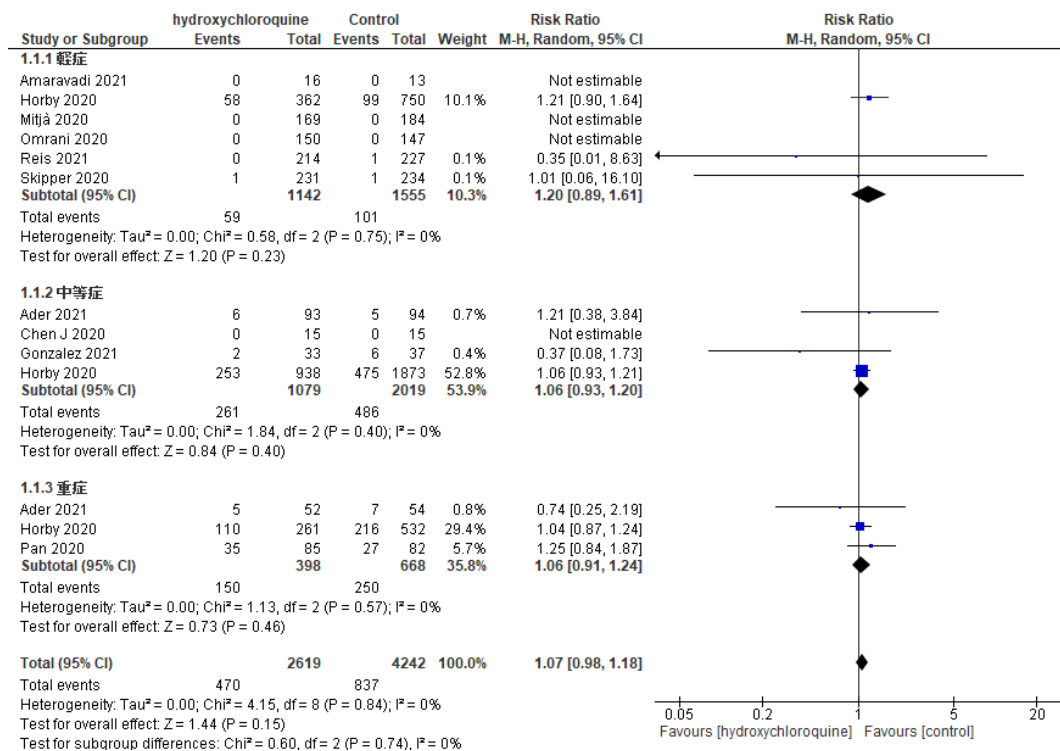
- (A) Selection bias (randomization process)
- (B) Performance bias (Deviations from intended intervention)
- (C) Attention bias (Missing outcome data)
- (D) Detection bias (Measurement of the outcome)
- (E) Reporting bias (Selection of the reported result)



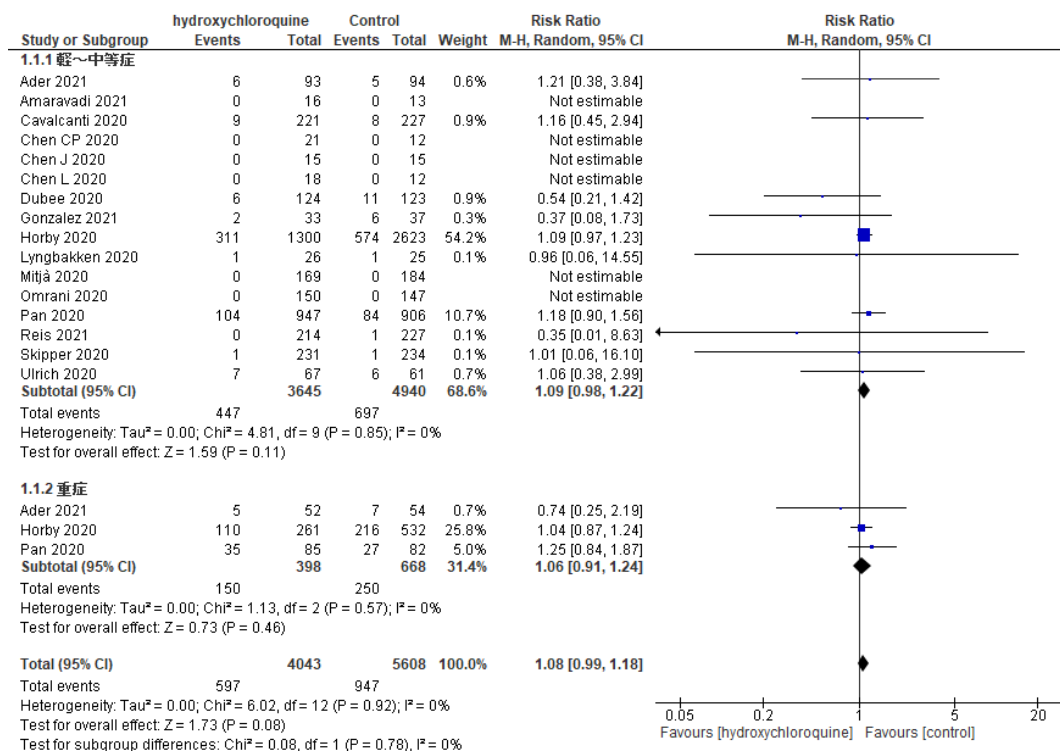
有害事象の定義は、文献ごとに異なっているものの、QT 延長に伴う Torsade de points を重篤有害事象としている研究が多い、全ての死亡を有害事象に含んでいる研究は除外した。

2.2 参考資料：重症度によるサブグループ解析（全原因死亡のみ）

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	ハイドロキシクロキシン	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)

21	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし ^c	638/4507 (14.2%)	1002/6095 (16.4%)	RR 1.06 (0.97 to 1.16)	10 more per 1,000 (5 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----	-----	-------	-------	-------	-------	-----------------	---------------------	----------------------	---------------------------	---	-----------	----

臨床症状改善 (追跡期間 14-28 日)

9	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし ^d	1623/2478 (65.5%)	2661/4101 (64.9%)	RR 1.00 (0.95 to 1.05)	0 fewer per 1,000 (32 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	-------	-------	-------	-----------------	----------------------	----------------------	---------------------------	--	-----------	----

重篤有害事象 (追跡期間 14-30 日)

17	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし ^e	130/3134 (4.1%)	126/4777 (2.6%)	RR 1.11 (0.90 to 1.36)	3 more per 1,000 (3 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ 低	重大
----	-----	-----------------	-------	-------	-----------------	-----------------	--------------------	--------------------	---------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験 RR: リスク比

a. 複数の RoB 項目 (データの欠損、盲検化) で深刻と判断された

b. 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

c. ファンネルプロットで右下象限に研究が欠落しているが、補正によりアウトカムの方向性は変化せず、出版バイアス深刻でないと判断した d. 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

e. ファンネルプロットで左下象限に研究が認められないが、右下象限にある研究も非常に weight が低いもののみであり、出版バイアスは深刻でないと判断した

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ3 COVID-19 患者にハイドロキシクロロキンを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者
介入:	ハイドロキシクロロキン投与
比較対照:	標準治療、プラセボ投与
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	外来あるいは入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	<p>ハイドロキシクロロキン（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</p>

問題	
この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>COVID-19 は世界中で蔓延するパンデミックとなっており死亡者数も非常に多く、介入法の確立は急務である。様々な治療介入の臨床試験が現在進行形で進んでおり、その中でもハイドロキシクロロキンは COVID-19 に対して効果が期待される薬物の一つとして米国で主に使用されるようになったがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと判断した。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい	<p>21 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 21 件）は 1000 人当たり 10 人多い（95%CI：5 人少ない～26 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 9 件）は、1000 人</p>

<input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>当たり 0 人多い (95%CI : 32 人少ない~32 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 50 人少ない~10 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キニ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。</p>
---	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>17 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 3 人多い (95%CI : 3 人少ない~9 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。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡、臨床症状改善、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。</p> <p>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 2~5 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。</p>

価値観

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

判断	リサーチエビデンス

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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 10 人増加、臨床症状改善は増減なし、重篤な有害事象は 1000 人当たり 3 人増加であった。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、正味の効果推定値は、有害効果として 1000 人当たり 13～53 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ロキンの有害性が示唆され、ハイドロキシクロロキン投与の害が勝ると判断した

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ハイドロキシクロロキンの COVID-19 患者への使用は適応外使用となり、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

<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2021年5月現在、ハイドロキシクロ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。</p>
--	--

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 6 件）：1000 人当たり 13 人多い（95%CI：7 人少ない～40 人多い）、中等症（研究数 4 件）：1000 人当たり 14 人多い（95%CI：17 人少ない～48 人多い）、軽~中等症（研究数 16 件）：1000 人当たり 13 人多い（95%CI：3 人少ない～31 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。但し、現在までに十分な数の研究が行われており、今後のエビデンス集積により一般的な COVID-19 患者への投与が推奨される可能性は極めて低いであろう。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

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9月9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 3 件（RECOVERY 2020、CoDEX 2020、Jamaati 2021）、メチルプレドニゾン 3 件（Metcovid 2020、GLUCOCOVID 2020、Tang 2021）、ヒドロコルチゾン 3 件（CAPE COVID 2020、REMAP-CAP 2020、COVID STERIOD 2020）の合計 9 件であり、すべて publish されている。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 7,875 名が解析の対象となり、その内訳は軽症群 1,535 名、中等症 4,293 名、重症群 2047 名であった。

	1. [selection bias] Randomization process	2. [Performance bias] Deviations from intended interventions	3. [Attrition bias] Missing outcome data	4. [Detection bias] Measurement of the outcome	5. [Reporting bias] Selection of the reported result
2020 CAPE COVID	+	+	+	+	+
2020 CoDEX	+	?	+	?	+
2020 COVID STERIOD	+	+	+	+	+
2020 GLUCOCOVID	-	?	+	+	?
2020 Metcovid	+	+	+	+	+
2020 RECOVERY	+	?	+	+	+
2020 REMAP CAP	+	?	+	+	+
2021 Jamaati	?	?	+	+	?
2021 Tang	?	+	+	+	?

割付が一部無作為でない試験（GLUCOCOVID）が含まれている。また、Open-label 試験も含まれており、アウトカムによっては評価バイアスが懸念される。

※ステロイドに関する比較試験について

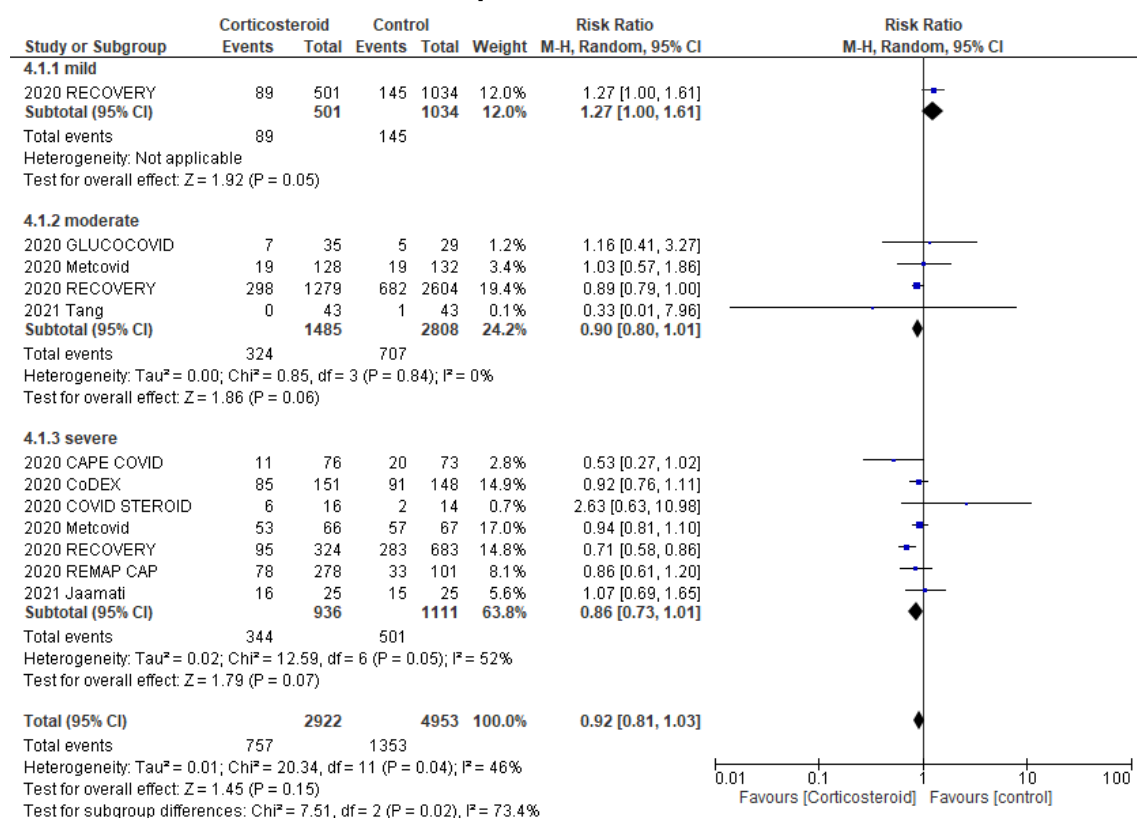
中等症以上の COVID-19 で診断された成人患者 86 名に対して、メチルプレドニゾン（2mg/kg/day）とデキサメサゾン（6mg/day）の効果を比較した RCT（<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06130-7>）が 1 件報告されている。

5 日目の患者の臨床状態が 9 段階の WHO ordinal scale でメチルプレドニゾン群、デキサメサゾン群でそれぞれ 4.02、5.21（ $p=0.002$ ）であり、10 日目でも 2.00、4.71（ $p=0.001$ ）とメチルプレドニゾン群で有意に改善を示していた。また、入院期間も 7.43 ± 3.64 日、 10.52 ± 5.47 日と同群で有意に短かった。

