

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

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

緒言

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

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

そこで、日本集中治療医学会、日本救急医学会による 2 学会合同の日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2020 特別委員会では、GRADE システムに則った J-SSCG 作成の経験を活かし、COVID-19 の薬物療法に特化した特別編を作成し、両学会のホームページで最新情報を提供し、エビデンスに基づいた診療を支援することを目指す。本診療ガイドラインは初版を 2020 年 9 月 9 日に公開した。当該文書は改訂第 4.1 版 (2021 年 11 月 16 日公開) である。

2021 年 11 月 16 日

日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG2020) 特別委員会

委員長 江木 盛時、小倉 裕司

担当理事 西田 修、久志本 成樹

**本診療ガイドラインは迅速作成かつオンタイム更新を実施する
Rapid/Living recommendations である (2021 年 09 月 30 日時点)**

常に最新版の情報を利用することを要望する

ver.4.1.0_2021.11.16

Clinical Question／推奨一覧

CQ-1	COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 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） <p>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</p>

CQ-2	COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にレムデシビル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）

CQ-4-1	COVID-19 患者にステロイドを投与するか？
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者にステロイドを投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者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） <p>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。</p> <p>注2：ステロイドパルス療法は含まない</p>

CQ-4-2	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	<ul style="list-style-type: none">● 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）

CQ-5 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）

CQ-7-1 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）

CQ-7-2 COVID-19 患者にどのような投与量で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（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（GRADE 2B）

CQ-8 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）

CQ-9-1 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 : 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のみである。

CQ-9-2 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、人工呼吸器管理等を要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のみである。

更新停止した Clinical Question

CQ-3 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)

CQ-6 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)

本診療ガイドラインの基本理念と概要

1) 名称

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

2) ガイドライン全体の目的

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

3) 推奨事項適用の対象患者集団

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

4) 本診療ガイドラインの使用者

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

5) 利用にあたっての注意

✓ Living recommendations であること

COVID-19 に関連するエビデンスは時々刻々変化している。本診療ガイドラインは、Living systematic review に基づき、迅速性を重んじたアップデートを随時行う。本診療ガイドラインの利用に際しては、常に最新版の推奨を参考とされることを強く望む。本 ver4.1.0 は 2021 年 9 月 30 日時点で得られたエビデンスを元に作成している。

✓ 現場裁量を制限するものではないこと

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

を裁判における根拠、あるいは保険適応の是非の根拠として利用することを認めない。

✓ 薬物療法以外の診療について

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

6) 本ガイドライン作成における組織編成

P56,57「組織構成」に記載の通り

7) 関係する専門家グループの代表者の参加と専門家による外部評価

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

8) 対象集団（患者、一般市民など）の価値観や意向を反映するための工夫

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

9) 診療ガイドライン作成の透明性

監査委員を定め、各種作業工程の内部査読をリアルタイムで行った。経済的 COI/学術的 COI を付録 P172-176「COI 一覧」に開示した。経済的 COI は、日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスに従い、2017 年から 3 年間分に適用して開示した。

10) 作成資金

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

11) 本診療ガイドライン普及の方策

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

12) 改訂予定

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

CQ1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？

推奨

- ✓ 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

1. 背景

ファビピラビル（アビガン®）は、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対し 2014 年 3 月に承認を受けた抗ウイルス薬である。生体内で変換された三リン酸化体が RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで RNA ウイルスに対する効果が期待される。流行初期より compassionate use として薬剤提供がなされ、複数の RCT が実施されてきた。COVID-19 に対して効果が期待される薬剤ではあるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。なお、2021 年 9 月時点で COVID-19 に対する保険承認は得られていない。

【ファビピラビル投与方法】

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

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

5RCT 549 症例において、10-28 日時点の臨床症状改善について改善は見られなかった（1000 人当たり 33 人の増加）。重篤有害事象は悪化しない可能性が高いが、従来指摘される催奇形性は留意すべきである。RCT の対象患者が主として軽症であったため、死亡アウトカムの評価は不十分である。

以上より、望ましい効果・望ましくない効果はともにわずか、利益と害のバランスはいずれも優位ではないと判断した。

●エビデンスの確実性

臨床症状改善、全原因死亡、重篤有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、いずれも「低」と判断した。（付録エビデンスプロファイル参照）。全体的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

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）。コスト面では、COVID-19治療薬として原則全額公費負担となる。使用方法に関する詳細は、厚労省事務連絡「新型コロナウイルス感染症に対するファビピラビルに係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供に関する周知依頼について」を参照のこと

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

●その他、（許容可能性、実行可能性）

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

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.1316 で本推奨の合意に至った（第 4 版による再投票の結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2021 年 7 月 31 日現在、72 件のファビピラビルを対象とした RCT が登録されている。2021 年 1 月以降に試験登録された RCT はほとんどなく、研究対象としての注目度は下がっていると言える。

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

5. 第 4 版におけるアップデートの内容

第 4 版にアップデートするにあたり 1 本の RCT が追加となった。アウトカムとして 28 日時点のデータを採用したものも増えたため、第 4 版では臨床症状改善・全原因死亡ともに 28 日データを中心とした再解析を行った。

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。

6. 参考文献

採用した 6RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

CQ2 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？

推奨

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

1. 背景

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

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

【レムデシビル投与方法】

成人及び体重40kg以上の小児には、レムデシビルとして投与初日に200mg、投与2日目以降は100mgを1日1回、5日目まで点滴静注する。症状の改善が見られない場合は10日目まで投与可能。対象は肺炎を有する患者（酸素投与の有無は問わない）。

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

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

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

●エビデンスの確実性

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

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

2021年8月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020年5月7日特例承認）されているが、厚生労働省管理のもと医療機関に提供され、原則全額公費負担となる。（使用方法に関する詳細は厚労省 COVID-19 診療の手引きを参照のこと）

●その他、（許容可能性、実行可能性）

2020年11月20日、WHOより条件付き非推奨の勧告がなされたが、重症度分類はなされていない。中等症と重症で推奨の方向性が異なるが、両者を厳密に区別することは困難である。エビデンスの集積により推奨が変更になる可能性もある。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.00 で本推奨の合意に至った。（第三版における再投票の結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2021年8月12日現在、42件のレムデシビルを対象の研究が進行中である。レムデシビル vs プラセボあるいは標準治療の比較研究は 13 件、レムデシビル併用下や他の薬剤との比較は 29 件進行中である。

5. 第 4 版におけるアップデートの内容

中等症において重症化予防に関するアウトカムに関するデータを参考資料として追加した。推奨に変更はなく、投与対象の拡大などの記載の微修正を行った。

6. 参考文献

採用した 4RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

CQ3 COVID-19 患者に hidroキシクロロキンを投与するか？

推奨

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

更新日：2021 年 7 月 11 日（更新停止）

1. 背景

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

【hidroキシクロロキンの投与方法】

維持量として、400~800mg/日を 5~21 日間投与（ローディング期間を含む、1-3 日目にローディングとして 800-2000mg/日を行っている研究もある）

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

採用エビデンスは 23 件。21RCT 10602 症例において、28 日時点の全原因死亡は 1000 人当たり 10 人の増加が見込まれた。また、9RCT 6579 症例において、28 日時点の臨床症状改善は増減が見込まれなかった。一方、17RCT 7911 症例において、28 日時点の重篤な有害事象の発生は 1000 人当たり 3 人の増加が見込まれた。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 1-5 倍の間で変動させた場合、正味の有害効果推定値は 1000 人当たり 13~53 人の増加となった。いずれにおいても点推定値は hidroキシクロロキン投与による害が示唆され、hidroキシクロロキン投与の害が勝ると判断した。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、臨床症状改善、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」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」（2~5 倍とした場合）に変動した。最終的には死亡アウトカ

