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 5.0 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
ver4.2.0_2022.02.09
ver4.3.0_2022.03.29
ver5.0.0_2022.07.15

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）**

更新日：2022 年 7 月 15 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 年以降、ファビピラビルに関する小規模 RCT は数多く報告されいるが、本 CQ のスコープに合致する RCT は 2022 年 6 月 1 日時点で 13 本であった（第 4 版の 6 本から大幅に増加した）。

全 13RCT の RoB サマリーを右に示す。すべての RCT が overall RoB で some concerns と判定された。外来患者を対象としたものが 4 本、軽症から中等症を一部含む入院患者を対象としたものが 9 本であった。サブグループ解析も行ったが、対象患者集団による異質性は認めなかったため今回はすべて一括で統合してデータ提示を行うこととした。すべての研究における対象症例数は数十～最大 500 症例程度であり、小規模研究がほとんどであった。

以上より、本ガイドラインパネルは第 4 版からは本 CQ においては全重症度を統一して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	+	?	+	?	+
Bosaeed 2022	+	+	?	+	+
Chuah 2021	+	?	+	?	?
Finberg 2021	+	?	?	?	+
Holubar 2022	+	+	?	+	?
Ivashchenko 2020	?	?	+	?	?
Lou 2021	?	?	+	?	?
Lowe 2022	+	+	?	+	+
Ruzhentsova 2021	+	?	?	?	+
Shenoy 2021	?	+	+	+	+
Shinkai 2021	+	?	?	?	+
Udwandia 2020	+	?	+	?	+
Zhao 2021	?	?	+	?	?

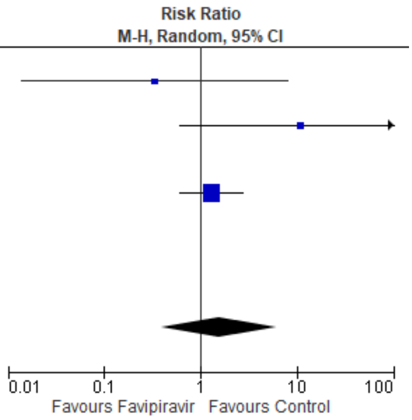
２．エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

全原因死亡（28 日目時点）

Study or Subgroup	Favipiravir Events	Favipiravir Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Balykova 2020	0	100	0	100		Not estimable	2020
Udwandia 2020	0	75	1	75	15.2%	0.33 [0.01, 8.05]	2020
Zhao 2021	0	36	0	19		Not estimable	2021
Chuah 2021	5	250	0	250	17.8%	11.00 [0.61, 197.88]	2021
Finberg 2021	0	25	0	25		Not estimable	2021
Lou 2021	0	10	10	0		Not estimable	2021
Shenoy 2021	14	175	11	178	67.1%	1.29 [0.60, 2.77]	2021
Shinkai 2021	0	107	0	49		Not estimable	2021
Bosaeed 2022	0	122	0	123		Not estimable	2022
Holubar 2022	0	75	0	74		Not estimable	2022
Lowe 2022	0	59	0	60		Not estimable	2022
Total (95% CI)		**1034**		**953**	**100.0%**	**1.54 [0.39, 6.06]**	
Total events	19		22				

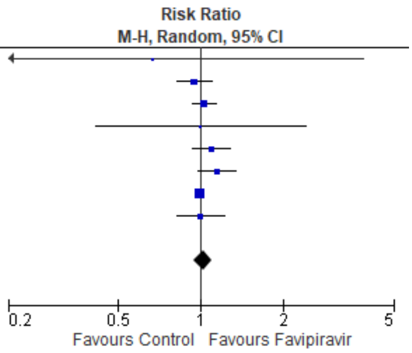
Heterogeneity: Tau² = 0.58; Chi² = 2.89, df = 2 (P = 0.24); I² = 31%
Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.54)



臨床症状改善（28 日目時点）

Study or Subgroup	Favipiravir Events	Favipiravir Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Balykova 2020	2	100	3	100	0.2%	0.67 [0.11, 3.90]	2020
Ivashchenko 2020	36	40	19	20	14.4%	0.95 [0.82, 1.09]	2020
Udwandia 2020	70	75	68	75	20.4%	1.03 [0.94, 1.13]	2020
Lou 2021	5	10	5	10	0.7%	1.00 [0.42, 2.40]	2021
Ruzhentsova 2021	96	112	44	56	13.2%	1.09 [0.93, 1.28]	2021
Shenoy 2021	118	175	105	178	12.9%	1.14 [0.97, 1.34]	2021
Chuah 2021	244	250	247	250	28.8%	0.99 [0.96, 1.01]	2021
Finberg 2021	22	25	22	25	9.5%	1.00 [0.81, 1.23]	2021
Total (95% CI)		**787**		**714**	**100.0%**	**1.02 [0.95, 1.10]**	
Total events	593		513				

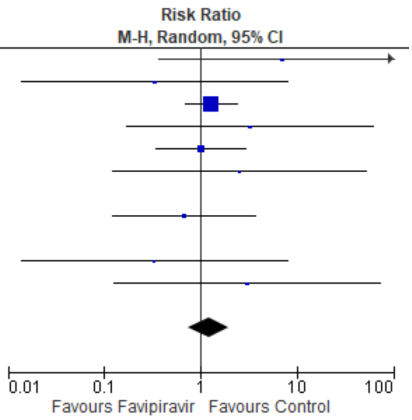
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 16.57, df = 7 (P = 0.02); I² = 58%
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)



重篤有害事象

Study or Subgroup	Favipiravir Events	Favipiravir Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Balykova 2020	3	100	0	100	2.6%	7.00 [0.37, 133.78]	2020
Udwandia 2020	0	75	1	75	2.2%	0.33 [0.01, 8.05]	2020
Shenoy 2021	20	175	16	178	58.2%	1.27 [0.68, 2.37]	2021
Shinkai 2021	3	107	0	49	2.6%	3.24 [0.17, 61.56]	2021
Lou 2021	4	10	4	10	19.6%	1.00 [0.34, 2.93]	2021
Ruzhentsova 2021	2	112	0	56	2.5%	2.52 [0.12, 51.66]	2021
Zhao 2021	0	36	0	19		Not estimable	2021
Finberg 2021	2	25	3	25	7.8%	0.67 [0.12, 3.65]	2021
Bosaeed 2022	0	122	0	123		Not estimable	2022
Holubar 2022	0	75	1	74	2.2%	0.33 [0.01, 7.95]	2022
Lowe 2022	1	59	0	60	2.2%	3.05 [0.13, 73.39]	2022
Total (95% CI)		**896**		**769**	**100.0%**	**1.21 [0.75, 1.94]**	
Total events	35		25				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.29, df = 8 (P = 0.83); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)



2.2 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	ファビピラビル	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡（28 日時点）												
11	RCT	深刻 [a]	深刻でない	深刻でない	深刻 [b]	なし	19/1034 (1.8%)	22/953 (2.3%)	RR 1.54 (0.39 to 6.06)	12 more per 1,000 (14 fewer to 117 more)	⊕⊕◯◯ 低	重大
臨床症状改善（28 日時点）												
8	RCT	深刻 [a]	深刻 [c]	深刻でない	深刻でない	なし	593/787 (75.3%)	513/714 (71.8%)	RR 1.02 (0.95 to 1.10)	14 more per 1,000 (36 fewer to 72 more)	⊕⊕◯◯ 低	重大
重篤有害事象												
11	RCT	深刻 [a]	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	35/896 (3.9%)	25/769 (3.3%)	RR 1.21 (0.75 to 1.94)	7 more per 1,000 (8 fewer to 31 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、α0.05, 検出力 80%として計算）

a. 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

b. 最適情報量（OIS）基準を満たさず、信頼区間の幅が広い

c. I^2値が 58%と高く、フォレストプロットでも効果推定値の分布にバラつきがある。

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ1　COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者
介入:	ファビピラビル投与
比較対照:	プラセボ投与あるいはファビピラビル非投与
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	外来あるいは入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ファビピラビル（アビガン®）は、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対し 2014 年 3 月に承認を受けた抗ウイルス薬である。生体内で変換された三リン酸化体が RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで RNA ウイルスに対する効果が期待される。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ■ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	流行初期よりわが国では compassionate use として薬剤提供がなされ、同時に複数の RCT が実施されてきた。当初は COVID-19 に対して効果が期待された国産薬物ではあるが、その後の検証により有効性は証明されず、さまざまな内服抗ウイルス薬が上市された今となっては臨床現場において使用される機会はほぼ無くなっている。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
■ わずか ☐ 小さい ☐ 中：軽症 ☐ 大きい	対象となる RCT8 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 14 人増加 [95%CI：36 人減少～72 人増加]）。対象となる RCT11 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

☐ さまざま ☐ 分からない	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。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	対象となる RCT11 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 7 人多かった（95%CI : 8 人少ない～31 人多い）。重篤な有害事象は増えないと判断したが、ファビピラビル投与により尿酸値上昇など軽微な副作用が増加する可能性が示されている。また、ファビピラビル投与による有害事象としては従来、催奇形性が指摘されている。以上より、望ましくない効果は「わずか」と判断した。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ■ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	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。
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するファビピラビル投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ■ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 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る臨床的効果は無いと判断した。したがって、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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	有害事象リスク、あるいは介入に伴うコストの観点（患者負担無し）においては、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。しかしながら、上記の通り有効性が示されない治療であるため、本項目を考慮する意義は少ないと考える。

実行可能性

その介入は実行可能ですか?

判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	上記「許容可能性」と同様に、有効性が示されない治療であるため、本項目を考慮する意義は少ないと考える。

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臨床的有効性は無いと判断された。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、そのエビデンスの確実性は「低」であったことから、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の薬剤使用状況を勘案し、第 4 版以降は重症度を問わない推奨を提示している。
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」であるが、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。 ・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的障害の発生調査

CQ2　COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？

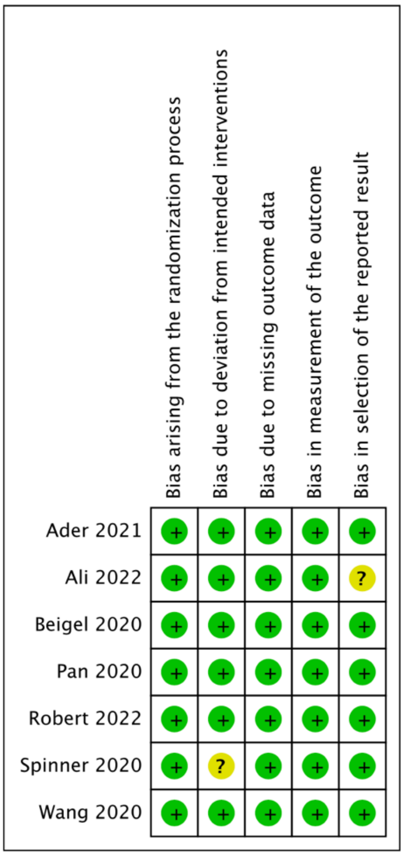
推奨

- ✓ **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）**
- ✓ **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／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）**

更新日：2022 年 7 月 15 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 7 件（Beigel 2020, Wang 2020, Spinner 2020, Pan 2021, Ader 2021, Robert 2022, Ali 2022）であった。

Beigel 2020、Wang 2020、Robert 2022 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, Ader 2021, Ali 2022 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。

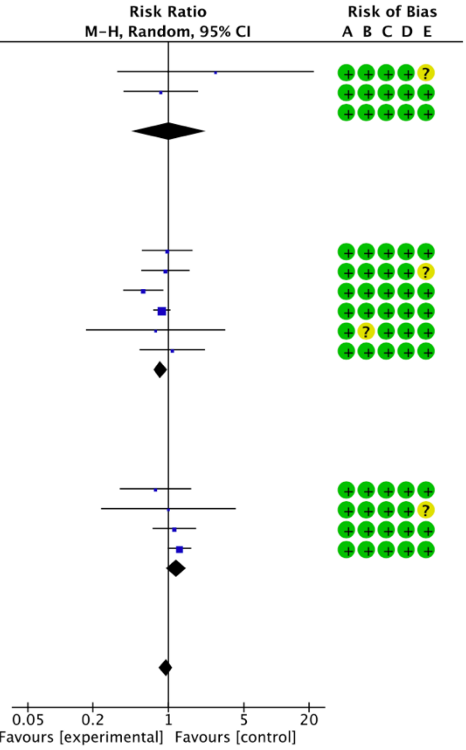
Ali 2022 は SOLIDARITY Trial (Pan 2021)に続いて行われた RCT である。Pan 2021 に組み込まれた患者と一部重複があるため、重複している患者を除外して解析に組み込んでいる。そのため、結果の選択によるバイアスについては Some concerns とした。

Robert 2022 は外来患者を対象とした RCT であり、本ガイドラインの軽症患者に分類される。また、ワクチン未接種を対象としており、ワクチン接種率が高まってきた本邦の現状とは異なることに留意は必要である。Robert 2022 のみレムデシビルの投与期間は 3 日間であり、他の RCT ではレムデシビルの投与期間は 10 日間である。

２．フォレストプロット

<u>全原因死亡（14-28 日時点）</u>

Study or Subgroup	Remdesivir Events	Remdesivir Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
5.1.1 mild						
Ali 2022	3	11	1	10	0.5%	2.73 [0.34, 22.16]
Pan 2020	11	661	13	664	3.4%	0.85 [0.38, 1.88]
Robert 2022	0	279	0	283		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**951**		**957**	**4.0%**	**1.00 [0.45, 2.21]**
Total events	14		14			
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 1.04, df = 1 (P = 0.31); I² = 4%						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						
5.1.2 moderate						
Ader 2021	24	339	25	344	6.9%	0.97 [0.57, 1.67]
Ali 2022	24	145	24	136	7.5%	0.94 [0.56, 1.57]
Beigel 2020	31	402	48	364	10.2%	0.58 [0.38, 0.90]
Pan 2020	192	1828	219	1811	30.1%	0.87 [0.72, 1.04]
Spinner 2020	3	197	4	200	1.0%	0.76 [0.17, 3.36]
Wang 2020	22	158	10	78	4.4%	1.09 [0.54, 2.18]
Subtotal (95% CI)		**3069**		**2933**	**60.2%**	**0.85 [0.73, 0.98]**
Total events	296		330			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.86, df = 5 (P = 0.57); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.17 (P = 0.03)						
5.1.3 severe						
Ader 2021	10	75	13	74	3.7%	0.76 [0.36, 1.62]
Ali 2022	4	14	2	7	1.1%	1.00 [0.24, 4.20]
Beigel 2020	28	131	29	154	9.0%	1.14 [0.71, 1.81]
Pan 2020	98	254	71	233	22.0%	1.27 [0.99, 1.62]
Subtotal (95% CI)		**474**		**468**	**35.8%**	**1.19 [0.96, 1.46]**
Total events	140		115			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.69, df = 3 (P = 0.64); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)						
Total (95% CI)		**4494**		**4358**	**100.0%**	**0.95 [0.82, 1.11]**
Total events	450		459			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 13.28, df = 11 (P = 0.28); I² = 17%						
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.52)						
Test for subgroup differences: Chi² = 6.60, df = 2 (P = 0.04), I² = 69.7%						



<u>Risk of bias legend</u>
(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

※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

Ader 2021

WHO Ordinal scale

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

中等症 3：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る。

4：入院し、酸素投与を要する。

5：入院し、非侵襲的呼吸管理・高流量酸素投与を要する。

重症　 6：人工呼吸管理もしくは ECMO を要する。

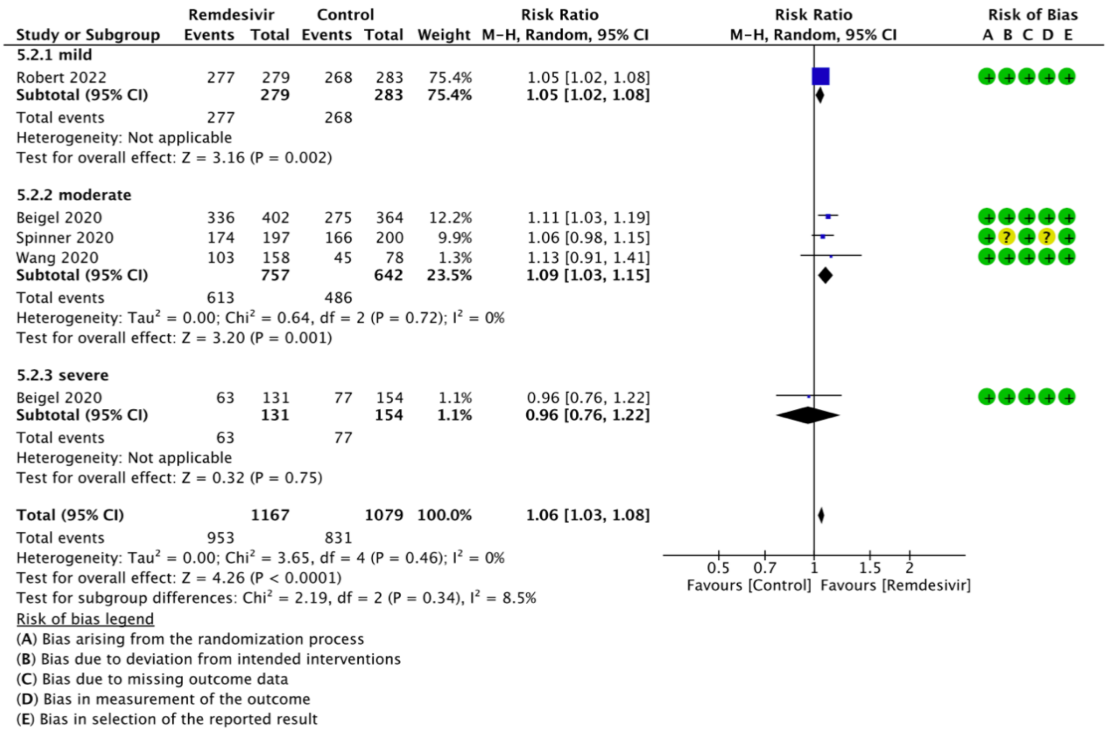
Ali 2022

軽症　　酸素投与なし

中等症　酸素投与あり（高流量酸素投与・非侵襲的呼吸管理を含む）

重症　　人工呼吸管理

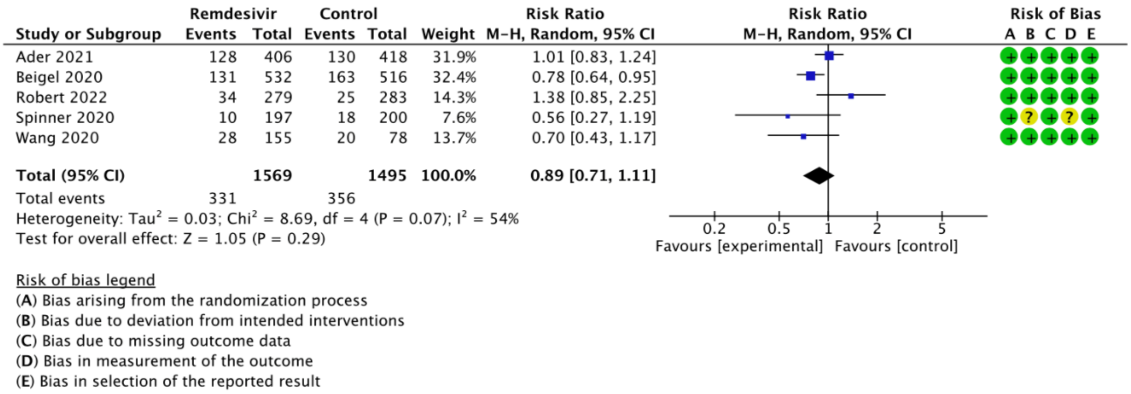
臨床症状改善（28 日時点）



※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
Robert 2022	Day28 までに COVID-19 に関連した入院を要さなかった、あるいは死亡しなかった

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）												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻[a]	非常に深刻[b]	なし	14/951 (1.5%)	14/957 (1.5%)	**RR 1.00** (0.45 to 2.21)	**0 fewer per 1,000** (8 fewer to 18 more)	⨁◯◯◯ 非常に低	重大
臨床症状の改善（軽症）												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻[a]	深刻でない	なし	277/279 (99.3%)	268/283 (94.7%)	**RR 1.05** (1.02 to 1.08)	**47 more per 1,000** (19 more to 76 more)	⨁⨁⨁◯ 中	重大
重篤有害事象（全重症度共通）												
5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻[c]	深刻[d]	なし	331/1569 (21.1%)	356/1495 (23.8%)	**RR 0.89** (0.71 to 1.11)	**26 fewer per 1,000** (69 fewer to 26 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、α0.05, 検出力 80%として計算)

a. Robert 2022 ではレムデシビルは 3 日間投与となっている。また、ワクチン未接種者を対象としており、ワクチン接種率の高い本邦の現状とは異なるため 1 段階グレードダウンとした。

b. 最適情報量を満たさず、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 。

c. 対象集団に軽症群が約 18%、中等症群約 68%、重症群が約 14%含まれている。

d. 95%信頼区間が“効果なし”と“臨床的に意味のある閾値（RR=0.75）”を含む。

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

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

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ■ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	軽症患者を対象とした RCT3 件（Pan 2021、Robert 2022、Ali 2022）の論文が採用された。全原因死亡に対する効果推定値（研究数=2 件）は、1000 人当たりの差はなかった(95%CI: 8 人少ない〜18 人多い)。臨床症状改善に関する効果推定値（研究数=1 件）は 1000 人当たり 47 人多い (95%CI: 19 人多い〜76 人多い)

□ さまざま □ 分からない：	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 1~5 倍として変動させた場合、正味の効果推定値は、有益な効果として 1000 人あたり 47 人多いとなり、いずれの場合でもレムデシビル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。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
□ 大きい □ 中 □ 小さい ■ わずか □ さまざま □ 分からない	重篤有害事象に関して、軽症患者、中等症あるいは重症患者を対象とした 5 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 26 人少ない（95%CI: 69 人少ない〜26 人多い）であった。望ましくない効果は「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
□ 非常に低 □ 低 ■ 中 □ 高 □ 採用研究なし	各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「非常に低」、「中」、「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「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「Net benefit」（死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムの 1~3 倍にした場合）となった。そのため、不精確さでダウングレードせず、全体的なエビデンスの確実性は「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
□ 重要な不確実性またはばらつきあり □ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ■ 重要な不確実性またはばらつきはおそ	COVID-19 患者に対するレムデシビル投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。死亡する可能性の低い、軽症患者においては薬剤の副作用を懸念し、忌避することも想定される。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おそらくないと考える。

らくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ■ 介入が優位： ☐ さまざま ☐ 分からない：	全原因死亡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 0 人少ない、臨床症状改善は 47 人多い、重篤な有害事象は 26 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 73 人の利益である（各アウトカムにおく効用値を同じとした場合）。また、死亡アウトカムの重要度の重み付けによっても、その方向性は変わらなかった。そのため、利益と害のバランスは、レムデシビル投与の利益が勝ると判断した。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）されたが、厚生労働省管理のもと医療機関に提供されており、資源が限られていた。2021 年 8 月に薬価基準が収載され、10 月より一般流通が開始されたため、全国の医療機関でも入手可能となった。コスト面では、COVID-19 治療薬として原則全額公費負担となっている。
実行可能性 その介入は実行可能ですか?	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい	ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）され、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たが、2021 年 10 月より一般流通が開始された。2021 年 1 月より、適応は COVID-19 による肺炎を有する患者に拡大され、2022 年 3 月には酸素投与を必要としない患者でも重症化リスクを有する等、本剤の投与が必要と考えられる場合に拡大された。また、COVID-19