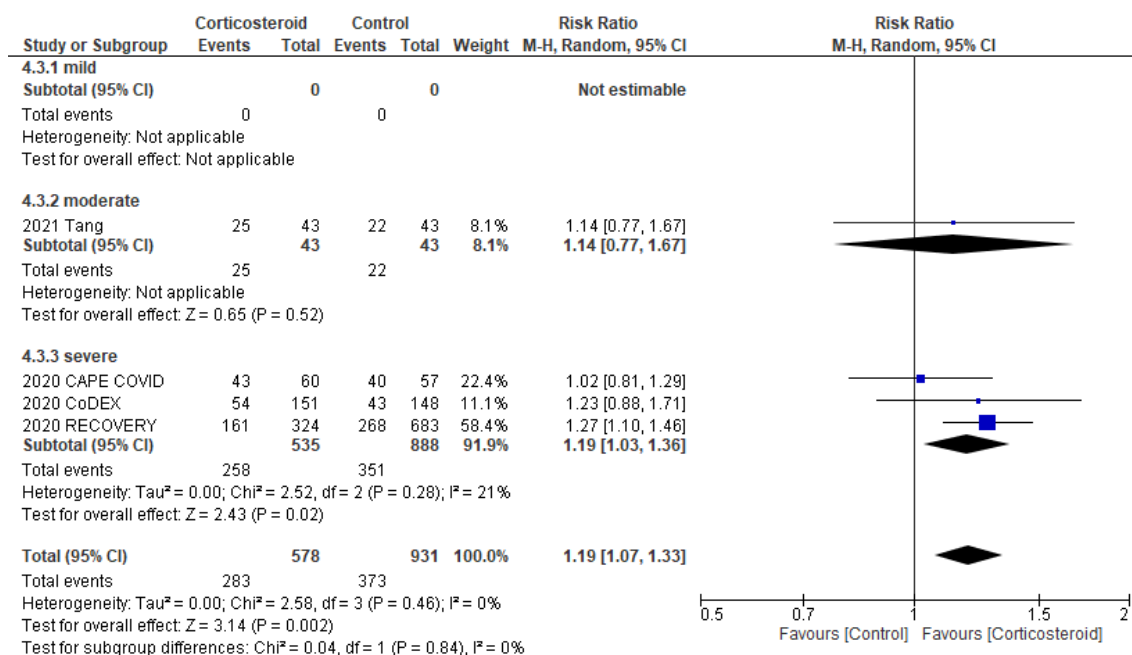
メチルプレドニゾンがデキサメサゾンより有効であると結論付けている。

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

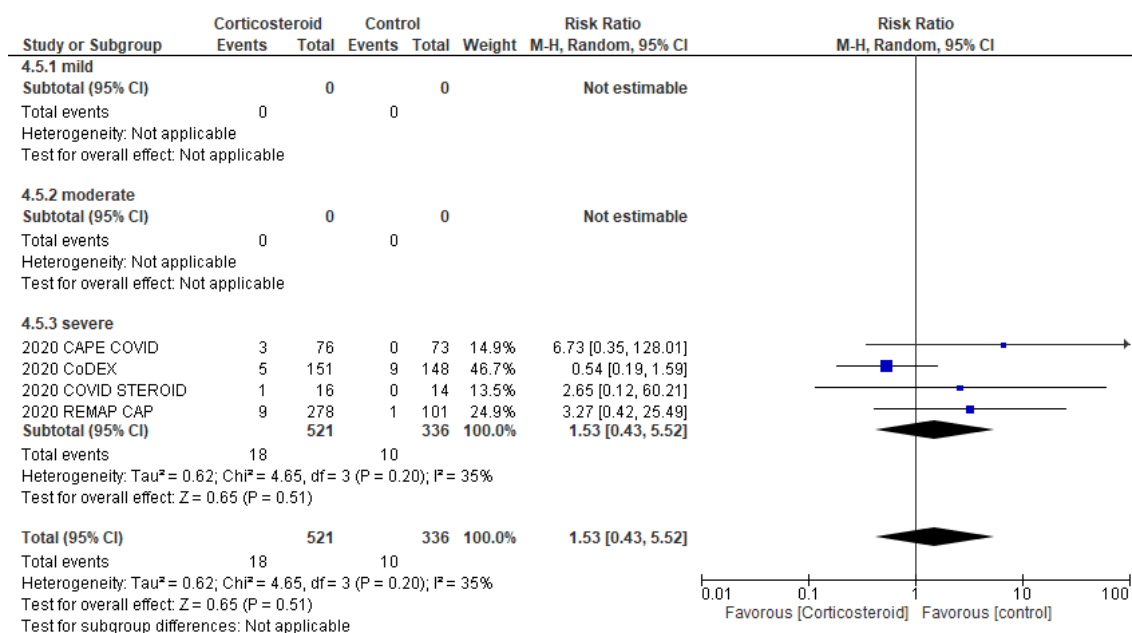
・ Tang 2021（中等症）

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。

・ RECOVERY 2020（重症）

人工呼吸器離脱

重篤有害事象



※重篤有害事象の定義は次のとおり

- ・ 2020 CAPE COVID、2020 COVID STEROID、2020 REMAP CAP

次の条件のいずれかを満たすイベント

- ① 死亡に関連した
- ② 研究に参加した人の生命を脅かした
- ③ 入院の必要性があった、あるいは入院を延長させた
- ④ 重大なあるいは永続的な機能低下を招いた
- ⑤ 先天的異常や奇形を招く
- ⑥ 医学的に重大で、どんな量の投与であろうと薬剤に関連していると考えられた

- ・ 2020 CoDEX

下記の条件を満たすイベント

- ① 致死性あるいは生命を脅かすイベント、あるいはその後の永続的な機能低下、入院を延長させるイベント
- ② 研究に組み込んだことで発生したと担当医が判断したイベント

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	89/501 (17.8%)	145/1034 (14.0%)	RR 1.27 (1.00 to 1.61)	38 more per 1,000 (from 0 fewer to 86 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい	デキサメサゾンに関する RCT 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 38 人多い（95%CI：0 人多い～86 人多い）であった。臨

<input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>床症状改善は利用できるデータがない。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。</p>
---	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	<p>RCT が1件抽出されたが、重篤有害事象は報告されていない。したがって、「わからない」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>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。</p>

価値観

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

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

らくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	利用可能な最良エビデンスからは、全原因死亡については 1000 人当たり 38 人増加であった。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
<input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	ステロイド投与は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する支持的療法としての可能性が長く検討されてきた。また、デキサメサゾン本邦においては、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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい	ステロイド投与は、いかなる病院でも実行は可能であると考えられる。

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

推奨に関する結論(軽症患者)

推奨
酸素投与を必要としない軽症患者にステロイド（デキサメサゾン）を投与しないことを強く推奨する（強い非推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
正当性
望ましい効果が「わずか」、望ましくない効果が「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
<ul style="list-style-type: none">・ 特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。・ 採用された1編のRCTでは、6mg デキサメサゾン（経口あるいは静脈投与）1日1回の投与を、開始後10日間（10日以内に退院した患者は退院まで）を行っている。・ 現時点ではCOVID-19患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究は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

4	RCT	深刻で ない ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	324/1485 (21.8%)	707/2808 (25.2%)	RR 0.90 (0.80 to 1.01)	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. 採用された RCT の中には、バイアスのリスクが懸念されるものが含まれているが、サンプルサイズが非常に少なく、研究全体としては影響を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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい	RCT が 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。全原因死亡に関する効果推定値は、1000 人当たり 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 人当たり 72 人多い（95%

<input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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すか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	メチルプレドニゾンに関するRCT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？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	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はありますか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>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。</p>

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>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。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス

<p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、はい</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> はい</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>ステロイド投与は、いかなる病院でも実行は可能であるとする。</p>
---	--------------------------------------

推奨に関する結論(中等症患者)

推奨
酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者に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
<ul style="list-style-type: none">・ 特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。・ 採用された RCT では、デキサメサゾン、メチルプレドニゾ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

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	344/936 (36.8%)	501/1111 (45.1%)	RR 0.86 (0.73 to 1.01)	63 fewer per 1,000 (from 122 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	--------------------	-------	-------	----	--------------------	---------------------	---------------------------	--	-----------	----

臨床症状改善(人工呼吸器離脱)

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	258/535 (48.2%)	351/888 (39.5%)	RR 1.19 (1.03 to 1.36)	75 more per 1,000 (from 12 more to 142 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	---	-----------	----

重篤有害事象

4	RCT	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	18/521 (3.5%)	10/336 (3.0%)	RR 1.53 (0.43 to 5.52)	16 more per 1,000 (from 17 fewer to 135 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)

- I^2 値が 52%と高いが、これは RECOVERY のサンプルサイズが大きいことに依存していると考えられる。コクラン Q 検定において $P < 0.05$ である
- OIS を満たしていない
- I^2 値が 35%と高い
- 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい	RCT が 7 件（デキサメサゾン 3 件、メチルプレドニゾロン 1 件、ヒドロコルチゾン 3 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 63 人少ない（95%CI:122 人少ない～5 人多い）であった。臨床症状改善（人工呼吸

<input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>器離脱)に関する効果推定値は1000人当たり75人多い(95%CI:12人多い~142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248人少ない(95%CI:463人少ない~33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。</p>
--	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>RCTが4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16人多い(95%CI:17人少ない135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。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡においてエビデンスの確実性は「高」、臨床症状改善(人工呼吸器離脱)は「中」、重篤有害事象は「非常に低」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「高」と判断した。</p> <p>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よらず「Net benefit」である。したがって、全体的なエビデンスの確実性は「高」とした。</p>

価値観

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

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

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

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

推奨に関する結論(重症患者)

推奨
人工呼吸器管理/集中治療を必要とする重症患者に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
<ul style="list-style-type: none">・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。・採用されたRCTでは、デキサメサゾン、メチルプレドニゾン、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9月9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。

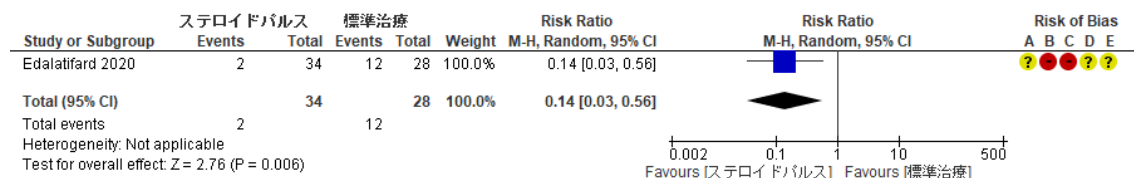
COVID-19 と診断された 62 名が対象となり、本ガイドラインにおいては全て中等症と判断した。ステロイドパルス実施群では、約 75% が高流量あるいは高濃度酸素療法が行われていた。採用された Edalatifard 2020 は、割付の隠蔽化の情報がない、治療者が盲検化されていない、通常治療群の 17% がプロトコルを逸脱している、通常治療群の 8.8% のデータが欠損している、などのバイアスが存在する。

	[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

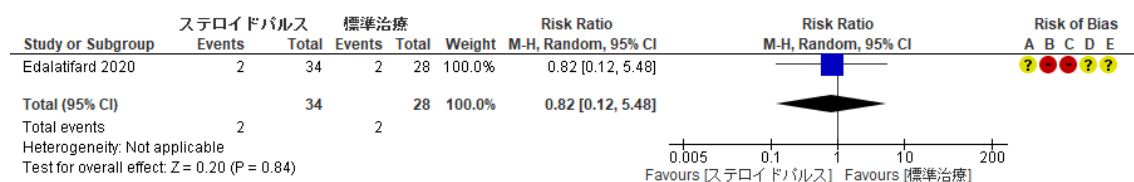
- (A) Randomization process (selection bias)
- (B) Deviations from intended interventions (Performance bias)
- (C) Missing outcome data clinical improvement (Attrition bias)
- (D) Measurement of the outcome (Detection bias)
- (E) Selection of the reported result (Reporting bias)

※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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイド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しょうか？	
判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input checked="" type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>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。</p> <p>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。</p>
--	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>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。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡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。</p>

価値観

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

判断	リサーチエビデンス

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	<p>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。</p>

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>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。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス

<p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、はい</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> はい</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>ステロイドパルス療法は、いかなる病院でも実行は可能であるとする。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。</p>
---	---

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
<ul style="list-style-type: none">・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
<ul style="list-style-type: none">・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を投与する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）
- ✓ 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9月9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12件で、Ver4.0.0で新たに3件(Soin 2021, Rutgers 2021, Talaschian 2021)が追加となった(Gordon 2021は患者数を増やしたエビデンスが新規に収録されたため差し替えた)。

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、Talaschian 2021は中等症群を対象とした二重盲検化試験で、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, Soin 2021, Rutgers 2021は中等症群を対象としたopen-label試験であった(Soin 2021は各群で5名ずつ人工呼吸器装着患者が含まれるが、重症度別の解析はなされておらず、少数であるため中等症に含めた)。Rosas 2020, Stone 2020, Salama 2020, Wang 2020, Horby 2021, Soin 2021, Rutgers 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

	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	+	?	?	+	?
Rutgers 2021	?	?	+	?	?
Salama 2020	+	?	+	+	+
Salvarani 2020	+	?	+	?	+
Soin 2021	+	?	+	?	+
Stone 2020	+	+	+	+	+
Talaschian 2021	?	?	?	+	?
Veiga 2021	+	?	+	?	+
Wang 2020	+	?	+	+	?

受ける割合がやや多いことについての懸念がある。Talaschian 2021 は報告結果の選択についてのバイアスや、ステロイドを併用されている患者の割合が両群で異なることなどについての懸念がある。Wang 2020, Salvarani 2020, Hermine 2020, Veiga 202, Horby 2021, Gordon 2021, Soin 2021, Rutgers 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。

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
Salvarani 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
Rutgers 2021	Ferritin> 2000 ng/mL (もしくは 20-48 時間以内に 2 倍)
Talaschian 2021	CRP>10 mg/dL、IL-6>18 pg/mL、リンパ球<1100 / μ L のいずれか
Rosas 2020, Salama 2020, Hermine 2020, Gordon 2021, Soin 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）

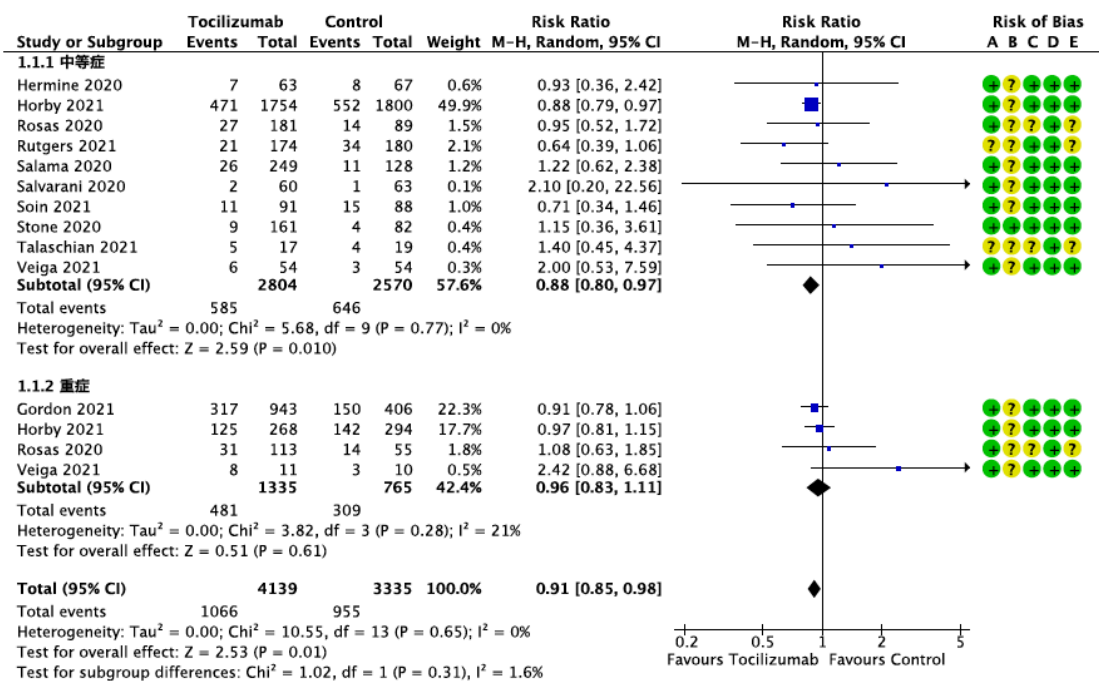
	割付時の CRP (mg/dL)		発症から割付までの日数（日）		併存治療	
	Tocilizumab	Control	Tocilizumab	Control	Tocilizumab	Control
Horby 2021	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Corticosteroid : 82%	Corticosteroid : 82%
	14.3 (10.7-20.3)	14.4 (10.6-20.5)	9 (7-13)	10 (7-14)	Remdesivir: 27%	Remdesivir: 29%
Gordon 2021	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)*	Median (IQR)*	Corticosteroid : 82%	Corticosteroid : 67%
	13.2 (6.9-20.1)	12.9 (7.1-20.8)	1.4 (0.9-3.3)	1.2 (0.8-2.8)	Remdesivir: 29%	Remdesivir: 26%
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%
Soin 2021	Mean (SD)	Mean (SD)	記載なし	記載なし	Corticosteroid : 91%	Corticosteroid : 91%
	11.1 (10.7)	8.8 (8.1)			Remdesivir: 43%	Remdesivir: 41%
Rutgers 2021	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)*	Median (IQR)*	Corticosteroid : 87%	Corticosteroid : 90%
	7.5 (4.3-13.2)	8.5 (4.8-13.5)	1 (1-2)	1 (1-2)	Remdesivir: 21%	Remdesivir: 16%
Talaschian 2021	Mean (SD)	Mean (SD)	記載なし	記載なし	Corticosteroid : 29%	Corticosteroid : 37%
	7.2 (4.9)	6.5 (3.2)			Antivirals†: 72%	Antivirals†: 73%