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、「中」のエビデンスの確実性とした。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

2021年5月現在、ヒ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いる。COVID-19に対する使用は適応外使用となる。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

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

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.292 で本推奨の合意に至った（第 3.0 版における再投票の結果、第 3.2 版にあたっては推奨の変更なく投票なし）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2021年5月5日現在、COVID-19 患者へのヒドロキシクロロキンをプラセボ（標準治療）と比較した 72 件の RCT が進行中である。しかし、これまでの RCT で否定的な結果が続いたことが影響したためか、進行がないもしくは研究デザインが変更になった研究も多数ある。今後もメタ解析に組み入れる研究数は増加する可能性は高いが、これまでの研究結果からは、現行の投与方法でのヒドロキシクロロキンの投与が推奨となる可能性は低いであろう。

5. 第 4 版におけるアップデートの内容

パネル会議で合議の上、第 3 版を持って更新を停止することとした。

6. 参考文献

採用した 23RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった RCT 一覧』に記載。

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

1. 背景

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

【ステロイド投与方法】 ※以下のいずれかの投与方法を推奨する

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

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

軽症群では1RCT 1535症例が採用され、全原因死亡、臨床症状改善では効果は見込まれなかった。重篤有害事象は利用できるデータはなかった。中等症群では4RCT 4293症例が採用され、全原因死亡、臨床症状改善では中等度の効果が見込まれた。重篤有害事象は利用できるデータはなかった。重症群では7RCT 2047例が採用され、全原因死亡、臨床症状改善では大きい効果が見込まれた（1000人当たり279人減少）。重篤有害事象はわずかであった。

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

●エビデンスの確実性

すべてのアウトカムにわたるエビデンスの確実性は軽症群で「中」、中等症で「中」、重症群で「高」とした。（付録エビデンスプロファイル参照）

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

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

●その他、（許容可能性、実行可能性）

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。（付録 EtD テーブル参照）

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 9 点、不一致指数 0.13 で本推奨の合意に至った（第 3.1 版における再投票の結果）。第 4.0 版では推奨に変更はなく投票は実施していない。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランス主導の Living mapping によると、2021 年 8 月 5 日現在、ステロイドに関する主にデキサメサゾン、中等症／重症を対象とした 102 件の RCT が進行中である。

5. 第 4 版におけるアップデートの内容

第 3.1 版より RCT（2021 Jamaati、2020 COVID STEROID）が 2 件追加された。また、2020 RECOVERY がすべてのデータが公開され、数値が更新された。

6. 参考文献

採用した 9RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

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

1. 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。

【実施方法】

メチルプレドニゾロン（250mg 静注、24 時間ごと、3 日間）が採用された RCT では行われているが、本邦ではメチルプレドニゾロン（1000mg 静注、24 時間ごと、3 日間）が一般的である。

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

入院患者対象の 1RCT を採用した。この RCT は、対象患者は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。ただし、約 75%が高流量あるいは高濃度酸素療法を受けており中等症の中でもより重症群を対象としていた。

62 症例が採用され、退院時点の全原因死亡で大きい効果が見込まれた（1000 人あたり 369 人の減少）。臨床症状改善は利用できるデータがなく、重篤有害事象はわずかな効果（1000 人あたり 13 人の減少）が見込まれた。

しかし、採用された RCT の質は低く、ステロイドの投与量も本邦における一般的な投与量と差異があり、全体的なエビデンスの確実性も非常に低いため効果のバランスについては不明であると判断した。

●エビデンスの確実性

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「非常に低」であった。よって全体的なエビデンスの確実性を「非常に低」とした。（付録エビデンスプロファイル参照）

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

メチルプレドニゾロンは本邦においては、薬事承認されている。コストも安価で、投与に必要な設備/人的負担も問題ない。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える（付録 EtD テーブル参照）。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。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.13 で本推奨の合意に至った（第三版における投票の結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2021 年 7 月 31 日現在、ステロイドパルス療法の効果を検討した RCT は進行していない。

5. 第 4 版におけるアップデートの内容

第 3.2 版からのアップデートはない。

6. 参考文献

採用した 1RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

CQ5 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にトシリズマブの投与を弱く推奨する（弱い推奨／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

1. 背景

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

【トシリズマブ投与方法】

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

* 最近の研究では炎症反応高値を呈する患者を対象とし、デキサメサゾンに上乗せして投与されている場合が多い（付録 1.2 参照）

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

炎症反応上昇を伴う重症/中等症の入院患者を対象とした 12RCT、7543 症例において、中等症群に対するトシリズマブは、28 日時点の全原因死亡について 1000 人当たり 30 人の減少、臨床症状改善について 1000 人当たり 34 人の増加が見込まれる。重篤有害事象の発生は増加しない（1000 人当たり 21 人の減少）。重症群に対し、28 日時点の全原因死亡について 1000 人当たり 16 人の減少、臨床症状改善について 1000 人当たり 24 人の増加が見込まれる。重篤有害事象の発生は増加しない（1000 人当たり 7 人の減少）。

以上より、中等症患者・重症患者に対してはトシリズマブ投与による利益が上回ると判断した（ただし重症患者では全体的なエビデンスの確実性は非常に低であった）。軽症患者での利益と害のバランスは判断不能であった。

●エビデンスの確実性

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、中等症患者では「中」、重症患者では「低」から「中」であった。Net Effect Estimate によるアウトカム全体での不精確性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は、中等症患者において「中」、重症患者において「非常に低」と判断した（付録エビデンスプロファイル参照）。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

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いる。コスト面では、COVID-19に対する治療は原則公費負担となるが、安価な薬剤ではないため（アクテムラ[®]点滴静注用 400mg：75198円）、適応についてよく検討した上での使用が望ましい。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

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

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0 で本推奨の合意に至った（第 3.1.0 版）。第 4.0 版では推奨に変更はなく投票なし。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2021年7月31日現在、トシリズマブを対象とした RCT は 49 件進行中で、多くが中等症/重症患者に対する研究である。本邦では中外製薬による第Ⅲ相臨床試験が行われている（JapicCTI-205270）。

5. 第 4 版におけるアップデートの内容

3 件の RCT（Soin 2021, Rutgers 2021, Talaschian 2021）が追加となり、Gordon 2021 を改訂した。推奨内容に変更なし。

6. 参考文献

採用した 12RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

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）

1. 背景

シクレソニド（オルベスコ®）は、気管支喘息に対する治療薬として世界中で使用されている吸入ステロイド薬である。COVID-19 の流行当初、同薬の有効性が報道されたことにより、本邦では COVID-19 に対して広く使用されている薬剤の一つである。しかしながら、同薬は諸外国では治療薬として頻用されておらず、その有効性については議論が分かれている。そのため、同薬を COVID-19 治療薬として使用すべきかどうかについては臨床的意義が大きいと考えられ、本 CQ を立案した。

【シクレソニド投与方法】

シクレソニド 1 回 200~400 μ g 吸入を 1 日 1~3 回投与で行われる。（気管支喘息に対する使用では、1 日最大投与量は 800 μ g までとされている。）

2. この推奨の理論的根拠

●正当性

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/Guideline では見られなかった。同様に、非ランダム化研究の収載も見られなかった。このため、本 CQ では、PubMed と CENTRAL などでの独自の検索を追加で行った（検索式は付録を参照）。その結果、シクレソニドの有益性を示唆する 1 件の観察研究が抽出されたが、交絡因子の調整がなされていないなどバイアスリスクが高く、またサンプルサイズも非常に小さい (n=23) ため、研究の質の観点から本解析の対象とはしなかった。以上の状況より、現時点では明確な推奨の提示は不可能であると判断した。