☐ さまざま ☐ 分からない	の流行状況により入院ができない患者も多数存在するため、2022 年 1 月 21 日より、医師の指示の下、看護師が在宅療養患者等に投与することが認められた。 （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）**
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たため、資源が限られていたが、2021 年 10 月より一般供給が開始されている。2022 年 3 月の改訂により、本邦での適応は肺炎を有する患者に加え、酸素投与を必要としない患者でも重症化リスクを有する等、本剤の投与が必要と考えられる場合に拡大された。また、適切な医師・看護師の管理下にあれば、自宅療養患者等にも適応される。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
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。 軽症患者を対象とした Robert 2022 の RCT では、ワクチン未接種者を対象としている点については留意する必要がある。 投与方法及び適応も拡大され、適切な医師・看護師の管理下であれば、入院を要さない自宅療養患者等でもその投与の実施は可能である。従来の 5 日間及び 10 日間の投与に加え、症状発現後速やかに投与を開始し、3 日目まで投与する用法が追加となった。 ベクルリー®の添付文書の根拠となっている Robert 2022, GS-US-540-9012 (PINETREE trial) は、軽症の外来患者を主に対象とした無作為化二重盲検化試験であり、臨床症状の改善（Day28 までに COVID-19 に関連した入院を要さなかった、あるいは死亡しなかった）を主要アウトカムとしている。
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。 ・他の経口抗ウイルス薬との比較検討 ・他の抗炎症治療との併用療法の効果についての検討

・中和抗体との併用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）												
6	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	深刻でない	なし	296/3069 (9.6%)	330/2933 (11.3%)	RR 0.85 (0.73 to 0.98)	17 fewer per 1,000 (30 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕◯ 中	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)												
5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 [b]	深刻 [c]	なし	331/1569 (21.1%)	356/1495 (23.8%)	RR 0.89 (0.71 to 1.11)	26 fewer per 1,000 (69 fewer to 26 more)	⊕⊕◯◯ 低	重大

CI: 信頼区間; RCT: ランダム化比較試験　RR: リスク比

説明（最適情報量は、α 0.05, 検出力 80%として計算）

a. 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。

b. 対象集団に軽症群が約 18%、中等症群約 68%、重症群が約 14%含まれている。

c. 95%信頼区間が “効果なし” と “臨床的に意味のある閾値（RR=0.75）” を含む。

3.2.2 GRADE Evidence-to Decision テーブル

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

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ☐ 小さい ■ 中 ☐ 大きい	中等症患者を対象とした 6 件の RCT（Beigel 2020、Wang 2020、Spinner 2020、Pan 2021、Ader 2021、Ali 2022）が採用された。全原因死亡に関する効果推定値（研究数=6 件）は 1000 人当たり 17 人少ない (95%CI: 30 人少ない～2 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

☐ さまざま ☐ 分からない	当たり 68 人多い (95%CI: 23 人多い～114 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 1~5 倍として変動させた場合、正味の効果推定値は、有益な効果として 1000 人あたり 85 人多い～153 人多いとなり、いずれの場合でもレムデシビルによる利益が示唆された。以上より、全体的な望ましい効果は「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**
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	レムデシビル投与により重篤な有害事象の発生は増加しない（1000 人当たり 26 人少ない, 95%CI: 69 人少ない～26 人多い）。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ☐ 低 ■ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「中」、「中」、「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「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変動させても（死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムと 1~5 倍にした場合でも）「Net benefit」となった。そのため、不精確さではダウングレードせず、全体的なエビデンスの確実性は「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**
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	COVID-19 患者に対する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。

□ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
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**
□ 比較対照が優位 □ 比較対照がおそらく優位 □ 介入も比較対象もいずれも優位でない ■ おそらく介入が優位 □ 介入が優位 □ さまざま □ 分からない	28 日全原因死亡や臨床症状改善について、有害事象を増大することなく効果が見込まれる。患者 1000 人当たりの効果として全原因死亡は 17 人少ない、臨床症状改善は 68 人多い、重篤な有害事象は 26 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 111 人の利益である（各アウトカムにおく効用値を同じとした場合）。また、死亡アウトカムの重要度の重み付けによっても、その方向性は変わらなかった。そのため、利益と害のバランスは、レムデシビル投与の利益が勝ると判断した。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ いいえ □ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい □ はい □ さまざま □ 分からない	ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）されたが、厚生労働省管理のもと医療機関に提供されており、資源が限られていた。2021 年 8 月に薬価基準が収載され、10 月より一般流通が開始されたため、全国の医療機関でも入手可能となった。コスト面では、COVID-19 治療薬として原則全額公費負担となっている。
実行可能性 その介入は実行可能ですか?	
判断	**リサーチエビデンス**
□ いいえ □ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい □ はい	ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）され、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たが、2021 年 10 月より一般流通が開始され、全国の医療機関で実行可能となった。2021 年 1 月より、適応は酸素の有無に関わらず、COVID-19 による肺炎を有する患者に拡大され、2022

□ さまざま □ 分からない	年３月には酸素投与を必要としない患者でも重症化リスクを有する等、本剤の投与が必要と考えられる場合へと、更に拡大された。

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「中」、望ましくない効果は「わずか」であり、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。アウトカム全般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、2021 年 10 月より一般供給が開始された。それらを総合的に判断し、弱い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
2020 年 11 月 20 日、WHO より入院患者において投与しないことを条件付き非推奨が勧告されたが、2022 年 4 月 22 日に更新され、重症でない COVID-19 患者への投与を推奨する方向性となった。 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。 採用した RCT ではワクチン接種の有無や現在の変異株に関する情報は得られなかった。 2022 年 3 月より、本邦での適応は肺炎を有する患者に加え、酸素投与を必要としない患者でも重症化リスクを有する等、本剤の投与が必要と考えられる場合に拡大された。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

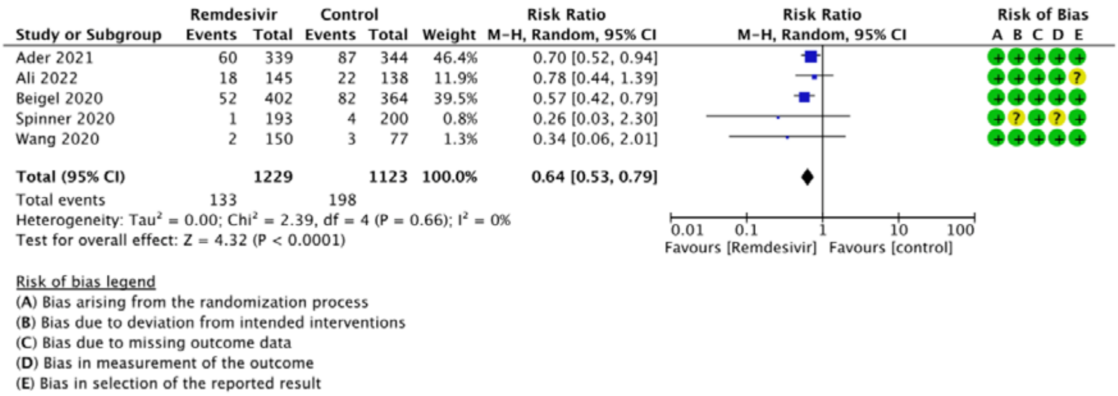
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 ・中等症を対象とした重症度別大規模 RCT の実施 ・投与期間や投与のタイミングについての検討 ・他の抗炎症治療との併用療法の効果についての検討

（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 63 人少ない（95% CI：83 人少ない～37 人少ない）であり、エビデンスの確実性は「中」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



・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)		
new need for invasive MV												
5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	深刻でない	なし	133/1229 (10.8%)	198/1123 (17.6%)	RR 0.64 (0.53 to 0.79)	63 fewer per 1,000 (83 fewer to 37 fewer)	⨁⨁⨁◯ 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、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。

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）												
4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	140/474 (29.5%)	115/468 (24.6%)	RR 1.19 (0.96 to 1.46)	47 more per 1,000 (10 fewer to 113 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）												
5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 [c]	深刻 [d]	なし	331/1569 (21.1%)	356/1495 (23.8%)	RR 0.89 (0.71 to 1.11)	26 fewer per 1,000 (69 fewer to 26 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、α0.05，検出力 80%として計算）

a. 95%信頼区間が“効果なし”と“臨床的に意味のある閾値（RR=1.25）”を含む。

b. OIS を満たさない。

c. 対象集団に軽症群が約 18%、中等症群約 68%、重症群が約 14%含まれている。

d. 95%信頼区間が“効果なし”と“臨床的に意味のある閾値（RR=0.75）”を含む。

3.3.2 GRADE Evidence-to Decision テーブル

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

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	レムデシビルは、全世界で初めて COVID-19 に対し承認された治療薬である。2020 年 5 月 1 日にアメリカ合衆国で緊急使用が認められ、本邦でも「特例承認制度」により 2020 年 5 月 7 日に新型コロナウイルス感染症への治療薬として承認された。また 2020 年 10 月 22 日、アメリカ合衆国では正式に承認された。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
■ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	重症患者を対象とした 4 件の RCT（Beigel 2020、Pan 2021、Ader 2021、Ali 2022）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 47 人多い(95%CI: 10 人少ない～113 人多い)であった。臨床症状改善に関する効果推定値（研究数=1 件）は 1000 人当たり 20 人少ない（95%CI: 120

☐ さまざま ☐ 分からない	人少ない～110 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 1~5 倍として変動させた場合、正味の効果推定値は、有益な効果として 1000 人あたり 255 人少ない～67 人少ないとなった。したがって、望ましい効果は、「わずか」と判断した。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	レムデシビル投与により重篤な有害事象の発生は増加しない（1000 人当たり 26 人少ない, 95%CI: 69 人少ない～26 人多い）。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ■ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「中」、「中」、「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「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「Possible net harm」（死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムと等倍にした場合）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 倍にした場合）と変動した。そのため、不精確さは一段階ダウングレードとし、全体的なエビデンスの確実性は「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はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	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。

☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
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**
☐ 比較対照が優位 ■ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	全原因死亡の効果推定値は患者 1000 人当たり 47 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 67 人の不利益である。死亡アウトカムの重要度を他のアウトカムの 2 倍と重みづけた場合、1000 人あたり 114 人の不利益である。そのため、利益と害のバランスは「比較対照がおそらく優位」と判断した。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）されたが、厚生労働省管理のもと医療機関に提供されており、資源が限られていた。2021 年 8 月に薬価基準が収載され、10 月より一般流通が開始されたため、全国の医療機関でも入手可能となった。コスト面では、COVID-19 治療薬として原則全額公費負担となっている。
実行可能性 その介入は実行可能ですか?	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい	ベクルリー®は薬事承認（2020 年 5 月 7 日特例承認）され、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たが、2021 年 10 月より一般流通が開始され、全国の医療機関で実行可能となった。2021 年 1 月より、適応は酸素の有無に関わらず、COVID-19 による肺炎を有する患者に拡大され、2022

□ さまざま □ 分からない	年３月には酸素投与を必要としない患者でも重症化リスクを有する等、本剤の投与が必要と考えられる場合へと、更に拡大された。

推奨に関する結論（重症患者）

推奨
✓ **人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にレムデシビルを投与しないこと弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）**
正当性
望ましくない効果は望ましい効果を上回り、そのエビデンスの確実性は「低」であった。それらを総合的に判断し、投与しないことを弱く推奨するとした
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
2020 年 11 月 20 日、WHO より入院患者において投与しないことを条件付き非推奨が勧告されたが、2022 年 4 月 22 日に更新され、重症でない COVID-19 患者への投与が推奨された。重症例に関しては、更新中である。 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。 中等症と重症で推奨の方向が異なるが、病態生理的に両者の境界を厳密に区別することは困難である。便宜上、本ガイドラインが設定した中等症・重症の定義による区分けを行い検討した結果、方向性の異なる推奨を提示することとなったが、今後のエビデンスの集積により推奨内容が変更となる可能性もあり、レムデシビルの立ち位置に関しては慎重に判断する必要がある。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 ・重症を対象とした重症度別大規模 RCT の実施 ・投与期間や投与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 患者にハイドロキシクロロキンを投与するか？

推奨

✓ **すべての重症度の COVID-19 患者に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）**

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、はハイドロキシクロロキンと標準治療の比較、Amaravadi 2021、Dubee 2021、Hernandez 2021、Omrani 2020、Self 2020、Skipper 2020、Ulrich 2020 はハイドロキシクロロキンとプラセボの比較であった。また、Chen L 2020、Rea-Neto 2021 はハイドロキシクロロキン、クロロキン、標準治療の比較、Cavalcanti 2020、Omrani 2020 はハイドロキシクロロキンと標準治療（プラセボ）、ハイドロキシクロロキン＋アジスロマイシンと標準療法（プラセボ）、ハイドロキシクロロキン＋アジスロマイシンとハイドロキシクロロキンの比較、Reis 2021 はハイドロキシクロロキン、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、ハイドロキシクロロキンと標準治療の比較、Barratt-Due 2021 はハイドロキシクロロキン、レムデ

	Selection bias(randamization process)	Performance bias(Deviations from intended intervention)	Attention 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

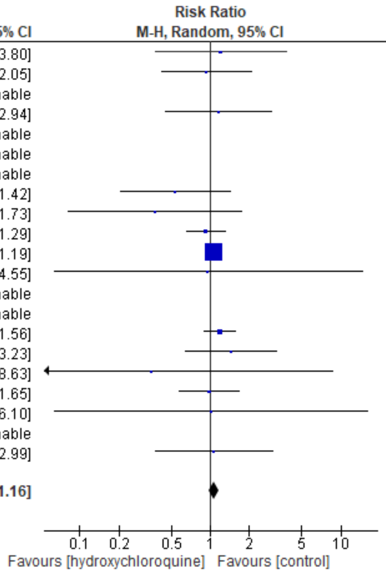
2. エビデンス要約と EtD テーブル

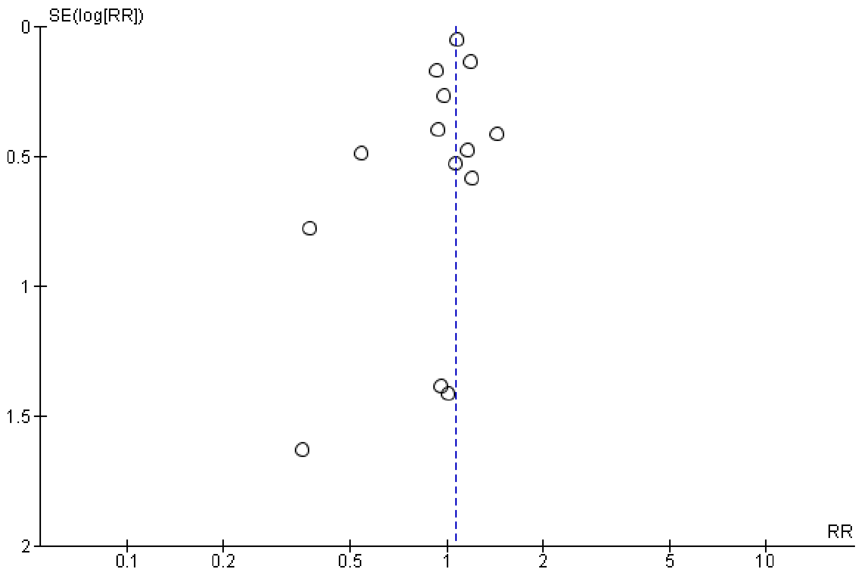
2.1 フォレストプロット ファンネルプロット

全原因死亡（14-90 日：28 日に最も近い死亡を採用）

Study or Subgroup	hydroxychloroquine Events	hydroxychloroquine Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	A	B	C	D	E
Abd Elsalam 2020	6	97	5	97	0.6%	1.20 [0.38, 3.80]	?	?	+	+	+
Ader 2021	11	145	12	148	1.2%	0.94 [0.43, 2.05]	+	+	+	+	+
Amaravadi 2021	0	16	0	13		Not estimable	+	?	+	+	+
Cavalcanti 2020	9	221	8	227	0.9%	1.16 [0.45, 2.94]	+	?	+	+	+
Chen CP 2020	0	21	0	12		Not estimable	+	?	+	+	?
Chen J 2020	0	15	0	15		Not estimable	?	+	+	+	?
Chen L 2020	0	18	0	12		Not estimable	?	?	-	+	+
Dubee 2021	6	124	11	123	0.8%	0.54 [0.21, 1.42]	+	+	+	+	+
Gonzalez 2021	2	33	6	37	0.3%	0.37 [0.08, 1.73]	?	+	+	+	?
Hernandez 2021	40	106	44	108	6.9%	0.93 [0.66, 1.29]	+	+	+	+	?
Horby 2020	418	1561	788	3155	74.0%	1.07 [0.97, 1.19]	+	+	+	+	+
Lyngbakken 2020	1	26	1	25	0.1%	0.96 [0.06, 14.55]	-	?	+	+	+
Mitjà 2020	0	169	0	184		Not estimable	+	?	+	+	?
Omrani 2020	0	150	0	147		Not estimable	+	+	+	+	+
Pan 2020	104	947	84	906	10.3%	1.18 [0.90, 1.56]	+	+	+	+	+
Rea-Neto 2021	8	29	10	52	1.2%	1.43 [0.64, 3.23]	+	+	?	+	+
Reis 2021	0	214	1	227	0.1%	0.35 [0.01, 8.63]	+	+	+	+	+
Self 2020	25	242	25	237	2.8%	0.98 [0.58, 1.65]	+	+	+	+	+
Skipper 2020	1	231	1	234	0.1%	1.01 [0.06, 16.10]	?	+	?	+	+
Tang 2020	0	75	0	75		Not estimable	?	?	+	+	+
Ulrich 2020	7	67	6	61	0.7%	1.06 [0.38, 2.99]	?	?	-	+	+
Total (95% CI)		**4507**		**6095**	**100.0%**	**1.06 [0.97, 1.16]**					
Total events	638		1002								

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.22, df = 13 (P = 0.94); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.35 (P = 0.18)

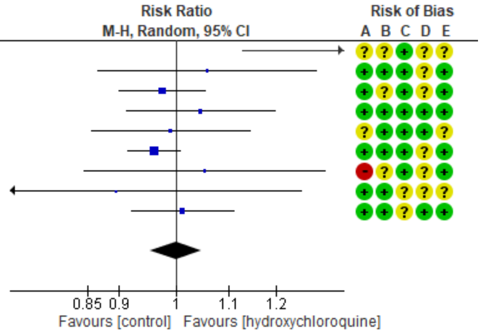




臨床症状改善（14-28 日時点)

Study or Subgroup	hydroxychloroquine Events	hydroxychloroquine Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Abd Elsalam 2020	52	97	33	97	2.0%	1.58 [1.13, 2.20]
Ader 2021	85	145	82	148	5.1%	1.06 [0.87, 1.29]
Cavalcanti 2020	185	221	195	227	20.5%	0.97 [0.90, 1.05]
Dubee 2021	98	124	93	123	9.8%	1.05 [0.91, 1.20]
Gonzalez 2021	30	33	34	37	8.8%	0.99 [0.86, 1.14]
Horby 2020	941	1561	1982	3155	31.1%	0.96 [0.91, 1.01]
Lyngbakken 2020	23	26	21	25	4.3%	1.05 [0.84, 1.31]
Rea-Neto 2021	18	29	36	52	1.9%	0.90 [0.64, 1.26]
Self 2020	191	242	185	237	16.5%	1.01 [0.92, 1.11]
Total (95% CI)		**2478**		**4101**	**100.0%**	**1.00 [0.95, 1.05]**
Total events	1623		2661			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 11.02, df = 8 (P = 0.20); I² = 27%
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)



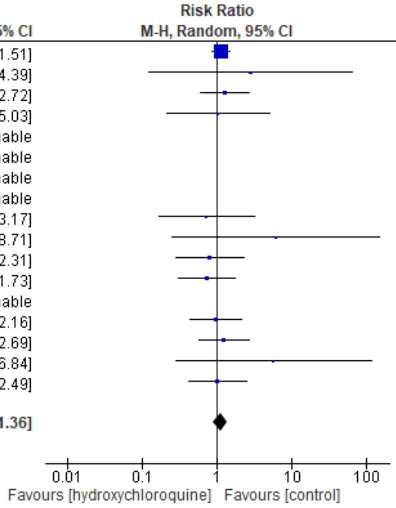
Ader 2021、Cavalcanti 2020、Dubee 2020、Gonzalez 2021、Horby 2020、Lyngbakken 2020、Rea-Neto 2021、Self 2020 では、WHO clinical improvement ordinal scale* 0-2 等を含めた退院を臨床的改善と定義、Abd Elsalam 2020 は詳細な定義の記載はないが完全回復を臨床的改善と定義している。尚、PCR 陰性を臨床的改善と定義している Chen CP 2020 は解析から除外した。

*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

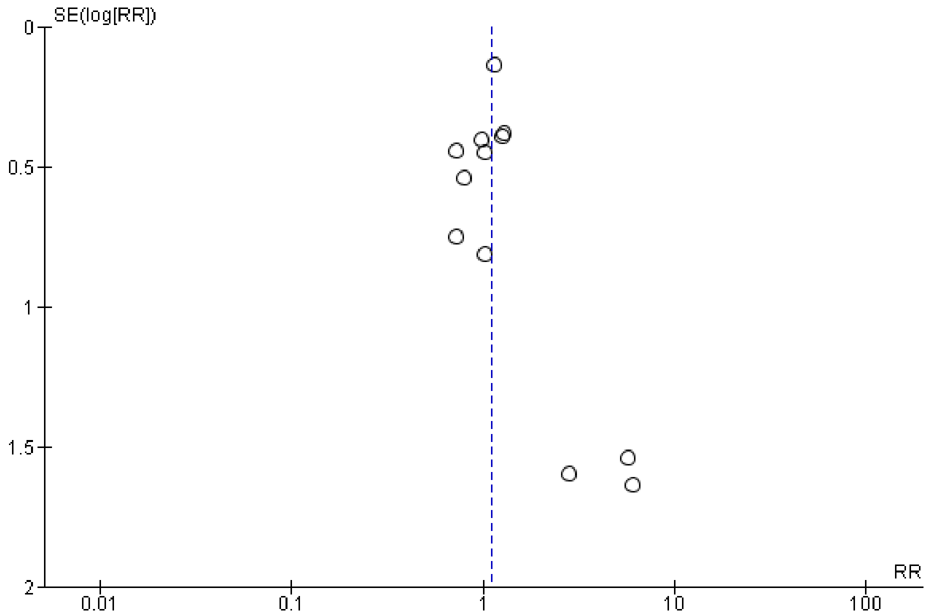
重篤有害事象（14-30 日時点）

Study or Subgroup	hydroxychloroquine Events	hydroxychloroquine Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	A	B	C	D	E
Ader 2021	63	143	57	148	57.7%	1.14 [0.87, 1.51]	+	+	+	?	+
Amaravadi 2021	1	16	0	15	0.4%	2.82 [0.12, 64.39]	+	?	+	+	+
Barratt-Due 2021	10	52	13	87	7.8%	1.29 [0.61, 2.72]	+	?	+	?	?
Cavalcanti 2020	3	221	3	227	1.7%	1.03 [0.21, 5.03]	+	?	+	?	+
Chen CP 2020	0	21	0	12		Not estimable	+	?	+	?	?
Chen J 2020	0	15	0	15		Not estimable	?	+	+	?	?
Chen L 2020	0	18	0	12		Not estimable	?	?	-	?	?
Chen Z 2020	0	31	0	31		Not estimable	?	?	+	?	?
Dubee 2021	3	124	4	120	2.0%	0.73 [0.17, 3.17]	+	+	+	+	+
Horby 2020	1	1561	0	3155	0.4%	6.06 [0.25, 148.71]	+	+	+	-	+
Lyngbakken 2020	5	27	6	26	3.9%	0.80 [0.28, 2.31]	-	?	+	?	+
Mitjà 2020	8	169	12	184	5.8%	0.73 [0.30, 1.73]	+	?	+	?	?
Omrani 2020	0	150	0	147		Not estimable	+	+	+	+	+
Reis 2021	11	207	12	220	6.9%	0.97 [0.44, 2.16]	+	+	+	+	+
Self 2020	14	242	11	237	7.4%	1.25 [0.58, 2.69]	+	+	?	+	+
Tang 2020	2	70	0	80	0.5%	5.70 [0.28, 116.84]	?	?	+	-	+
Ulrich 2020	9	67	8	61	5.5%	1.02 [0.42, 2.49]	?	?	-	+	+
Total (95% CI)		**3134**		**4777**	**100.0%**	**1.11 [0.90, 1.36]**					
Total events	130		126								