*入院から割付までの日数

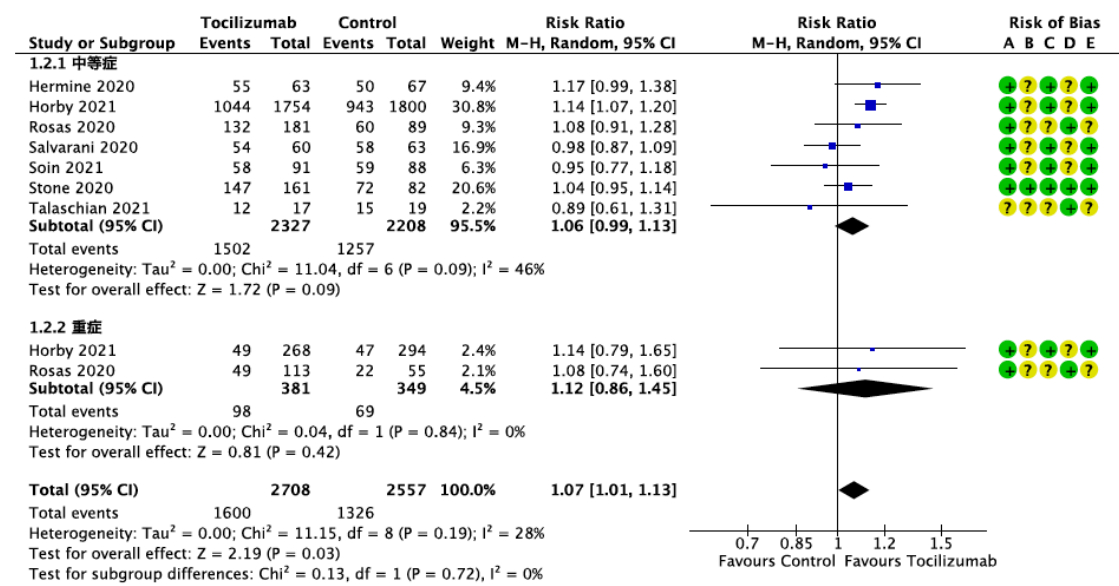
† lopinavir-ritonavir, remdesivir, chloroquine, hydroxychloroquine を含む。

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）

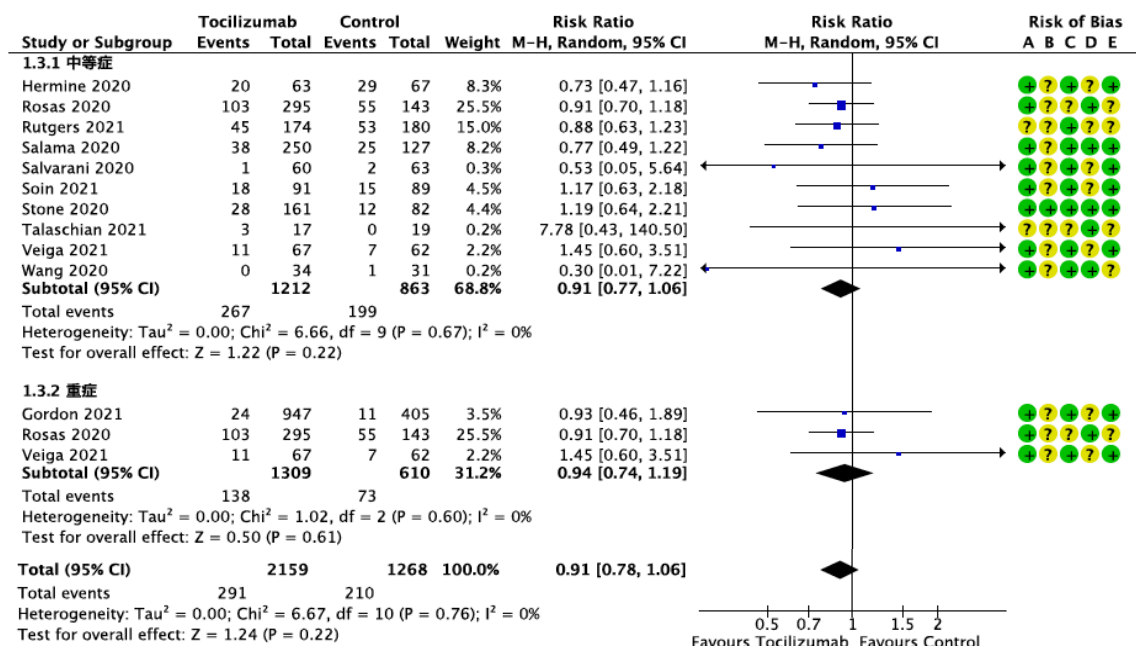


Rosas 2020, Stone 2020 : 7-category ordinal scale での 2 段階以上の改善, Hermine 2020 ; 酸素投与終了, Salvarani 2020, Horby 2021, Talascian 2021 : 生存退院. Soin 2021 : Cytokine release syndrome grade (ASTCT consensus)での 1 段階以上の改善.

*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、本アウトカムに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



Risk of bias legend

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

*Rosas 2020, 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）												
10	RCT	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻でない	深刻でない	なし	585/2804 (20.9%)	646/2570 (25.1%)	RR 0.88 (0.80 to 0.97)	30 fewer per 1,000 (50 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○	重大
臨床症状改善（28日時点）												
7	RCT	深刻 ^c	深刻でない ^d	深刻でない	深刻でない	なし	1502/2327 (64.5%)	1257/2208 (56.9%)	RR 1.06 (0.99 to 1.13)	34 more per 1,000 (6 fewer to 74 more)	⊕⊕⊕○	重大
重篤有害事象												
10	RCT	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない ^e	深刻でない	なし	267/1212 (22.0%)	199/863 (23.1%)	RR 0.91 (0.77 to 1.06)	21 fewer per 1,000 (53 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕○	重大

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明（最適情報量は、 α 0.05, 検出力 80%として計算）

- 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
- 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など）で深刻と判断された
- 異質性は高いが ($I^2=46\%$)、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 8 件の文献（合計 10 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は世界中で高い疾病負荷をもたらしており、介入法の確立は急務である。様々な治療介入の臨床試験が現在進行形で進んでおり、トシリズマブはその一つとして位置付けられている。その推奨について検証することは非常に意義深いと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	中等症患者を対象とした RCT を新たに 3 件抽出し 11 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 10 件）は 1000 人当たり 30 人少ない（95%CI：50 人少ない～8 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 7 件）は 1000 人当たり 34 人多い（95%CI：6

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>人少ない～74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94人多い(95%CI: 36人多い～151人多い)であり、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>
---	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>トシリズマブの投与により、重篤な有害事象の発生は増加しない(研究数10件, 1000人当たり21人少ない, 95%CI: 53人少ない～14人多い)。そのため、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>各アウトカムに関するエビデンスの確実性は「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。</p> <p>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。</p>

価値観

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそ	<p>COVID-19患者に対する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。</p>

らくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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 30 人減少、臨床症状改善について 1000 人当たり 34 人増加、重篤有害事象について 1000 人当たり 21 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 115 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	2021 年 7 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	2021 年 7 月現在、トシリズマブは関節リウマチや成人ステル病などに対する治療薬として本邦で承認されており、入手可能である。一方で、COVID-19 に対する使用は適応外使用となり、医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意 (代諾者含む) のもとでの使用が求められる。

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> さまざま
<input type="checkbox"/> 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	トシリズム	標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡(28日時点)												
4	RCT	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻でない	深刻でない	なし	481/1335 (36.0%)	309/765 (40.4%)	RR 0.96 (0.83 to 1.11)	16 fewer per 1,000 (69 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕○ 中	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 ^c	深刻でない	深刻でない ^e	深刻 ^f	なし	138/1309 (10.5%)	73/610 (12.0%)	RR 0.94 (0.74 to 1.19)	7 fewer per 1,000 (31 fewer to 23 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異なる研究があるが、異質性は低い ($I^2=21\%$)
- 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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は世界中で高い疾病負荷をもたらしており、介入法の確立は急務である。様々な治療介入の臨床試験が現在進行形で進んでおり、トシリズマブはその一つとして位置付けられている。その推奨について検証することは非常に意義深いと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい	重症患者を対象とした RCT を 1 件アップデートし 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 16 人少ない（95%CI：69 人少ない～44 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

<input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>少ない～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56人多い(95%CI: 71人少ない～183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。</p>
---	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>トシリズマブの投与により、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～23人多い)。望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は「低」から「中」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。</p>

価値観

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	<p>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</p>

<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>は、死亡アウトカムにおおる相対的な価値観を、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。</p>
---	--

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>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16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63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可能性がある。</p>

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2021年7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。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	<p>2021年7月現在、トシリズマブは関節リウマチや成人ステル病などに対する治療薬として本邦で承認されており、入手可能である。一方で、COVID-19に対する使用は適応外使用となり、医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意(代諾者含む)のもとでの使用が求められる。</p>

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

推奨に関する結論

推奨
<ul style="list-style-type: none">✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にトシリズマブの投与を弱く推奨する（弱い推奨／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。 <ul style="list-style-type: none">・ 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・ バリシチニブなどの他の抗炎症薬を比較対象とした検討・ 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（更新停止）

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掲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

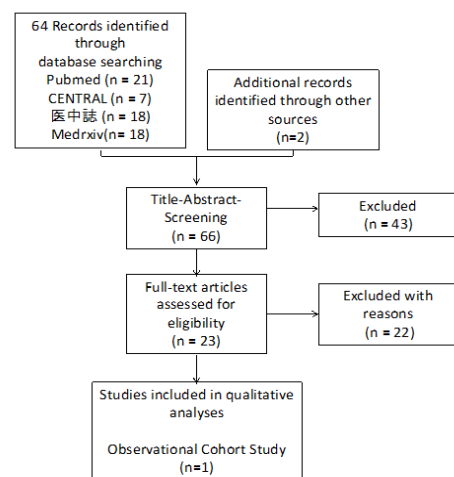


図 1. PRISMA フローチャート

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Yamashita	⊗	⊗	⊖	⊕	⊕	?	⊗	⊗

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
⊗ Serious
⊖ Moderate
⊕ Low
? No information

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
<p>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。</p> <p>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。</p>
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
<ul style="list-style-type: none">・ 特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。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
<p>以下の内容に関する検討が求められる。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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

CQ7-1 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強く推奨する (good practice statement)

更新日：2021年11月16日

CQ7に関する追加資料：理論的根拠

抗凝固療法の実施に関するクリニカルクエスチョン

前回までの本ガイドラインでは、COVID-19 患者における抗凝固療法を検討した RCT の報告がなかったために観察研究を対象とした SR を実施し、抗凝固療法の種類は問わず抗凝固療法を行うことの推奨を提案した。その後、COVID-19 患者における抗凝固療法に関する RCT が複数報告されているが、どの研究も抗凝固療法における投与量を比較した RCT であり、抗凝固療法実施の有無を比較した RCT は報告されていない。また、海外のガイドラインで検討されている比較もどのような種類の抗凝固療法を行うかであり、抗凝固療法の実施自体の提言はされていない。

これらのガイドラインやこれまでに報告されている RCT における比較対照群を評価する限り、抗凝固療法を行うことを前提とした議論であることから、抗凝固療法の実施自体に関しては以下の表に示すように good practice statement (GPS) に該当すると判断した。

※本 CQ が GPS に該当すると判断した理由

質問	回答
1. 記述は明確かつ実行可能か	Yes: 抗凝固療法を行うことは安価で実行可能である。
2. そのメッセージは本当に必要か	Yes: 抗凝固療法を行うことは日常臨床で広く受け入れられており、必要なメッセージである。
3. 正味の利益が大きく、なおかつ疑いの余地のないものか	Yes: 抗凝固療法を行うことは害より益のほう明らかに大きい。
4. その臨床疑問に関するエビデンスは、収集と要約が困難であるか	Yes: 抗凝固療法を行うことの有無を検討した RCT の報告はなく、全て予防投与量と治療投与量（もしくは中間投与量）を比較した RCT である。
5. 検討すべき具体的問題(例: 公平性)はあるか	No: 抗凝固療法を行うことに関する公平性などの問題はない。
6. 根拠を明確に示しているか	Yes: 抗凝固療法を行うことは医療安全上重要であり、抗凝固療法を行うことで患者の転帰が改善される可能性がある。
7. 正式な GRADE に基づく評価を行った方がよいか	No: 抗凝固療法を行うことについてのエビデンス (RCT) の要約は困難であり、利益と害のバランスや公平性、コストの検討の必要性はないと思われる。

CQ7-2 COVID-19 患者にどのような投与量の抗凝固療法を行うか？

推奨

- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者に治療投与量の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）
- ✓ 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に予防投与量の抗凝固療法を行う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11月16日

CQ7-2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

2021年8月10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5件¹⁻⁵⁾あり、その対象患者は合計4433名であった。抗凝固薬の投与あり/なしを比較したRCTは検索されなかった。この他に予防投与量と中間投与量（予防投与量と治療投与量の中間）を比較した研究が2件⁶⁻⁷⁾あったが、中間投与量の定義が他の研究の予防投与量の定義に該当したため、本システムティックレビューでは中間投与量を予防投与量として扱うこととし、この研究⁶⁻⁷⁾を本システムティックレビューから除外した。

	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
ACTION 2021	+	?	+	+	+
Lemos 2020	+	?	+	+	+
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators 2021_1	+	?	+	+	+
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators 2021_2	+	?	+	+	+
Sholzberg 2021	+	?	+	+	+

個々の研究のエビデンス（RCT）のRoBをRoB 2.0を使用して評価した。採用エビデンスは中等症患者を対象とした研究では3件¹⁻³⁾（3310名）、重症患者を対象とした研究では2件⁴⁻⁵⁾（1123名）であった。有益なアウトカムである全原因死亡、Organ support free at day 28 day、Organ support-free days up to day 21 および重篤な出血におけるRoB評価においては、採択された5件全てにおいて治療にあたる医療従事者及び患者へのマスキングはされていない。しかし、アウトカム評価者や統計解析者に対する

マスキングがされていたことから、” Bias due to deviation from intended interventions”を”some concern”と判断した。そのほかの項目においてはバイアスなしと判断した。Bias due to deviation from intended interventions が全体の RoB に与える影響は小さいと判断し、全体の RoB はないと判断した。