一方、本邦で無症状・軽症患者を対象とした RCT として、RACCO Study (jRCTs031190269) の結果の一部がプレスリリースされ、シクレソニドの有益性を否定する結果（シクレソニド群で、画像上の肺炎の増悪が有意に多い[シクレソニド群 41 例中 16 例、対症療法群 48 例中 9 例、リスク比 2.08、90%信頼区間 1.15~3.75]）であることには留意する必要があると考えられる。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

2021年1月現在、COVID-19における入院治療は公費負担となるため、患者にとって経済的に容易である。また、外来治療の場合でも、オルベスコ®は200µgキットで約2000円であり、高額な治療には分類されないと考えられる。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意（代諾者含む）のもとで使用することが求められる。また、実行可能性については、気管挿管されていない患者であれば技術的に容易である。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 9.0 点、不一致指数 0.1316 で本推奨の合意に至った（第三版における投票の結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020年12月31日現在、本邦で行われている RACCO Study を含めて現在 7 件の RCT が進行中である。RACCO Study については、すでに結果の一部がプレスリリースされており、その他 2 件の RCT が 2020年12月をもって試験終了となる予定であり、正式な解析結果の発表が待たれる。

5. 第4版におけるアップデートの内容

パネル会議で合議の上、第3版を持って更新を停止することとした。

6. 参考文献

抽出された観察研究の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

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9月9日

1. 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、さまざまな凝固線溶異常病態が生じ、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、血栓が生じ易い状態となる。COVID-19 の死因の1つに肺塞栓症が挙げられ、その血栓形成を予防することが患者予後改善につながることを期待されており、COVID-19 患者に対する抗凝固薬投与が考慮されている。抗凝固療法には血栓形成の予防投与量と血栓に対する治療投与量の2つの投与方法が試されており、投与量も含めて抗凝固療法自体の有効性を検討する臨床的意義が大きいと考えられ、本CQを立案した。

2. この推奨の理論的根拠

●抗凝固療法の実施

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、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good practice statement（GPS）に該当すると判断した。

●価値観と意向

患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

ヘパリンは抗凝固療法で広く使用され、コストも安価である。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

抗凝固療法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 予防および治療として広く受け入れられている投与方法である。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 9 点、不一致指数 0.13 で本推奨の合意に至った（第 4.0 版における投票の結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2021 年 10 月 22 日現在、79 件の抗凝固療法を対象とした RCT が進行中である。

5. 第 4.1 版におけるアップデートの内容

特になし

6. 参考文献

CQ7-2 の参考文献参照

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

1. 背景

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つの投与方法が検討されている。第4版では、抗凝固療法の投与方法に関する臨床疑問を十分に検討することができなかったが、今回の改訂で予防投与量と治療投与量を比較した複数のRCTを対象とすることが可能となった。よって、本CQを立案した。

【抗凝固療法投与方法（本邦における保険適応を考慮）】

- 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 2000 単位 (20mg) 1日 2回 皮下注
 - ・ 未分画ヘパリン 1回 5000 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
- ② 治療投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）
 - ・ ヘパリン/アルガトロバン 静注 (aPTTなどを参考にして適宜調整)

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

中等症患者に対する抗凝固療法は、治療投与量と予防投与量を比較した研究において、全原因死亡の絶対効果は1000人当たり1人多い（95%CI：27人少ない～43人多い）、Organ support-free at day 28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）、重篤な出血の絶対効果は1000人当たり13人多い（95%CI：1人少ない～48人多い）であった。以上より、中等症患者に対しては治療投与量の抗凝固療法による利益が上回ると判断した。

重症患者に対する抗凝固療法は、治療投与量と予防投与量を比較した研究において、全原因死亡の絶対効果は1000人当たり57人少ない（95%CI：225人少ない～311人多い）、重篤な出血の絶対効果は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)。以上より、重症患者に対しては予防投与量の抗凝固療法による利益が上回ると判断した。

●エビデンスの確実性

各アウトカムを統合して評価したエビデンスの確実性は中等症患者で「低」、重症患者で「中」と判断した(付録エビデンスプロファイル参照)。

●価値観と意向

患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきはないと考える。

●コストや資源利用

ヘパリンは抗凝固療法で広く使用され、コストも安価である。

●その他、(許容可能性、実行可能性)

抗凝固療法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予防および治療として広く受け入れられている投与方法である。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法 (Rand/UCLA) による投票の結果、中央値7点、不一致指数 0.1639 で本推奨の合意に至った(第4.1版における投票の結果)。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2021年10月22日現在、79件の抗凝固療法を対象としたRCTが進行中である。

5. 第4.1版におけるアップデートの内容

抗凝固療法の予防投与量と治療投与量を比較したRCTが複数報告されていることから、抗凝固療法の投与量の比較に関するCQを追加した。他、臨床症状改善のアウトカムをVTEからOrgan support-free、Organ support-free daysに変更した。

6. 参考文献

採用したRCTの引用情報は付録『各CQで採用となった研究一覧』に記載。

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

1. 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。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。本邦では、2021年4月23日に酸素吸入を要する症例に対して、レムデシビル併用において使用することが承認された。バリシチニブの有効性について検討することは臨床的意義が大きいと考えられ、本CQを立案した。

【バリシチニブ投与方法】

・4mgを1日1回、経口もしくは経鼻胃管から投与、14日間もしくは退院まで。
腎機能低下例では用量調整を要する（eGFR<15では禁忌）
※本邦ではバリシチニブ投与はレムデシビル併用下で承認されている

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

2RCT 2558 症例が採用された。中等症では、全原因死亡は1000人あたり42人の減少、臨床症状改善は1000人あたり24人の増加、重篤有害事象の発生は増加しない（1000人あたり40人の減少）。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、利益がまさると考えた。重症では、全原因死亡は1000人あたり13人の増加、臨床症状改善は1000人あたり41人の増加、重篤有害事象の発生は増加しない（1000人あたり50人の減少）。すべてのアウトカムでエビデンスの確実性は「非常に低」であり、利益と害のバランスは不明であった。

●エビデンスの確実性

各アウトカムにおけるエビデンスの確実性は、中等症で「低」あるいは「非常に低」、重症で「非常に低」であった。全体的なエビデンスの確実性は、中等症で「低」、重症群では「非常に低」とした。（付録エビデンスプロファイル参照）

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

2021年8月現在、オルミエント®、ベクルリー®は薬事承認されているが、ベクルリー®は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）。コスト面では、原則全額公費負担となる。

●その他（許容可能性、実行可能性）

本邦ではバリシチニブは、レムデシビルの併用において COVID-19 治療薬として効能追加を承認されている。また、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、評価されていない。

全対象症例の9割にステロイドが併用されている Marconi 2021 では、ステロイド使用群、非使用群いずれの場合においてもバリシチニブ投与により全原因死亡は減少するとされており、ステロイドの併用は問題ない可能性が示されている。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.13 で本推奨の合意に至った（第 3.2 版における投票の結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランス主導の Living mapping によると、2021年8月16日現在、バリシチニブに関する 13 件の RCT が進行中である。

5. 第 4 版におけるアップデートの内容

新規 RCT はなく更新はない

6. 参考文献

採用した 2RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

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のみである。

更新日：2021 年 9 月 9 日

1. 背景

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あ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／イムデビマブは軽症の COVID-19 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。