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.57, df = 11 (P = 0.95); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)



Risk of bias legend
(A) Selection bias(randamization 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)

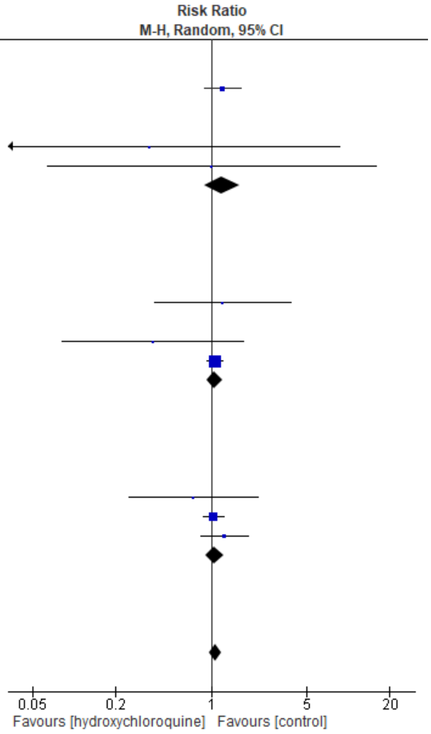


有害事象の定義は、文献ごとに異なっているものの、QT 延長に伴う Torsade de points を重篤有害事象としている研究が多い、全ての死亡を有害事象に含んでいる研究は除外した。

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）

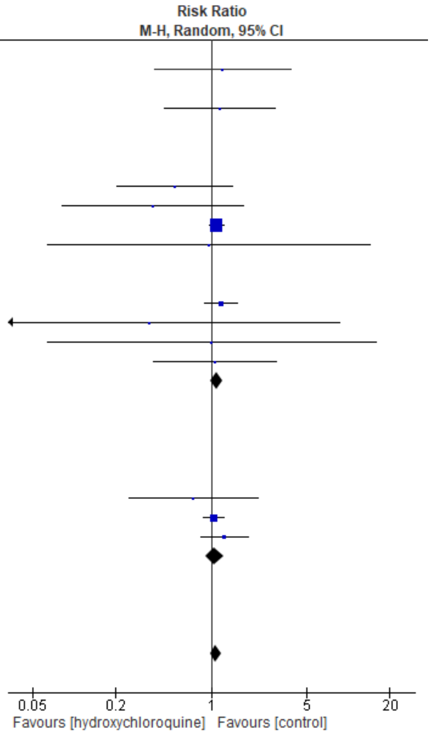
① 軽症群、中等症群、重症群

Study or Subgroup	hydroxychloroquine Events	hydroxychloroquine Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 軽症						
Amaravadi 2021	0	16	0	13		Not estimable
Horby 2020	58	362	99	750	10.1%	1.21 [0.90, 1.64]
Mitjà 2020	0	169	0	184		Not estimable
Omrani 2020	0	150	0	147		Not estimable
Reis 2021	0	214	1	227	0.1%	0.35 [0.01, 8.63]
Skipper 2020	1	231	1	234	0.1%	1.01 [0.06, 16.10]
Subtotal (95% CI)		**1142**		**1555**	**10.3%**	**1.20 [0.89, 1.61]**
Total events	59		101			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.58, df = 2 (P = 0.75); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)						
1.1.2 中等症						
Ader 2021	6	93	5	94	0.7%	1.21 [0.38, 3.84]
Chen J 2020	0	15	0	15		Not estimable
Gonzalez 2021	2	33	6	37	0.4%	0.37 [0.08, 1.73]
Horby 2020	253	938	475	1873	52.8%	1.06 [0.93, 1.21]
Subtotal (95% CI)		**1079**		**2019**	**53.9%**	**1.06 [0.93, 1.20]**
Total events	261		486			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.84, df = 2 (P = 0.40); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)						
1.1.3 重症						
Ader 2021	5	52	7	54	0.8%	0.74 [0.25, 2.19]
Horby 2020	110	261	216	532	29.4%	1.04 [0.87, 1.24]
Pan 2020	35	85	27	82	5.7%	1.25 [0.84, 1.87]
Subtotal (95% CI)		**398**		**668**	**35.8%**	**1.06 [0.91, 1.24]**
Total events	150		250			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.13, df = 2 (P = 0.57); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.46)						
Total (95% CI)		**2619**		**4242**	**100.0%**	**1.07 [0.98, 1.18]**
Total events	470		837			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.15, df = 8 (P = 0.84); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.60, df = 2 (P = 0.74), I² = 0%						



② 軽～中等症群、重症群

Study or Subgroup	hydroxychloroquine Events	hydroxychloroquine Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 軽～中等症						
Ader 2021	6	93	5	94	0.6%	1.21 [0.38, 3.84]
Amaravadi 2021	0	16	0	13		Not estimable
Cavalcanti 2020	9	221	8	227	0.9%	1.16 [0.45, 2.94]
Chen CP 2020	0	21	0	12		Not estimable
Chen J 2020	0	15	0	15		Not estimable
Chen L 2020	0	18	0	12		Not estimable
Dubee 2020	6	124	11	123	0.9%	0.54 [0.21, 1.42]
Gonzalez 2021	2	33	6	37	0.3%	0.37 [0.08, 1.73]
Horby 2020	311	1300	574	2623	54.2%	1.09 [0.97, 1.23]
Lyngbakken 2020	1	26	1	25	0.1%	0.96 [0.06, 14.55]
Mitjà 2020	0	169	0	184		Not estimable
Omrani 2020	0	150	0	147		Not estimable
Pan 2020	104	947	84	906	10.7%	1.18 [0.90, 1.56]
Reis 2021	0	214	1	227	0.1%	0.35 [0.01, 8.63]
Skipper 2020	1	231	1	234	0.1%	1.01 [0.06, 16.10]
Ulrich 2020	7	67	6	61	0.7%	1.06 [0.38, 2.99]
Subtotal (95% CI)		**3645**		**4940**	**68.6%**	**1.09 [0.98, 1.22]**
Total events	447		697			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.81, df = 9 (P = 0.85); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)						
1.1.2 重症						
Ader 2021	5	52	7	54	0.7%	0.74 [0.25, 2.19]
Horby 2020	110	261	216	532	25.8%	1.04 [0.87, 1.24]
Pan 2020	35	85	27	82	5.0%	1.25 [0.84, 1.87]
Subtotal (95% CI)		**398**		**668**	**31.4%**	**1.06 [0.91, 1.24]**
Total events	150		250			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.13, df = 2 (P = 0.57); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.46)						
Total (95% CI)		**4043**		**5608**	**100.0%**	**1.08 [0.99, 1.18]**
Total events	597		947			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.02, df = 12 (P = 0.92); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.78), I² = 0%						



2.2GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ハイドロキシクロロキン	プラセボもしくは標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡（追跡期間 14-30 日）												
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（α=0.05、β=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:	ハイドロキシクロロキン（プラケニル®）はマラリア治療薬として開発された薬剤で、免疫調節作用を有するため自己免疫疾患の治療にも使用されてきた。本邦では全身性エリテマトーデスなどに対し 2015 年 7 月に製造販売が承認された。SARS や MERS を引き起こすコロナウイルスに対して抗ウイルス作用があることが知られ、SARS-CoV-2 に対しても in vitro 活性を有することが報告されているが、臨床的な有効性は定まっていない

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

□ 中 □ 大きい □ さまざま □ 分からない	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ロキンによる利益を示すものではなかった。よって望ましい効果は「わずか」と判断した。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
□ 大きい □ 中 □小さい ■ わずか □ さまざま □ 分からない	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。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
□ 非常に低 □ 低 ■ 中 □ 高 □ 採用研究なし	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、それぞれ「高」、「高」、「低」と判断した。 　尚、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付けに応じて「Possible net harm」（死亡アウトカムの価値観を同等とした場合）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。

価値観

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

判断	リサーチエビデンス

☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ■ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するハイドロキシクロ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比較対照を支持しますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 比較対照が優位 ■ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	利用可能な最良のエビデンスからは、全原因死亡は 1000 人当たり 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**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	ハイドロキシクロロキンの 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**

□ いいえ □ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい □ はい □ さまざま □ 分からない	2021 年 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。

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

<u>CQ4-1　COVID-19 患者にステロイドを投与するか？</u>

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：2022 年 7 月 15 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）、メチルプレドニゾロン 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 STEROID 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。

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。

	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 STEROID	+	+	+	+	+
2020 GLUCOCOVID	-	?	+	+	?
2020 Metcovid	+	+	+	+	+
2020 RECOVERY	+	?	+	+	+
2020 REMAP CAP	+	?	+	+	+
2021 Jamaati	?	?	+	+	?
2021 Tang	?	+	+	+	?

※ステロイドの種類や投与量の比較に関する RCT について(参考資料)

＜種類の比較＞

① Keivan 2021　（*https://doi.org/10.1186/s12879-021-06130-7*）

P：COVID-19、成人、中等症以上、n=86

I：メチルプレドニゾロン（2mg/kg/day）

C：デキサメサゾン（6mg/day）

O：28 日死亡、5 日目および 10 日目の臨床状態（9 段階の WHO ordinal scale）

結果概要：

28 日死亡率は介入群 18.6%、対照群 37.5%（p=0.076）

5 日目の臨床状態は介入群 4.02、対照群 5.21（p=0.002）

10 日目の臨床状態は介入群 2.00、対照群 4.71（p=0.001）

＜用量の比較＞

② Montalvan 2021　（*https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.1027*）

P：COVID-19、成人、重症度は不明、n=81

I：デキサメサゾン（8mg/day）

C：デキサメサゾン（24mg/day）

O：試験期間中の死亡、気管挿管を必要とした割合（試験期間は不明）

結果概要：

低用量群では 2 人が、高用量群では 6 人が死亡

気管挿管は高用量群で増加した（OR 1.95, 95%CI 1.1-3.5）

③ Taboada 2021（*https://doi.org/10.1183/13993003.02518-2021*）

P：COVID-19、成人、中等症、n=200

I：デキサメサゾン（6mg/day、10 日間）

C：デキサメサゾン（20mg/day を 5 日間、その後 10mg/day を 5 日間）

O：28 日死亡率、治療開始 5 日、11 日、14 日、28 日時点の臨床状態（7 段階の Ordinal scale）、ステロイド使用による二次感染

結果概要：

28 日死亡率は低用量群で 5.9%、高用量群で 6.1%（p=0.84）

Ordinal scale はいずれの時点でも有意差なし

二次感染も両群で有意差なし（RR 1.08, 95% CI 0.43 - 2.75, p=0.87）

④ **Maskin 2021**（*https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08850666211066799*）
P：COVID-19、成人、ARDS 合併、n=100
I：デキサメサゾン（6mg/day を 10 日間）
C：デキサメサゾン（16mg/day を 5 日間、その後 8mg/day を 5 日間）
O：28 日時点での呼吸器非使用日数、28 日死亡率、ステロイド使用による二次感染
結果概要：
28 日時点での呼吸器非使用日数は、有意差なし（p=0.23）
28 日時点での死亡率は、低用量群で 39%、高用量群で 41%（p>0.999）
二次感染は低用量群と比較し高用量群で発生率が 1.12 倍（95% CI 0.81 - 1.54, p=0.50）

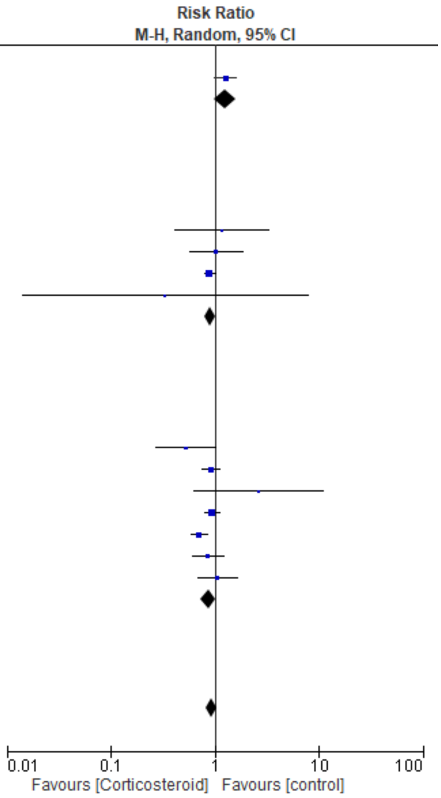
⑤ **COVID STEROID 2 Trial Group 2021**
（*https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785529*）
Granholm 2022
（*https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-022-06677-2*）
P：COVID-19、成人、重症、n=1,000
I：デキサメサゾン（6mg/day、10 日間）
C：デキサメサゾン（12mg/day、10 日間）
O：28 日、90 日、180 日死亡率、二次感染による敗血症性ショックや侵襲性真菌感染
結果概要：
28 日、90 日、180 日死亡率は両群で有意差なし
28 日:低用量群で 32.3%、中等量群で 27.1% (adjusted RR 0.86, 99% CI 0.68 - 1.08)
90 日:低用量群で 37.7%、中等量群で 32.0% (adjusted RR 0.87, 99% CI 0.70 - 1.07)
180 日:低用量群で 38.6%、中等量群で 33.7% (RR 0.89, 99% CI 0.72 - 1.09, p=0.13)
二次感染による重篤な副作用は低用量群で 13.4%、中等量群で 11.3%（adjusted RR 0.83, 99% CI 0.54 - 1.29）

⑥**Toroghi 2021**（*https://doi.org/10.1007/s43440-021-00341-0*）
P：COVID-19、成人、中等症以上、n=144、3 群比較
I：デキサメサゾン（8mg/day、10 日間）
C1：デキサメサゾン（16mg/day、10 日間）
C2：デキサメサゾン（24mg/day、10 日間）
O：60 日死亡率
結果概要：
60 日死亡率は低用量群で 17%、中等量群で 30%、高用量群で 41.3%
低用量群と高用量群で有意差あり（HR 0.36, 95% CI 0.15 - 0.83, p=0.02）

2. フォレストプロット

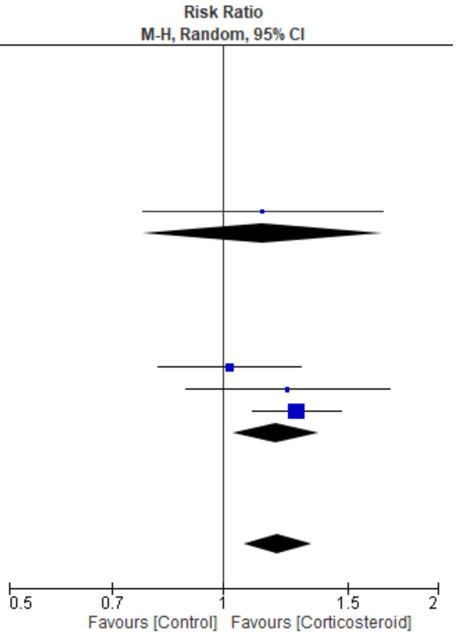
全原因死亡（21-28 日時点、in-hospital）

Study or Subgroup	Corticosteroid Events	Corticosteroid Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
4.1.1 mild						
2020 RECOVERY	89	501	145	1034	12.0%	1.27 [1.00, 1.61]
Subtotal (95% CI)		**501**		**1034**	**12.0%**	**1.27 [1.00, 1.61]**
Total events	89		145			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.92 (P = 0.05)						
4.1.2 moderate						
2020 GLUCOCOVID	7	35	5	29	1.2%	1.16 [0.41, 3.27]
2020 Metcovid	19	128	19	132	3.4%	1.03 [0.57, 1.86]
2020 RECOVERY	298	1279	682	2604	19.4%	0.89 [0.79, 1.00]
2021 Tang	0	43	1	43	0.1%	0.33 [0.01, 7.96]
Subtotal (95% CI)		**1485**		**2808**	**24.2%**	**0.90 [0.80, 1.01]**
Total events	324		707			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.85, df = 3 (P = 0.84); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.86 (P = 0.06)						
4.1.3 severe						
2020 CAPE COVID	11	76	20	73	2.8%	0.53 [0.27, 1.02]
2020 CoDEX	85	151	91	148	14.9%	0.92 [0.76, 1.11]
2020 COVID STEROID	6	16	2	14	0.7%	2.63 [0.63, 10.98]
2020 Metcovid	53	66	57	67	17.0%	0.94 [0.81, 1.10]
2020 RECOVERY	95	324	283	683	14.8%	0.71 [0.58, 0.86]
2020 REMAP CAP	78	278	33	101	8.1%	0.86 [0.61, 1.20]
2021 Jaamati	16	25	15	25	5.6%	1.07 [0.69, 1.65]
Subtotal (95% CI)		**936**		**1111**	**63.8%**	**0.86 [0.73, 1.01]**
Total events	344		501			
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 12.59, df = 6 (P = 0.05); I² = 52%						
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07)						
Total (95% CI)		**2922**		**4953**	**100.0%**	**0.92 [0.81, 1.03]**
Total events	757		1353			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 20.34, df = 11 (P = 0.04); I² = 46%						
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)						
Test for subgroup differences: Chi² = 7.51, df = 2 (P = 0.02), I² = 73.4%						



臨床症状改善（21-28 日時点）

Study or Subgroup	Corticosteroid Events	Corticosteroid Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
4.3.1 mild						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
4.3.2 moderate						
2021 Tang	25	43	22	43	8.1%	1.14 [0.77, 1.67]
Subtotal (95% CI)		**43**		**43**	**8.1%**	**1.14 [0.77, 1.67]**
Total events	25		22			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.52)						
4.3.3 severe						
2020 CAPE COVID	43	60	40	57	22.4%	1.02 [0.81, 1.29]
2020 CoDEX	54	151	43	148	11.1%	1.23 [0.88, 1.71]
2020 RECOVERY	161	324	268	683	58.4%	1.27 [1.10, 1.46]
Subtotal (95% CI)		**535**		**888**	**91.9%**	**1.19 [1.03, 1.36]**
Total events	258		351			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.52, df = 2 (P = 0.28); I² = 21%						
Test for overall effect: Z = 2.43 (P = 0.02)						
Total (95% CI)		**578**		**931**	**100.0%**	**1.19 [1.07, 1.33]**
Total events	283		373			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.58, df = 3 (P = 0.46); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.14 (P = 0.002)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84), I² = 0%						



※臨床症状改善の定義

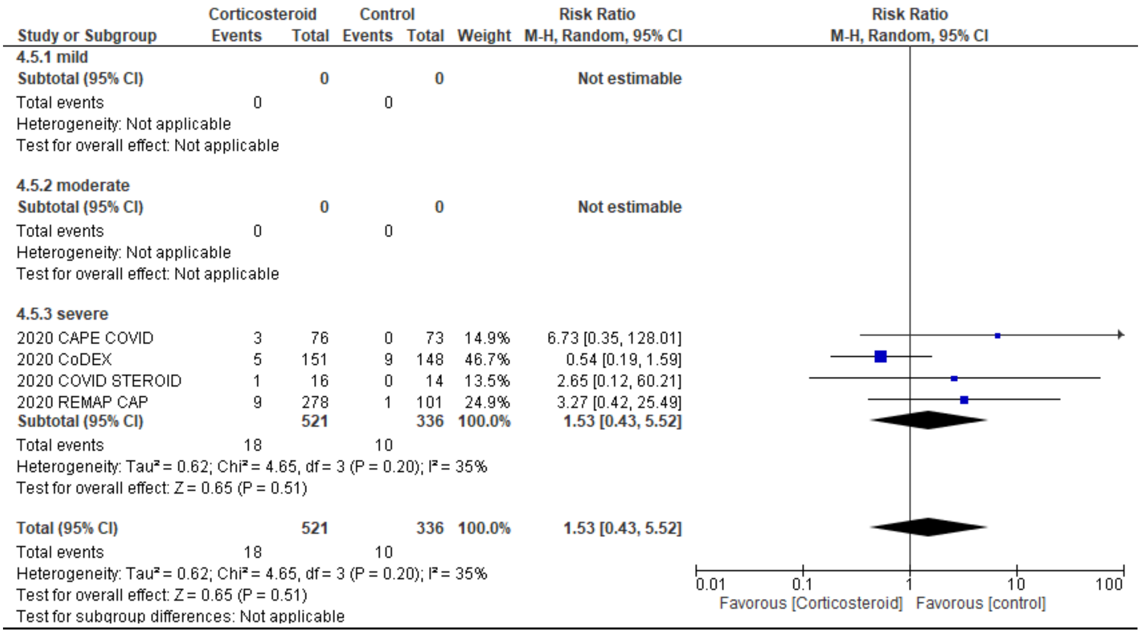
・Tang 2021（中等症）

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 致死的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、α0.05, 検出力 80%として計算）

a. 95%CI が臨床的に意味のある閾値（RR = 1.25）を跨ぐ

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-1　軽症 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（軽症）
介入:	ステロイド投与（経口あるいは静注）、ただしステロイドパルス療法を除く
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善（生存退院）、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ステロイドは様々な種類が存在するが、いずれの種類もさまざまな疾患に対して適応を持ち、古くから販売されている。COVID-19 が重症化する機序は、過去に流行したウイルス性肺炎（H5N1 インフルエンザ、SARS、H1N1 インフルエンザなど）のように、宿主において免疫応答が過剰に発生することで臓器障害が起きることであると推測されている。ステロイドはその免疫応答を緩和する作用が期待されている。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
■ わずか ☐ 小さい	デキサメサゾンに関する RCT 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

□ 中 □ 大きい □ さまざま □ 分からない	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。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 大きい □ 中 □ 小さい □ わずか □ さまざま ■ 分からない	RCT が 1 件抽出されたが、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。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 非常に低 □ 低 ■ 中 □ 高 □ 採用研究なし	利用できるエビデンスは全原因死亡のアウトカムのみであるが、そのエビデンスの確実性は「中」であった。したがって、全体的なエビデンスの確実性も「中」とした。
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 重要な不確実性またはばらつきあり □ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり □ 重要な不確実性またはばらつきはおそ	死亡が低下することは患者・家族は重視すると考えられ，不確実性やばらつきはないと考える。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

らくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
☐ 比較対照が優位 ■ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	利用可能な最良エビデンスからは、全原因死亡について 1000 人当たり 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
☐ いいえ ■ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	ステロイド投与は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する支持的療法としての可能性が長く検討されてきた。また、デキサメサゾンは本邦においては、デカドロン注射液®（1.65mg, 3.3mg, 6.6mg の 3 種類）とデカドロン錠®（0.5mg, 4mg の 2 種類）として承認・販売されておりコストも安価である。1 件の RCT のみしか採用されていないが、効果のバランスと「比較対照が優位」である。したがって、全体としての許容可能性は「おそらく、いいえ」であるとした。

実行可能性

その介入は実行可能ですか?