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 40 mg 1 日 1-2 回 皮下注
- ・ エノキサパリン 1 回 0.5 mg/kg 1 日 2 回もしくは 1 回 1mg/kg 1 日 1 回皮下注
- ・ 未分画ヘパリン 1 回 5000-7500 単位 1 日 2-3 回, 1 回 10000 単位 1 日 2 回 皮下注
- ・ フォンダパリヌクス 1 回 2.5mg 1 日 1 回皮下注
- ・ ダルテパリン 1 回 5000 単位 1 日 1-2 回皮下注
- ・ チンザパリン 1 回 4500 単位もしくは 1 回 75 単位/kg 1 日 1-2 回皮下注

② 治療投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）

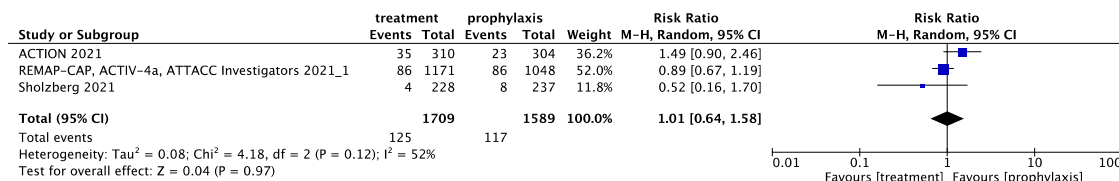
- ・ 未分画ヘパリン/静注（aPTTなどを参考にして適宜調整）
- ・ エノキサパリン 1 回 1 mg/kg 1 日 2 回もしくは 1 回 1.5mg/kg 1 日 1 回皮下注
- ・ ダルテパリン 1 回 200 単位/kg 1 日 1 回もしくは 1 回 100 単位/kg 1 日 2 回皮下注
- ・ チンザパリン 1 回 175 単位/kg 1 日 1 回皮下注
- ・ リバーロキサバン 1 回 20mg 1 日 1 回

2. エビデンス要約と EtD テーブル

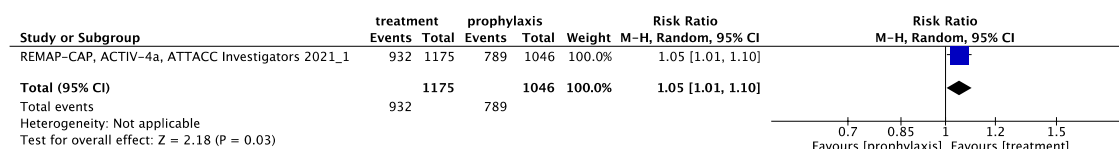
2.1 フォレストプロット (治療投与量 vs. 予防投与量)

2.1.1 中等症患者

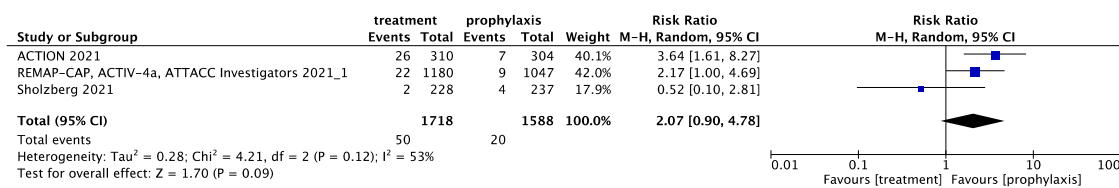
全原因死亡



臨床症状改善 (Organ support-free at day 28 day)

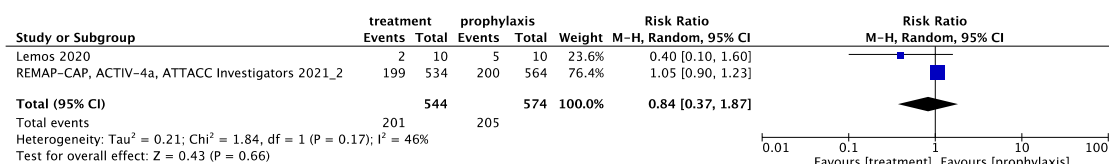


重篤有害事象 (重篤な出血)



2.1.2 重症患者

全原因死亡

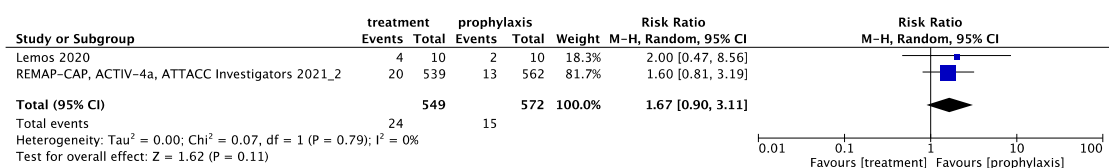


臨床症状改善 (Organ support-free days up to day 21)

Study	treatment	prophylaxis	Adjusted Odds Ratio (95% Credible Interval)	Probability of Superiority	Probability of Futility	Probability of Inferiority
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC investigators 2021_2	1 (-1 to 16)*	4 (-1 to 16)*	0.83 (0.67 to 1.03)	5.0 %	99.9 %	95.0 %

* median no (IQR)

重篤有害事象 (重篤な出血)



2.2 GRADE エビデンスプロファイル（治療投与量 vs. 予防投与量）

2.2.1 中等症患者

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												
3	RCT	深刻でない	深刻でない ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	125/1709 (7.3%)	117/1589 (7.4%)	RR 1.01 (0.64 to 1.58)	1 more per 1,000 (27 fewer to 43 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Organ support-free at day 28												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	932/1175 (79.3%)	789/1046 (75.4%)	RR 1.05 (1.01 to 1.10)	38 more per 1,000 (8 more to 75 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤な出血												
3	RCT	深刻でない	深刻でない ^c	深刻でない	深刻 ^b	なし	50/1718 (2.9%)	20/1588 (1.3%)	RR 2.07 (0.90 to 4.78)	13 more per 1,000 (1 fewer to 48 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明（最適情報量は、 α 0.05, 検出力 80%として計算）

- a. $I^2=52\%$ であるが、フォレストプロットの信頼区間の重なり度合いから非一貫性はないと判断した。
- b. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。
- c. $I^2=53\%$ であるが、フォレストプロットの信頼区間の重なり度合いから非一貫性はないと判断した。

3.2.2 重症患者

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												
2	RCT	深刻でない	深刻でない ^a	深刻でない	深刻でない	なし	201/544 (36.9%)	205/574 (35.7%)	RR 0.84 (0.37 to 1.87)	57 fewer per 1,000 (225 fewer to 311 more)	⊕⊕⊕⊕ 非常に高	重大
Organ support-free days up to day 21												
1	RCT	深刻でない	^b	深刻でない	^b	なし	1 (-1 to 16)	4 (-1 to 16)	-	^b	^b	重大
重篤な出血												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	24/549 (4.4%)	15/572 (2.6%)	RR 1.67 (0.90 to 3.11)	18 more per 1,000 (3 fewer to 55 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明 (最適情報量は、 α 0.05, 検出力 80%として計算)

- a. $I^2=46\%$ であるが、フォレストプロットの信頼区間の重なり度合いから非一貫性はないと判断した。
- b. 論文で示されているデータは中央値であるために算出できなかった。
- c. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

2.3.1 中等症患者

CQ7 中等症 COVID-19 患者にどのような抗凝固療法を行うか？	
集団:	成人 COVID-19 患者
介入:	抗凝固薬を治療投与量で投与する
比較対照:	抗凝固薬を予防投与量で投与する
主要なアウトカム:	全原因死亡、Organ support-free at day 28、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つに肺塞栓症や臓器不全が挙げられ、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いる。前回までの検討では、抗凝固療法の投与方法を検討した RCT に関して十分に検討することができなかったが、今回の改訂で新たに予防投与量と治療投与量を比較した複数の RCT を対象として投与量の比較を行うことが可能となった。よって、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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。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しょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>抗凝固療法に関する RCT は、全原因死亡のアウトカムにおいて治療投与量と予防投与量を比較した研究が 3 件、Organ support-free at day 28 のアウトカムでは 1 件の研究が抽出された。全原因死亡に関する治療投与量と予防投与量を比較した効果推定値は 1000 人当たり 1 人多い (95%CI : 27 人少ない~43 人多い) であった。また、Organ support-free at day 28 に関する治療投与量と予防投与量を比較した効果推定値は、1000 人当たり 38 人多い (95%CI : 8 人多い~75 人多い) であった。治療投与量の 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 36 人多い(95%CI : 42 人少ない~114 人多い)であった。したがって、予防投与量に対する治療投与量の抗凝固療法による望ましい効果は「小さい」と判断した。</p> <p>*なお、今回の改訂より、臨床症状改善のアウトカムとして VTE に代わり、より臨床的に重要と考えられる Organ support-free に変更した。Organ support の定義は、「心血管系もしくは呼吸器系のサポート」とした。</p>
望ましくない効果	
予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>抗凝固療法に関する RCT は、重篤な出血において治療投与量と予防投与量を比較した研究が 3 件抽出された。治療投与量と予防投与量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 13 人多い (95%CI : 1 人少ない~48 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「わずか」とした。</p>
エビデンスの確実性	
効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全てのアウトカム (全原因死亡, Organ support-free at day 28 および重篤な出血) のアウトカムにおける不精確さ以外のエビデンスの確実性は、治療投与量と予防投与量の比較において「高」であった。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、全てにおいて「Possible net benefit」であった。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、不精確さでは2段階のグレードダウンをした。よって、最終的には「低」のエビデンスの確実性とした。</p>
---	---

価値観

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

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>全原因死亡に対して抗凝固薬投与は治療投与量と予防投与量を比較した研究の絶対効果は全原因死亡で1000人当たり1人多い(95%CI: 27人少ない~43人多い)であった。Organ support-free at day 28は治療投与量と予防投与量を比較した研究の絶対効果は1000人当たり38人多い(95%CI: 8人多い~75人多い)であった。重篤な出血に関しては、治療投与量と予防投与量を比較した研究の絶対効果は1000人当たり13人多い(95%CI: 1人少ない~48人多い)であった。治療投与量のNet benefitは全原因死亡、Organ support-free at day 28、重篤な出血の重要度を2:1:1とした場合、1000人当たり23人多い(95%CI: 58人少ない~104人多い)であった。したがって全体としては「おそらく介入が優位」であると</p>

	した。
--	-----

許容可能性
この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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ます。

推奨に関する結論（中等症患者）

推奨
<p>✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者に治療投与量の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）</p>
正当性
<p>望ましい効果が「小さい」、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。</p>
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
<ul style="list-style-type: none"> ・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。 ・採用された RCT 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を決断するための十分なエビデンスはない。 ・入院前の抗凝固薬内服の有無や抗凝固療法開始時の D ダイマー値による層別化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
<p>COVID-19 患者に対するリスク別（D ダイマー値など）、人種別（日本人や欧米人など）、抗凝固薬の種類（未分画ヘパリン・低分子ヘパリンなど）、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。</p>

2.3.2 重症患者

CQ7 重症 COVID-19 患者にどのような抗凝固療法を行うか？	
集団:	成人 COVID-19 患者
介入:	抗凝固薬を治療投与量で投与する
比較対照:	抗凝固薬を予防投与量で投与する
主要なアウトカム:	全原因死亡、Organ support-free days up to day 21、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 つに肺塞栓症や臓器不全が挙げられ、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事が期待されており、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いる。前回までの検討では、抗凝固療法の投与方法を検討した RCT に関して十分に検討することができなかったが、今回の改訂で新たに予防投与量と治療投与量を比較した複数の RCT を対象として投与量の比較を行うことが可能となった。よって、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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。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しょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>抗凝固療法に関する RCT は、全てのアウトカム（全原因死亡、Organ support-free days up to day 21）において治療投与量と予防投与量を比較した研究が 2 件抽出された。全原因死亡に関する治療投与量と予防投与量を比較した効果推定値は 1000 人当たり 57 人少ない（95%CI：225 人少ない～311 人多い）であった。また、Organ support-free days up to day 21 に関する治療投与量と予防投与量を比較した研究は 1 件のみで、結果が中央値（1 日 vs. 4 日：3 日短縮）で示されているために効果推定値の評価は困難であるが、文献で示されている予防投与量に対する治療投与量の Adjusted Odds ratio (95% Credible Interval) は 0.83 (0.67 to 1.03) であった（ベイズ統計）。Organ support-free days up to day 21 のアウトカムは連続変数であり、かつ中央値で示されているため、正味の効果推定値の評価は困難であった。よって評価できる情報を元にして、予防投与量に対する治療投与量の抗凝固療法による望ましい効果は「小さい」と判断した。</p> <p>* なお、今回の改訂より、臨床症状改善のアウトカムとして VTE に代わり、より臨床的に重要と考えられる Organ support-free days に変更した。Organ support の定義は、「心血管系もしくは呼吸器系のサポート」とした。</p>

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>抗凝固療法に関する RCT は、重篤な出血において治療投与量と予防投与量を比較した研究が 3 件抽出された。治療投与量と予防投与量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 18 人多い（95%CI：3 人少ない～55 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「わずか」とした。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
----	-----------

<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡、重篤な出血のアウトカムにおける不精確さ以外のエビデンスの確実性は、治療投与量と予防投与量の比較において「高」であった。その他のアウトカム (Organ support-free days up to day 21) のアウトカムの不確実性に関してはアウトカムが中央値で示されているために評価できなかった。そのため、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値 (Net Effect Estimate) の不精確さの評価も困難であった。評価可能なアウトカムのエビデンスの確実性を元に判断すると、最終的には「中」のエビデンスの確実性であると判断した。</p>
---	---

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

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

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>全原因死亡に対して抗凝固薬投与は治療投与量と予防投与量を比較した研究の絶対効果は全原因死亡で 1000 人当たり 57 人少ない (95%CI : 225 人少ない~311 人多い) であった。Organ support-free days up to day 21 に関する治療投与量と予防投与量を比較した研究は 1 件のみで、結果が中央値(1 日 vs. 4 日 : 3 日短縮)で示されているために効果推定値の評価は困難であるが、文献で示されている予防投与量に対する治療投与量の Adjusted Odds ratio (95% Credible Interval) は 0.83 (0.67 to 1.03) であった (ベイズ統計)。重篤な出血に関しては、治療投与量と予防投与量を比較した研究の絶対効果は 1000 人当たり 18 人多い (95%CI : 3 人少ない~55 人多い) であった。Organ support-free days up to day 21 のアウトカムは連続変数であり、かつ中央値で示されているため、正味の効果推定値の評価は困難であった。予防投与量と比較して治療投与量によって全原因死亡の点推定値は減少したが、その信頼区間は広い。一方、Organ support-free days up to day 21 お</p>

	<p>よび重篤な出血は治療投与量に比して予防投与量の方が効果が期待され、かつ信頼区間も狭い。よって評価できる情報を元にして、全体としては「比較対照がおそらく優位」であるとした。</p>
--	--

許容可能性
この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>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。</p>

実行可能性
その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>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ます。</p>

推奨に関する結論（重症患者）

推奨
✓ 人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に予防投与量の抗凝固療法を行う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）
正当性
望ましい効果が「小さい」、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「中」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
<ul style="list-style-type: none"> ・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。 ・採用された RCT 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を決断するための十分なエビデンスはない。 ・入院前の抗凝固薬内服の有無や抗凝固療法開始時の D ダイマー値による層別化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 患者に対するリスク別（D ダイマー値など）、人種別（日本人や欧米人など）、抗凝固薬の種類（未分画ヘパリン・低分子ヘパリンなど）、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。

CQ8 COVID-19 患者にバリシチニブを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与／入院加療を必要としない軽症患者に対するバリシチニ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バリシチニブを投与することを、弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）
- ✓ 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バリシチニ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9月9日