【カシリビマブ／イムデビマブ投与方法】

1200 mg（カシリビマブ／イムデビマブをそれぞれ 600mg）を点滴静注

* 研究ごとに異なるが、1200～8000mg 静注もしくは 1200mg 皮下注としているものがある（いずれも単回投与）

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

軽症患者では、3RCT 5135 症例が採用され、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 29 人増加、重篤な有害事象は 1000 人当たり 26 人の減少が見込まれ、いずれのアウトカムでも介入群が有益な方向性が認められた（効果は小さい）。一方中等症～重症患者では 1RCT9144 症例が採用され、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、重篤な有害事象は利用できるデータはなかった。したがって、利益・害のバランスについては軽症患者では利益が上回る、中等症～重症患者ではわからない、と判断した。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、臨床症状改善、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、軽症患者でそれぞれ「低」、「中」、「低」、中等症～重症患者でそれぞれ、「中」、「中」、「データなし」であった。尚、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付け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変動は認められず、軽症で「Net benefit」、中等症～重症で「Likely net benefit」であった。全体的なエビデンスの確実性は、軽症患者で「中」、中等症～重症患者で「低」と判断した。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

2021年7月19日カシリビマブ/イムデビマブはリスクを要するCOVID-19軽症患者に対する治療薬として本邦で承認された。使用に関しては厚生労働省からの無償の譲渡となる。尚、しばらくの期間対象の医療機関にのみ依頼に基づき配分されるとのことで、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。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

供給上の問題から、対象患者は対象医療期間における軽症の入院患者とされ、対象に当てはまらない中等症～重症患者への実行可能性は乏しいと考えられる。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.16 で本推奨の合意に至った（第 4.0 版の投票結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2021年8月15日現在、COVID-19患者へのカシリビマブ/イムデビマブとプラセボ（標準治療）を比較した2件のRCTが進行中である。特に1860例を対象としたRCT（NCT04426695）では、重症例を含む重症度ごとの解析が予定されており結果が待たれる。

5. 参考文献

採用した RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

CQ-9-2 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、人工呼吸器管理等を要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のみである。

更新日：2021 年 11 月 16 日

1. 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、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。同薬は、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おり、その部位は変異株で報告されている遺伝子変異と一致していない。そのため、様々な変異株に対しても同様に効果を発揮することが期待され、2021 年 9 月 27 日に本邦での使用が特例承認された。

【ソトロビマブ投与方法】

ソトロビマブとして 500mg を単回点滴静注する。

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

酸素投与を必要としない軽症患者に対する 1RCT、583 症例において、ソトロビマブの投与によって全原因死亡は 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 人の減少が見込まれ、いずれのアウトカムでも介入群が有益な方向性が認められた。一方で、中等症～重症患者に対して同薬の効果を検討した RCT は検出されなかった。

以上より、利益・害のバランスについては、軽症患者では同薬の投与により「利益が上回る」、中等症～重症患者では「わからない」と判断した。

●エビデンスの確実性

軽症患者について、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。不精

確さを除いたエビデンスの確実性は「低」から「中」であった。

また、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net effect estimate）の不精確さについて、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を「中」とした（付録エビデンスプロファイル参照）。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

同薬は市場に流通しておらず、薬価収載されていないが、一般にモノクローナル抗体製剤は高額であることが知られ、経済的コストは低いと考えられる。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

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。同薬の安定供給が難しいことから、厚生労働省が一括所有し、対象となる患者が発生した医療機関に無償で提供される。そのため、実行可能性として高いとは言えない。

また、カシリビマブ／イムデビマブとの併用や使い分けについては、厚生労働省のプレスリリースに記載されていない（付録 実施にかかわる検討事項参照）。

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8.0 点、不一致指数 0.1639 で本推奨の合意に至った（第 4.1 版の投票結果）。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、COVID-19 患者に対するソトロビマブについての RCT は、2021 年 10 月 9 日現在、3 件が進行中である。

5. 第 4.1 版におけるアップデートの内容

本 CQ は第 4.1 版で新規に追加となった。

6. 参考文献

採用した 1RCT の引用情報は付録『各 CQ で採用となった研究一覧』に記載。

本診療ガイドラインの作成方法

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

推奨作成の基本工程

①スコープと CQ の立案

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

②推奨作成のための PICOT の設定

②-1：対象患者集団

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

成人 COVID-19 の重症度分類は、厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」を参考に表 1 のように定義した[4]。その他のガイドラインでは高流量酸素療法や高濃度酸素療法は重症群に分類されていることが多いが、本ガイドラインでは中等症に分類されている。

②-2：介入治療

統括委員、タスクフォースの合議ならびに投票により、その時点でのエビデンス収集具合や社会的情勢を加味し、適宜対象薬剤を選出していく。CQ によっては、投与量や用法ごとでの推奨を提示する。

②-3：比較対照

原則として、本診療ガイドラインにおける比較は、関心のある介入治療 vs 標準治療

(もしくは通常ケア、プラセボ治療)とした。今後の状況によっては、多重比較(ネットワークメタアナリシス)も検討したい。

②-4: アウトカム

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

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

②-5: 時間枠

原則として、治療介入から28日後のアウトカムとしたが、入手エビデンス(例、総死亡)によって、例えば28日後のアウトカムの提示がない(または少ない)場合などにおいては、7日、あるいは14日のものも採用した。

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

※厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」を改変

③GRADE Adolopment (エビデンスの効率的収集)

公開されている複数の Living SR/guidelines をそのまま採用する(adoption)ことはせず適応とした(adaptation)。査読を経ないプレプリントサーバー論文も含んだ。学会抄録やプレスリリースの結果は採用しなかった。Living SR/guidelines において十分なエビデンスの収載がない一部のCQでは、一次研究を独自に検索した。本 ver4.1.0 は2021年9月30日時点で得られたエビデンスを元に作成している。

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

- ・ Cochrane France 主導の Living mapping of ongoing research
(https://covid-nma.com/living_data/index.php)

- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19
(<https://app.magicapp.org/#/guideline/4361>)
- MAGIC Evidence Ecosystem Foundation
(<https://app.magicapp.org/#/org/87/guidelines>)
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19
(<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>)
- WHO Living Guidelines: Therapeutics and COVID-19
(<https://app.magicapp.org/#/guideline/4649>)

④エビデンス総体の確実性の GRADE 評価

④-1：エビデンス総体の確実性の定義と評価方法

GRADE/DECIDE におけるエビデンスの確実性とは、効果が研究所見とは大幅に異なる可能性を評価したものである。本ガイドラインで採用している GRADE アプローチによるエビデンス総体の確実性の定義を表 2 に示す[6, 7]。

表 2：GRADE システムにおけるエビデンス総体の確実性の定義	
高 (A)	真の効果が効果推定値に近いことに大きな確信がある。
中 (B)	効果推定値に対し中等度の確信がある。つまり、真の効果は効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。
低 (C)	効果推定値に対する確信性には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。
非常に低 (D)	効果推定値に対し、ほとんど確信が持てない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。

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

④-2：アウトカム全般における正味の効果推定値の算出（Net Effect Estimate）

本ガイドラインでは3つの重大アウトカムを設定したが、その重要性は等価ではないことが想定される（例えば、死亡アウトカムは臨床症状改善や重篤有害事象アウトカムと比べ、重要性が高いと考えられる）。そこで、利益と害のバランスの評価のために、これらのアウトカムの効果をそれぞれの重要性の違いを加味して統合し、正味の効果推定値（Net Effect Estimate）を算出した [11]。アウトカム全般にわたる正味の効果推定値の算出にあたっては、臨床症状改善アウトカムの効用値を1とし、それを基準に全原因死亡や重篤有害事象アウトカムの効用値をパネル委員会の合議により定め、EBSCO Health DynaMed Plus [12]を用いて計算した（臨床症状改善や重篤有害事象アウトカムの定義が論文によって異なるため、効用値の設定はCQごとに行った）。