判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい	ステロイド投与は、いかなる病院でも実行は可能であると考える。

☐ さまざま ☐ 分からない	

推奨に関する結論（軽症患者）

推奨
酸素投与を必要としない軽症患者にステロイド（デキサメサゾン）を投与しないことを強く推奨する（強い非推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
正当性
望ましい効果が「わずか」、望ましくない効果が「分からない」であるが、望ましい効果で含まれるアウトカム（全原因死亡）の効果推定値は影響が一番小さいと仮定しても利益の方向性とはならない。また、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「中」である。それらを総合的に判断し、強い非推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。 ・採用された 1 編の RCT では、6mg デキサメサゾン（経口あるいは静脈投与）1 日 1 回の投与を、開始後 10 日間（10 日以内に退院した患者は退院まで）を行っている。 ・現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究は一部行われているが、推奨を提示するにはエビデンスが不十分である。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
COVID-19 患者に対するステロイドの種類、投与量、投与期間、開始時期に関する比較研究が求められる。

3.2 中等症患者に対するエビデンス要約と EtD テーブル

3.2.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ステロイド	標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
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、α0.05, 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**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ わずか ☐ 小さい	RCT が 4 件（デキサメサゾン 1 件、メチルプレドニゾロン 3 件）抽出された。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%

■ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 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**
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ■ 分からない	メチルプレドニゾロンに関する RCT が 1 件抽出されたが、重篤有害事象は 1 例も報告されなかった。したがって、「分からない」と判断した。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ☐ 低 ☐ 中 ■ 高 ☐ 採用研究なし	全原因死亡においてエビデンスの確実性は「高」、臨床症状改善（定義は「2 フォレストプロット」を参照）においては「中」であった。なお、すべてのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重みづけに応じて「Possible net benefit」（各アウトカムの価値観を同等とした場合）から「Likely net benefit」（死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムの 2-5 倍とした場合）に変動した。死亡アウトカムにおく相対的価値観を、他のアウトカムとの相対的効用値として、1-5 倍の幅で感度分析し、最終的に正味の利益に関しては 3 倍と設定した。したがって、全体的なエビデンスの確実性は「高」から 1 段階ダウングレードして「中」とした。
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**

□ 重要な不確実性またはばらつきあり □ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり □ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	死亡が低下することは患者・家族は重視すると考えられ，不確実性やばらつきはないと考える。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 比較対照が優位 □ 比較対照がおそらく優位 □ 介入も比較対象もいずれも優位でない ■ おそらく介入が優位 □ 介入が優位 □ さまざま □ 分からない	全原因死亡と臨床症状改善の正味の効果は、死亡アウトカムの相対的価値を他のアウトカムの 3 倍と置いた場合、1000 人あたり 156 人少ない（95%CI: 399 人少ない～87 人多い）であった。重篤有害事象に関してはイベント発生なしのため効果量は算出できなかった。重篤有害事象の効果推定値が望ましい効果を上回るものになるとは、一般的なステロイドの副作用を考慮すると考えづらい。したがって全体としては「おそらく介入が優位」であるとした。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい □ さまざま □ 分からない	ステロイド投与は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する支持的療法としての可能性が長く検討されてきた。また、販売されているステロイドはいずれの種類もコストが総じて安価である。効果のバランスは「介入が優位」である。したがって、全体としての許容可能性は「はい」であるとした。
実行可能性 その介入は実行可能ですか?	
判断	**リサーチエビデンス**

□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい □ さまざま □ 分からない	ステロイド投与は、いかなる病院でも実行は可能であると考える。

推奨に関する結論（中等症患者）

推奨
酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にステロイドを投与することを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
正当性
望ましい効果が「中」、望ましくない効果が「分からない」であるが、有害事象発生の効果より望ましい効果が上回ると考え、介入がおそらく優位であると判断した。また、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「中」である。それらを総合的に判断し、強い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。 ・採用された RCT では、デキサメサゾン、メチルプレドニゾロンによる介入を行っている。 ・現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究は一部行われているが、推奨を提示するにはエビデンスが不十分である。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
COVID-19 患者に対するステロイドの種類、投与量、投与期間、開始時期に関する比較研究が求められる。

3.3 重症患者におけるエビデンス要約と EtD テーブル
3.3.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ステロイド	標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡												
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、α0.05, 検出力 80%として計算）

a. 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る。コクラン Q 検定において P<0.05 である

b. OIS を満たしていない

c. I^2値が 35%と高い

d. 95%CI が臨床的に意味のある益と害の閾値（RR = 0.75 あるいは 1.25）を跨ぐ

3.3.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-3　重症 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（重症）
介入:	ステロイド投与(経口あるいは静注)、ただしステロイドパルス療法を含まない
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善（人工呼吸器離脱）、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	ステロイドは様々な種類が存在するが、さまざまな疾患に対して適応を持ち、古くから販売されている。COVID-19 が重症化する機序は、過去に流行したウイルス性肺炎（H5N1 インフルエンザ、SARS、H1N1 インフルエンザなど）のように、宿主において免疫応答が過剰に発生することで臓器障害が起きることであると推測されている。ステロイドはその免疫応答を緩和する作用が期待されている。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドは効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ☐ 小さい	RCT が 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

□ 中 ■ 大きい □ さまざま □ 分からない	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。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 大きい □ 中 □ 小さい ■ わずか □ さまざま □ 分からない	RCT が 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。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 非常に低 □ 低 □ 中 ■ 高 □ 採用研究なし	全原因死亡においてエビデンスの確実性は「高」、臨床症状改善（人工呼吸器離脱）は「中」、重篤有害事象は「非常に低」であり、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。 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。たがって、全体的なエビデンスの確実性は「高」とした。
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 重要な不確実性またはばらつきあり □ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり □ 重要な不確実性またはばらつきはおそ	死亡が低下することは患者・家族は重視すると考えられ，不確実性やばらつきはないと考える。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

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

☐ さまざま ☐ 分からない	

推奨に関する結論（重症患者）

推奨
人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にステロイドを投与することを強く推奨する（強い推奨／高の確実性のエビデンス：GRADE 1A）
正当性
望ましい効果が「大きい」、望ましくない効果が「わずか」であり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「高」である。それらを総合的に判断し、強い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。 ・採用された RCT では、デキサメサゾン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンによる介入を行っている。 ・現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究は一部行われているが、推奨を提示するにはエビデンスが不十分である。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
COVID-19 患者に対するステロイドの種類、投与量、投与期間、開始時期に関する比較研究が求められる。

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

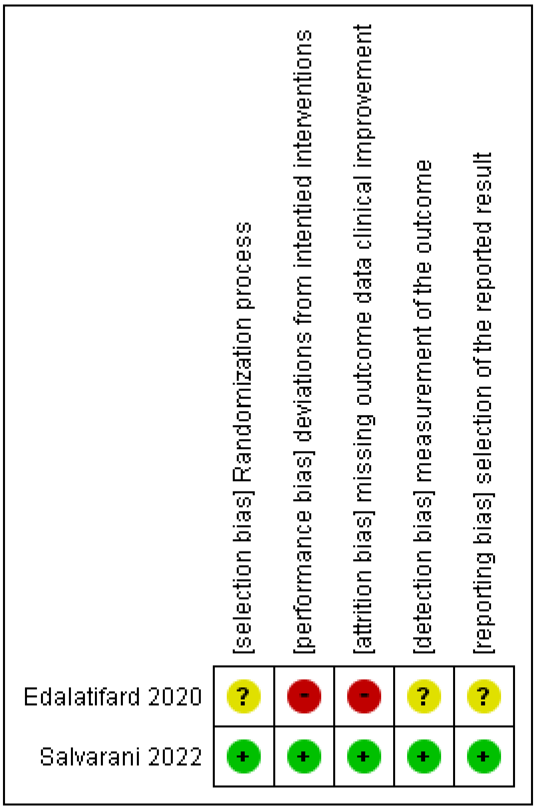
推奨

✓ **酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するステロイドパルス療法については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）**

更新日：2022 年 7 月 15 日

CQ4-2 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



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、Salvarani 2022 の 2 件であった。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 363 名が対象となり、その重症度は人工呼吸器管理がされていない集団であるため、本ガイドラインにおいては中等症に該当すると判断した。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。Salvarani 2022 はすべての項目で Low Risk of Bias と判定した。

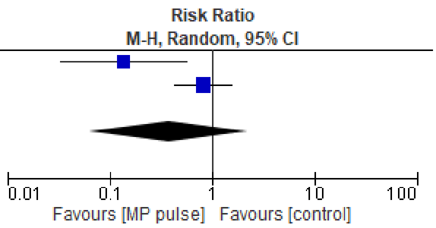
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

全原因死亡（in-hospital）

Study or Subgroup	MP pulse Events	MP pulse Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Edalatifard 2020	2	34	12	28	43.9%	0.14 [0.03, 0.56]
Salvarani 2022	15	151	18	150	56.1%	0.83 [0.43, 1.58]
Total (95% CI)		**185**		**178**	**100.0%**	**0.38 [0.06, 2.22]**
Total events	17		30			

Heterogeneity: Tau² = 1.35; Chi² = 5.31, df = 1 (P = 0.02); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)



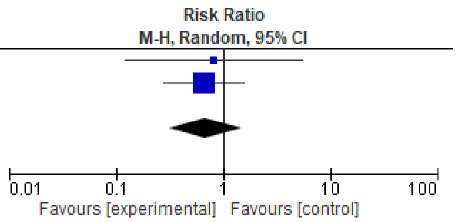
臨床症状改善

利用できるデータなし

重篤有害事象

Study or Subgroup	MP pulse Events	MP pulse Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Edalatifard 2020	2	34	2	28	17.3%	0.82 [0.12, 5.48]
Salvarani 2022	8	149	12	149	82.7%	0.67 [0.28, 1.58]
Total (95% CI)		**183**		**177**	**100.0%**	**0.69 [0.31, 1.52]**
Total events	10		14			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 1 (P = 0.84); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)



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												
2	RCT	深刻 [a]	深刻でない	深刻 [b]	非常に深刻 [c]	なし	17/185 (9.2%)	30/178 (16.9%)	**RR 0.38** (0.06 to 2.22)	**104 fewer per 1,000** (158 fewer to 206 more)	⨁◯◯◯ 非常に低	重大
重篤有害事象												
2	RCT	深刻 [a]	深刻でない	深刻 [b]	非常に深刻 [c]	なし	10/183 (5.5%)	14/177 (7.9%)	**RR 0.69** (0.31 to 1.52)	**25 fewer per 1,000** (55 fewer to 41 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

a. Edalatifard 2020 では 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 と判断された。またその他の項目も Some concerns であった。

b. Edalatifard 2020 ではステロイドパルスがメチルプレドニゾロン 250mg/回であり、本邦で用いられている一般的な使用法とは異なる。

c. 95%CI が臨床的に意味のある益と害の閾値（RR = 0.75 あるいは 1.25）を含んでいる。

2.3 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ4-2　中等症／重症 COVID-19 患者にステロイドパルス療法を行うか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（中等症／重症）
介入:	ステロイドパルス療法
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	COVID-19 が重症化する機序は、過去に流行したウイルス性肺炎（H5N1 インフルエンザ、SARS、H1N1 インフルエンザなど）のように、宿主において免疫応答が過剰に発生することで臓器障害が起きることであると推測されている。ステロイドはその免疫応答を緩和する作用が期待されている。ステロイドパルス療法は、高用量のステロイドを投与する SARS などのウイルス性肺炎や ARDS など極めて重症である呼吸不全患者において効果が検討されてきた治療法である。その他のステロイド療法とは一線を画す治療法であり、新たに重症よりの患者を想定した CQ を立案した。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい □ さまざま □ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。ステロイドパルス療法は効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス

☐ わずか ☐ 小さい ■ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	RCT が 2 件抽出された。対象患者は全例人工呼吸器管理がされていないため、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。 363 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 104 人の減少（95%CI：158 人少ない～206 人多い）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「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
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	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 25 人少ない（95%CI: 55 人少ない～41 人多い）であった。したがって、有害事象は増加しない。望ましくない効果は「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
■ 非常に低 ☐ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	エビデンスの確実性は全原因死亡、重篤有害事象ともに「非常に低」であった。不精確さ以外における、アウトカム全体のエビデンスの確実性は「低」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の重み付けを他のアウトカムと 1~5 倍とした場合のいずれにおいても「Likely net benefit」であった。そのため、不精確さでは 1 段階グレードダウンし、全体的には「非常に低」のエビデンスの確実性とした。

価値観

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

判断	リサーチエビデンス

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
□ 比較対照が優位 □ 比較対照がおそらく優位 □ 介入も比較対象もいずれも優位でない □ おそらく介入が優位 □ 介入が優位 □ さまざま ■ 分からない	現状のエビデンスからは全原因死亡について 1000 人あたり 104 人の減少（95%CI：156 人少ない～206 人多い）、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 人当たり 25 人少ない（95%CI: 55 人少ない～41 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 3 倍とした場合、1000 人あたり 337 人の減少である。しかし、エビデンスの確実性が「非常に低」であることから効果のバランスについては「分からない」と判断した。

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい □ さまざま □ 分からない	ステロイド投与は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する支持的療法としての可能性が長く検討されてきた。また、販売されているステロイドはいずれの種類もコストが総じて安価である。したがって、全体としての許容可能性は「はい」であるとした。

実行可能性

その介入は実行可能ですか?

判断	リサーチエビデンス

□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい □ さまざま □ 分からない	ステロイドパルス療法は、いかなる病院でも実行は可能であると考える。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。

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「中」、望ましくない効果が「わずか」であるが、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」であり、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、本邦ではメチルプレドニゾロン 1000mg/日を 3 日間という投与方法が一般的に用いられるが、採用された RCT の中には 250mg/日と本邦での投与方法と比較して低用量であるものが含まれている。以上よりエビデンスの確実性の低さに加えて、外的妥当性の観点からも、現時点では明確な推奨をすることはできないと判断した。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
・現時点では重症患者のみを対象とした RCT は存在しない。 ・採用された RCT の 1 つはメチルプレドニゾロン 250mg/日 3 日間という介入を行っているが、本邦では 1000 mg/日 3 日間を実施することが多い。 ・ウイルス性肺炎そのものに対しては保険適応外であることに留意する。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
・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トシリズマ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）**

更新日：2022 年 7 月 15 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

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurment of the outcome	Selection of the reported results
Broman 2022	+	?	+	?	?
Gordon 2021	+	?	+	?	+
Hermine 2020	+	?	+	?	+
Hermine 2022	+	?	+	?	?
Horby 2021	+	?	+	?	+
Rosas 2020	+	?	?	+	?
Rosas 2021	+	+	+	+	?
Rutgers 2021	?	?	+	?	?
Salama 2020	+	?	+	+	+
Salvarani 2020	+	?	+	?	+
Soin 2021	+	?	+	?	+
Stone 2020	+	+	+	+	+
Talaschian 2021	?	?	?	+	?
Veiga 2021	+	?	+	?	+
Wang 2020	+	?	+	+	?

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 15 件で、Ver5.0.0 で新たに 2 件（Broman 2022, Hermine 2022）が追加となった。

Rosas 2020, Rosas 2021 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, Hermine 2022 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, Broman 2022 は中等症群を対象とした open-label 試験であった(Soin 2021, Broman 2022 は各群で数名ずつ人工呼吸器装着ないし ICU 入室患者が含まれるが、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受ける割合がやや多いことについての懸念がある。Rosas 2021 でも重篤有害事象について、報告結果の選択に関するバイアスリスクが懸念される。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 2021, Horby 2021, Gordon 2021, Soin 2021, Rutgers 2021, Broman 2022, Hermine 2022 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≧7.5 mg/dL
Veiga 2021	CRP>5 mg/dL、Ferritin> 300 ng/mL, LDH> 正常上限値, D-dimer>1000 ng/mL の 2 項目以上
Salvarini 2020	発熱（>38℃）が 2 日以上、CRP>10 mg/dL(もしくは入院時の 2 倍)
Stone 2020	発熱（>38℃）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 /μL のいずれか
Broman 2022	CRP>4 mg/dL、Ferritin> 300 ng/mL (女性）/800 ng/mL(男性）, IL-6>11.8 pg/mL, D-dimer>1500 ng/mL の 2 項目以上
Rosas 2020, Salama 2020, Hermine 2020, Gordon 2021, Soin 2021, Rosas 2021, Hermine 2022：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) 14.3 (10.7-20.3)	Median (IQR) 14.4 (10.6-20.5)	Median (IQR) 9 (7-13)	Median (IQR) 10 (7-14)	Corticosteroid：82% Remdesivir: 27%	Corticosteroid：82% Remdesivir: 29%
Gordon 2021	Median (IQR) 13.2 (6.9-20.1)	Median (IQR) 12.9 (7.1-20.8)	Median (IQR)* 1.4 (0.9-3.3)	Median (IQR)* 1.2 (0.8-2.8)	Corticosteroid：82% Remdesivir: 29%	Corticosteroid：67% Remdesivir: 26%
Veiga 2021	Mean (SD) 16.0 (10.4)	Mean (SD) 19.3 (28.3)	Mean (SD) 10.0 (3.1)	Mean (SD) 9.5 (3.0)	Corticosteroid：69% Remdesivir: なし	Corticosteroid：73% Remdesivir: なし
Hermine 2020	Median (IQR) 11.9 (7.4-21.9)	Median (IQR) 12.7 (8.4-17.1)	Median (IQR) 10 (7-13)	Median (IQR) 10 (8-13)	Corticosteroid：33% Remdesivir: なし	Corticosteroid：61% Remdesivir: 1.5%
Salama 2020	Median (Range) 14.3 (0.9-377.6)	Median (Range) 13.6 (0.2-377.6)	Median (IQR) 8 (0-36)	Median (IQR) 8 (0-36)	Corticosteroid：80% Remdesivir: 53%	Corticosteroid：88% Remdesivir: 59%
Salvarini 2020	Median (IQR) 10.5 (5.0-14.6)	Median (IQR) 6.5 (3.2-11.8)	Median (IQR) 7 (4-11)	Median (IQR) 8 (6-11)	Corticosteroid：なし Remdesivir: なし	Corticosteroid：なし Remdesivir: なし
Stone 2020	Median (IQR) 11.6 (6.7-19.0)	Median (IQR) 9.4 (5.8-14.2)	Median (IQR) 9 (6-13)	Median (IQR) 10 (7-13)	Corticosteroid：11% Remdesivir: 33%	Corticosteroid：6% Remdesivir: 29%
Rosas 2020	Mean (SD) 16.8 (10.1)	Mean (SD) 17.2 (11.4)	Mean (SD) 12.1 (6.6)	Mean (SD) 11.4 (6.9)	Corticosteroid：19% Antivirals†: 24%	Corticosteroid：29% Antivirals†: 29%
Soin 2021	Mean (SD) 11.1 (10.7)	Mean (SD) 8.8 (8.1)	記載なし	記載なし	Corticosteroid：91% Remdesivir: 43%	Corticosteroid：91% Remdesivir: 41%
Rutgers 2021	Median (IQR) 7.5 (4.3-13.2)	Median (IQR) 8.5 (4.8-13.5)	Median (IQR)* 1 (1-2)	Median (IQR)* 1 (1-2)	Corticosteroid：87% Remdesivir: 21%	Corticosteroid：90% Remdesivir: 16%
Talaschian 2021	Mean (SD) 7.2 (4.9)	Mean (SD) 6.5 (3.2)	記載なし	記載なし	Corticosteroid：29% Antivirals†: 72%	Corticosteroid：37% Antivirals†: 73%
Rosas 2021	記載なし	記載なし	Mean (SD) 8.8 (4.8)	Mean (SD) 8.9 (4.7)	Corticosteroid：83% Remdesivir‡: 100%	Corticosteroid：86% Remdesivir‡: 100%
Broman 2022	Mean (SD) 9.1 (5.5)	Mean (SD) 8.7 (4.9)	Median (IQR) 10 (4-18)	Median (IQR) 10 (4-18)	Corticosteroid：91% Remdesivir: なし	Corticosteroid：100% Remdesivir: なし
Hermine 2022	Median (IQR) 18.2 (12.3-26.5)	Median (IQR) 19.9 (10.8-31.8)	Median (IQR) 11 (9-15)	Median (IQR) 11 (9-14)	Corticosteroid：41% Remdesivir: なし	Corticosteroid：40% Remdesivir: なし

*入院から割付までの日数

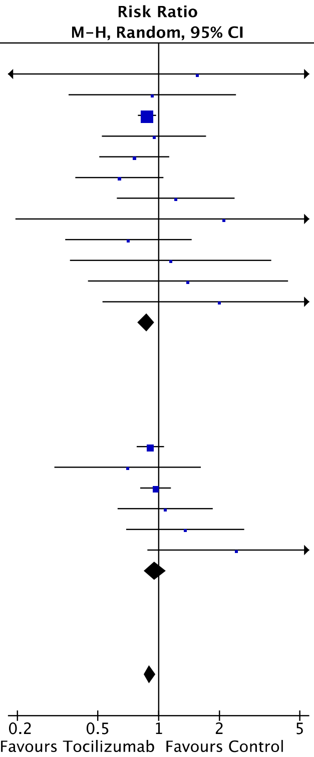
† lopinavir–ritonavir, remdesivir, chloroquine, hydroxychloroquine を含む。

‡ remdesivir の投与が組み入れ基準に含まれている。

2 フォレストプロット

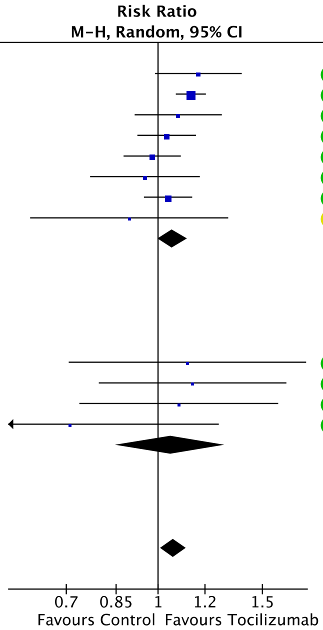
全原因死亡（28 日時点） *Gordon 2021 は入院中死亡

Study or Subgroup	Tocilizumab Events	Tocilizumab Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E
1.1.1 中等症							
Broman 2022	1	57	0	29	0.1%	1.55 [0.07, 36.95]	+ ? + + ?
Hermine 2020	7	63	8	67	0.6%	0.93 [0.36, 2.42]	+ ? + + +
Horby 2021	471	1754	552	1800	47.4%	0.88 [0.79, 0.97]	+ ? + + +
Rosas 2020	27	181	14	89	1.5%	0.95 [0.52, 1.72]	+ ? ? + ?
Rosas 2021	50	365	34	188	3.2%	0.76 [0.51, 1.13]	+ + + + +
Rutgers 2021	21	174	34	180	2.0%	0.64 [0.39, 1.06]	? ? + + ?
Salama 2020	26	249	11	128	1.1%	1.22 [0.62, 2.38]	+ ? + + +
Salvarani 2020	2	60	1	63	0.1%	2.10 [0.20, 22.56]	+ ? + + +
Soin 2021	11	91	15	88	1.0%	0.71 [0.34, 1.46]	+ ? + + +
Stone 2020	9	161	4	82	0.4%	1.15 [0.36, 3.61]	+ + + + +
Talaschian 2021	5	17	4	19	0.4%	1.40 [0.45, 4.37]	? ? ? + ?
Veiga 2021	6	54	3	54	0.3%	2.00 [0.53, 7.59]	+ ? + + +
Subtotal (95% CI)		**3226**		**2787**	**58.0%**	**0.87 [0.79, 0.96]**	
Total events	636		680				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 6.32$, df = 11 (P = 0.85); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: Z = 2.83 (P = 0.005)							
1.1.2 重症							
Gordon 2021	317	943	150	406	21.1%	0.91 [0.78, 1.06]	+ ? + + +
Hermine 2022	8	49	10	43	0.7%	0.70 [0.30, 1.62]	+ ? + + ?
Horby 2021	125	268	142	294	16.8%	0.97 [0.81, 1.15]	+ ? + + +
Rosas 2020	31	113	14	55	1.7%	1.08 [0.63, 1.85]	+ ? ? + ?
Rosas 2021	28	65	7	22	1.1%	1.35 [0.69, 2.65]	+ + + + +
Veiga 2021	8	11	3	10	0.5%	2.42 [0.88, 6.68]	+ ? + + +
Subtotal (95% CI)		**1449**		**830**	**42.0%**	**0.96 [0.85, 1.09]**	
Total events	517		326				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 5.38$, df = 5 (P = 0.37); $I^2 = 7\%$							
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)							
Total (95% CI)		**4675**		**3617**	**100.0%**	**0.91 [0.84, 0.97]**	
Total events	1153		1006				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 13.18$, df = 17 (P = 0.72); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)							
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 1.45$, df = 1 (P = 0.23), $I^2 = 31.3\%$							