CQ8 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 Kalil 2021（ACTT-2）、Marconi 2021（COV-BARRIER）の2件であった。Marconi 2021（COV-BARRIER）はプレプリント論文である。

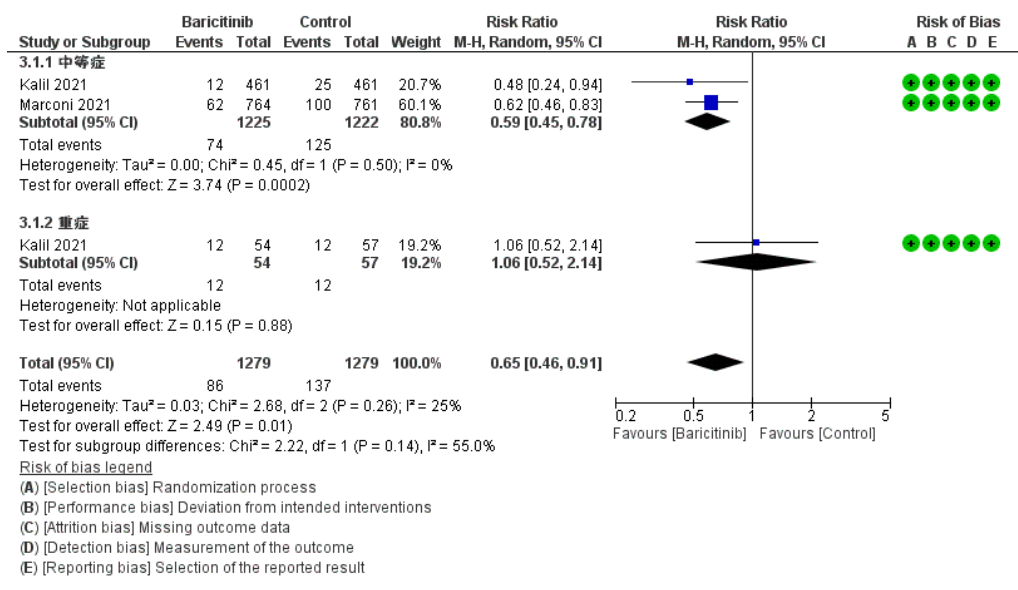
Kalil 2021（ACTT-2）では、中等症および重症 COVID-19 と診断された 1033 名が対象である。レムデシビルを併用するバリシチニブの、レムデシビル単独投与に対する有効性を検討した研究である。本研究における標準治療ではバリシチニブおよびレムデシビル以外の COVID-19 治療薬（ステロイドを含む）は用いられていない。それぞれのドメインにおいては、すべて Low risk of bias と判断された。

Marconi 2021（COV-BARRIER）は、1 つ以上の炎症マーカーの上昇がある中等症 COVID-19 と診断された 1525 例が対象である。標準治療に加えバリシチニブの上乗せ効果をみたプラセボ比較の研究である。標準治療では、79%にステロイド、19%にレムデシビルが用いられている。臨床症状改善および重篤有害事象についての事前の定義の記載がみられず、選択的報告の可能性から Some concerns とした。

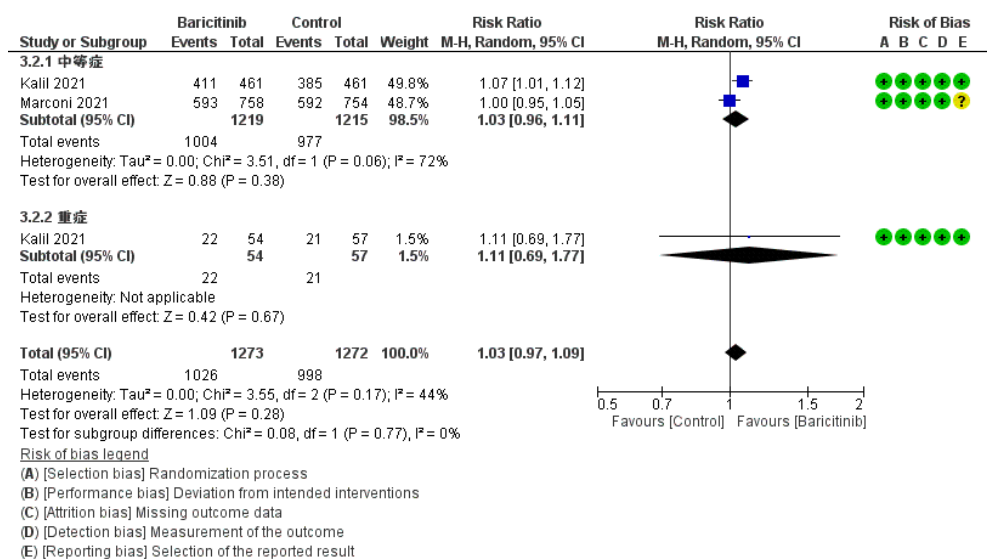
	[Selection bias] Randomization process	[Performance bias] Deviation from intended interventions	[Attrition bias] Missing outcome data	[Detection bias] Measurement of the outcome	[Reporting bias] Selection of the reported result
Kalil 2021	+	+	+	+	+
Marconi 2021	+	+	+	+	?

本邦では、2021年5月現在 COVID-19 治療薬としてステロイドは広く使われており、バリシチニブはレムデシビル併用下で薬事承認がされている。いずれの RCT においても、その背景と介入がやや異なっているため結果の解釈には注意を要する。

2. フォレストプロット 全原因死亡（28日時点）



臨床症状改善（15-28日時点）



※臨床症状改善の定義

Kalil 2021 (ACTT-2)

Ordinal scale が 1 から 3 のいずれかになること（割付時は 4 以上に相当する）。

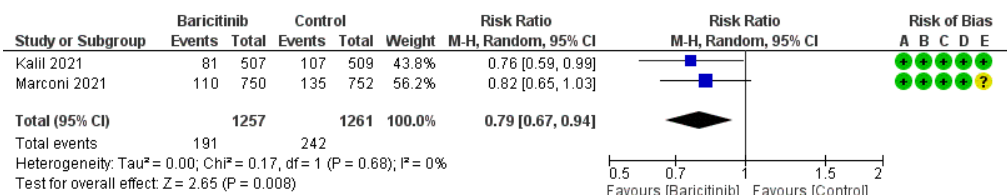
Marconi 2021 (COV-BARRIER)

Ordinal scale の 2 点以上の改善、もしくは生存退院。

※ Ordinal Scale

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がある、あるい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。
4	入院を要し酸素投与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。
7	人工呼吸管理もしくは ECMO を要する。
8	死亡

重篤有害事象（全重症度共通）



Risk of bias legend

- (A) [Selection bias] Randomization process
- (B) [Performance bias] Deviation from intended interventions
- (C) [Attrition bias] Missing outcome data
- (D) [Detection bias] Measurement of the outcome
- (E) [Reporting bias] Selection of the reported result

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	Baricitinib	SOC	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	74/1225 (6.0%)	125/1222 (10.2%)	RR 0.59 (0.45 to 0.78)	42 fewer per 1,000 (56 fewer to 23 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-----------------	-----------------	----	-------------------	---------------------	---------------------------	--	-----------	----

臨床症状改善

2	RCT	深刻 ^c	深刻 ^d	深刻 ^a	深刻でない	なし	1004/1219 (82.4%)	977/1215 (80.4%)	RR 1.03 (0.96 to 1.11)	24 more per 1,000 (32 fewer to 88 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-----------------	-----------------	-------	----	----------------------	---------------------	---------------------------	--	--------------	----

重篤有害事象

2	RCT	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	191/1257 (15.2%)	242/1261 (19.2%)	RR 0.79 (0.67 to 0.94)	40 fewer per 1,000 (63 fewer to 12 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-----------------	-------	-----------------	-------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	--	-----------	----

SOC: 標準治療; 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、 $\alpha 0.05$, 検出力 80%として計算)

- Kalil 2021 (ACTT-2)では、対照群をレムデシビルとしており、ステロイドを含むその他の COVID-19 治療薬は使用していない。Marconi 2021 (COV-BARRIER) は標準治療においてレムデシビルを使用している割合は 2 割未満である。本邦では、ステロイドは広く使用されており、バリシチニブはレムデシビル併用が必要であることを考慮すると、採用された研究におけるはその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。
- OIS を満たさない。
- 採用された RCT の 1 つ (COV-BARRIER) は、RoB 項目 (報告結果の選択) で深刻と判断された。
- $I^2=72\%$ と統計学的異質性が大きい。

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ8 中等症 COVID-19 患者にバリシチニブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（中等症）
介入:	バリシチニブ
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 の重症化は、過剰な免疫応答が一因であるとされる。その免疫応答を軽減し、サイトカインストームへの進展を予防することは臨床経過の改善につながると考えられる。バリシチニブは、経口投与可能なヤヌスキナーゼ 1 と 2 の選択的阻害薬である。バリシチニブはサイトカインの細胞内のシグナルパスウェイを抑制することで、過剰な免疫応答を抑制する。2021 年 4 月 23 日、厚生労働省はバリシチニブに、酸素吸入を要する「新型コロナによる肺炎」に対しレムデシビルと併用において効能追加を承認した。

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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。バリシチニブ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

<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>RCTが2件抽出された。28日時点の全原因死亡に対する効果推定値は1000人あたり42人の減少（95%CI: 56人少ない～23人少ない）であった。臨床症状改善に対する効果推定値は1000人あたり24人の増加（95%CI: 32人少ない～88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倍とした場合、正味の効果推定値は、有益効果として1000人あたり150人の減少（95%CI: 228人少ない～72人少ない）である。したがって、望ましい効果は「中」と判断した</p>
--	---

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>RCTが2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40人少ない（95%CI: 63人少ない～12人少ない）であり、重篤有害事象の発生は増加しない。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡においてエビデンスの確実性は「低」、臨床症状改善は「非常に低」、重篤有害事象は「低」であった。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、その方向性を加味して「低」とした。</p> <p>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よらず「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、最終的なエビデンスの確実性は「低」とした。</p>

価値観

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

判断	リサーチエビデンス

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>現状のエビデンスからは、全原因死亡の効果推定値は 1000 人あたり 42 人の減少（95%CI：56 人少ない～23 人少ない）、臨床症状改善については 1000 人あたり 24 人の増加（95%CI：32 人少ない～88 人多い）、重篤有害事象に関する効果推定値は、1000 人当たり 40 人少ない（95%CI: 63 人少ない～12 人少ない）である。</p> <p>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の 3 倍とした場合、1000 人あたり 190 人の減少（95%CI: 272 人少ない～108 人少ない）であり、重みづけをしない場合と方向性は同じである。したがって、「介入が優位」と判断した。</p>

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2021 年 5 月現在、COVID-19 に対する治療は全額公費負担であり、患者・家族の視点からは許容できると考えられる。したがって、全体としての許容可能性は「はい」であるとした。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>バリシチニブは関節リウマチ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、2021年4月現在、レムデシビルは薬事承認（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）。したがって、実行可能性は「おそらく、はい」であるとした。</p>

推奨に関する結論(中等症)

推奨
酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者に、バリシチニブを投与する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)
正当性
望ましい効果は「中」、望ましくない効果は「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
<ul style="list-style-type: none">・本邦ではバリシチニブは、レムデシビルとの併用において COVID-19 治療薬として効能追加を承認されている。・3剤(バリシチニブ、レムデシビル、ステロイド)を併用した場合の効果については、現時点では評価されていない。・バリシチニブは透析患者又は末期腎不全(eGFR<15ml/min)の患者には、禁忌となっている。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 <ul style="list-style-type: none">・中等症を対象とした大規模なサンプルサイズを有した RCT の実施・免疫を制御するどの治療法と組み合わせることが有効か比較検討する RCT

3.2 重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	Baricitini b	SOC	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 ^b	非常に深刻 ^a	なし	12/54 (22.2%)	12/57 (21.1%)	RR 1.06 (0.52 to 2.14)	13 more per 1,000 (101 fewer to 240 more)	⊕○○○	非常に低	重大
臨床症状改善													
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^a	なし	22/54 (40.7%)	21/57 (36.8%)	RR 1.11 (0.69 to 1.77)	41 more per 1,000 (114 fewer to 284 more)	⊕○○○	非常に低	重大
重篤有害事象													
1	RCT	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{b,c}	深刻 ^d	なし	81/507 (16.0%)	107/509 (21.0%)	RR 0.76 (0.59 to 0.99)	50 fewer per 1,000 (86 fewer to 2 fewer)	⊕○○○	非常に低	重大

SOC: 標準治療; 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、 $\alpha 0.05$, 検出力 80%として計算)

- OIS を満たさず、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) の両方を含んでいる。
- Kalil 2021 (ACTT-2) では、対照群をレムデシビルとしており、ステロイドを含むその他の COVID-19 治療薬は使用していない。Marconi 2021 (COV-BARRIER) は標準治療においてレムデシビルを使用している割合は 2 割未満である。本邦では、ステロイドは広く使用されており、バリシチニブはレムデシビル併用が必要であることを考慮すると、採用された研究におけるはその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。
- 重症はここで採用されたデータの 1 割のみである。
- OIS を満たさない。

3.2.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ8 重症 COVID-19 患者にバリシチニブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（重症）
介入:	レムデシビルを併用するバリシチニブ
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 の重症化は、過剰な免疫応答が一因であるとされる。その免疫応答を軽減し、サイトカインストームへの進展を予防することは臨床経過の改善につながると考えられる。バリシチニブは、経口投与可能なヤヌスキナーゼ 1 と 2 の選択的阻害薬である。バリシチニブはサイトカインの細胞内のシグナルパスウェイを抑制することで、過剰な免疫応答を抑制する。2021 年 4 月 23 日、厚生労働省はバリシチニブに、酸素吸入を要する「新型コロナによる肺炎」に対しレムデシビルと併用において効能追加を承認した。

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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。レムデシビルを併用するバリシチニブは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	<p>RCTが1件抽出された。28日時点の全原因死亡の効果推定値は1000人あたり13人の増加（95%CI：101人少ない～240人多い）であった。臨床症状改善の効果推定値は1000人あたり41人の増加（95%CI：114人少ない～284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倍とした場合、正味の効果推定値は、有益効果として1000人あたり2人の減少（95%CI：551人少ない～547人多い）である。したがって、望ましい効果は「分からない」と判断した。</p>
--	--

望ましくない効果
 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>RCTが1件抽出された。本RCTのうち重症は1割のみであるが、その重篤有害事象に関する効果推定値は、1000人当たり50人少ない（95%CI：86人少ない～2人少ない）であり、重篤有害事象の発生は増加しない。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>

エビデンスの確実性
 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input checked="" type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>エビデンスの確実性は、全死亡、臨床症状改善、重篤有害事象いずれも「非常に低」である。このため全体的なエビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。</p>

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

判断	リサーチエビデンス

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	<p>現状のエビデンスからは、全原因死亡の効果推定値は 1000 人あたり 13 人の増加（95%CI：101 少ない～240 多い）、臨床症状改善については 1000 人あたり 41 人の増加（95%CI：114 少ない～284 多い）であった。重篤有害事象に関する効果推定値は、1000 人あたり 50 人少ない（95%CI: 86 人少ない～2 人少ない）であった。アウトカム全般にわたる正味の効果は、死亡アウトカムの相対的価値を他のアウトカムの 3 倍とした場合、1000 人あたり 52 人の減少（95%CI: 602 人少ない～498 人多い）であった。しかし、アウトカム全体にわたる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。</p>