算出された正味の効果推定値の大きさと信頼区間をもとに、アウトカム全般についての不精確さを表3の通りに評価した。

表3：Net Effect Estimate の分類と不精確さ（参考文献11より引用）		
分類	点推定値と信頼区間の状態	不精確さ
Net benefit	信頼区間全体が有益	精確さ：高
Likely net benefit	点推定値は有益だが、信頼区間の下限は有害 点推定値の絶対値が信頼区間下限の絶対値より大きい	精確さ：中
Possible net benefit	点推定値は有益だが、信頼区間の下限は有害 点推定値の絶対値が信頼区間下限の絶対値より小さい	精確さ：低
Possibly no net benefit or harm	点推定値は0に近く、信頼区間が広い(*)	精確さ：非常に低
Net benefit or harm likely near zero	点推定値は0に近く、信頼区間が狭い(*)	精確さ：中
Possible net harm	点推定値は有害だが、信頼区間の上限は有益 点推定値の絶対値が信頼区間上限の絶対値より小さい	精確さ：低
Likely net harm	点推定値は有害だが、信頼区間の上限は有益 点推定値の絶対値が信頼区間上限の絶対値より大きい	精確さ：中
Net harm	信頼区間全体が有害	精確さ：高

*幅の広い信頼区間と幅の狭い信頼区間の区別は、最小重要差（minimal important difference: MID）の閾値に基づいて行うことができる[11]。

なお、アウトカム全般にわたる正味の効果推定値の大きさに関する判断閾値は、パネル委員会の合議により表4のように設定した（例：1000人あたり80人の有益効果は「小さな効果」）。

表4：正味の効果推定値（1000人あたりのリスク差）の大きさの判断閾値				
わからない	わずかな効果	小さな効果	中程度の効果	大きな効果
0~10人	11~30人	31~100人	101~200人	201人以上

⑤ 推奨の策定と合意形成、およびタイムフレーム

⑤-1：推奨の作成と合意形成の方法

GRADE システムで示される推奨の強さは2種類、方向2種類である、すなわち、強い推奨、弱い推奨、弱い推奨反対、強い推奨反対の4つのカテゴリーに分類される。推奨の決定に先立ち、タスクフォース/アドバイザリーボードからなるパネル委員会は、GRADE/DECIDE の Evidence-to-Decision テーブル[13]を活用し、エビデンスの確実性（高、中、低、非常に低）、利益と不利益のバランス、価値観や意向、コストや資源利用の4つの基本要因、さらに、許容可能性と実行可能性を評価した。最終的な推奨の強さの決定はパネル委員会の合議に基づいたが、基本方針として、アウトカム全般にわたるエビデンス総体の確実性が非常に低い（very low=D）場合には、本疾患の特殊性、ガイドラインの持つ社会的影響力の大きさ、エビデンス集積のスピード感を勘案した結果、拙速にいずれかの推奨方向を明示することを避けることとした。パネル委員会による投票を行い、修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による合意形成を図った。推奨の強さの定義と推奨の強さを決定する主要4基準を表5、表6に示す。

表5：各ガイドライン利用者別の推奨の強さが持つ意味		
	強い推奨（1）	弱い推奨（2）
定義	介入による望ましい効果（利益）が望ましくない効果（害、負担、コスト）を上回る、または下回る確信が強い	介入による望ましい効果（利益）が望ましくない効果（害、負担、コスト）を上回る、または下回る確信が弱い
患者にとって	その状況下にあるほぼ全員が、推奨される行動を希望し、希望しない人はわずかである。	その状況下にある人の多くが、提案される行動を希望するが、希望しない人も多い。
臨床医にとって	ほぼ全員が推奨される行動を受けべきである。	患者によって選択肢が異なることを認識し、各患者が自らの価値観や意向に一致した治療の決断を下せるよう支援しなくてはならない。

表 6：推奨の強さを決定する主要 4 基準		
	強い推奨が正当化される場合	弱い推奨が予想される場合
全体的なエビデンスの確実性	全体的なエビデンスの確実性は、「高」または「中」である。	全体的なエビデンスの確実性は、「低」または「非常に低」である。
利益と害のバランス	利益が明らかに害を上回る、あるいは下回る	利益と害が拮抗している、またはバランスが不確実である
価値観や意向	すべてまたはほとんどすべての患者が同じ選択をする	十分に情報を得た患者の選択肢にはばらつきや不確実性がある
必要資源量やコスト	介入の正味の利益は、すべてあるいはほとんどすべての状況で正当化される（または否定される）。	介入の正味の利益は、ある状況では正当化されない場合がある。

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

※GPS（Good Practice Statement）の策定

GPS は、「飛行機から飛び降りる際にパラシュートを付けるか否か？[14]」といった極めて常識的で、かつ、RCT が倫理的に不可能なテーマを取り扱った CQ に対して提示した。GPS に該当するかどうかは、Guyatt [15]らが提唱している項目を検討して判断した。不一致の程度は同様に Rand/UCLA 法[3]を用いて評価し、中央値が 7.5 以上でかつ不一致指数が 0.15 未満である場合、合意形成とした。

⑤-2：タイムフレーム

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

参考文献

1. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, Kowalski S, Akl EA, Thayer KA, Rooney A, Schünemann HJ: Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health research policy and systems* 2018, 16(1):63.
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W et al: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *Journal of clinical epidemiology* 2017, 81:101-110.
3. Fitch K BS, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JP, Kahan JP: *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. 2001.
4. 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 5.2 版. 2021:34-45.
5. Jin X, Pang B, Zhang J, Liu Q, Yang Z, Feng J, Liu X, Zhang L, Wang B, Huang Y et al: Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COS-COVID). *Engineering* 2020.
6. 相原守夫: 診療ガイドラインのための GRADE システム [第 3 版]. 中外医学社 2018:313.
7. Holger Schuneman Jb, Gordon Guyatt, Andrew Oxman: *GRADE Handbook*. 2013.
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM et al: RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2019, 366:l4898.
9. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I et al: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed)* 2016, 355:i4919.
10. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
11. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, Meerpohl JJ, Qaseem A, Hultcrantz M, Schünemann HJ et al: Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ Open*. 2019, 9: e027445.

12. EBSCO Health DynaMed Plus. <http://net-effect.wisdmforafib.com>
13. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016. 353: i20
14. Gordon S, Jill P. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 2003, 327: 1459-61
15. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, et al. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2016 Dec. 80:3-7

他のガイドラインの推奨（2021年11月3日現在）

これまで、第1版よりアメリカ感染症学会のガイドライン (Infectious Diseases Society of America: 以下、IDSA)、オーストラリアの治療ガイドライン (以下、オーストラリア)、アメリカ国立衛生研究所のガイドライン (National Institutes of Health: 以下、NIH)、世界保健機関の治療薬に関するガイドライン (World Health Organization: 以下、WHO) を取り上げてきた。国内の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」および「COVID-19 に対する薬物療法の考え方」はその性質上、治療薬剤に対する推奨を示すものではないため第2.2版からは除外した。米国集中治療医学会の SSC guidelines on the management of critically ill adults with COVID-19 (以下、SSC COVID-19) は一旦採用を中止していたが、その後内容をアップデートしたため第3.1版から再度採用することとした。英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence: 以下、NICE) のガイドラインの改訂が行われており、第3.2版から採用することとした。今後も各ガイドラインのアップデートの状況にあわせて適宜、内容を修正する予定である。

1. ファビピラビル

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	推奨なし	ランダム化比較試験 以外での <u>非投与</u> を推奨 (1D)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