臨床症状改善（28 日時点）

Study or Subgroup	Tocilizumab Events	Tocilizumab Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E
1.2.1 中等症							
Hermine 2020	55	63	50	67	7.2%	1.17 [0.99, 1.38]	+ ? + ? +
Horby 2021	1044	1754	943	1800	29.2%	1.14 [1.07, 1.20]	+ ? + ? +
Rosas 2020	132	181	60	89	7.1%	1.08 [0.91, 1.28]	+ ? ? + ?
Rosas 2021	263	365	131	188	13.5%	1.03 [0.92, 1.16]	+ + + + +
Salvarani 2020	54	60	58	63	13.9%	0.98 [0.87, 1.09]	+ ? + ? +
Soin 2021	58	91	59	88	4.7%	0.95 [0.77, 1.18]	+ ? + ? +
Stone 2020	147	161	72	82	17.6%	1.04 [0.95, 1.14]	+ + + + +
Talaschian 2021	12	17	15	19	1.6%	0.89 [0.61, 1.31]	? ? ? + ?
Subtotal (95% CI)		**2692**		**2396**	**94.9%**	**1.06 [1.00, 1.12]**	
Total events	1765		1388				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 11.45$, df = 7 (P = 0.12); $I^2 = 39\%$							
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)							
1.2.2 重症							
Hermine 2022	23	49	18	43	1.1%	1.12 [0.71, 1.78]	+ ? + ? ?
Horby 2021	49	268	47	294	1.7%	1.14 [0.79, 1.65]	+ ? + ? +
Rosas 2020	49	113	22	55	1.5%	1.08 [0.74, 1.60]	+ ? ? + ?
Rosas 2021	21	65	10	22	0.7%	0.71 [0.40, 1.27]	+ + + + +
Subtotal (95% CI)		**495**		**414**	**5.1%**	**1.05 [0.85, 1.30]**	
Total events	142		97				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 2.09$, df = 3 (P = 0.55); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.66)							
Total (95% CI)		**3187**		**2810**	**100.0%**	**1.06 [1.01, 1.12]**	
Total events	1907		1485				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 13.45$, df = 11 (P = 0.27); $I^2 = 18\%$							
Test for overall effect: Z = 2.44 (P = 0.01)							
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 0.01$, df = 1 (P = 0.94), $I^2 = 0\%$							



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, Talaschian 2021, Rosas 2021：生存退院. Soin 2021：Cytokine release syndrome grade (ASTCT consensus)での 1 段階以上の改善, Hermine 2022：14 日時点の人工呼吸器離脱もしくは非侵襲的陽圧換気・高流量酸素からの離脱

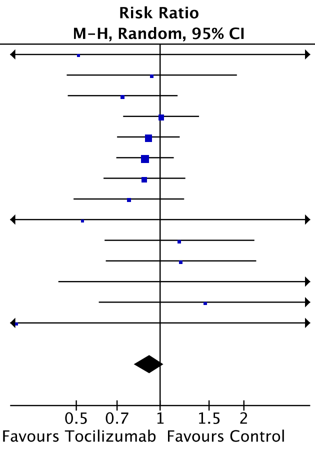
*Wang 2020 (n=65)は他の研究との定義(14 日時点の解熱、PCR 陰性化、CT 所見の改善)が大きく異なること、エビデンスが蓄積されてきたことから、本アウトカムには組み入れない方針とした。

*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

Study or Subgroup	Tocilizumab Events	Tocilizumab Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	A	B	C	D	E
Broman 2022	1	57	1	29	0.2%	0.51 [0.03, 7.84]	+	?	+	?	?
Gordon 2021	24	947	11	405	2.9%	0.93 [0.46, 1.89]	+	?	+	?	+
Hermine 2020	20	63	29	67	6.9%	0.73 [0.47, 1.16]	+	?	+	?	+
Hermine 2022	31	49	27	43	14.5%	1.01 [0.74, 1.38]	+	?	+	?	?
Rosas 2020	103	295	55	143	21.2%	0.91 [0.70, 1.18]	+	?	?	+	?
Rosas 2021	128	429	72	213	25.3%	0.88 [0.70, 1.12]	+	+	+	+	?
Rutgers 2021	45	174	53	180	12.5%	0.88 [0.63, 1.23]	?	?	+	?	?
Salama 2020	38	250	25	127	6.8%	0.77 [0.49, 1.22]	+	?	+	+	+
Salvarani 2020	1	60	2	63	0.3%	0.53 [0.05, 5.64]	+	?	+	?	+
Soin 2021	18	91	15	89	3.7%	1.17 [0.63, 2.18]	+	?	+	?	+
Stone 2020	28	161	12	82	3.7%	1.19 [0.64, 2.21]	+	+	+	+	+
Talaschian 2021	3	17	0	19	0.2%	7.78 [0.43, 140.50]	?	?	?	+	?
Veiga 2021	11	67	7	62	1.8%	1.45 [0.60, 3.51]	+	?	+	?	+
Wang 2020	0	34	1	31	0.1%	0.30 [0.01, 7.22]	+	?	+	+	?
Total (95% CI)		**2694**		**1553**	**100.0%**	**0.91 [0.81, 1.03]**					
Total events	451		310								

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 7.27$, df = 13 (P = 0.89); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 1.48 (P = 0.14)



Risk of bias legend
(**A**) Randomization process
(**B**) Deviations from intended interventions
(**C**) Missing outcome data
(**D**) Measurment of the outcome
(**E**) Selection of the reported results

*重症・中等症の混合データ（Rosas 2020, Veiga 2021, Rosas 2021）のウェイトが大きいことから、重症・中等症を合わせたデータのみの提示とした。

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)												
12	RCT	深刻 [a]	深刻でない [b]	深刻でない	深刻でない	なし	636/3226 (19.7%)	680/2787 (24.4%)	RR 0.87 (0.79 to 0.96)	32 fewer per 1,000 (51 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊕◯ 中	重大
臨床症状改善（28 日時点)												
8	RCT	深刻 [c]	深刻でない [d]	深刻でない	深刻でない	なし	1765/2692 (65.6%)	1388/2396 (57.9%)	RR 1.06 (1.00 to 1.12)	35 more per 1,000 (0 fewer to 70 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大
重篤有害事象												
14	RCT	深刻 [c]	深刻でない	深刻でない [e]	深刻でない	なし	451/2694 (16.7%)	310/1533 (20.0%)	RR 0.91 (0.81 to 1.03)	18 fewer per 1,000 (38 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明（最適情報量は、α0.05，検出力 80%として計算)

a. 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

b. 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%）

c. 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

d. 異質性は中程度であるが（I^2=39%）、点推定値の方向性は同様である

e. 重症・中等症の両方のデータを含む

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ5　中等症 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者(中等症)
介入:	トシリズマブ投与(静注)
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	COVID-19 患者において、インターロイキン 6（IL-6）を含む炎症性サイトカインの産生が増加し、疾患進行と関連することが報告されている。IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブ（アクテムラ®）は、COVID-19 患者における炎症性サイトカインの作用を抑制し予後を改善する可能性がある薬剤として期待され、数多くの臨床研究が行われているが、有効性は定まっていない。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は世界中で高い疾病負荷をもたらしており、介入法の確立は急務である。様々な治療介入の臨床試験が現在進行形で進んでおり、トシリズマブはその一つとして位置付けられている。その推奨について検証することは非常に意義深いと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ■ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	中等症患者を対象とした RCT を新たに 1 件抽出し 13 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 12 件）は 1000 人当たり 32 人少ない（95%CI：51 人少ない〜10 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 8 件）は 1000 人当たり 35 人多い

☐ さまざま ☐ 分からない	（95%CI：0 人少ない〜70 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 99 人多い（95%CI：45 人多い〜153 人多い）であり、望ましい効果は「小さい」と判断した。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	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 14 件, 1000 人当たり 18 人少ない, 95%CI：38 人少ない〜6 人多い）。そのため、望ましくない効果は「わずか」と判断した。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ☐ 低 ■ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	各アウトカムに関するエビデンスの確実性は「中」であり、不精確さ以外の部分における全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した。 全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付けを他のアウトカムと同等~5 倍とした場合のいずれにおいても「Net benefit」であった。そのため、不精確さではグレードダウンせず、全体的には「中」のエビデンスの確実性とした。
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそ	COVID-19 患者に対するトシリズマブ投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。しかし、我々は、死亡アウトカムにおく相対的な価値観を、他のアウトカムとの相対的な効用として 2 倍と設定し、また 1~5 倍の幅で感度分析した。

らくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 比較対照が優位 □ 比較対照がおそらく優位 □ 介入も比較対象もいずれも優位でない □ おそらく介入が優位 ■ 介入が優位 □ さまざま □ 分からない	利用可能な最良エビデンスからは、全原因死亡について 1000 人当たり 32 人減少、臨床症状改善について 1000 人当たり 35 人増加、重篤有害事象について 1000 人当たり 18 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 117 人の有益効果である（死亡アウトカムの価値観を他の 2 倍とした場合；5 倍とした場合も、この方向性は変わらない）。したがって、利益と害のバランスとしてトシリズマブ投与による利益が勝ることが見込まれる。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ いいえ □ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい □ はい □ さまざま □ 分からない	2022 年 6 月現在の状況では COVID-19 に対する治療として全額公費負担であり、患者・家族の個人の視点からは許容できると考えられるが、介入に伴うコストは必ずしも安価とはいえないため（アクテムラ®点滴静注用 400mg：75198 円）、効果のバランスとよく勘案した上での使用が求められる。
実行可能性 その介入は実行可能ですか?	
判断	**リサーチエビデンス**
□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい	トシリズマブはもともと関節リウマチや成人スチル病などに対する治療薬として本邦で承認されており、入手可能であったが、2022 年 1 月に SARS-CoV-2 による肺炎に対してステロイドとの併用を前提として薬事承認された。

☐ さまざま ☐ 分からない	

3.2 重症患者におけるエビデンス要約と EtD テーブル

3.2.1 GRADE エビデンスプロファイル

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	トシリズマブ	標準治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡(28 日時点)												
6	RCT	深刻 [a]	深刻でない [b]	深刻でない	深刻でない	なし	517/1449 (35.7%)	326/830 (39.3%)	RR 0.96 (0.85 to 1.09)	16 fewer per 1,000 (59 fewer to 35 more)	⨁⨁⨁◯ 中	重大
臨床症状改善(28 日時点)												
4	RCT	深刻 [c]	深刻でない	深刻でない	深刻 [d]	なし	142/495 (28.7%)	97/414 (23.4%)	RR 1.05 (0.85 to 1.30)	12 more per 1,000 (35 fewer to 70 more)	⨁⨁◯◯ 低	重大
重篤有害事象												
14	RCT	深刻 [c]	深刻でない	深刻でない [e]	深刻でない	なし	451/2694 (16.7%)	310/1553 (20.0%)	RR 0.91 (0.81 to 1.03)	18 fewer per 1,000 (38 fewer to 6 more)	⨁⨁⨁◯ 中	重大

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; **RR:リスク比**

説明（最適情報量は、α0.05, 検出力 80%として計算）

a. 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

b. 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=7%)

c. 複数の RoB 項目（意図した介入からの逸脱、欠測アウトカム、アウトカム測定など）で深刻と判断された

d. 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

e. 重症・中等症の両方のデータを含む

3.2.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ5　重症 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者(重症)
介入:	トシリズマブ投与(静注)
比較対照:	標準治療
主要なアウトカム:	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象
セッティング:	入院患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	COVID-19 患者において、インターロイキン 6(IL-6)を含む炎症性サイトカインの産生が増加し、疾患進行と関連することが報告されている。IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブ（アクテムラ®）は、COVID-19 患者における炎症性サイトカインの作用を抑制し予後を改善する可能性がある薬剤として期待され、数多くの臨床研究が行われているが、有効性は定まっていない。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は世界中で高い疾病負荷をもたらしており、介入法の確立は急務である。様々な治療介入の臨床試験が現在進行形で進んでおり、トシリズマブはその一つとして位置付けられている。その推奨について検証することは非常に意義深いと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ■ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	重症患者を対象とした RCT を 1 件アップデートし 6 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 6 件）は 1000 人当たり 16 人少ない（95%CI：59 人少ない～35 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 4 件）は 1000 人当たり 12 人多い（95%CI：35 人

☐ さまざま ☐ 分からない	少ない～70 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 44 人多い（95%CI：63 人少ない～151 人多い）であった。以上より、望ましい効果は「小さい」と判断した。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	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 14 件, 1000 人当たり 18 人少ない, 95%CI：38 人少ない～6 人多い）。望ましくない効果は「わずか」と判断した。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ■ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は「低」から「中」であり、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「中」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の重み付けを他のアウトカムと同等~3 倍とした場合「Likely net benefit」、4~5 倍とした場合は「Possible net benefit」であった。我々は、死亡アウトカムの価値観の重みを他の 2 倍と設定し、そのため正味の効果推定値に関する不精確さは 1 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「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はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	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

<table>
<tr><td>☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし
■ 重要な不確実性またはばらつきはなし</td><td>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。</td></tr>
</table>

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？

<table>
<tr><th>判断</th><th>リサーチエビデンス</th></tr>
<tr><td>☐ 比較対照が優位
☐ 比較対照がおそらく優位
☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない
■ おそらく介入が優位
☐ 介入が優位

☐ さまざま
☐ 分からない</td><td>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 12 人増加、重篤有害事象について 1000 人当たり 18 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 62 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。</td></tr>
</table>

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？

<table>
<tr><th>判断</th><th>リサーチエビデンス</th></tr>
<tr><td>☐ いいえ
☐ おそらく、いいえ
■ おそらく、はい
☐ はい

☐ さまざま
☐ 分からない</td><td>2022 年 6 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。</td></tr>
</table>

実行可能性

その介入は実行可能ですか?

<table>
<tr><th>判断</th><th>リサーチエビデンス</th></tr>
<tr><td>☐ いいえ
☐ おそらく、いいえ
☐ おそらく、はい
■ はい</td><td>トシリズマブはもともと関節リウマチや成人スチル病などに対する治療薬として本邦で承認されており、入手可能であったが、2022 年 1 月に SARS-CoV-2 による肺炎に対してステロイドとの併用を前提として薬事承認された。</td></tr>
</table>

□ さまざま □ 分からない	

推奨に関する結論

推奨
✓ **酸素投与を必要としない軽症患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)** ✓ **酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者にトシリズマブ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トシリズマ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
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、望ましい効果は望ましくない効果を上回ったが、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」であり、弱い推奨とした。
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。作用機序の観点からは変異株やワクチン接種の有無によって効果が異なる可能性は低いと考えられるが、層別化した検討は乏しく、今後のエビデンス集積には引き続き留意されたい。 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、サイトカインの抑制により感染症の症状が抑制され、発見が遅れる可能性があるため、実施に際して注意を要する。 最適な使用戦略や投与タイミングについての十分なエビデンスはないが、最近の研究では多くの場合に標準治療としてステロイドが投与されており、またステロイドの併用時にトシリズマブ投与群での予後改善の可能性が一部の RCT のサブ解析で報告されていることから、使用する場合はステロイドとの併用について検討が望ましい。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 ・投与タイミングや抗ウイルス薬との併用の是非についての検討

・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収載も見られなかった。

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

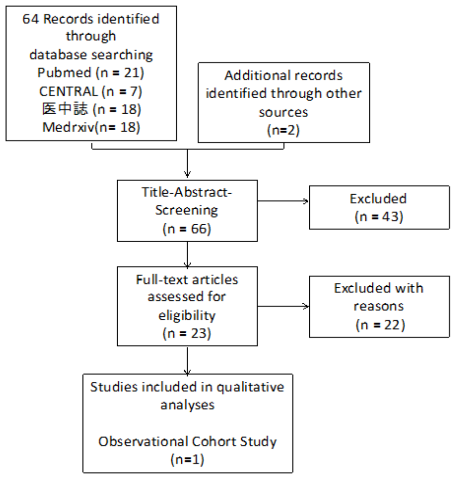


図 1. PRISMA フローチャート

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）。

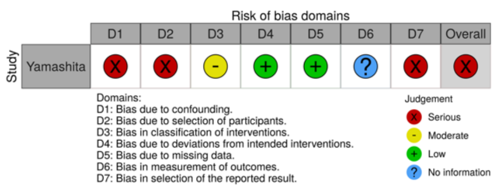


図 2. 抽出された観察研究のバイアス評

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

medRxiv

#1	COVID-19 AND Ciclesnode

推奨に関する結論

推奨

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

正当性

2020 年 12 月 31 日の時点で主要 Living SR/Guidelines および文献検索では、シクレソニドに関する臨床試験は、１件の観察研究（Yamashita 2020）しか抽出されなかった。その研究では、交絡因子の調整がされていないなどバイアスリスクが高く、またサンプルサイズも非常に小さい（n=23）ため、研究の質の観点から本解析の対象とはしなかった。以上の状況より、現時点では明確な推奨の提示は不可能であると判断した。

一方、本邦で無症状・軽症患者を対象とした RCT として、RACCO Study（jRCTs031190269）の結果の一部がプレスリリースされ、シクレソニドの有益性を否定する結果であることには留意する必要があると考えられる。

サブグループに関する検討事項

なし

実施にかかわる検討事項

・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。特に、気管支喘息の治療目的にすでに同薬を投与されている場合、同薬の増量または中止については、慎重な判断が望まれる。
・人工呼吸器患者に対して同薬を投与する場合には、スペーサーなどの特殊な機器が必要になること、PEEP が減ることによる呼吸状態増悪のリスクがあること、感染管理に対する十分なケアを必要とすることなどに留意する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められる。
・重症度を層別化したランダム化比較試験
・経口または経静脈的ステロイド投与患者に対する本薬の有効性

CQ7-1　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抗凝固療法[1]を行わ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）**
- ✓ **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[1]を行うことを強く推奨する（good practice statement）**

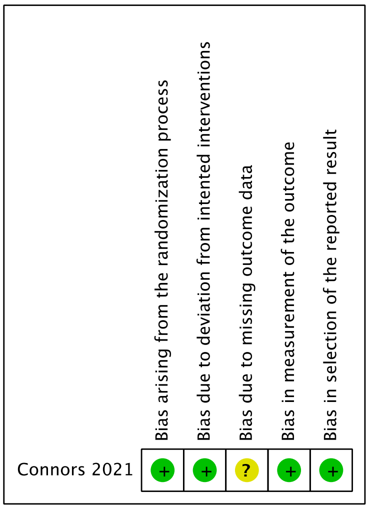
注 1：投与量（予防投与量、治療投与量）を問わない

更新日：2022 年 7 月 15 日

CQ7-1 に関する追加資料：理論的根拠

軽症患者に対する抗凝固療法実施に関するクリニカルクエスチョン

1.　採用エビデンスの RoB サマリー



2022 年 5 月 14 日の時点で軽症 COVID-19 患者に対する抗凝固療法を検討した RCT は、投与なし、予防投与量及び治療投与量を比較した研究が 1 件 (493 名)のみであった。個々の研究のエビデンスの RoB を RoB 2.0 を使用して評価した。全原因死亡及び心血管イベント、45 日以内の医療機関への受診 (all cause)、および全ての出血イベントの RoB 評価は、全体の脱落率が 15%程度であり、脱落の主たる理由が抗凝固療法による出血合併症であったため、"Bias due to missing outcome data"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。しかし本研究における脱落率の程度が全体の RoB に与える影響は小さいと判断し、全体の RoB はなしと判断した。

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

【抗凝固療法投与方法】

予防投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）

・アピキサバン 1 回 2.5mg1 日 2 回

治療投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）

・アピキサバン 1 回 5mg1 日 2 回

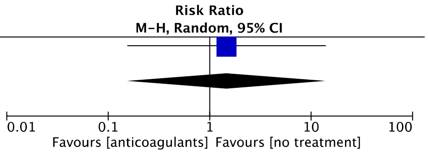
2. エビデンス要約と EtD テーブル

2.1 フォレストプロット

全原因死亡及び心血管イベント

Study or Subgroup	Anticoagulants Events	Anticoagulants Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	3	278	1	136	100.0%	1.47 [0.15, 13.98]
Total (95% CI)		**278**		**136**	**100.0%**	**1.47 [0.15, 13.98]**
Total events	3		1			

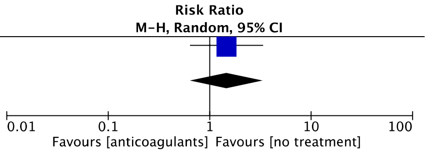
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)



45 日以内の医療機関への受診 (all cause)

Study or Subgroup	Anticoagulants Events	Anticoagulants Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	21	278	7	136	100.0%	1.47 [0.64, 3.37]
Total (95% CI)		**278**		**136**	**100.0%**	**1.47 [0.64, 3.37]**
Total events	21		7			

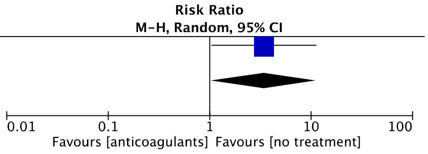
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.91 (P = 0.37)



全ての出血イベント

Study or Subgroup	Anticoagulants Events	Anticoagulants Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	21	278	3	136	100.0%	3.42 [1.04, 11.28]
Total (95% CI)		**278**		**136**	**100.0%**	**3.42 [1.04, 11.28]**
Total events	21		3			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.02 (P = 0.04)

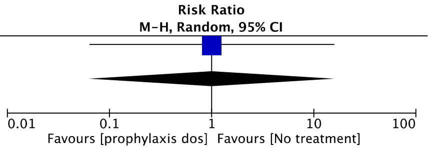


参考資料（投与量ごとのフォレストプロット）

予防投与量 vs. 投与なし

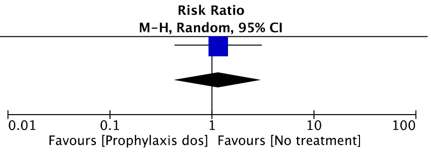
全原因死亡及び心血管イベント

Study or Subgroup	Prophylaxis dose Events	Prophylaxis dose Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	1	135	1	136	100.0%	1.01 [0.06, 15.94]
Total (95% CI)		**135**		**136**	**100.0%**	**1.01 [0.06, 15.94]**
Total events	1		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.01 (P = 1.00)						



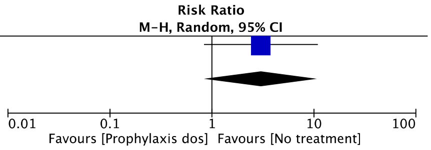
45 日以内の医療機関への受診 (all cause)

Study or Subgroup	Prophylaxis dose Events	Prophylaxis dose Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	8	135	7	136	100.0%	1.15 [0.43, 3.09]
Total (95% CI)		**135**		**136**	**100.0%**	**1.15 [0.43, 3.09]**
Total events	8		7			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)						



全ての出血イベント

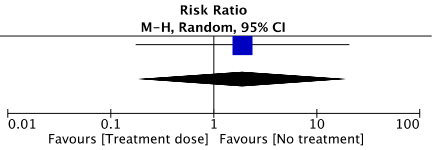
Study or Subgroup	Prophylaxis dose Events	Prophylaxis dose Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	9	135	3	136	100.0%	3.02 [0.84, 10.92]
Total (95% CI)		**135**		**136**	**100.0%**	**3.02 [0.84, 10.92]**
Total events	9		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)						



治療投与量 vs. 投与なし

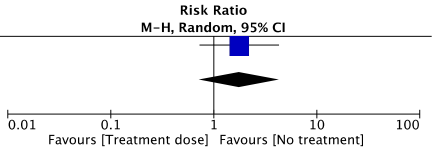
全原因死亡及び心血管イベント

Study or Subgroup	Treatment dose Events	Treatment dose Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	2	143	1	136	100.0%	1.90 [0.17, 20.74]
Total (95% CI)		**143**		**136**	**100.0%**	**1.90 [0.17, 20.74]**
Total events	2		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)						