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2021 年 5 月現在、COVID-19 に対する治療は全額公費負担であり、患者・家族の視点からは許容できると考えられる。したがって、全体としての許容可能性は「はい」であるとした。</p>

実行可能性

その介入は実行可能ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>バリシチニブは関節リウマチ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、2021年4月現在、レムデシビルは薬事承認（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）。したがって、実行可能性は「おそらく、はい」であるとした。</p>

推奨に関する結論(重症)

推奨
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バリシチニ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
望ましい効果は「分からない」であり、望ましくない効果は「わずか」であった。またエビデンスの確実性は「非常に低」であり、現時点では明確な推奨をすることができない。したがって、no recommendation とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
<ul style="list-style-type: none">・本邦ではバリシチニブは、レムデシビルとの併用において COVID-19 治療薬として効能追加を承認されている。・3剤（バリシチニブ、レムデシビル、ステロイド）を併用した場合の効果については、現時点では評価されていない。・バリシチニブは透析患者又は末期腎不全（eGFR<15ml/min）の患者には、禁忌となっている。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 <ul style="list-style-type: none">・重症を対象とした大規模なサンプルサイズを有した RCT の実施・免疫を制御するどの治療法と組み合わせることが有効か比較検討する RCT

CQ9-1 COVID-19 患者にカシリビマブ/イムデビマブを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症 COVID-19 患者にカシリビマブ/イムデビマブ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）
- ✓ 酸素投与を必要とする中等症患者、人工呼吸器管理等を要する重症患者に対するカシリビマブ/イムデビ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）

注 1：現在の保険適応は SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を必要としない軽症患者（原則として入院患者）のみである。

更新日：2021 年 9 月 9 日

C9 に関する追加資料：理論的根拠

2. 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 3 件（Horby P 2021、Weinreich 2021、O'Brien MP 2021）で全てプレプリント論文である。Horby P 2021 はカシリビマブ/イムデビマブと標準治療の比較、Weinreich 2021、O'Brien MP 2021 はプラセボとの比較であった。

COVID-19 が疑われた、あるいは診断された 14278 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の重症度分類に則り、

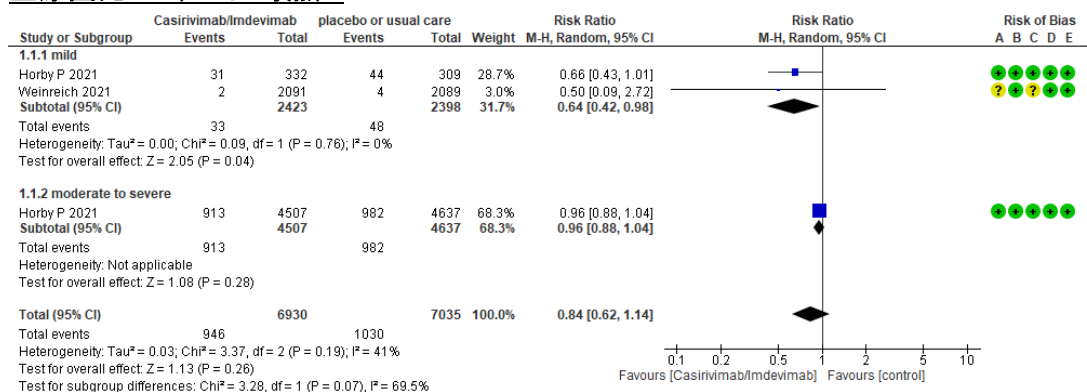
Weinreich 2021、O'Brien MP 2021 は軽症、Horby P 2021 は軽～重症（酸素投与を必要としない入院患者は軽症と分類）と判断した。

Horby P 2021 は open label 試験であり、臨床的改善のアウトカムがその影響を受ける可能性があることと判断し detection bias に関して some concerns とした。Weinreich 2021 は二重盲検試験であるが、ランダム化や割り付けに関する記載がないこと、データの欠落が結果に影響を及ぼす可能性があること、入院もしくは死亡というアウトカムが初期の段階では設定されていなかったことを考慮し、selection bias, attention bias, reporting bias に関して some concerns とした。O'Brien MP 2021 では、ランダム化や割り付けに関する記載がないことから selection bias に関して some concerns とした。

	Randomization process(selection bias)	Deviations from intervention(performance bias)	Missing outcome data(attention bias)	Measurement of the outcome(detection bias)	Selection of the reported result(reporting bias)
Horby P 2021	+	+	+	?	+
O'Brien MP 2021	?	+	+	+	+
Weinreich 2021	?	+	?	+	?

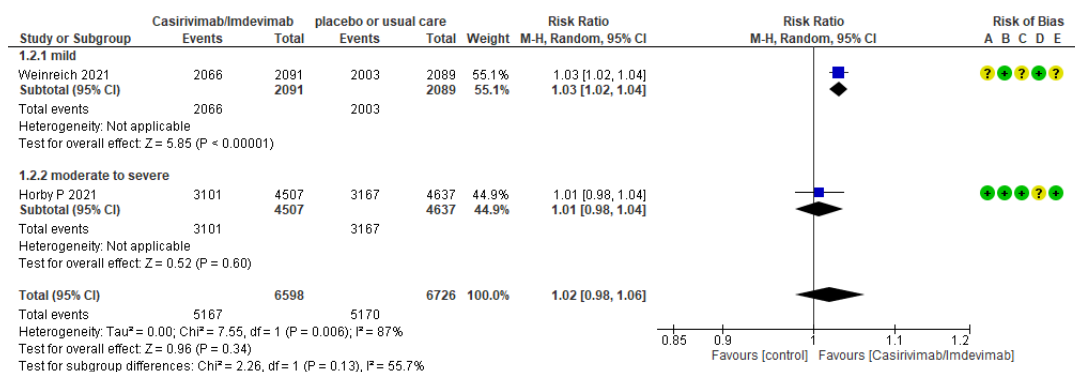
2. フォレストプロット

全原因死亡 (28 日時点)



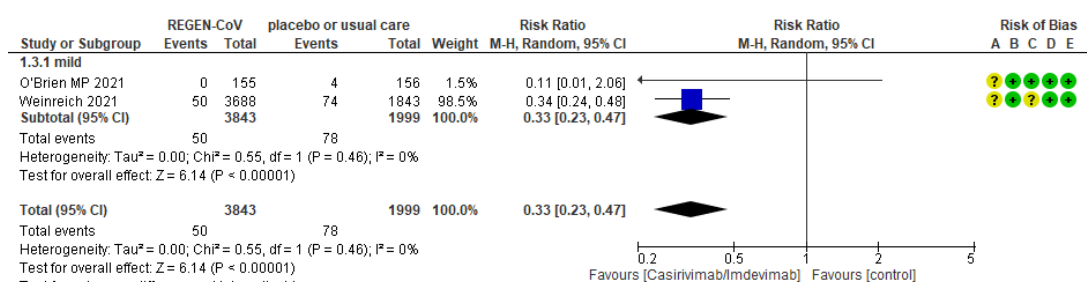
O'Brien MP 2021 は抗体陰性患者のみしか死亡アウトカムの記載がなく除外とした（両群において死亡者なし）。

臨床症状改善 (28 日時点)



軽症患者は入院を要しない場合も多いと考えられることから、生存退院はアウトカムとして好ましくないと判断し、軽症（Weinreich 2021）での臨床的改善を 28 日時点での非入院、非死亡とした。中等症から重症（Horby P 2021）においては 28 日時点での生存退院を臨床的改善としている。

重篤有害事象 (28 日時点)



Risk of bias legend

- (A) Randomization process(selection bias)
- (B) Deviations from intervention(performance bias)
- (C) Missing outcome data(attention bias)
- (D) Measurement of the outcome(detection bias)
- (E) Selection of the reported result(reporting bias)

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	カシリピマブ ブイムデビ マブ	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 28 日）

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	33/2423 (1.4%)	48/2398 (2.0%)	RR 0.64 (0.42~0.98)	1000 人あたり 7 人 少ない(12 人少ない ~0 人少ない)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-----------------	-----------------	----	-------------------	-------------------	------------------------	--	-----------	----

臨床症状改善（追跡期間 28 日）

1	RCT	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない ^d	深刻でない	なし	2066/2091 (98.8%)	2003/2089 (95.9%)	RR 1.03 (1.02~1.04)	1000 人あたり 29 人多い(19 人多い~ 38 人多い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-----------------	-------	--------------------	-------	----	----------------------	----------------------	------------------------	--	-----------	----

重篤有害事象（追跡期間 28 日）

2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	深刻 ^b	なし	50/3843 (1.3%)	78/1999 (3.9%)	RR 0.34 (0.24~0.48)	1000 人あたり 26 人少ない(30 人少 ない~20 人少ない)	⊕⊕○○ 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（OIS）は $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、 $RRR=0.25$ として計算

- Weinreich 2021 における投与量ごとのサブグループ解析で 1200 mg 群においても全原因死亡を有意に低下させる結果が認められているものの、Horby P 2021 では 8000 mg、Weinreich 2021 では介入群の約 65% が 2400 mg と国内での使用量である 1200 mg の 2 倍以上の投与量が介入群に用いられており、非直接性は深刻と判断した。
- サンプルサイズは最適情報量（OIS）の基準を満たさない。
- ランダム化、データの欠落、アウトカムの事前設定にいくらか懸念がありバイアスのリスクは深刻と判断した。
- Weinreich 2021 では 1200 mg 群においても入院もしくは死亡を有意に低下させる結果が認められており非直接性は深刻でないと判断した。

- e. 介入群の約80%が国内での使用量(1200 mg)より多い量(2400 もしくは8000 mg) が用いられており、非直接性は深刻と判断した。

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ9 酸素を必要としない軽症 COVID-19 患者にカシリビマブ/イムデビマブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（軽症）
介入:	カシリビマブ/イムデビマブ投与
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:	モノクローナル抗体（mAbs）は、単一の抗原決定基に対して高い特異性と親和性を持つ同一の抗体であり、RS ウイルスの発症予防やエボラ出血熱治療など、ウイルス性疾患への安全性と有効性が示されている。カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ®）は、2つの異なるモノクローナル抗体で、それぞれが SARS-CoV2 スパイク蛋白の受容体結合領域上の異なる領域に結合し効果を発揮するとされているものの、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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>COVID-19 は世界中で蔓延するパンデミックとなっており死亡者数も非常に多く、介入法の確立は急務である。ステロイド（CQ4）、レムデシビル（CQ2）、バリシチニブ（CQ8）等が臨床試験により効果が得られる可能性が高いと判断され、国内での日常診療で用いられているが、いずれの治療法も酸素を必要とする中等度以上が対象の薬剤である。抗体カクテル療法であるカシリビマブ/イムデビマブは酸素を必要としない COVID-19 軽症患者に対して効果が期待される薬物として 2021 年 7 月 19 日に国内で特例承認された。しかし、その有効性は確立しているとは言えず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと判断した。</p>
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2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2件）は1000人当たり7人少ない（95%CI：12人少ない～0人少ない）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1件）は、1000人当たり29人多い（95%CI：19人多い～38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36人多い～64人多いとなり、いずれの場合でも点推定値としてカシリビマブ/イムデビマブによる利益が示唆された。望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2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26人少ない（95%CI：30人少ない～20人少ない）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。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡、臨床症状改善、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「低」、「中」、「低」と判断した。</p> <p>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ても、「Net benefit」として変動は認められなかった。以上より、不精確さでのグレードダウンはないと判断した。また、各アウトカムにおける方向性が一致していることから、不精確さを除いた全体のエビデンスの確実性は「中」と判断した。よって、最終的なエビデンスの確実性を「中」とした。</p>

価値観	
人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性がありますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するカシリピマブ/イムデビマブ投与における、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。ただし、一般的に死亡、生存退院、重篤な有害事象に置く相対的価値は高いと考えられ、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
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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 7 人減少、臨床症状改善は 1000 人当たり 32 人増加、重篤な有害事象は 1000 人当たり 26 人の減少であった。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ところ、有益効果として 1000 人あたり、62~90 人の増加となった。いずれの場合においてもカシリピマブ/イムデビマブの有益性が示唆され、カシリピマブ/イムデビマブ投与の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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	カシリピマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ [®] ）は、COVID-19 における重症化リスク因子を有し、酸素投与を要さない患者への使用が認められている。ただし、しばらくの間安定供給は難しいとされ、対象医療機関のみで依頼に基づき配分される ¹⁾ ことから、必要なすべての患者に対して使用できない可能性がある。一方、効果のバランスは「介入が優位」と判断した。以上より、全体的な許容可能性は「おそらく、はい」とであると判断した。
実行可能性	

その介入は実行可能ですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>2021年7月19日にカシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ[®]）は重症化リスクを有する酸素投与を要さないCOVID-19患者への使用が国内で承認された。</p> <p>また、使用に関しては、厚生労働省からの無償での譲渡ということで費用の発生はない。一方、現段階では安定供給は困難であり、需要供給バランスによっては、実行可能性については懸念が残る。よって、実行可能性は「おそらく、はい」と判断した。</p>

推奨に関する結論

推奨
<p>・ 酸素投与を必要としない軽症 COVID-19 患者にカシリビマブ/イムデビマブ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）</p>
正当性
<p>軽症：望ましい効果は「小さい」、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、利益が上回ると考えられ、介入群が優位であると判断した。また、軽症において重大なアウトカムと思われる臨床的改善（非入院、非死亡）が統計学的に有意に増加していること、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性が「中」であることを踏まえ、実行可能性についてやや懸念が残るものの、投与の強い推奨とした。</p>
サブグループに関する検討事項
<p>O'Brien MP 2021 は無症候性患者を対象としており、無症候性患者を除いた 2RCT(Horby P 2021、Weinreich 2021)を用いた感度分析を行ったが、効果の方向性、効果推定値ともに大きな変化は認められなかった。</p>
実施にかかわる検討事項
<p>① SARS-CoV-2 感染症における重症化リスク因子及びロナプリーブの投与対象について ロナプリーブ®の添付文書において「SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと」との記載があり、重症化リスクについて以下に記載する。</p> <p>Weinreich 2021 における重症化のリスク因子として、50 歳以上、BMI\geq30kg/m²、高血圧を含む心血管疾患、喘息を含む慢性肺疾患、1,2 型糖尿病、透析患者を含む慢性腎臓病患者、慢性肝疾患、免疫抑制患者が挙げられている（ロナプリーブ®の添付文書にも同様の内容が記載されている）。また、厚生労働省（厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部）からの事務連絡¹⁾(以下事務連絡)には、上記の Weinreich 2021 における重症化リスク因子に加え、「診療の手引き」（第 5.2 版）における重症化リスク因子（65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎臓病、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満(BMI 30 以上)、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後期）及び、米国の緊急使用許可（EUA）における重症化リスク因子：2021 年 6 月時点（BMI$>$25 等の肥満、妊娠中、慢性腎臓病、糖尿病、免疫抑制疾患もしくは免疫抑制が生じる治療中、心血管疾患(先天性心疾患を含む)もしくは高血圧、慢性肺疾患、鎌状赤血球症、神経発達障害もしくは医療上</p>

の複雑性をもたらす他の状態、医療技術への依存状態(気管切開、胃瘻、COVID-19に関連しない陽圧換気中など) もリスク因子として想定されるとの記載がある。そのため、それらのいずれかを有する COVID-19 軽症患者がロナプリーブ投与における保険適応患者と考えられる(重症化のリスク因子の詳細は事務連絡¹⁾を参照のこと)。