2. レムデシビル

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
無症状～軽症	レムデシビルのルーチンでは <u>投与しないこと</u> を推奨 (2D)	推奨なし	推奨なし	入院を要する COVID-19 患者は重症度に関係なく <u>レムデシビル 非投与</u> を推奨 (2C)	ガイドラインの対象外	推奨なし
中等症で酸素なし						
中等症で酸素あり	レムデシビル5日間投与を推奨 (2C)	レムデシビルの投与を推奨 (2B)	レムデシビル投与考慮 (BIIa)、酸素投与量が増加している場合デキサメタゾンと併用考慮 (BIII)			
高流量酸素を使用する重症 (NIV、NHF など)	レムデシビル投与を推奨 (2B)	レムデシビルの <u>投与開始</u> を推奨しない (1B)	デキサメタゾンに追加して投与を考慮 (BIII)			
人工呼吸器、ECMO を使用する重症		挿管されて間もない場合は投与を考慮 (CIII) するが、単独投与は勧めない	レムデシビルの投与開始を推奨しない (2C)			
コメント	室内気で SpO ₂ <94%となる酸素投与、人工呼吸器またはECMOを使用する患者集団ではレムデシビル投与自体の推奨は2B。人工呼吸器、ECMOについては10日間の使用を許容するというスタンス。	NIVについては <u>投与開始を推奨していない</u> が、NHFについて言及はない。5日間が良いか10日間が良いかは明らかにしていない。中等症の妊婦および授乳婦は使用を条件付きで推奨 (2C) 乳幼児、小児は臨床試験以外での使用を推奨していない (2C)	人工呼吸器、ECMOではデキサメタゾン併用が推奨されている。また、レアケースとして、コルチコステロイドが使用できない場合にバリシチニブとの併用でレムデシビルを使用するように推奨している (BIIa)	理想的にはPCR検査または抗原検査陽性から72時間以内に投与するという推奨文あり 重症は肺炎の徴候がありかつ ・呼吸回数>30回/分 ・重度の呼吸困難 ・酸素なしでSpO ₂ <90%のうち一つを満たすという定義であり 中等症で酸素ありと高流量酸素を使用する重症までを重症の範囲としている		

3. ハイドロキシクロロキン

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	全患者 <u>非投与</u> を推奨 (1B)	全患者 <u>非投与</u> を推奨 (1A)	入院および非入院患者で <u>非投与</u> を推奨 (AI, AIIa)	全患者 <u>非投与</u> を推奨 (1B)	中等症以上で <u>非投与</u> を 推奨 (1B)	記載なし

4-1. ステロイド（ステロイドパルス療法を含まない）

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]	
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日	
無症状～軽症 中等症で酸素なし	グルココルチコイド 非投与を推奨 (2C)	デキサメタゾンのルーチン での使用を推奨しない (2C)	デキサメタゾンおよび他のステロイド の <u>非投与</u> を推奨 (AIII)	デキサメタゾン <u>非投与</u> を推奨 (2C)	ガイドラインの対象外	デキサメタゾンのルーチン での使用を推奨しない (2B)	
中等症で酸素あり	デキサメタゾン投与を推奨 (2B)	デキサメタゾン投与を推奨 (1B) 妊婦および授乳婦のデキサ メタゾン投与を推奨(1C) 乳幼児、小児のデキサメタ ゾン投与を推奨(2C)	酸素投与量増加時は レムデシビルとの併用を考慮 (BIII)	デキサメタゾン投与を 推奨 (1B)	短期間のステロイド投 与を推奨(1B) 他のステロイドよりも デキサメタゾンを使用 した方がいい(2D)	デキサメタゾン投与を推 奨 (1B)	
高流量酸素を使用す る重症 (NIV、NHF など)			レムデシビルが使用不可のとき デキサメタゾン単独で投与を推奨 (BI)				デキサメタゾンの単独投与を推奨 (AI) または デキサメタゾンとレムデシビルの 併用も推奨 (BIII)
人工呼吸器、ECMO を使用する重症			デキサメタゾンの投与を推奨 (AI)				
コメント	デキサメタゾンが使用でき ない場合、 メチルプレドニゾン 32mg、 またはプレドニゾン 40mg の使用を推奨	デキサメタゾン使用不可 時、ヒドロコルチゾン静注 50mg 6時間ごと、又は経 口プレドニゾン 50mg/ 日で代替可 メチルプレドニゾンでも いいが至適用量は不明	便宜上、非入院患者を軽症および酸素 不要の中等症とし、入院患者を酸素が 必要な患者として記載している 非入院患者の場合はデキサメタゾンは 10日間を超えないように進められて いる デキサメタゾン使用不可時、プレドニ ゾン 40mg/日、メチルプレドニゾ ン 32mg/日、ヒドロコルチゾン 160mg/日、のいずれかで対応とす る。		デキサメタゾンを他の ステロイドよりもいい かどうかまでは結論付 けてはいない。 デキサメタゾンまたは 他のステロイドを使用 する場合は、デキサメ タゾン換算で6mg/日 の治療を勧めている	デキサメタゾンを使用で きない場合はヒドロコ ルチゾンまたはプレドニ ゾンの使用を推奨してい る	

4-2. ステロイドパルス療法

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

5. トシリズマブ

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	炎症マーカー上昇かつ、酸素が必要な中等症以上の患者でトシリズマブの投与を推奨 (2C)	全身性に炎症がある場合、トシリズマブの投与を推奨 (2B)	入院3日以内で酸素必要量が増加し、NHFまたはNIVが必要な患者で炎症マーカーが上昇している場合に使用を推奨 (B II a) ICUへ24時間以内に入院した患者で、デキサメタゾンとの併用を推奨 (B II a)	酸素が必要な中等症～重症患者にトシリズマブ投与を推奨 (1B)	記載なし	・酸素が必要 ・CRPが7.5 mg/dl以上 ・NHF、NIV、人工呼吸器を開始してから48時間以内 上記条件を満たす患者で使用を推奨 (1B)
コメント	炎症マーカーの上昇はCRPが7.5mg/dlと定義されている	トシリズマブの2回目の投与はトシリズマブの入手可能性を考慮する必要あり トシリズマブが手に入らない場合はバリシチニブを代替薬として推奨するコメントあり 妊婦(20週以降)および授乳婦に投与を推奨 (2C) 妊娠中に投与を受けた胎児は出生後6ヶ月間、生ワクチン (BCG およびロタウイルスワクチン) は禁忌で、不活化ワクチンは接種可能	バリシチニブを組み合わせることは臨床試験以外では推奨していない 下記の患者に使用する場合は注意 ・ALT 正常上限の5倍以上 ・腸管穿孔のリスクが高い ・好中球 < 500 / μ l ・血小板数 < 5万 / μ l ・トシリズマブへのアレルギー	重症患者ではステロイド併用での投与を推奨している		コルチコステロイド投与下、他のIL-6阻害薬未使用、トシリズマブで悪化する感染症を示唆する所見がないという前提が必要。

6. シクレソニド

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	記載なし	推奨なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

7-1.2. 抗凝固療法

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	記載なし	中等症以上の患者では禁忌がない限り抗凝固薬または低分子ヘパリンの予防量での使用を推奨(2D)	入院例でのみ予防量の抗凝固療法を推奨する(AIII) 画像診断が難しい場合、血栓塞栓症状を呈した患者あるいは血栓塞栓症状の疑いのある患者は治療量の抗凝固療法を推奨(AIII)	記載なし	中等症以上で予防量の抗凝固療法を推奨(1B)	出血リスクの低い全ての入院患者は入院後できるだけ早く低分子ヘパリンの予防量での投与を検討する(1B) 出血のリスクが低い低流量酸素を必要とする患者に低分子ヘパリンの治療量での投与を検討する(2B)
コメント		重症であってもルーチンで治療量にはしないようなコメントがある。(2D)	基礎疾患のため、抗血小板療法および抗凝固療法を受けている場合は治療を継続する必要がある。(AIII)	WHOの Clinical management of COVID-19 patients: living guidance. [7]では治療量ではなく、標準的な抗凝固療法が条件付きで推奨されている(2D)	中等症以上で血栓症の証拠がなければ臨床試験以外で治療量の抗凝固療法を行わないことを推奨(2D)	予防量での治療は退院したとしても最低7日間は継続する治療量での治療は14日間または退院までのどちらか早い方まで継続するとのコメントあり 高流量酸素、NHF、NIV、人工呼吸器管理が必要な患者で低分子ヘパリンの治療量での投与は臨床試験でのみ行うべきとコメントあり