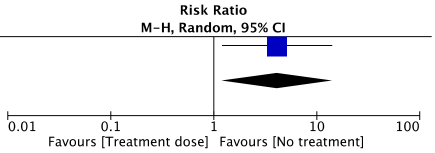
45 日以内の医療機関への受診 (all cause)

Study or Subgroup	Treatment dose Events	Treatment dose Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	13	143	7	136	100.0%	1.77 [0.73, 4.29]
Total (95% CI)		**143**		**136**	**100.0%**	**1.77 [0.73, 4.29]**
Total events	13		7			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.26 (P = 0.21)						



全ての出血イベント

Study or Subgroup	Treatment dose Events	Treatment dose Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Connors 2021	13	143	3	136	100.0%	4.12 [1.20, 14.15]
Total (95% CI)		**143**		**136**	**100.0%**	**4.12 [1.20, 14.15]**
Total events	13		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)						



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	抗凝固療法	投与なし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡及び心血管イベント												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	3/278 (1.1%)	1/136 (0.7%)	RR 1.47 (0.15 to 14.0)	3 more per 1,000 (6 fewer to 96 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大
45 日以内の医療機関への受診 (all cause)												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	21/278 (7.6%)	7/136 (5.1%)	RR 1.47 (0.64 to 3.37)	24 more per 1,000 (19 fewer to 122 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大
全ての出血イベント												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	21/278 (7.6%)	3/136 (2.2%)	RR 3.42 (1.04 to 11.3)	53 more per 1,000 (1 more to 227 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大

CI: 信頼区間; 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. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。

参考資料（投与量ごとのエビデンスプロファイル）

予防投与量 vs. 投与なし

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	予防投与量	投与なし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡及び心血管イベント												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	1/135 (0.7%)	1/136 (0.7%)	RR 1.01 (0.06 to 15.9)	0 fewer per 1,000 (7 fewer to 110 more)	⨁⨁⨁◯ 中	重大
45 日以内の医療機関への受診 (all cause)												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	8/135 (5.9%)	7/136 (5.1%)	RR 1.15 (0.43 to 3.09)	8 more per 1,000 (29 fewer to 108 more)	⨁⨁⨁◯ 中	重大
全ての出血イベント												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	9/135 (6.7%)	3/136 (2.2%)	RR 3.02 (0.84 to 10.9)	45 more per 1,000 (4 fewer to 218 more)	⨁⨁⨁◯ 中	重大

CI: 信頼区間; 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. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。

治療投与量 vs. 投与なし

確実性の評価							患者数		効果		確実性	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の要因	治療投与量	投与なし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全原因死亡及び心血管イベント												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	2/143 (1.4%)	1/136 (0.7%)	RR 1.90 (0.17 to 20.7)	7 more per 1,000 (6 fewer to 145 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大
45 日以内の医療機関への受診　(all cause)												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	13/143 (9.1%)	7/136 (5.1%)	RR 1.77 (0.73 to 4.29)	40 more per 1,000 (14 fewer to 169 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大
全ての出血イベント												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	なし	13/143 (9.1%)	3/136 (2.2%)	RR 4.12 (1.20 to 14.2)	69 more per 1,000 (4 more to 291 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大

CI: 信頼区間; 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. 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

CQ7-1　軽症 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（軽症)
介入:	抗凝固薬を投与する
比較対照:	抗凝固薬を投与しない
主要なアウトカム:	全原因死亡及び心血管イベント、45 日以内の医療機関への受診（all cause)、全ての出血イベント
セッティング:	外来患者
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。前回までの検討では、軽症患者に対する抗凝固療法の投与及びその方法を検討した RCT に関して十分に検討することができなかった。しかし、今回の改訂おいて新たに軽症 COVID-19 患者に対する抗凝固療法を検討した RCT が報告された。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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。抗凝固療法は効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス

■ わずか ☐ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法に関する RCT は、全原因死亡及び心血管イベント、そして 45 日以内の医療機関への受診(all cause)のアウトカムにおいて投与ありと投与なしを比較した研究が 1 件抽出された。全原因死亡及び心血管イベントに関して投与ありと投与なしを比較した効果推定値は 1000 人当たり 3 人多い（95%CI：6 人少ない～96 人多い）であった。また、45 日以内の医療機関への受診(all cause)に関して投与ありと投与なしを比較した効果推定値は、1000 人当たり 24 人多い（95%CI：19 人少ない～122 人多い）であった。投与ありの Net benefit は全原因死亡及び心血管イベント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 30 人少ない(95%CI：154 人少ない～94 人多い)であった。したがって、投与なしに対する投与ありの抗凝固療法による望ましい効果は「わずか」と判断した。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 大きい ☐ 中 ■ 小さい ☐ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法に関する RCT は、全ての出血イベントにおいて投与ありと投与なしを比較した研究が 1 件抽出された。投与ありと投与なしを比較した研究における全ての出血イベントに関する効果推定値は、1000 人当たり 53 人多い（95%CI：1 人多い～227 人多い）であった。したがって、抗凝固療法による投与ありの望ましくない効果は「小さい」とした。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ■ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	全てのアウトカム (全原因死亡及び心血管イベント、45 日以内の医療機関への受診(all cause)および全ての出血イベント)における不精確さ以外のエビデンスの確実性は、投与ありと投与なしの比較において「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、全原因死亡及び心血管イベント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、1 倍では「Likely net harm」、2-5 倍において「Possible net harm」であった。よって、我々は、全原因死亡及び心血管イベント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

<table>
<tr><td></td><td>正味の利益に関しては全原因死亡及び心血管イベント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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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？</td></tr>
<tr><td>判断</td><td>リサーチエビデンス</td></tr>
<tr><td>☐ 重要な不確実性またはばらつきあり
☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり
☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし
■ 重要な不確実性またはばらつきはなし</td><td>全原因死亡及び心血管イベント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、全原因死亡及び心血管イベント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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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？</td></tr>
<tr><td>判断</td><td>リサーチエビデンス</td></tr>
<tr><td>☐ 比較対照が優位
■ 比較対照がおそらく優位
☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない
☐ おそらく介入が優位
☐ 介入が優位

☐ さまざま
☐ 分からない</td><td>全原因死亡及び心血管イベントに対して抗凝固薬投与は投与ありと投与なしを比較した研究の絶対効果は全原因死亡及び心血管イベントで 1000 人当たり 3 人多い（95%CI : 6 人少ない～96 人多い）であった。45 日以内の医療機関への受診(all cause)は投与ありと投与なしを比較した研究の絶対効果は 1000 人当たり 24 人多い（95%CI : 19 人少ない～122 人多い）であった。全ての出血イベントに関しては、投与ありと投与なしを比較した研究の絶対効果は 1000 人当たり 53 人多い（95%CI : 1 人多い～227 人多い）であった。投与ありの Net benefit は全原因死亡及び心血管イベント、45 日以内の医療機関(all cause)への受診、全ての出血イベントの重要度を 2:1:1 とした場合、1000 人当たり 83 人少ない (95%CI : 251 人少ない～85 人多い)であった。したがって全体としては「比較対照がおそらく優位」であるとした。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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？</td></tr>
<tr><td>判断</td><td>リサーチエビデンス</td></tr>
</table>

□ いいえ □ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい □ はい □ さまざま □ 分からない	抗凝固療法のうち予防投与量は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する VTE 予防としての可能性が長く検討されてきた。抗凝固療法で広く使われているアピキサバンは承認・販売されておりコストも安価である。したがって、全体としての許容可能性は「おそらく、はい」であるとした。

実行可能性

その介入は実行可能ですか?

判断	リサーチエビデンス
□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい □ さまざま □ 分からない	抗凝固療法は、いかなる病院でも実行は可能であると考える。

推奨に関する結論

推奨
✓ **酸素投与を必要としない軽症患者に抗凝固療法を行わ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
望ましい効果が「わずか」、望ましくない効果が「小さい」であり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。それらを総合的に判断し、弱い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。 ・採用された RCT は 1 件だけであり、現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適な抗凝固薬の有無/種類を決断するための十分なエビデンスはない。 ・発症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。

<u>中等症及び重症患者に対する抗凝固療法の実施に関するクリニカルクエスチョン</u>

これまでに中等症及び重症 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。

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が明らかに大きい。
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

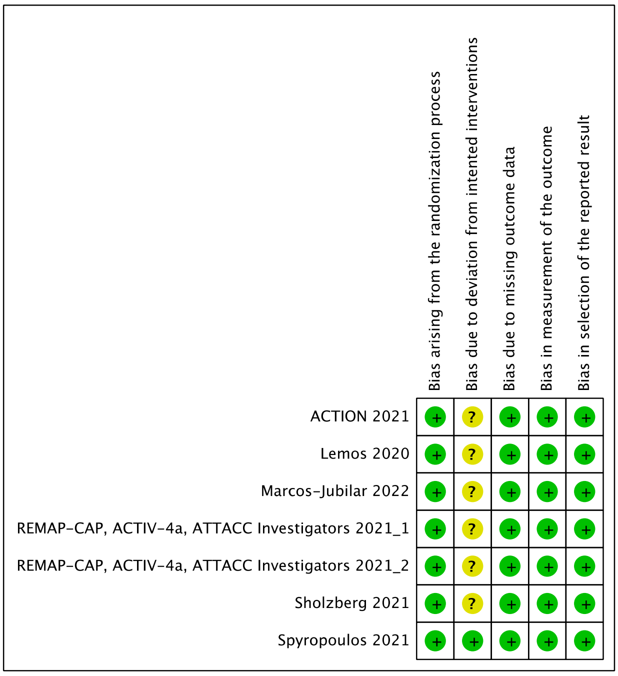
- ✓ **酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者に治療投与量の抗凝固療法を行うことを弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）**
- ✓ **人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に予防投与量の抗凝固療法を行うことを弱く推奨する（弱い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 2B）**

更新日：2022 年 7 月 15 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

2022 年 5 月 14 日の時点で COVID-19 患者に対する抗凝固療法を検討した主な RCT は、予防投与量と治療投与量を比較した 7 件[1-7]あり、その対象患者は合計 4741 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 4 件[8-11]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、本システマ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[8-11]を本システマティックレビューから除外した。



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 4 件[1-4] (3365 名)、重症患者を対象とした研究では 2 件[5-6] (1123 名)であった。なお、中等症及び重症患者の両者を対象とし、重症度で層別割り付けされた研究が 1 件[7] (253 名)組み込まれたが、重篤な出血のみ中等症と重症患者に分けた解析がされていた。有益なアウトカムである全原因死亡、Organ support free at day 28、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 7 件中の 6 件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かった。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/kg1 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/kg1 日 1-2 回皮下注
・ベミパリン 1 回 3500 単位 1 日 1 回皮下注射
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/kg1 日 1 回皮下注
・ダルテパリン 1 回 200 単位/kg1 日 1 回もしくは 1 回 100 単位/kg1 日 2 回皮下注
・チンザパリン 1 回 175 単位/kg1 日 1 回皮下注
・リバーロキサバン 1 回 20mg1 日 1 回
・ベミパリン 1 回 115 単位/kg 1 日 1 回皮下注射

２．エビデンス要約と EtD テーブル

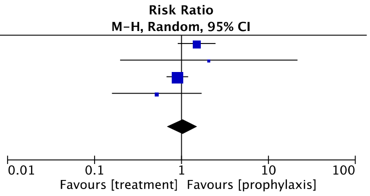
2.1 フォレストプロット (治療投与量 vs. 予防投与量)

2.1.1 中等症患者

全原因死亡

Study or Subgroup	treatment Events	treatment Total	prophylaxis Events	prophylaxis Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2021	35	310	23	304	34.0%	1.49 [0.90, 2.46]
Marcos-Jubilar 2022	2	32	1	33	2.7%	2.06 [0.20, 21.64]
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators 2021_1	86	1171	86	1048	53.6%	0.89 [0.67, 1.19]
Sholzberg 2021	4	228	8	237	9.7%	0.52 [0.16, 1.70]
Total (95% CI)		**1741**		**1622**	**100.0%**	**1.03 [0.70, 1.54]**
Total events	127		118			

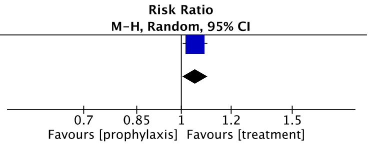
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.05$; $Chi^2 = 4.55$, df = 3 (P = 0.21); $I^2 = 34\%$
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)



臨床症状改善 (Organ support-free at day 28)

Study or Subgroup	treatment Events	treatment Total	prophylaxis Events	prophylaxis Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators 2021_1	932	1175	789	1046	100.0%	1.05 [1.01, 1.10]
Total (95% CI)		**1175**		**1046**	**100.0%**	**1.05 [1.01, 1.10]**
Total events	932		789			

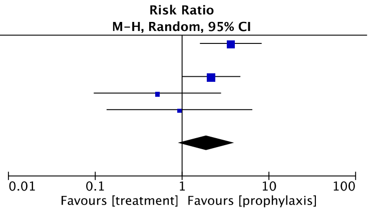
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.18 (P = 0.03)



重篤有害事象（重篤な出血）

Study or Subgroup	treatment Events	treatment Total	prophylaxis Events	prophylaxis Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
ACTION 2021	26	310	7	304	35.8%	3.64 [1.61, 8.27]
Marcos-Jubilar 2022	0	32	0	33		Not estimable
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators 2021_1	22	1180	9	1047	37.7%	2.17 [1.00, 4.69]
Sholzberg 2021	2	228	4	237	14.7%	0.52 [0.10, 2.81]
Spyropoulos 2021	2	74	2	69	11.8%	0.93 [0.14, 6.44]
Total (95% CI)		**1824**		**1690**	**100.0%**	**1.92 [0.92, 4.00]**
Total events	52		22			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.22$; $Chi^2 = 5.03$, df = 3 (P = 0.17); $I^2 = 40\%$
Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)

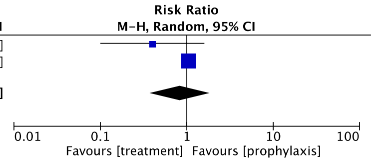


2.1.2 重症患者

全原因死亡

Study or Subgroup	treatment Events	treatment Total	prophylaxis Events	prophylaxis Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Lemos 2020	2	10	5	10	23.6%	0.40 [0.10, 1.60]
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators 2021_2	199	534	200	564	76.4%	1.05 [0.90, 1.23]
Total (95% CI)		**544**		**574**	**100.0%**	**0.84 [0.37, 1.87]**
Total events	201		205			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.21$; $Chi^2 = 1.84$, df = 1 (P = 0.17); $I^2 = 46\%$
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.66)



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

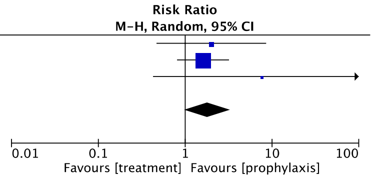
Study	treatment	prophylaxis	Adjusted Odds Ratio (95% Credible Interval)	Probability of Superiority	Probability of Futility	Probability of Inferiority
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC investigators 2021_2	1 (-1 to 16)*	4 (-1 to 16)*	0.83 (0.67 to 1.03)	5.0 %	99.9 %	95.0 %

* median no (IQR)

重篤有害事象（重篤な出血）

Study or Subgroup	treatment Events	treatment Total	prophylaxis Events	prophylaxis Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Lemos 2020	4	10	2	10	17.5%	2.00 [0.47, 8.56]
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators 2021_2	20	539	13	562	78.1%	1.60 [0.81, 3.19]
Spyropoulos 2021	4	39	0	33	4.4%	7.65 [0.43, 137.07]
Total (95% CI)		**588**		**605**	**100.0%**	**1.79 [0.97, 3.28]**
Total events	28		15			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 1.11$, df = 2 (P = 0.57); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 1.87 (P = 0.06)



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												
4	RCT	深刻でない	深刻でない [a]	深刻でない	深刻 [b]	なし	127/1741 (7.3%)	118/1622 (7.3%)	RR 1.03 (0.70 to 1.54)	2 more per 1,000 (22 fewer to 39 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												
5	RCT	深刻でない	深刻でない [c]	深刻でない	深刻 [b]	なし	52/1824 (2.9%)	22/1690 (1.3%)	RR 1.92 (0.92 to 4.00)	12 more per 1,000 (1 fewer to 39 more)	⨁⨁⨁◯ 中	重大

CI: 信頼区間; 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. I^2=34%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=40%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												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 [c]	なし	28/588 (4.8%)	15/605 (2.5%)	RR 1.79 (0.97 to 3.28)	20 more per 1,000 (1 fewer to 57 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大

CI: 信頼区間; 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. 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

CQ7-2　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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。抗凝固療法は効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	

<table>
<tr><td>判断</td><td>リサーチエビデンス</td></tr>
<tr><td>☐ わずか
■ 小さい
☐ 中
☐ 大きい

☐ さまざま
☐ 分からない</td><td>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 4 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 2 人多い（95%CI : 22 人少ない～39 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 34 人多い(95%CI : 36 人少ない～104 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。
＊なお、前回の改訂より、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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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？</td></tr>
<tr><td>判断</td><td>リサーチエビデンス</td></tr>
<tr><td>☐ 大きい
☐ 中
☐ 小さい
■ わずか

☐ さまざま
☐ 分からない</td><td>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 5 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 12 人多い（95%CI : 1 人少ない～39 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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">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？</td></tr>
<tr><td>判断</td><td>リサーチエビデンス</td></tr>
<tr><td>☐ 非常に低
■ 低
☐ 中
☐ 高</td><td>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)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</td></tr>
</table>

☐ 採用研究なし	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。

価値観

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

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ■ おそらく介入が優位 ☐ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	全原因死亡に対して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 2 人多い（95%CI : 22 人少ない～39 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 12 人多い（95%CI : 1 人少ない～39 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 22 人多い (95%CI : 50 人少ない～94 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」であるとした。

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス

☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法のうち予防投与量は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対する VTE 予防としての可能性が長く検討されてきた。治療投与量に関しては VTE 発症した場合には広く受け入れられている投与方法である。抗凝固療法で広く使われているヘパリンは承認・販売されておりコストも安価である。したがって、全体としての許容可能性は「おそらく、はい」であるとした。
実行可能性 その介入は実行可能ですか?	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法は、いかなる病院でも実行は可能であると考える。

推奨に関する結論（中等症患者）

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）**
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「低」である。それらを総合的に判断し、弱い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施にかかわる検討事項
・特定の既往歴を有する、あるいは家族の強い希望など症例に応じた適応判断を否定するものではない。 ・採用された 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。

2.3.2 重症患者

CQ7-2　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ことが期待されており、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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。抗凝固療法は効果が期待される治療であるがその有効性は定まっておらず、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	

判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ■ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法に関する 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。 ＊なお、前回の改訂より、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。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	抗凝固療法に関する 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 20 人多い（95%CI：1 人少ない〜57 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。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 非常に低 ☐ 低 ■ 中	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

□ 高 □ 採用研究なし	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。
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 重要な不確実性またはばらつきあり □ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり □ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	死亡が低下することは患者・家族は重視すると考えられ，不確実性やばらつきはないと考える。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 比較対照が優位 ■ 比較対照がおそらく優位 □ 介入も比較対象もいずれも優位でない □ おそらく介入が優位 □ 介入が優位 □ さまざま □ 分からない	全原因死亡に対して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 20 人多い（95%CI：1 人少ない～57 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。
許容可能性	

<table>
<tr><th colspan="2">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？</th></tr>
<tr><td>判断</td><td>リサーチエビデンス</td></tr>
<tr><td>☐ いいえ
☐ おそらく、いいえ
■ おそらく、はい
☐ はい

☐ さまざま
☐ 分からない</td><td>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。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">実行可能性
その介入は実行可能ですか?</th></tr>
<tr><td>判断</td><td>リサーチエビデンス</td></tr>
<tr><td>☐ いいえ
☐ おそらく、いいえ
☐ おそらく、はい
■ はい

☐ さまざま
☐ 分からない</td><td>抗凝固療法は、いかなる病院でも実行は可能であると考える。</td></tr>
</table>

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」であるが、Organ support-free days up to day 21 のアウトカムの正味の効果推定値の評価は困難であった。全原因死亡の信頼区間の広さ、そして Organ support-free days up to day 21 および重篤な出血の点推定値と信頼区間の狭さを考慮して、全体としては「比較対照がおそらく優位」であるとした。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
・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？

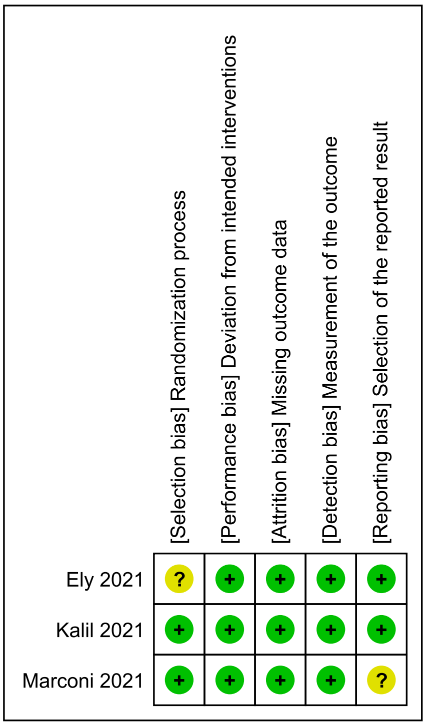
推奨

- ✓ **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）**

更新日：2022 年 7 月 15 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）、Ely 2021（COV-BARRIER addendum）の 3 件であった。Ely 2021（COV-BARRIER addendum）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。

Ely 2021（COV-BARRIER addendum）は COV-BARRIER の補遺として study が実施され、人工呼吸器もしくは ECMO が装着された重症 COVID-19 と診断された 101

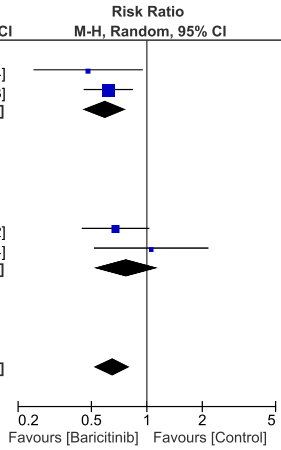
名が対象である。Marconi 2021 同様、標準治療に加えバリシチニブの上乗せ効果をみたプラセボ比較の研究である。標準治療では、86%にステロイド、2%にレムデシビルが用いられている。割付の盲検化について記載がみられず、選択バイアスの可能性から Some concerns とした。

本邦では、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）

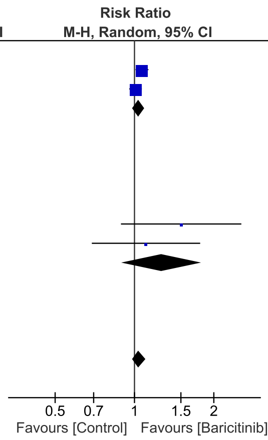
Study or Subgroup	Baricitinib Events	Baricitinib Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E
3.1.1 中等症							
Kalil 2021	12	461	25	461	10.4%	0.48 [0.24, 0.94]	+ + + + +
Marconi 2021	62	764	100	761	52.6%	0.62 [0.46, 0.83]	+ + + + +
Subtotal (95% CI)		**1225**		**1222**	**63.0%**	**0.59 [0.45, 0.78]**	
Total events	74		125				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.45, df = 1 (P = 0.50); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.74 (P = 0.0002)							
3.1.2 重症							
Ely 2021	20	51	29	50	27.5%	0.68 [0.45, 1.02]	? + + + +
Kalil 2021	12	54	12	57	9.5%	1.06 [0.52, 2.14]	+ + + + +
Subtotal (95% CI)		**105**		**107**	**37.0%**	**0.77 [0.51, 1.15]**	
Total events	32		41				
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 1.17, df = 1 (P = 0.28); I² = 14%							
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)							
Total (95% CI)		**1330**		**1329**	**100.0%**	**0.65 [0.52, 0.81]**	
Total events	106		166				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.74, df = 3 (P = 0.43); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.89 (P = 0.0001)							
Test for subgroup differences: Chi² = 1.11, df = 1 (P = 0.29), I² = 9.7%							