一方、事務連絡¹⁾には、「当面の間は安定的な供給が困難であることから、原則対象医療機関に入院する患者に限られる」との記載もあり、現時点で上記を満たすすべての患者への投与は困難であると考えられる(事務連絡の2021年8月25日付一部改正¹⁾では、「例外として、有床診療所や有床の臨時的医療施設に位置付けていない施設等で療養している者であっても、一定の要件を満たす場合処方が可能となります。」との記載が追加されており、一定の条件(上記通達参照のこと)を満たせば、外来での投与を行うことも可能である)。注：事務連絡はここ最近頻りに改正されており、最新の情報を参照することが望ましい。

② その他の実施に関わる検討事項について

(i) 参照 RCT における対象患者、治療必要数に関して

今回のメタ解析に用いた研究のうち、Horby P 2021 は COVID-19 入院患者、Weinreich 2021 は COVID-19 の症状出現から 7 日以内、診断確定から 72 時間以内で重症化リスク(上記参照)を 1 つ以上有する症候性 COVID-19 外来患者、O'Brien MP 2021 は診断確定後 96 時間以内の無症候性患者を対象としている。

尚、Weinreich 2021 ではカシリビマブ/イムデビマブの使用(1200mg もしくは 2400mg)により、プラセボと比較して COVID-19 による入院及び死亡がそれぞれ、72.0%、50.0%減少したとされるが(重症化を"入院もしくは死亡"と定義すると 71.0%の減少)、あくまで相対リスク減少率(RRR)であり、絶対リスク減少率(ARR)はそれぞれ 2.8%、0.096%(重症化は 2.9%)となる。このことから、アウトカムを改善させるための治療必要数(NNT)は入院、死亡、重症化においてそれぞれ 35、1042、34 であった。また、同様に O'Brien MP 2021 でも抗体陰性患者においてカシリビマブ/イムデビマブ投与により救急外来受診もしくは入院の著明な減少が認められているが、絶対数は非常に少なかった(カシリビマブ/イムデビマブ群 0/100 人 vs プラセボ群 6/104 人)。以上のことも使用にあたって考慮すべきかもしれない。

(ii) 投与量について

介入群における投与量(投与方法)としては、カシリビマブ/イムデビマブ(合計量)として、Horby P 2021 では 8000mg 静注、Weinreich 2021 では 1200~8000mg 静注、O'Brien MP 2021 は 1200mg 皮下注である。国内での投与量は 1200mg 静注とされている。(製剤の規格としては、「ロナプリーブ点滴静注セット 300」及び「ロナプリーブ点滴静注セット 1332」の 2 つの容量が 2021 年 7 月 19 日に特例承認されているが、当面の間は「ロナプリー

ブ点滴静注セット 1332」(2回投与分の2400 mgを含む製剤)のみが、対象医療機関に配分されるとのこと¹⁾。

(iii) その他

Weinreich 2021、O'Brien MP 2021 では、ワクチン接種患者は除外されており(Horby P 2021 では除外されていないが、サブグループ解析等での言及なし)、ワクチン接種患者における有効性に関しては定かではない。また、Horby P 2021 では、サブグループ解析ではあるが、SARS-CoV2 抗体陰性の COVID-19 患者において、すべての重症度でカシリビマブ/イムデビマブ投与による有効性が示唆されていることから、抗体陰性の場合、中等症以上の患者でも投与による効果が得られる可能性がある。他にも、カシリビマブ/イムデビマブ投与により家族内濃厚接触患者での感染予防効果が認められるとする研究²⁾もあり、今後そのような対象への使用が検討されるかもしれない。

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。

- ・ 現行の使用基準より厳格な(効果が得られやすい)患者対象集団の同定
- ・ ワクチン接種患者における有効性の評価
- ・ 抗体陰性患者における重症度ごとの有効性の評価(重症群での1200 mg投与の有効性)
- ・ ステロイド、レムデシビル、バリシチニブとの併用による効果について

3.2 中等症～重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	カシリピマ ブイムデビ マブ	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 28 日）

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	913/4507 (20.3%)	982/4637 (21.2%)	RR 0.96 (0.88~1.04)	1000 人あたり 8 人 少ない(25 人少ない ~8 人多い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-----------------	-------	----	---------------------	---------------------	------------------------	---	-----------	----

臨床症状改善（追跡期間 28 日）

1	RCT	深刻でない	深刻でない ^a	深刻 ^a	深刻でない	なし	3101/4507 (68.8%)	3167/4637 (68.3%)	RR 1.01 (0.98~1.04)	1000 人あたり 7 人 多い(14 人少ない~ 27 人多い)	⊕⊕⊕○ 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 (OIS) は $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、 $RRR=0.25$ として計算

a. Horby P 2021 では 8000mg と国内での使用量である 1200 mg の 2 倍以上の投与量が介入群に用いられており、非直接性は深刻と判断した。

3.2.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ9 中等症ならびに重症 COVID-19 患者にカシリビマブ/イムデビマブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（中等症～重症）
介入:	カシリビマブ/イムデビマブ投与
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:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	モノクローナル抗体（mAbs）は、単一の抗原決定基に対して高い特異性と親和性を持つ同一の抗体であり、RS ウイルスの発症予防やエボラ出血熱治療など、ウイルス性疾患への安全性と有効性が示されている。カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ®）は、2つの異なるモノクローナル抗体で、それぞれが SARS-CoV2 スパイク蛋白の受容体結合領域上の異なる領域に結合し効果を発揮するとされているものの、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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	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。抗体カクテル療法であるカシリビマブ/イムデビマブは酸素を必要としない COVID-19 軽症患者に対しての適応で 2021 年 7 月 19 日に国内で特例承認された。しかし、中等症や重症における有効性は検証が十分されているとはいえ、CQ 立案に際し臨床的意義がおそらく大きいと判断した。
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しょうか？	
判断	リサーチエビデンス

<input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>1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1件）は1000人当たり8人少ない（95%CI：25人少ない～8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1件）は、1000人当たり7人多い（95%CI：14人少ない～27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15人多い～47人多いとなった。よって、望ましい効果は「わずか」と判断した。</p>
--	--

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 分からない	<p>中等症から重症患者に限定した重篤有害事象に関して扱っているRCTは認めなかった。よって、望ましくない効果は「わからない」と判断した。</p>

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input checked="" type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡、臨床症状改善のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、それぞれ「中」、「中」と判断した。したがって不精確さ以外の部分において、すべてのエビデンスの確実性は「中」と判断した。</p> <p>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を1-5倍に変動させても、「Likely net benefit」として変動は認められなかった。そのため、不精確さで1グレードダウンとし、最終的には「低」のエビデンスの確実性とした。</p>

価値観

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

判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するカシリビマブ/イムデビマブ投与における、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。ただし、一般的に死亡、生存退院、重篤な有害事象に置く相対的価値は高いと考えられ、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
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input checked="" type="checkbox"/> 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 8 人減少、臨床症状改善は 1000 人当たり 7 人増加、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ところ、有益効果として 1000 人あたり、15~47 人の増加となった。点推定値としてはいずれの場合においてもカシリビマブ/イムデビマブの有益性が示唆されるものの、一方信頼区間の下限としては、1000 人あたり 11~38 人の有害効果が認められる可能性があること、重篤有害事象についての評価がなされていないことから効果のバランスは「わからない」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
<input checked="" type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ [®] ）は、COVID-19 における重症化リスク因子を有し、酸素投与を要さない患者への使用のみが認められている。また、しばらくの間安定供給は難しいとされ、対象医療機関のみで依頼に基づき配分されるとされている。そのため、現時点では中等症～重症患者に用いることは困難であることが予測される。以上より、全体的な許容可能性は「いいえ」と判断した。

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

<p>■ いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、はい</p> <p><input type="checkbox"/> はい</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ®）は重症化リスクを有する酸素投与を要さない COVID-19 患者への使用が国内で承認されており、中等症～重症患者への使用は適応外使用となる。また、供給の問題もあり中等症や重症への使用は現時点で困難であると考えられる。よって、現段階での実行可能性は「いいえ」であると判断した。</p>
---	--

推奨に関する結論

推奨
<p>・ 酸素投与を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸管理を必要とする重症患者に対するカシリビマブ/イムデビマブを投与は現時点では推奨を提示しない (no recommendation)</p>
正当性
<p>中等症ならびに重症：望ましい効果は「わずか」であること、また、望ましくない効果に関してはデータがなく現時点では、効果のバランスに関して介入群もしくは対象群が有意とはいきれないこと、及び今回の採用研究が1つのRCTのみであり今回の結果のみで確定的なことはいえないといった点から、現時点では推奨を提示しないとした。</p>
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
<p>今回のメタ解析に用いた研究のうち、Horby P 2021 は COVID-19 入院患者を対象としている。日本国内では、ロナプリーブ®の添付文書では、「SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を 対象に投与を行うこと」とされていること、また、「当面の間の安定的な供給が困難であり、現段階での使用は対象医療機関に入院する軽症患者に限られる」とする厚生労働省からの事務連絡¹⁾もあり、中等症、重症患者への投与は少なくとも現時点では困難であると考えられる。</p> <p>介入群における投与量（投与方法）としては、カシリビマブ/イムデビマブ（合計量）として、Horby P 2021 では 8000mg 静注である。国内での投与量は 1200mg 静注とされている。（製剤の規格としては、「ロナプリーブ点滴静注セット 300」及び「ロナプリーブ点滴静注セット 1332」の2つの容量が 2021 年 7 月 19 日に特例承認されているが、当面の間は「ロナプリーブ点滴静注セット 1332」（2 回投与分の 2400 mg を含む製剤）のみが、対象医療機関に配分されるとのこと¹⁾）。</p> <p>尚、Horby P 2021 ではワクチン接種者に関する言及はなく、ワクチン接種患者における有効性に関しては定かではない。また、Horby P 2021 では、サブグループ解析ではあるが、SARS-CoV2 抗体陰性の COVID-19 患者において、すべての重症度でカシリビマブ/イムデビマブ投与による有効性が示唆されていることから、抗体陰性の場合、中等症以上の患者でも投与による効果が得られる可能性がある。</p>

監視と評価
なし
研究上の優先事項
<p>以下の内容に関する検討が求められるだろう。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現行の使用基準より厳格な（効果が得られやすい）患者対象集団の同定 ・ ワクチン接種患者における有効性の評価 ・ 抗体陰性患者における重症度ごとの有効性の評価（重症群での 1200 mg 投与の有効性） ・ ステロイド、レムデシビル、バリシチニブとの併用による効果について

採用された RCT 以外の参考文献

- 1) 「新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬「カシリビマブ及びイムデビマブ」の医療機関への配分について（質疑応答集の修正・追加）」（2021年8月25日一部改正）<https://www.mhlw.go.jp/content/000823678.pdf>
- 2) O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination for Covid-19 Prevention. *medRxiv*. 2021.06.14.21258567.

CQ9-2 COVID-19 患者にソトロビマブを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にソトロビマブ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）
- ✓ 酸素投与を必要とする中等症患者、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ソトロビ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）

注：現在の保険適応は SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を必要としない軽症患者（原則として入院患者）のみである。

更新日：2021 年 11 月 16 日

CQ9-2 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

抽出された RCT は、Gupta 2021 の 1 件であり、Cochrane RoB 2.0 を用いて評価した。発症 5 日以内の酸素投与を要さない重症化高リスク患者を対象としたプラセボ対照二重盲検化試験であり、SpO₂ 94%以上の患者のみが組み入れられていることから、本ガイドラインの重症度分類に則り軽症患者を対象とした RCT と判断した。

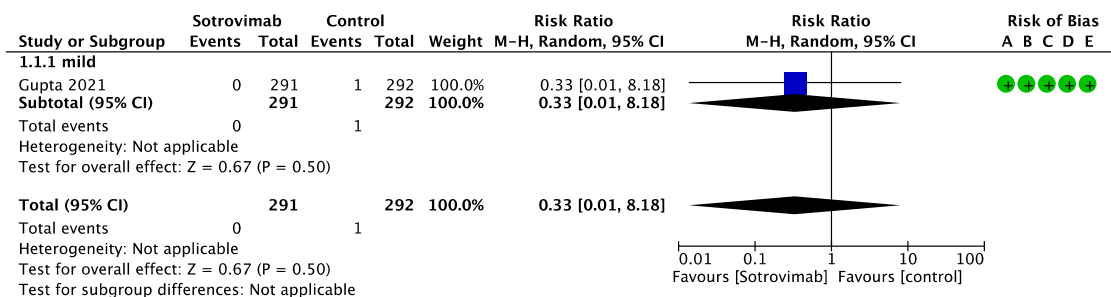
ランダム化の過程、アウトカム測定などにおいて、明らかなバイアスがあるとは言えなかった。

一方で、全原因死亡や臨床症状改善アウトカムについては、Intention to treat 解析として報告されたが、重篤有害事象については、per protocol 解析で報告されていた。その経緯については、supplementary file で報告されており、大きなバイアスではないと考えられたが、意図した介入からの逸脱から生じるバイアスとして some concerns と評価した。なお、全原因死亡、臨床症状改善アウトカムでは、意図した介入からの逸脱から生じるバイアスは、low risk と評価した。

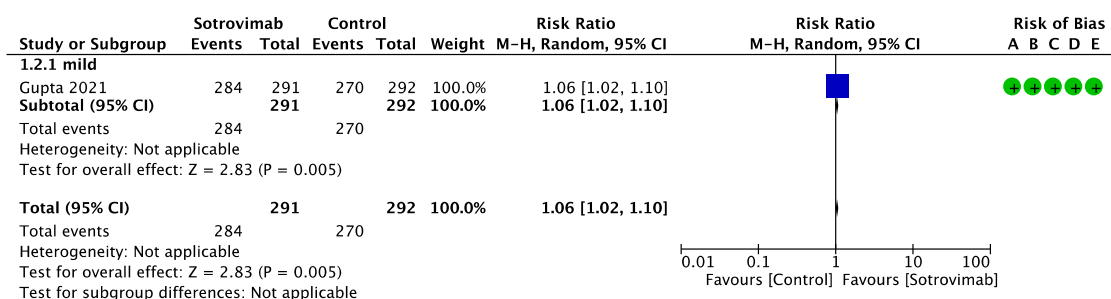


2. フォレストプロット

全原因死亡 (29日時点)

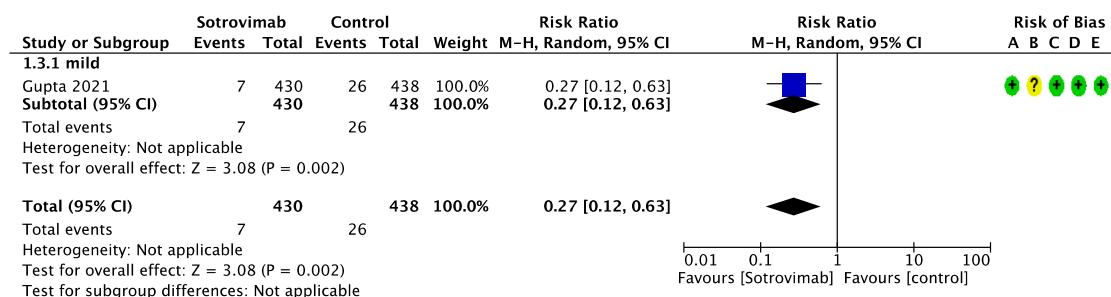


臨床症状改善 (29日時点)



Gupta 2021 は軽症患者を対象とした研究であり、CQ9-1 と同様に臨床症状改善の定義は 29 日時点での非入院および非死亡とした。

重篤有害事象 (29日時点)