8. バリシチニブ

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	炎症マーカーが上昇している酸素療法が必要な患者で使用を推奨(2B) 中等症以上のコルチコステロイドが使用できない患者で、レムデシビルと併用で使用を推奨(2C)	酸素投与が必要な患者で投与を推奨(2B)	入院3日以内で酸素必要量が増加し、NHFまたはNIVが必要な患者で炎症マーカーが上昇している場合に使用を推奨(BIIa)	記載なし	記載なし	記載なし
コメント	用量は4mg/日で14日間または退院するまで。 ベースラインで高流量酸素が必要な患者で最も効果がある 人工呼吸器が必要な患者の予後も改善する可能性がある トシリズマブや他のIL-6阻害薬は投与されるべきではない というコメントあり	人工呼吸器管理、ECMOでの安全性も確認されたとのコメントあり レムデシビル併用についてはコメントなし。 妊婦、授乳婦、乳幼児、小児への使用は臨床試験のみ推奨(2C)	トシリズマブとの併用は臨床試験以外 <u>非推奨</u> (AIII) 投与期間は14日間または退院まで投与量は腎機能によって調整			

9-1. カシリビマブ/イムデビマブ

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADEを使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	重症化リスクが高い患者の 曝露後予防を推奨(2C) 重症化リスクが高い患者の 軽症から中等症での投与を 推奨(2B)	血清反応陰性の中等症～重症 患者に投与を推奨(2B) 血清反応陽性の中等症～重症 患者に <u>非投与</u> を推奨(1B) 軽症または無症候性の ランダム化比較試験 以外での <u>非投与</u> を推奨 (1D)	臨床リスクの高い 発症から10日以内の 軽症～中等症の <u>非入院</u> 患 者 で静脈内投与(AⅡa)、 または皮下注(BⅢ)を推奨	入院リスクの最も高い軽 症～中等症患者に対して 投与を推奨(2D) 重症患者に対しては血清 反応陰性患者に投与を推 奨(2D)	記載なし	血清反応陰性の12歳以上 の入院患者で投与を推奨 (1B)
コメント	日本では曝露後の予防およ び皮下注射の適応は通って いない	SARS-CoV-2抗体が検出されな いことを血清反応陰性と定義	曝露後も高リスク者は7 日以内であれば曝露後予 防(皮下注射でAⅠ、静注 でBⅢ)を受けた方が良い と記載 皮下注は静脈投与が実行 困難であるか、治療遅延 につながる時のみの方法 と記載	SARS-CoV-2抗体が検出さ れないことを血清反応陰 性と定義		SARS-CoV-2抗体が検出さ れないことを血清反応陰 性と定義 SARS-CoV-2抗体が陽性ま たはわからない患者では 投与は推奨されていない

9-2. ソトロビマブ

ガイドライン名	IDSA [1]	オーストラリア [2]	NIH [3] ※エビデンス評価は GRADE を使っていない	WHO [4]	SSC COVID-19 [5]	NICE [6]
最終更新日	2021年11月1日	2021年11月3日	2021年10月27日	2021年9月24日	2021年3月1日	2021年10月28日
推奨	重症化リスクが高い患者の軽症から中等症での投与を推奨 (2B)	酸素を必要としないリスク因子のある患者で症状発現5日以内での投与を検討 (2B)	臨床リスクの高い発症から10日以内の軽症～中等症の <u>非入院</u> 患者で静脈内投与	記載なし	記載なし	記載なし
コメント		リスク因子として、55歳以上、内服治療が必要な糖尿病、BMI30以上、慢性腎臓病、うっ血性心不全、COPD、中等度以上の気管支喘息が挙げられている 免疫不全のないワクチン接種完了者には投与は推奨されていない	リスク因子に応じて推奨度がやや異なる。			

[1]. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America **2021**; Version 5.5.0. [Accessed 2021.11.3.]

[2]. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19; Version. 45.1 published on 2021.11.3. [Accessed 2021.11.3.]

[3]. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [2021.11.3]

[4]. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Version. 7.1 published on 2021.9.24. Accessed [2021.11.3]

[5]. Alhazzani, Waleed, Evans, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update, Critical Care Medicine: March 2021 - Volume 49 - Issue 3 - p e219-e234.

[6]. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 NICE guideline [NG191] Published: 23 March 2021 Last updated: 27 October 2021. Accessed [2021.11.3]

[7]. COVID-19 Clinical management: living guidance. 25 January 2021. World Health Organization. Accessed [2021.11.3]

本診療ガイドラインの作成方法

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

推奨作成の基本工程

①スコープと CQ の立案

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

②推奨作成のための PICOT の設定

②-1：対象患者集団

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

成人 COVID-19 の重症度分類は、厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」を参考に表 1 のように定義した[4]。その他のガイドラインでは高流量酸素療法や高濃度酸素療法は重症群に分類されていることが多いが、本ガイドラインでは中等症に分類されている。

②-2：介入治療

統括委員、タスクフォースの合議ならびに投票により、その時点でのエビデンス収集具合や社会的情勢を加味し、適宜対象薬剤を選出していく。CQ によっては、投与量や用法ごとでの推奨を提示する。

②-3：比較対照

原則として、本診療ガイドラインにおける比較は、関心のある介入治療 vs 標準治療

(もしくは通常ケア、プラセボ治療)とした。今後の状況によっては、多重比較(ネットワークメタアナリシス)も検討したい。

②-4: アウトカム

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

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

②-5: 時間枠

原則として、治療介入から28日後のアウトカムとしたが、入手エビデンス(例、総死亡)によって、例えば28日後のアウトカムの提示がない(または少ない)場合などにおいては、7日、あるいは14日のものも採用した。

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

※厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」を改変

③GRADE Adolopment (エビデンスの効率的収集)

公開されている複数の Living SR/guidelines をそのまま採用する(adoption)ことはせず適応とした(adaptation)。査読を経ないプレプリントサーバー論文も含んだ。学会抄録やプレスリリースの結果は採用しなかった。Living SR/guidelines において十分なエビデンスの収載がない一部の CQ では、一次研究を独自に検索した。本 ver4.1.0 は 2021 年 9 月 30 日時点で得られたエビデンスを元に作成している。

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

- ・ Cochrane France 主導の Living mapping of ongoing research
(https://covid-nma.com/living_data/index.php)

- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19
(<https://app.magicapp.org/#/guideline/4361>)
- MAGIC Evidence Ecosystem Foundation
(<https://app.magicapp.org/#/org/87/guidelines>)
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19
(<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>)
- WHO Living Guidelines: Therapeutics and COVID-19
(<https://app.magicapp.org/#/guideline/4649>)

④エビデンス総体の確実性の GRADE 評価

④-1：エビデンス総体の確実性の定義と評価方法

GRADE/DECIDE におけるエビデンスの確実性とは、効果が研究所見とは大幅に異なる可能性を評価したものである。本ガイドラインで採用している GRADE アプローチによるエビデンス総体の確実性の定義を表 2 に示す[6, 7]。

表 2：GRADE システムにおけるエビデンス総体の確実性の定義	
高 (A)	真の効果が効果推定値に近いことに大きな確信がある。
中 (B)	効果推定値に対し中等度の確信がある。つまり、真の効果は効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。
低 (C)	効果推定値に対する確信性には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。
非常に低 (D)	効果推定値に対し、ほとんど確信が持てない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。