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

臨床症状改善（15-28 日時点）

Study or Subgroup	Baricitinib Events	Baricitinib Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E
3.2.1 中等症							
Kalil 2021	411	461	385	461	48.0%	1.07 [1.01, 1.12]	+ + + + +
Marconi 2021	613	758	604	754	49.6%	1.01 [0.96, 1.06]	+ + + + ?
Subtotal (95% CI)		**1219**		**1215**	**97.6%**	**1.04 [0.98, 1.10]**	
Total events	1024		989				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.41, df = 1 (P = 0.12); I² = 58%							
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)							
3.2.2 重症							
Ely 2021	23	51	15	50	1.1%	1.50 [0.89, 2.53]	? + + + +
Kalil 2021	22	54	21	57	1.3%	1.11 [0.69, 1.77]	+ + + + +
Subtotal (95% CI)		**105**		**107**	**2.4%**	**1.27 [0.90, 1.80]**	
Total events	45		36				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.74, df = 1 (P = 0.39); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)							
Total (95% CI)		**1324**		**1322**	**100.0%**	**1.04 [0.99, 1.10]**	
Total events	1069		1025				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.36, df = 3 (P = 0.23); I² = 31%							
Test for overall effect: Z = 1.52 (P = 0.13)							
Test for subgroup differences: Chi² = 1.25, df = 1 (P = 0.26), I² = 19.9%							



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

※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 1 点以上の改善、もしくは生存退院。

Ely 2021（COV-BARRIER addendum）

Ordinal scale の 1 点以上の改善、もしくは生存退院。

※ Ordinal Scale

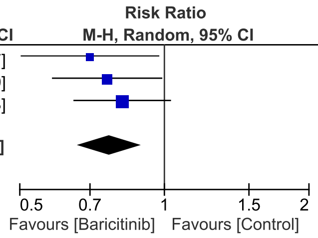
1	入院の必要や活動制限なし。
2	入院の必要はないが活動制限がある、あるいは自宅で酸素投与を要する。
3	入院を要するが医療的介入を必要としない。
4	入院を要し酸素投与を必要としないが医療的介入が必要であり 胸部レントゲンで浸潤影を認める。
5	入院し酸素投与を要する。
6	入院し非侵襲的呼吸管理・高流量酸素投与を要する。
7	人工呼吸管理もしくは ECMO を要する。
8	死亡

重篤有害事象（全重症度共通）

Study or Subgroup	Baricitinib Events	Baricitinib Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A	B	C	D	E
Ely 2021	25	50	35	49	21.6%	0.70 [0.50, 0.97]	?	+	+	+	+
Kalil 2021	81	507	107	509	34.3%	0.76 [0.59, 0.99]	+	+	+	+	+
Marconi 2021	110	750	135	752	44.0%	0.82 [0.65, 1.03]	+	+	+	+	?
Total (95% CI)		**1307**		**1310**	**100.0%**	**0.77 [0.66, 0.90]**					
Total events	216		277								

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.61, df = 2 (P = 0.74); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.34 (P = 0.0009)



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]	深刻でない	深刻 [a]	深刻でない	なし	1024/1219 (84.0%)	989/1215 (81.4%)	RR 1.04 (0.98 to 1.10)	33 more per 1,000 (16 fewer to 81 more)	⨁⨁◯◯ 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、α0.05, 検出力 80%として計算）

a. 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、採用された研究はその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。

b. OIS を満たさない。

c. 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。

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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。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
☐ わずか ☐ 小さい	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

■ 中 □ 大きい □ さまざま □ 分からない	状改善に対する効果推定値は 1000 人あたり 33 人の増加（95%CI：16 人少ない～81 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 159 人の減少（95%CI: 228 人少ない～90 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
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 大きい □ 中 □ 小さい ■ わずか □ さまざま □ 分からない	RCT が 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。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 非常に低 ■ 低 □ 中 □ 高 □ 採用研究なし	全原因死亡においてエビデンスの確実性は「低」、臨床症状改善は「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。 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。
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ 重要な不確実性またはばらつきあり □ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	死亡が減少することは患者・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。

□ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
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**
□ 比較対照が優位 □ 比較対照がおそらく優位 □ 介入も比較対象もいずれも優位でない □ おそらく介入が優位 ■ 介入が優位 □ さまざま □ 分からない	現状のエビデンスからは、全原因死亡の効果推定値は 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 33 人の増加（95%CI：16 人少ない～81 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。 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 199 人の減少（95%CI: 273 人少ない～125 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。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい □ さまざま □ 分からない	2022 年 7 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が、安価な薬剤ではないため（オルミエント 4mg：5275 円）、適応についてよく検討した上での使用が望ましい。全体としての許容可能性は「はい」であるとした。
実行可能性 その介入は実行可能ですか?	
判断	**リサーチエビデンス**
□ いいえ □ おそらく、いいえ	バリシチニブは新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による肺炎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。また併用するレムデシビルは、

■ おそらく、はい □ はい □ さまざま □ 分からない	2021 年 10 月 18 日より一般流通されている。したがって、実行可能性は「おそらく、はい」であるとした。

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
・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。 ・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。 ・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	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 [b]	深刻 [a]	なし	32/105 (30.5%)	41/107 (38.3%)	RR 0.77 (0.51 to 1.15)	88 fewer per 1,000 (188 fewer to 57 more)	⊕⊕◯◯ 低	重大
臨床症状改善												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 [b]	深刻 [d]	なし	45/105 (42.9%)	36/107 (33.6%)	RR 1.27 (0.90 to 1.80)	91 more per 1,000 (34 fewer to 269 more)	⊕⊕◯◯ 低	重大
重篤有害事象												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 [b,c]	深刻 [e]	なし	106/557 (19.0%)	142/558 (25.4%)	RR 0.74 (0.60 to 0.90)	66 fewer per 1,000 (102 fewer to 25 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、α0.05, 検出力 80%として計算)

a. OIS を満たさない。95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=0.75) を含む。

b. 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。Ely 2021 (COV-BARRIER addendum) は標準治療に加えバリシチニブの上乗せ効果をみた研究であるが、標準治療としてレムデシビルを使用している割合はわずか 2%であり、またステロイドを使用している割合は 86%である。本邦では、ステロイドは広く使用されており、また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、採用された研究はその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。

c. Ely 2021 (COV-BARRIER addendum) はすべて重症例であるが、Kalil 2021(ACTT-2)では、重症は 1 割のみである。

d. OIS を満たさない。95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=1.25) を含む。

e. 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**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は感染力が強く、重症例の死亡率も高い。また、医療資源の不足を招き、普段の生活様式にも多大な変化を引き起こしているなど社会的インパクトも大きい。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すか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ わずか ☐ 小さい	RCT が 2 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 88 人の減少（95%CI：188 人少ない～57 人多い）であった。臨床症状改善の

☐ 中 ■ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	効果推定値は 1000 人あたり 91 人の増加（95%CI：34 人少ない～269 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 355 人の減少（95%CI: 752 人少ない～42 人多い）である。したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	RCT が 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 66 人の減少（95%CI: 102 人少ない～25 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。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ■ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	エビデンスの確実性は、全死亡および臨床症状改善において「低」、重篤有害事象において「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「低」と判断した。 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。
価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**

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

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
□ 比較対照が優位 □ 比較対照がおそらく優位 □ 介入も比較対象もいずれも優位でない □ おそらく介入が優位 ■ 介入が優位 □ さまざま □ 分からない	現状のエビデンスからは、全原因死亡の効果推定値は 1000 人あたり 88 人の減少（95%CI：188 人少ない～57 人多い）、臨床症状改善については 1000 人あたり 91 人の増加（95%CI：34 人少ない～269 人多い）であった。重篤有害事象に関する効果推定値は、1000 人当たり 66 人減少（95%CI: 102 人少ない～25 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 421 人の減少（95%CI: 820 人少ない～22 人少ない）であった。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」であり、効果のバランスについては「介入が優位」と判断した。

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
□ いいえ □ おそらく、いいえ □ おそらく、はい ■ はい □ さまざま □ 分からない	2022 年 7 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が、安価な薬剤ではないため（オルミエント 4mg：5275 円）、適応についてよく検討した上での使用が望ましい。全体としての許容可能性は「はい」であるとした。

実行可能性

その介入は実行可能ですか?

判断	リサーチエビデンス

☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	バリシチニブは新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による肺炎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。また併用するレムデシビルは、2021 年 10 月 18 日より一般流通されている。したがって、実行可能性は「おそらく、はい」であるとした。

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「大きい」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「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
・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。 ・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。 ・採用された Ely 2021（COV-BARRIER addendum）は、標準治療として 2%のみにレムデシビルが用いられており、日本での承認方法と異なっていることに留意する必要がある。 ・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。 ・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弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）**
- ✓ **酸素投与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、現時点での推奨を提示しない（no recommendation）**

注：変異株によって効果が異なる可能性がある。

更新日：2022 年 7 月 15 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

	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 2022	+	+	+	?	+
Karakaya2021	+	?	+	+	+
O'Brien MP 2022	?	+	+	+	+
Weinreich 2021	?	+	?	+	?

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 4 件で、うち 1 件（Karakaya2021）がプレプリント論文である。Horby P 2022 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 2022、Karakaya2021 はプラセボとの比較であった。

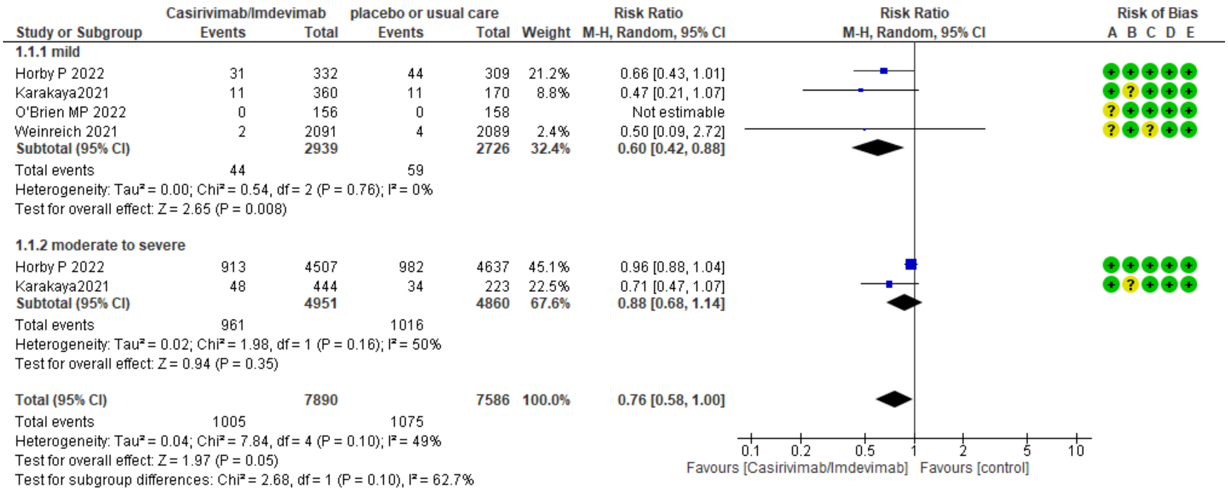
COVID-19 が疑われた、あるいは診断された 15642 名が対象となった。それぞれの試験が対象としている患者の重症度は本ガイドラインの重症度分類に則り、Weinreich 2021、O'Brien MP 2022 は軽症、Karakaya2021 は軽～中等症、Horby P 2022 は軽～重症と判断した（酸素投与を必要としない入院患者は軽症と分類した）。

Horby P 2022 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

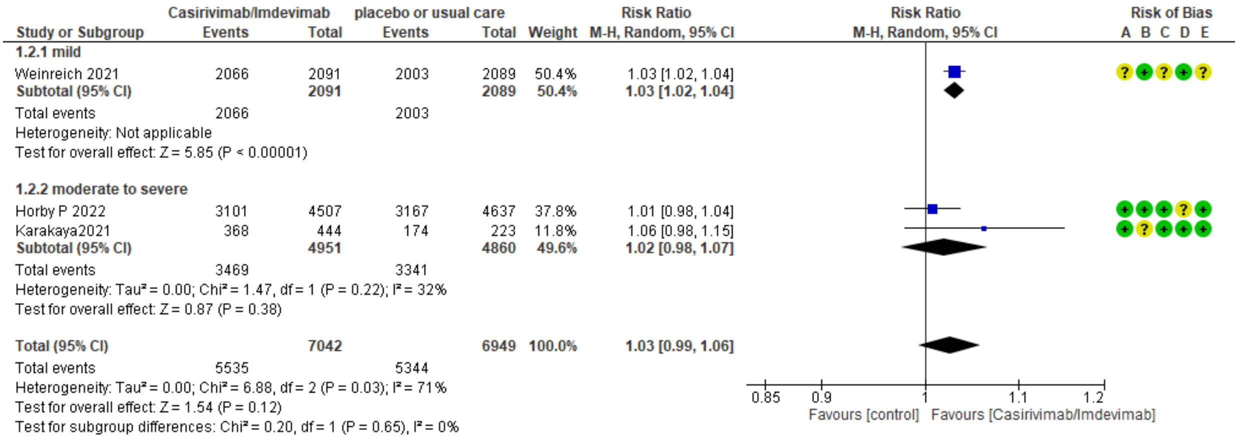
とした。また、O’Brien MP 2022 は、ランダム化や割り付けに関する記載がないことから selection bias に関して some concerns、Karakaya2021 では、ランダム化後に RT-PCR 陰性例を研究から除外（全体で 10%程度が除外）しており、performance bias に関して some concerns とした。

2. フォレストプロット

全原因死亡（28 日時点）



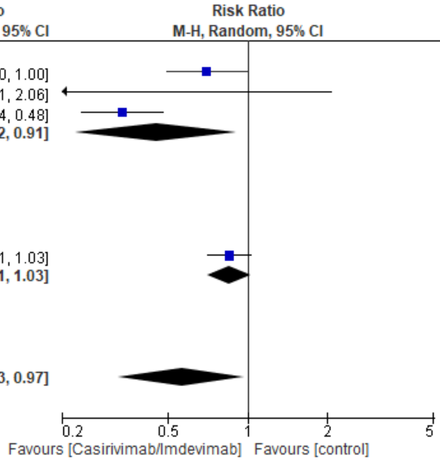
臨床症状改善 (28 日時点)



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（28 日までの生存退院は異なるアウトカムと考え Horby P 2022、Karakaya2021 は除外とした）。また、中等症から重症（Horby P 2022、Karakaya2021）においては 28 日までの生存退院を臨床的改善とした。O'Brien MP 2022 は抗体陰性患者のみしかアウトカムの記載がなく除外とした。

重篤有害事象（28 日時点）

Study or Subgroup	REGEN-CoV Events	REGEN-CoV Total	placebo or usual care Events	placebo or usual care Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E
1.3.1 mild							
Karakaya2021	61	399	43	198	31.2%	0.70 [0.50, 1.00]	+ + + + +
O'Brien MP 2022	0	155	4	156	3.2%	0.11 [0.01, 2.06]	? + + + +
Weinreich 2021	50	3688	74	1843	31.1%	0.34 [0.24, 0.48]	? + ? + +
Subtotal (95% CI)		**4242**		**2197**	**65.5%**	**0.45 [0.22, 0.91]**	
Total events	111		121				
Heterogeneity: Tau² = 0.24; Chi² = 9.44, df = 2 (P = 0.009); I² = 79%							
Test for overall effect: Z = 2.23 (P = 0.03)							
1.3.2 moderate to severe							
Karakaya2021	224	941	131	469	34.5%	0.85 [0.71, 1.03]	+ + + + +
Subtotal (95% CI)		**941**		**469**	**34.5%**	**0.85 [0.71, 1.03]**	
Total events	224		131				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)							
Total (95% CI)		**5183**		**2666**	**100.0%**	**0.56 [0.33, 0.97]**	
Total events	335		252				
Heterogeneity: Tau² = 0.21; Chi² = 22.49, df = 3 (P < 0.0001); I² = 87%							
Test for overall effect: Z = 2.07 (P = 0.04)							
Test for subgroup differences: Chi² = 2.96, df = 1 (P = 0.09), I² = 66.2%							



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	カシリビマブ/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）												
4	RCT	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 [a]	深刻 [b]	なし	44/2939 (1.5%)	59/2726 (2.2%)	**RR 0.60 (0.42～0.88)**	**1000 人あたり 9 人少ない**(13 人少ない～3 人少ない)	⊕◯◯◯ 非常に低	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 [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)	⊕⊕◯◯ 低	重大
重篤有害事象（追跡期間 28 日）												
3	RCT	深刻でない	深刻 [e]	非常に深刻 [f]	深刻 [b]	なし	111/4242 (2.6%)	121/2197 (5.5%)	**RR 0.45 (0.22～0.91)**	**1000 人あたり 30 人少ない**(43 人少ない～5 人少ない)	⊕◯◯◯ 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（OIS）は α=0.05、β=0.2、RRR=0.25 として計算

a. Weinreich 2021 における投与量ごとのサブグループ解析で 1200 ㎎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 2022 では介入群全症例が 8000 ㎎、Weinreich 2021 では介入群の約 65%が 2400 ㎎、Karakaya2021 では介入群のうちそれぞれ約 50%で 2400mg と 8000 ㎎が投与されており、国内での使用量である 1200 ㎎の 2 倍以上の投与量が用いられている。また、今回採用したすべての文献で現在流行しているオミクロン株（B.1.1.529 系統の変異株）及びその亜系統による感染は含まれておらず、現在において同様の効果が得られない可能性がある。よって非直接性は非常に深刻であると判断した（事務連絡 [1)] においてもオミクロン株への投与は推奨されていない）。

b. サンプルサイズは最適情報量（OIS）の基準を満たさない。

c. 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。

d. Weinreich 2021 では 1200 ㎎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、用量として非直接性はないと判断した。一方、今回採用したすべての文献で現在流行しているオミクロン株（B.1.1.529 系統の変異株）及びその亜系統による感染は含まれておらず、現在において同様の効果が得られない可能性がある。よって、非直接性は深刻であると判断した（事務連絡 [1)] においてもオミクロン株への投与は推奨されていない)。

e. 高度な統計的異質性があり（I^2 =79%)、非一貫性は深刻と判断した。

f. Weinreich 2021 の介入群の約 80%、Karakaya2021 の介入群全体が国内での使用量（1200 ㎎）より多い量（2400 もしくは 8000 ㎎）が用いられている。さらに、すべての対象文献に変異株による感染は含まれておらず、変異株が増加した現在においては同様の効果が得られない可能性がある。よって、非直接性は非常に深刻と判断した。

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—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。カシリビマブ/イムデビマブを始めとしたモノクロ—ナル抗体を用いた治療薬の有効性を確立させることは COVID-19 患者の予後を改善させる上で重要であると考えられる。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい はい さまざま 分からない	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。

望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**

わずか 小さい 中 大きい さまざま 分からない	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の効果推定値（研究数 4 件）は 1000 人当たり 9 人少ない （95%CI：13 人少ない～3 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 38 人多い～74 人多いとなった。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すか？	
判断	**リサーチエビデンス**
大きい 中 小さい わずか さまざま 分からない	3 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 30 人少ない（95%CI：43 人少ない～5 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。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
非常に低 低 中 高 採用研究なし	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、それぞれ「非常に低」、「低」、「非常に低」と判断した。 尚、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付け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「低」と判断し、最終的なエビデンスの確実性を「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はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**

重要な不確実性またはばらつきあり 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するカシリビマブ/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（臨床的改善）、重篤な有害事象にお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（全死亡におく相対的価値は臨床的改善や重篤有害事象の価値の 1-5 倍とした）。

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
比較対照が優位 比較対照がおそらく優位 介入も比較対象もいずれも優位でない おそらく介入が優位 介入が優位 さまざま 分からない	利用可能な最良のエビデンスからは、全原因死亡は 1000 人当たり 9 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 30 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、有益効果として点推定値で 1000 人あたり 68～104 人の増加となった。望ましい効果は望ましくない効果よりも大きいと考えられるものの、一方、エビデンスの確実性が「低」であることも考慮し、利益と害のバランスは「おそらく介入が有利」と判断した。

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい はい さまざま 分からない	カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ®）は、重篤な有害事象が増加するとの報告もなく、また適応患者においては厚生労働省からの無償での譲渡ということとなり費用の発生もない。効果のバランスとしては「おそらく介入が優位」であることから、全体的な許容可能性は「おそらく、はい」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
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい	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 2021 年 7 月 19 日に国内で承認された。一方、日本国内での流通量は限られたものとされ、需要供給バランスによっては

はい さまざま 分からない	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。

推奨に関する結論

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「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（特に軽症において重大なアウトカムである臨床的改善（非入院、非死亡）が統計学的に有意に増加していることも重要であると考えられる）。一方、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は、オミクロン株及びその亜系統の流行、及びそれらに対するカシリビマブ/イムデビマブの効果の不確実さといった点も含め「低」と判断した。以上より投与の弱い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
O'Brien MP 2022 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 3RCT(Horby P 2021、Weinreich 2021、Karakaya 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。 また、臨床的改善のアウトカムに関して、全体の解析では O'Brien MP 2022 は抗体陰性患者のみのアウトカムの記載であり除外したため、感度分析として O'Brien MP 2022 を含んだ解析を行ったものの、効果の方向性に変化は認められなかった。
実施にかかわる検討事項
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。 Weinreich 2021 における重症化のリスク因子として、50 歳以上、BMI≧30kg/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）の新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬の医療機関への配分についての事務連絡 [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、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 7.1 版」[2]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 30kg/m²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：2022 年 1 月時点（65 歳以上等の高齢、BMI>25kg/m^2等の肥満、妊娠、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した上で医師が必要と判断した COVID-19 軽症患者がロナプリーブ投与における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）。

また、今回のメタ解析では対象としていないものの、事務連絡 [1)]にはロナプリーブの発症抑制における投与対象者として以下の記載がある。

・SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者、又は無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者

・原則として、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する者

・SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者

尚、投与にあたっての濃厚接触者の定義やワクチンの効果が不十分と考えられるものの詳細な定義に関しても厚生労働省からの最新の事務連絡 [1)]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 2022、Karakaya 2021 は COVID-19 入院患者（Karakaya 2021 では症状出現から 10 日以内、診断確定から 72 時間以内）、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 2022 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 2022 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 2022 では 8000mg 静注、Weinreich 2021 では 1200〜8000mg 静注、O'Brien MP 2022 は 1200mg 皮下注、Karakaya 2021 では 2400mg、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 つの用量が 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 ㎎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）ワクチン、SARS-CoV2 抗体に関して Weinreich 2021、O'Brien MP 2022 では、ワクチン接種患者は除外されていること、及び Horby P 2022、Karakaya2021 にはワクチンに関する記載がないことから、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（Centers for Disease Control and Prevention:CDC はモノクローナル抗体薬での治療を受けた場合は少なくとも 90 日経過以降にワクチン接種を行うことを推奨している。一方、それを踏まえた事務連絡 [1)] には接種者の希望に応じて対応との記載がある）。 （iv）オミクロン株（B.1.1.529 系統の変異株）およびその亜系統について 今回採用された 4 文献全てにおいて、オミクロン株及びその亜系統に感染した患者が含まれていない（オミクロン株の出現は 2021 年の後半以降とされる。また、今回採用した 4 つの研究のうち Horby P 2022 にのみ、研究中にアルファ株（B.1.1.7 系統の変異株）が流行していたとの記載がある）。 また、カシリビマブ/イムデビマブは、上記のアルファ株に加え、ベータ株（B.1.351 系統の変異株）、カッパ株（B.1.617.1 系統の変異株）、デルタ株（B.1.617.2 系統の変異株）に対する中和活性は保たれている可能性が高いとされている一方、オミクロン株においては、in vitro での中和活性の著明な低下が報告されている。 よって、2022 年 7 月現在のオミクロン株の流行状況 [3)] を考慮すると、現時点でのカシリビマブ/イムデビマブの使用は推奨しきれない可能性も考慮しうる（事務連絡 [1)] においてもオミクロン株の可能性が高い患者に対するカシリビマブ/イムデビマブの投与は推奨されていない）。
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有効性の評価
・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
・オミクロン株およびその亜系統における有効性の評価