重篤な有害事象の定義は、有害事象のうち以下のいずれかの基準を満たすものとする。

- 死に至る、
- 生命に関わりうる、
- 入院治療を必要とする、
- 持続的または重大な後遺症をきたす、
- e. 先天的異常をもたらす、
- f. その他の医学的に重要な状況。

Risk of bias legend

- Randomization process(selection bias)
- Deviations from intervention(performance bias)
- Missing outcome data(attention bias)
- Measurement of the outcome(detection bias)
- Selection of the reported result(reporting bias)

3. エビデンス要約と EtD テーブル

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	ソトロピマブ	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡 (フォローアップ: 29 日)												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	0/291 (0.0%)	1/292 (0.3%)	RR 0.33 (0.01 to 8.18)	2 fewer per 1,000 (3 fewer to 25 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臨床症状改善 (フォローアップ: 29 日)												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	284/291 (97.9%)	270/292 (92.5%)	RR 1.06 (1.02 to 1.10)	55 more per 1,000 (18 more to 92 more)	⊕⊕○○ 低	重大
重篤有害事象 (フォローアップ: 29 日)												
1	RCT	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	7/430 (1.6%)	26/438 (5.9%)	RR 0.27 (0.12 to 0.63)	43 fewer per 1,000 (52 fewer to 22 fewer)	⊕○○○ 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%、Relative Risk Reduction 0.25 として計算)

- 対象患者が本邦の現状と乖離がある (本邦では様々な基礎疾患を有する患者について、発症から 1 週間程度までのタイミングでの投与が承認されているが、Gupta 2021 では悪性腫瘍や免疫不全、慢性腎臓病などの患者はほぼ含まれておらず、また発症 5 日以内の患者に対象が限られている。また、ワクチン接種者は組み入れから除外されている)。
- サンプルサイズが最適情報量に到達していない。
- RoB の一部の項目で、深刻と判断された。

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ9-2 軽症 COVID-19 患者にソトロビマブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（軽症）
介入:	ソトロビマブ投与
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	外来あるいは入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ソトロビマブは、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上の ACE2 受容体結合部位とは異なる部位に結合して、SARS-CoV-2 に対する中和作用を示すモノクローナル抗体である。本薬剤は、SARS-CoV-2 と SARS-CoV-1 が共有している、保存性の高いエピトープを標的としているため、変異株にも効果を発揮することが期待されており、厚生労働省は 2021 年 9 月 27 日に同薬を COVID-19 に対する治療薬として特例承認した。

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
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、はい <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	COVID-19 は、基礎疾患のない若年者であっても重症化することがあり、なおかつ重症の死亡率も高い。本疾患へ早期に治療的介入を行うことで重症化の予防ができれば、世界中の臨床医だけでなく多くの一般市民にとって望まれるのは言うまでもなく、CQ 立案として意義は大きいと考えられる。
望ましい効果	
予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	
判断	リサーチエビデンス

<input type="checkbox"/> わずか <input checked="" type="checkbox"/> 小さい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>RCT が 1 件抽出された。全原因死亡に対する効果推定値は、1,000 人あたり 2 人少ない（95%CI：3 人少ない～25 人多い）、臨床症状改善（29 日時点での非入院および非死亡）に対する効果推定値は、1000 人あたり 55 人多い（95%CI：18 人多い～92 人多い）であった。</p> <p>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益効果として 1000 人あたり 57 人多い～65 人多いとなった。よって、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>
--	--

望ましくない効果
 予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 大きい <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 小さい <input checked="" type="checkbox"/> わずか <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	<p>抽出された 1 件の RCT では、重篤有害事象の効果推定値は 1000 人あたり 43 人少ない（95%CI：52 人少ない～22 人少ない）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。</p>

エビデンスの確実性
 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 非常に低 <input type="checkbox"/> 低 <input checked="" type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 採用研究なし	<p>全原因死亡、臨床症状改善、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「低」、「低」、「非常に低」と判断した。</p> <p>全体的なエビデンスの確実性は不精確さ以外の部分においては「中」から「低」であり、その方向性を加味して「中」と判断した。また、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付けを他のアウトカムの相対的効用値として 1～5 倍の幅で感度分析しても、「Net benefit」として変動は認められなかった。そのため、不精確さではグレードダウンせず、最終的なエビデンスの確実性は「中」とした。</p>

価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="checkbox"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19患者に対するソトロビマブ投与における、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。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
<input type="checkbox"/> 比較対照が優位 <input type="checkbox"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="checkbox"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input type="checkbox"/> おそらく介入が優位 <input checked="" type="checkbox"/> 介入が優位 <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	統合された結果からは、全原因死亡は1000人当たり2人減少、臨床症状改善は1000人当たり55人増加、重篤な有害事象は1000人当たり43人の減少であった。 アウトカム全般における正味の効果については、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ところ、有益効果として1000人あたり、100～108人の増加となった。つまり、いずれの場合においても点推定値はソトロビマブの有益性が示唆されたため、効果のバランスは「介入が優位」とした。
許容可能性	
この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	リサーチエビデンス
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> さまざま <input type="checkbox"/> 分からない	2021年10月現在、同薬剤の使用に関わるコストは、安価とは言えないものの、公費負担となる。そのため、患者・家族の視点からはおそらく許容できると考えられる。ただし、しばらくの間安定供給は難しいとされ、対象医療機関のみで依頼に基づき配分されることから、必要なすべての患者に対して使用できない可能性がある。したがって、全体としての許容可能性は「おそらく、はい」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
<p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> おそらく、いいえ</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい</p> <p><input type="checkbox"/> はい</p> <p><input type="checkbox"/> さまざま</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>	<p>2021年9月27日にソトロピマブ（ゼビュディ®）は重症化リスクを有する酸素投与を要さない重症化因子を有するCOVID-19症例に対してのみ国内で承認された。使用に伴って生じる費用は、公費によって支払われるため、患者、医療機関に生じる経済的負担は軽微である。</p> <p>一方で、現段階では安定供給は困難であり、需要供給バランスによっては、実行可能性については懸念が残る。よって、実行可能性は「おそらく、はい」と判断した。</p>

推奨に関する結論

推奨
<ul style="list-style-type: none">✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にソトロビマブ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）✓ 酸素投与を必要とする中等症患者、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ソトロビマブの投与は、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
正当性
<p>酸素投与を必要としない症例に対するソトロビマブの投与は、望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果は「わずか」であり、効果のバランスは介入が優位と判断し、エビデンスの確実性は「中」と判断された。安定的な供給の観点で懸念点は残るため、実行可能性は高いとは言えないものの、投与を強く推奨するという結論に至った。</p> <p>一方で、酸素投与を必要とする中等症、人工呼吸器を必要とする集中治療患者を検討したRCTは、抽出されず、推奨提示を見合わせた。</p>
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
<p>① SARS-CoV-2感染症における重症化リスク因子及びソトロビマブの投与対象について</p> <p>同薬の適応は、添付文書でも記載されているように、「SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者」とし、症状発現から1週間程度までを目安に投与されることが奨められている。</p> <p>重症化リスク因子については、1. 今回のRCT（Gupta 2021）での組み入れ基準における重症化リスク因子、2. 米国のEUA（Emergency Use Authorization）において例示されている重症化リスク因子、3. 我が国の「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き」（第5.3版）における重症化リスク因子、以上3つのいずれかを有することが厚生労働省より提案されている。</p> <p>以上3つの重症化リスクの基準については、以下を参照されたい。</p> <p>1. 55歳以上、薬物治療を要する糖尿病、肥満（BMI 30kg/m²超）、慢性腎障害（eGFRが60mL/分/1.73m²未満）、うっ血性心不全（NYHA心機能分類クラスⅡ以上）、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患又は労作時の呼吸困難を伴う肺気腫）、中等症から重症の喘息（症状コントロールのために吸入ステロイドを要する又は組入れ前1年以内に経口ステロイドが処方されている者）</p>

2. 65歳以上、肥満(BMI 25 以上)、妊娠、慢性腎臓病、糖尿病、免疫抑制疾患または免疫抑制剤の内服、心血管疾患、高血圧、慢性呼吸器疾患、鎌状赤血球症、神経発達障害（例：脳性麻痺）または医療上の複雑性をもたらすその他の状態（例：遺伝的または代謝的な症候群、重度の先天性異常）、医療関連の技術的な依存を有している（例：気管切開、胃瘻、陽圧換気（COVID-19は含まない））。

3. 65歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎臓病、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満(BMI 30 以上)、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後期

②カシリビマブ/イムデビマブとソトロビマブの使い分け/併用について

カシリビマブ/イムデビマブと同薬の使い分けについて、厚生労働省からのプレスリリースで、両薬剤を検討した臨床試験の組み入れ基準が、それぞれ一部異なっていることは言及されているが（カシリビマブ/イムデビマブは50歳以上であったのに対して、ソトロビマブは55歳以上であった）、明確な使い分けについては言及されていない。

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000836895.pdf> 参照2021年10月15日)

また、ソトロビマブと他の中和抗体の併用については、他国の臨床試験で検討されているが、厚生労働省からのプレスリリースでは同様に言及されていない。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

- ・ より大きなサンプルサイズでの RCT の実施
- ・ ワクチン接種後の COVID-19 患者に対する効果の検討
- ・ 変異株に対する効果の検討
- ・ カシリビマブ/イムデビマブとの比較検討

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. *Eur J Pharm Sci.* 2021;157:105631.
- 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.* 2021;73:531-534.
- 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) Udawadia 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 C-P, Lin Y-C, Chen T-C, *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). *PLoS One*. 2020;15(12):e0242763.
- 10) Dubée V, Roy P-M, Vielle B, *et al*. Hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19: a placebo-controlled double blind trial. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr 1
- 11) WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, *et al*. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511.
- 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.
- 18) Hernandez-Cardenas C, Thirion-Romero I, Rivera-Martinez NE, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of severe respiratory infection by COVID-19: A randomized controlled trial. **medRxiv**. 2021. 02.01.21250371.
- 19) Amaravadi RK, Giles L, Carberry M, et al. Hydroxychloroquine for SARS-CoV-2 positive patients quarantined at home: The first interim analysis of a remotely conducted randomized clinical trial. **medRxiv**. 2021.02.22.21252228.
- 20) Beltran Gonzalez J, González Gámez M, Mendoza Enciso E, et al. Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. **medRxiv**. 2021.02.18.21252037.
- 21) Barratt-Due A, Christoffer Olsen I, Nezvalova Henriksen K, et al. Evaluation of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 Patients: Results from the NOR-Solidarity Randomised Trial. **The Lancet**. 2021 preprint.
- 22) Gilmar Reis, Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. **JAMA Netw Open**. 2021.6468.
- 23) Réa-Neto A, Stradiotto Bernardelli R, Dzivielevski Câmara B, et al. An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. **Sci Rep**. 2021 Apr 27;11(1):9023.

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. **N Engl J Med**. 2021 Feb 25: 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). *PLoS One*. 2020;15(12):e0242763. Published 2020 Dec 2.
- 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.
- 8) Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021 Apr 15;897:173947.

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 Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. 384(16):1503-1516.
- 2) Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021. 15(3): 486-494.

- 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) The REMAP-CAP Investigators, Lennie P.G. Derde, *et al.* Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. ***medRxiv.*** 2021.06.18.21259133.
- 9) RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. ***Lancet.*** 2021. 397(10285):1637-1645.
- 10) Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, *et al.* Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. ***Lancet Respir Med.*** 2021. 9(5): 511-521.
- 11) Rutgers, Abraham and Westerweel, Peter E, *et al.* Timely Administration of Tocilizumab Improves Survival of Hospitalized COVID-19 Patients. ***SSRN.*** 2021. <https://ssrn.com/abstract=3834311>
- 12) M Talaschian, M Akhtari, M Mahmoudi, *et al.* Tocilizumab Failed to Reduce Mortality in Severe COVID-19 Patients: Results From a Randomized Controlled Clinical Trial, ***Research Square.*** 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-463921/v1>

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.

CQ7-2 COVID-19 患者にどのような投与量の抗凝固療法を行うか？

- 1) Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263.
- 2) ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 4.doi: 10.1056/NEJMoa2105911. Online ahead of print.
- 3) Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dec;196:359-366.doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026.
- 4) REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 4.doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Online ahead of print.
- 5) Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. *medRxiv*. 2021 Jul 12;2021.07.08.21259351.doi: 10.1101/2021.07.08.21259351. Preprint
- 6) INSPIRATION Investigators, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630.
- 7) Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021 Jul 8.doi: 10.1111/jth.15450. Online ahead of print.

CQ8 COVID-19 患者にバリシチニブを投与するか？

- 1) Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807.
- 2) Vincent C, Athimalaipet V, Stephanie, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalized Adults with COVID-19. *medRxiv*. 2021.04.30.21255934.

CQ9-1 COVID-19 患者にカシリビマブ/イムデビマブを投与するか？

- 1) Horby P, Mafham M, Peto L, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021.06.15.21258542.
- 2) Weinreich D, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. *medRxiv*. 2021.05.19.21257469.
- 3) O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv*. 2021.06.14.21258569.

CQ-9-2 COVID-19 患者にソトロビマブを投与するか？

- 1) Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *medRxiv*. 2021.2005.2027.21257096.

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 ADOLPMENT			✓		
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 ADOLPMENT				✓	
14	推奨事項ならびに実行・実行可能性・公平性に関する検討事項の中で使用される表現 Wording of Recommendations and of Considerations of Implementation, Feasibility and Equity	step-16	パネル会議中に、最終的な推奨事項の文言を完成させる。				✓	

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

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

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

COI 項目詳細

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

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

COI一覧

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

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

<p>相原 守夫 GRADE working group/GIN メンバー 相原内科医院／弘前大学医学部消化器 血液内科</p>	<p>コアワーキンググループ メンバー（GRADE methodologist）</p>	<p>開示すべき経済的COI なし アカデミックCOI：他のガイドラインへの関与^{※18}</p>
<p>西田 修 藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座</p>	<p>担当理事 アドバイザーボード兼任 パネル委員 J-SSCG2020 担当理事 （日本集中治療学会）</p>	<p>経済的COI：A-6^{※19}、A-7^{※20} アカデミックCOI：学術的COI^{※21}、他のガイドライ ンへの関与^{※22}</p>
<p>久志本 成樹 東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座 救急医学分野</p>	<p>担当理事 J-SSCG2020 担当理事 （日本救急医学会）</p>	<p>経済的COI：なし アカデミックCOI：学術的COI^{※25}</p>

※0 COI 項目詳細参照のこと

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

※2 ARDS 診療ガイドライン 2021

※3 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※4 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※5 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※6 ARDS 診療ガイドライン 2021,サポート班

※7 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

※8 日本集中治療研究会,理事

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

※10 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー

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

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

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

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

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

※16 SSC Adult Guideline,委員

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

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

※19 扶桑薬品工業株式会社,2017

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

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

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

※23 旭化成ファーマ株式会社,2019

※24 越谷市,2017～2019

※25 日本救急医学会理事,日本外傷学会理事,日本集中治療学会評議員,日本腹部救急医学会評議員,日本臨床救急医学会評議員,日本外科連合会理事,日本 Acute Care Surgery 学会理事,日本スキンバンクネットワーク監事,日本外傷診療研究機構理事

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
2021.7.12	ver.3.2.0	CQ3 マイナーアップデート、CQ8 の追加
2021.9.9	ver.4.0.0	全 CQ の大幅改定、更新条件の見直し CQ9 の追加
2021.11.16	Ver4.1.0	CQ7-1,CQ7-2 を追加（従来の CQ7 は CQ7-1） CQ9-2 を追加（従来の CQ9 は CQ9-1）