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

④-2：アウトカム全般における正味の効果推定値の算出（Net Effect Estimate）

本ガイドラインでは3つの重大アウトカムを設定したが、その重要性は等価ではないことが想定される（例えば、死亡アウトカムは臨床症状改善や重篤有害事象アウトカムと比べ、重要性が高いと考えられる）。そこで、利益と害のバランスの評価のために、これらのアウトカムの効果をそれぞれの重要性の違いを加味して統合し、正味の効果推定値（Net Effect Estimate）を算出した [11]。アウトカム全般にわたる正味の効果推定値の算出にあたっては、臨床症状改善アウトカムの効用値を1とし、それを基準に全原因死亡や重篤有害事象アウトカムの効用値をパネル委員会の合議により定め、EBSCO Health DynaMed Plus [12]を用いて計算した（臨床症状改善や重篤有害事象アウトカムの定義が論文によって異なるため、効用値の設定はCQごとに行った）。

算出された正味の効果推定値の大きさと信頼区間をもとに、アウトカム全般についての不精確さを表3の通りに評価した。

表3：Net Effect Estimate の分類と不精確さ（参考文献 11 より引用）		
分類	点推定値と信頼区間の状態	不精確さ
Net benefit	信頼区間全体が有益	精確さ：高
Likely net benefit	点推定値は有益だが、信頼区間の下限は有害 点推定値の絶対値が信頼区間下限の絶対値より大きい	精確さ：中
Possible net benefit	点推定値は有益だが、信頼区間の下限は有害 点推定値の絶対値が信頼区間下限の絶対値より小さい	精確さ：低
Possibly no net benefit or harm	点推定値は0に近く、信頼区間が広い(*)	精確さ：非常に低
Net benefit or harm likely near zero	点推定値は0に近く、信頼区間が狭い(*)	精確さ：中
Possible net harm	点推定値は有害だが、信頼区間の上限は有益 点推定値の絶対値が信頼区間上限の絶対値より小さい	精確さ：低
Likely net harm	点推定値は有害だが、信頼区間の上限は有益 点推定値の絶対値が信頼区間上限の絶対値より大きい	精確さ：中
Net harm	信頼区間全体が有害	精確さ：高

*幅の広い信頼区間と幅の狭い信頼区間の区別は、最小重要差（minimal important difference: MID）の閾値に基づいて行うことができる[11]。

なお、アウトカム全般にわたる正味の効果推定値の大きさに関する判断閾値は、パネル委員会の合議により表4のように設定した（例：1000人あたり80人の有益効果は「小さな効果」）。

表4：正味の効果推定値（1000人あたりのリスク差）の大きさの判断閾値				
わからない	わずかな効果	小さな効果	中程度の効果	大きな効果
0~10人	11~30人	31~100人	101~200人	201人以上

⑤推奨の策定と合意形成、およびタイムフレーム

⑤-1：推奨の作成と合意形成の方法

GRADEシステムで示される推奨の強さは2種類、方向2種類である、すなわち、強い推奨、弱い推奨、弱い推奨反対、強い推奨反対の4つのカテゴリーに分類される。推奨の決定に先立ち、タスクフォース/アドバイザリーボードからなるパネル委員会は、GRADE/DECIDEのEvidence-to-Decisionテーブル[13]を活用し、エビデンスの確実性（高、中、低、非常に低）、利益と不利益のバランス、価値観や意向、コストや資源利用の4つの基本要因、さらに、許容可能性と実行可能性を評価した。最終的な推奨の強さの決定はパネル委員会の合議に基づいたが、基本方針として、アウトカム全般にわたるエビデンス総体の確実性が非常に低い（very low=D）場合には、本疾患の特殊性、ガイドラインの持つ社会的影響力の大きさ、エビデンス集積のスピード感を勘案した結果、拙速にいずれかの推奨方向を明示することを避けることとした。パネル委員会による投票を行い、修正Delphi法（Rand/UCLA）による合意形成を図った。推奨の強さの定義と推奨の強さを決定する主要4基準を表5、表6に示す。

表5：各ガイドライン利用者別の推奨の強さが持つ意味		
	強い推奨（1）	弱い推奨（2）
定義	介入による望ましい効果（利益）が望ましくない効果（害、負担、コスト）を上回る、または下回る確信が強い	介入による望ましい効果（利益）が望ましくない効果（害、負担、コスト）を上回る、または下回る確信が弱い
患者にとって	その状況下にあるほぼ全員が、推奨される行動を希望し、希望しない人はわずかである。	その状況下にある人の多くが、提案される行動を希望するが、希望しない人も多い。
臨床医にとって	ほぼ全員が推奨される行動を受けべきである。	患者によって選択肢が異なることを認識し、各患者が自らの価値観や意向に一致した治療の決断を下せるよう支援しなくてはならない。

表 6：推奨の強さを決定する主要 4 基準		
	強い推奨が正当化される場合	弱い推奨が予想される場合
全体的なエビデンスの確実性	全体的なエビデンスの確実性は、「高」または「中」である。	全体的なエビデンスの確実性は、「低」または「非常に低」である。
利益と害のバランス	利益が明らかに害を上回る、あるいは下回る	利益と害が拮抗している、またはバランスが不確実である
価値観や意向	すべてまたはほとんどすべての患者が同じ選択をする	十分に情報を得た患者の選択肢にはばらつきや不確実性がある
必要資源量やコスト	介入の正味の利益は、すべてあるいはほとんどすべての状況で正当化される（または否定される）。	介入の正味の利益は、ある状況では正当化されない場合がある。

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

※GPS（Good Practice Statement）の策定

GPS は、「飛行機から飛び降りる際にパラシュートを付けるか否か？[14]」といった極めて常識的で、かつ、RCT が倫理的に不可能なテーマを取り扱った CQ に対して提示した。GPS に該当するかどうかは、Guyatt [15]らが提唱している項目を検討して判断した。不一致の程度は同様に Rand/UCLA 法[3]を用いて評価し、中央値が 7.5 以上でかつ不一致指数が 0.15 未満である場合、合意形成とした。

⑤-2：タイムフレーム

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

参考文献

1. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, Kowalski S, Akl EA, Thayer KA, Rooney A, Schünemann HJ: Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health research policy and systems* 2018, 16(1):63.
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W et al: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *Journal of clinical epidemiology* 2017, 81:101-110.
3. Fitch K BS, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JP, Kahan JP: *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. 2001.
4. 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 5.2 版. 2021:34-45.
5. Jin X, Pang B, Zhang J, Liu Q, Yang Z, Feng J, Liu X, Zhang L, Wang B, Huang Y et al: Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COS-COVID). *Engineering* 2020.
6. 相原守夫: 診療ガイドラインのための GRADE システム [第 3 版]. 中外医学社 2018:313.
7. Holger Schuneman Jb, Gordon Guyatt, Andrew Oxman: *GRADE Handbook*. 2013.
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM et al: RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2019, 366:l4898.
9. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I et al: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed)* 2016, 355:i4919.
10. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
11. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, Meerpohl JJ, Qaseem A, Hultcrantz M, Schünemann HJ et al: Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ Open*. 2019, 9: e027445.

12. EBSCO Health DynaMed Plus. <http://net-effect.wisdmforafib.com>
13. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016. 353: i20
14. Gordon S, Jill P. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 2003, 327: 1459-61
15. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, et al. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2016 Dec. 80:3-7

組織構成

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

【タスクフォースリーダー】

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

【タスクフォース副リーダー】

橋本 英樹	東京大学医学部附属病院 感染症内科
-------	-------------------

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

【タスクフォースメンバー】

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

石丸 剛	草加市立病院
------	--------

井村 春樹	洛和会音羽病院
-------	---------

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

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

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

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

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

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

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

【アドバイザーボード】

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

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

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

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

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

【コアワーキングメンバー（GRADE methodologist）】

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

【担当理事】

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

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 J-SSCG2020 担当理事（日本救急医学会） アドバイザーボード兼任
--------	---