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	カシリビマブ/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）												
2	RCT	深刻でない	深刻[a]	非常に深刻[b]	深刻[d]	なし	961/4951 (19.4%)	1016/4860 (20.9%)	**RR 0.88 (0.68～1.14)**	**1000 人あたり 25 人少ない**(67 人少ない～29 人多い)	⊕◯◯◯ 非常に低	重大
臨床症状改善（追跡期間 28 日）												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	非常に深刻[b]	深刻でない	なし	3469/4951 (70.1%)	3341/4860(68.7%)	**RR 1.02 (0.98～1.07)**	**1000 人あたり 14 人多い**(14 人少ない～48 人多い)	⊕⊕◯◯ 低	重大
重篤有害事象（追跡期間 28 日）												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	非常に深刻[c]	深刻[d]	なし	224/941 (23.8%)	131/469 (27.9%)	**RR 0.85 (0.71～1.03)**	**1000 人あたり 42 人少ない**(81 人少ない～8 人多い)	⊕◯◯◯ 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（OIS）は α=0.05、β=0.2、RRR=0.25 として計算

a. 高度な統計的異質性があり（I^2 =50%)、非一貫性は深刻と判断した。

b. Horby P 2022 では 8000mg、Karakaya 2021 でも 2400 ㎎及び 8000 ㎎と国内での使用量である 1200 ㎎の 2 倍以上の投与量が介入群に用いられていること、また、今回採用したすべての文献で現在流行しているオミクロン株（B.1.1.529 系統の変異株）及びその亜系統による感染は含まれておらず、現在において同様の効果が得られない可能性がある。よって非直接性は非常に深刻であると判断した（事務連絡[1)] においてもオミクロン株への投与は推奨されていない)。

c. Karakaya 2021 では、2400 ㎎、8000 ㎎と国内の使用量の 2 倍以上の投与量が介入群に用いられてこと、また、今回採用したすべての文献で現在流行しているオミクロン株（B.1.1.529 系統の変異株）及びその亜系統による感染は含まれておらず、現在において同様の効果が得られない可能性がある。よって非直接性は非常に深刻であると判断した（事務連絡[1)] においてもオミクロン株への投与は推奨されていない)。

d. サンプルサイズは最適情報量の基準を満たすが、95%信頼区間が「効果なし」、「相当な益」（RR<0.75）を含む。

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―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。カシリビマブ/イムデビマブを始めとしたモノクロ―ナル抗体を用いた治療薬の有効性を確立させることは COVID-19 患者の予後を改善させる上で重要であると考えられる。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい はい さまざま 分からない	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。現時点では中等症や重症における適応はなく有効性も十分検証されていないことから、CQ 立案に際し臨床的意義は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すか？	
判断	リサーチエビデンス
わずか 小さい	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 25 人少ない （95%CI：67 人少ない～29 人多い）であ

中 大きい さまざま 分からない	った。また、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 14 人多い（95%CI：14 人少ない〜48 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 39 人多い〜139 人多いとなった。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すか？	
判断	**リサーチエビデンス**
大きい 中 小さい わずか さまざま 分からない	1 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 42 人少ない（95%CI：81 人少ない〜8 人多い）であった。以上より、望ましくない効果は、「わずか」と判断した。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
非常に低 低 中 高 採用研究なし	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、それぞれ「非常に低」、「低」、「非常に低」と判断した。尚、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付けに応じて、「Net benefit」（死亡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 2 倍〜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「Likely net benefit」と判断した（相対的重要性を 3 倍とした場合の正味の効果推定値：有益効果として 1000 人あたり 131 人多い（23 人少ない〜285 人多い））。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「低」と判断した。以上より、最終的なエビデンスの確実性は、不精確さにより 1 段階グレードダウンとし、「非常に低」とした。
価値観	

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
重要な不確実性またはばらつきあり 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するカシリビマブ/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（臨床的改善）、重篤な有害事象にお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（全死亡におく相対的価値は臨床的改善や重篤有害事象の価値の 1-5 倍とした）。

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
比較対照が優位 比較対照がおそらく優位 介入も比較対象もいずれも優位でない おそらく介入が優位 介入が優位 さまざま 分からない	利用可能な最良のエビデンスからは、全原因死亡は 1000 人当たり 25 人減少、臨床症状改善は 1000 人当たり 14 人増加、重篤有害事象は 1000 人当たり 42 人減少であった。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、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 81～181 人の増加となった。点推定値としてはカシリビマブ/イムデビマブの有益性が示唆され、望ましい効果は望ましくない効果よりも大きいことが考慮される。一方、エビデンスの確実性は非常に低く、総合的に判断し利益と害のバランスは不確実であると判断した。

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい はい さまざま 分からない	カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ®）は、重篤な有害事象が増加するとの報告はないものの、中等症～重症患者への使用は適応外使用となりコストを含め受け入れ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」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

いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい はい さまざま 分からない	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。

推奨に関する結論

推奨
・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してカシリビマブ/イムデビマブを投与することについては、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」であり望ましい効果が望ましくない効果を上回ると考えられる。一方、エビデンスの確実性はオミクロン株及びその亜系統の流行、及びそれらに対するカシリビマブ/イムデビマブの効果の不確実さといった点も含め「非常に低」と判断され効果のバランスは不確実である。また、厚生労働省の事務連絡 [1)]や添付文書において中等症、重症の COVID-19 患者は投与の適応外とされている点でも実行可能性に乏しい。以上より、現時点で明確な推奨を提示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
今回のメタ解析に用いた 2 研究のうち、Karakaya 2021 は症状出現から 10 日以内、診断確定から 72 時間以内の COVID-19 入院患者を対象としている（Horby P 2022 は COVID-19 入院患者という条件のみ）。 正当性でも述べられているように、厚生労働省の事務連絡 [1)]には、現状の安定的な供給が困難であること、投与対象者以外への投与は控えること、及び酸素投与を必要とする患者への投与は適応がないとの記載がある。また、ロナプリーブ®の添付文書にも、「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」と記載されている。よって中等症、重症患者への投与は少なくとも現時点では困難である。 ＊軽症の「推奨に関する結論」も参照のこと
監視と評価
なし
研究上の優先事項
軽症の「推奨に関する結論」を参照のこと

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の医療機関への配分について（疑義応答集の追加等）」（令和3年7月20日、令和4年4月18日最終改正）
https://www.mhlw.go.jp/content/000836895.pdf

2)「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 7.1 版」（2022 年 4 月 7 日）
https://www.mhlw.go.jp/content/000923423.pdf
＊最新版は第 7.2 版（2022 年 5 月 9 日）
https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf

3)「感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株について（最新第 17 報）」（2022 年 6 月 3 日）
https://www.niid.go.jp/niid/images/cepr/covid-19/no17.pdf

CQ9-2　COVID-19 患者にソトロビマブを投与するか？

推奨

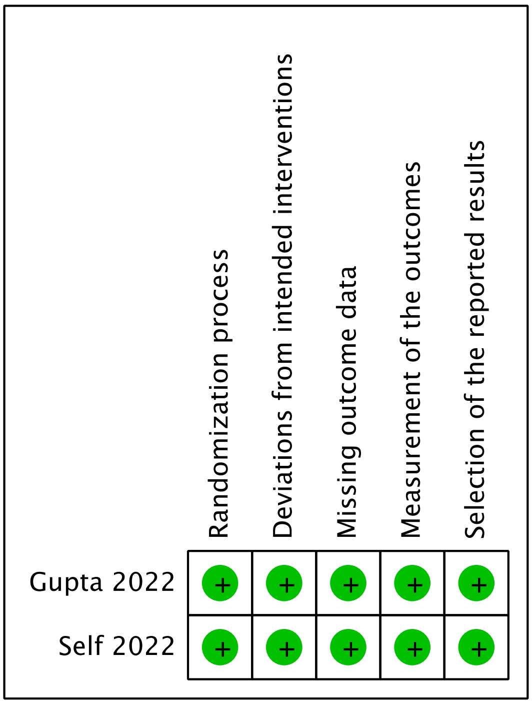
- ✓ **酸素投与を必要としない軽症患者にソトロビマブを投与することを弱く推奨する（弱い推奨/低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）**
- ✓ **酸素投与を必要とする中等症患者、人工呼吸器管理等を必要とする重症患者に対するソトロビマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）**

注：変異株によって効果が異なる可能性がある。

更新日：2022 年 7 月 15 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 2022、Self2022 の 2 件であり、Cochrane RoB 2.0 を用いて評価した。

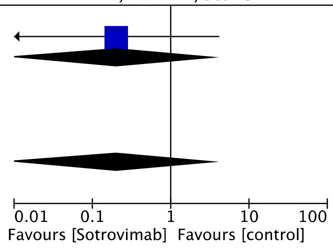
Gupta2022 は、軽症患者を対象にした RCT で、事前に計画された中間解析の結果が 2021 年に(N Engl J Med. 2021;385(21):1941-1950.）より報告された。その後、2022 年に同 RCT の最終結果が（JAMA. 2022 Apr 5;327(13):1236-1246.）より報告された。最終結果で報告されたアウトカムの一部で、2021 年の中間解析時の研究計画書に明記されていないものが見られた。そのため、全体の RoB としては Some Concerns と考えられるが、死亡率、症状改善、有害事象などのアウトカムは事前に測定が設定されていたため、この CQ の検討では全て low risk と評価した。

Self2022 は、RoB については全てのアウトカムで low risk と判断した。なお、軽症および中等症の両方を対象にした RCT であったが、重症度ごとでのアウトカム検出が難しく、全原因死亡、臨床症状改善アウトカムでの検討は見合わせた。

2. フォレストプロット

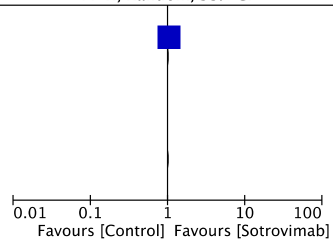
全原因死亡

Study or Subgroup	Sotrovimab Events	Sotrovimab Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E
1.1.1 軽症							
Gupta 2022	0	528	2	529	100.0%	0.20 [0.01, 4.16]	+ + + + +
Subtotal (95% CI)		**528**		**529**	**100.0%**	**0.20 [0.01, 4.16]**	
Total events	0		2				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)							
Total (95% CI)		**528**		**529**	**100.0%**	**0.20 [0.01, 4.16]**	
Total events	0		2				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)							
Test for subgroup differences: Not applicable							



臨床症状改善

Study or Subgroup	Sotrovimab Events	Sotrovimab Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E
1.2.1 軽症							
Gupta 2022	522	528	499	529	100.0%	1.05 [1.02, 1.07]	+ + + + +
Subtotal (95% CI)		**528**		**529**	**100.0%**	**1.05 [1.02, 1.07]**	
Total events	522		499				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 4.03 (P < 0.0001)							
Total (95% CI)		**528**		**529**	**100.0%**	**1.05 [1.02, 1.07]**	
Total events	522		499				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 4.03 (P < 0.0001)							
Test for subgroup differences: Not applicable							

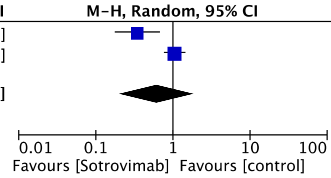


※ 臨床症状改善のアウトカム定義

Gupta2022　　29 日時点での非入院および非死亡

重篤有害事象

Study or Subgroup	Sotrovimab Events	Sotrovimab Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E
Gupta 2022	11	523	32	526	46.5%	0.35 [0.18, 0.68]	+ + + + +
Self 2022	55	182	51	178	53.5%	1.05 [0.77, 1.45]	+ + + + +
Total (95% CI)		**705**		**704**	**100.0%**	**0.63 [0.21, 1.91]**	
Total events	66		83				
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.58$; $Chi^2 = 8.97$, df = 1 (P = 0.003); $I^2 = 89\%$							
Test for overall effect: Z = 0.82 (P = 0.41)							



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	ソトロビマブ	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	0/528 (0.0%)	2/529 (0.4%)	RR 0.20 (0.01 to 4.16)	3 fewer per 1,000 (4 fewer to 12 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]	深刻でない	なし	522/528 (98.9%)	499/529 (94.3%)	RR 1.05 (1.02 to 1.07)	47 more per 1,000 (19 more to 66 more)	⊕⊕⊕◯ 中	重大
重篤有害事象 (フォローアップ: 29 日)												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	深刻 [b]	なし	66/ 705 (9.4%)	83/704 (11.8%)	RR 0.63 (0.21 to 1.91)	44 fewer per 1,000 (93 fewer to 107 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、α0.05, 検出力 80%、Relative Risk Reduction 0.25 として計算）

a. 対象患者が本邦の現状と乖離がある（Gupta 2022 では、ワクチン接種者は組み入れから除外されており、Self2022 では、ワクチン接種率は全体の 8%程度と、本邦の現状と乖離がある。加えて、RCT が行われたのが主に 2020 年から 2021 年であり、SARS-CoV-2 の遺伝子亜型が現在と異なっている。）。

b.サンプルサイズが最適情報量に到達していない。

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
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	COVID-19 は、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すか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ■ 小さい	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 3 人少ない（95%CI：4 人少ない～12 人多い）、臨床症状改善に対する効果推定値は、1000 人あたり 47 人多い（95%CI：19 人多い～66 人多い）であった。

☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	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 50 人多い〜62 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。
望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	抽出された 2 件の RCT では、重篤有害事象の効果推定値は 1000 人あたり 44 人少ない（95%CI：93 人少ない〜107 人多い）であった。以上より、望ましくない効果は、「わずか」と判断した。
エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 非常に低 ■ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、「中」〜「低」と判断した。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。 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、「Likely Net benefit」として変動は認められなかった。そのため、不精確さは「中」と考えられ、エビデンスの確実性を 1 段階下げて、最終的なエビデンスの確実性を「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はありますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ☐ 重要な不確実性またはばらつきの可能	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

性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ■ 重要な不確実性またはばらつきはなし	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比較対照を支持しますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ■ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	統合された結果からは、全原因死亡は1000人当たり3人減少、臨床症状改善は1000人当たり47人増加、重篤な有害事象は1000人当たり44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、94～106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**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2022年5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**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ	2021年9月27日にソトロビマブ（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

■ おそらく、はい □ はい □ さまざま □ 分からない	る経済的負担は軽微である。 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。

推奨に関する結論

推奨
✓　**酸素投与を必要としない軽症患者にソトロビマ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）** ✓　**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
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され、投与を弱く推奨するという結論に達した。エビデンスの確実性は「低」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、投与を弱く推奨するという結論に至った。 一方で、酸素投与を必要とする中等症患者を対象とした RCT は検出されたものの、重症度毎に分類して特定のアウトカム検出を行うことが難しく、推奨提示を見合わせた。また、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。
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
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 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。 重症化リスク因子については、１．今回のRCT（Gupta 2022）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7.2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。 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。 １．55歳以上、薬物治療を要する糖尿病、肥満（BMI 30kg/m^{2}超）、慢性腎障害（eGFRが60mL/分/1.73m^{2}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）

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、神経発達遅滞（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、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2022年5月14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。

③ 変異株への投与について

本薬剤は、その薬理活性上、変異株に対する有効性が期待されてきたが、オミクロン株（B.1.1.529/BA.2系統）については、有効性が減弱する可能性が報告されている（Nature. 2022;604(7906):553.）。今後も変異株によって、同薬の効能が増減する可能性があり、最新の疫学情報を参照の上で、使用を検討されたい。

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

CQ10　COVID-19 患者にモルヌピラビルを投与するか？

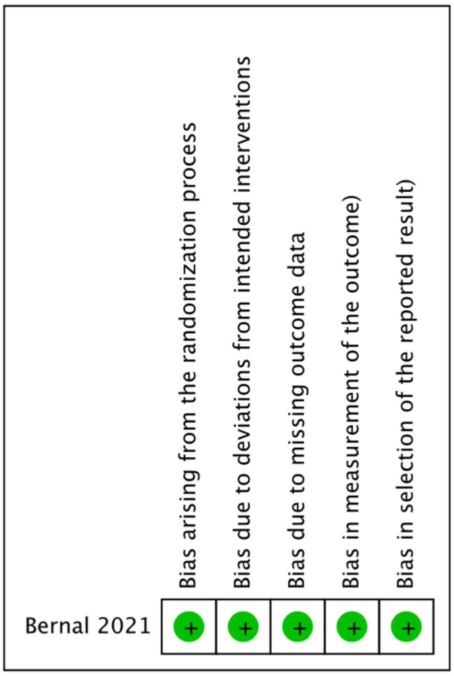
推奨

- ✓ **酸素投与を必要としない軽症患者にモルヌピラビル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）**
- ✓ **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モルヌピラビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）**

更新日：2022 年 7 月 15 日

CQ10 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 1 件（Bernal 2021）であった。

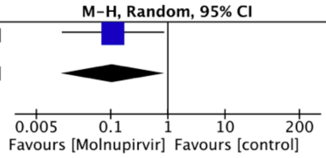
Bernal 2021 は 20 ヵ国、107 施設で実施された、二重盲検化 RCT であり、RoB 評価においても大きな懸念事項は無く、Low と評価した。COVID-19 と診断され、酸素投与や入院を要さない患者が対象となった。抗炎症薬やステロイドの使用は許容されているが、ワクチン接種者や中和抗体や他の抗ウイルス薬を使用している患者は除外されている。本ガイドラインの重症度分類に照らし合わせ、軽症患者と判断した。また、primary endpoint は day29 での入院もしくは、死亡であった。そのため、本ガイドラインで採用されている３つのアウトカムの１つである、臨床症状改善については「day29 までに死亡せず、入院を要さなかった」と定義した。

２．フォレストプロット

全原因死亡（29 日時点）

Study or Subgroup	Molnupiravir Events	Molnupiravir Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	A	B	C	D	E
Bernal 2021	1	709	9	699	100.0%	0.11 [0.01, 0.86]	+	+	+	+	+
Total (95% CI)		**709**		**699**	**100.0%**	**0.11 [0.01, 0.86]**					
Total events	1		9								

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.10 (P = 0.04)

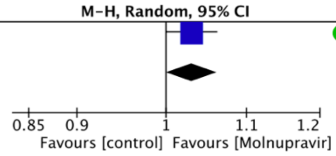


Risk of bias legend
(A) Bias arising from the randomization process
(B) Bias due to deviations from intended interventions
(C) Bias due to missing outcome data
(D) Bias in measurement of the outcome)
(E) Bias in selection of the reported result)

臨床症状改善（29 日時点）

Study or Subgroup	Molnupiravir Events	Molnupiravir Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	A	B	C	D	E
Bernal 2021	664	709	635	699	100.0%	1.03 [1.00, 1.06]	+	+	+	+	+
Total (95% CI)		**709**		**699**	**100.0%**	**1.03 [1.00, 1.06]**					
Total events	664		635								

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.97 (P = 0.05)



Risk of bias legend
(A) Bias arising from the randomization process
(B) Bias due to deviations 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)

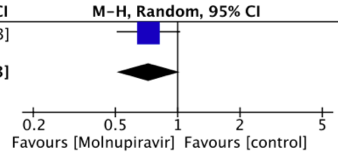
※臨床症状改善の定義

Bernal 2021：観察期間中に死亡せず、入院とならなかったこと

重篤有害事象

Study or Subgroup	Molnupiravir Events	Molnupiravir Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	A	B	C	D	E
Bernal 2021	49	710	67	701	100.0%	0.72 [0.51, 1.03]	+	+	+	+	+
Total (95% CI)		**710**		**701**	**100.0%**	**0.72 [0.51, 1.03]**					
Total events	49		67								

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.81 (P = 0.07)



Risk of bias legend
(A) Bias arising from the randomization process
(B) Bias due to deviations 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)

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	モルヌピラビル	コントロール	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	非常に深刻 [a]	深刻 [b]	なし	1/709 (0.1%)	9/699 (1.3%)	**RR 0.11** (0.01 to 0.86)	**11 fewer per 1,000** (13 fewer to 2 fewer)	⊕◯◯◯ 非常に低	重大
臨床症状の改善												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 [a]	深刻でない	なし	664/709 (93.7%)	635/699 (90.8%)	**RR 1.03** (1.00 to 1.06)	**27 more per 1,000** (0 fewer to 45 more)	⊕⊕◯◯ 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 [a]	深刻 [b]	なし	49/710 (6.9%)	67/701 (9.6%)	**RR 0.72** (0.51 to 1.03)	**27 fewer per 1,000** (47 fewer to 3 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、α0.05, 検出力 80%として計算)

a. 対象をワクチン未接種者に限定しているため、接種率が 80%を超える本邦の現状とは異なる。接種対象となった患者のリスク因子の一つとして肥満が 70%以上を占め、60 歳を超える高齢者は全体の 17%である。

b. 最適情報量を満たさない。

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ10　軽症 COVID-19 患者にモルヌピラビルを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（軽症）
介入:	モルヌピラビル投与
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:	外来患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	モルヌピラビル（ラゲブリオ®）は、N-hhydroxycytidine の低分子ヌクレオチドプロドラッグであり、SARS-CoV-2 をはじめとした RNA ウイルスに対して活性をもつ。SARS-CoV-2 などにおける RNA dependent RNA polymerase に作用することにより、ウイルス RNA の配列に変異を導入し、ウイルスの増殖を阻害する薬剤である。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	モルヌピラビルは、COVID-19 に対して承認された、内服治療薬である。2021 年 11 月 4 日にイギリスで、世界で初めて正式に承認され、本邦でも「特例承認制度」により 2021 年 12 月 24 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。重症化リスクのある新型コロナウイルス患者の病態悪化を防ぎ、入院や死亡のリスクを低減することの臨床的意義は大きい。また、経口内服薬であり、多くの患者に介入できる。以上より、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？	
判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ■ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	軽症患者を対象とした RCT（Bernal 2021）が 1 件採用された。全原因死亡に対する効果推定値は、1000 人当たり 11 人少ない(95%CI: 13 人少ない～2 人少ない)。臨床症状改善に関する効果推定値は、1000 人当たり 27 人多い(95%CI: 0 人少ない～45 人多い)。死亡アウトカムの相対的価値を他のアウトカムの 1~5 倍と

☐ さまざま ☐ 分からない：	して変動させた場合、正味の効果推定値は、有益な効果として 1000 人あたり 38 人多い～82 人多いとなり、いずれの場合でもモルヌピラビル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。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	重篤有害事象に関して、軽症患者を対象とした RCT（Bernal 2021）が 1 件採用された。モルヌピラビル投与により重篤有害事象の発生割合は 1000 人当たり 27 人少ない（95%CI: 47 人少ない～3 人多い）であった。望ましくない効果は「わずか」と判断した。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 非常に低 ■ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象の不精確性以外のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、すべてのアウトカムで「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「低」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変動させても（死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムと 1~5 倍にした場合でも）「Net benefit」であった。そのため、不精確さではダウングレードせず、全体的なエビデンスの確実性は「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はありますか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ■ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそ	COVID-19 患者に対するモルヌ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。軽症患者では死亡率が低い状況で新薬を投与することに関して、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきの可能性はある。

らくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	
効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしく比較対照を支持しますか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ■ 介入が優位： ☐ さまざま ☐ 分からない：	全原因死亡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 11 人少ない、臨床症状改善は 27 人多い、重篤有害事象は 27 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 65 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、モルヌピラビル投与の利益が勝ると判断した。
許容可能性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2022 年 6 月現在、ラゲブリオ®は薬事承認（2021 年 12 月 24 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や調剤薬局に提供されている（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、ラゲブリオ®登録センターに登録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）死亡率の低い軽症患者を対象としているが、入院するリスクを低減できることを考えると、患者・家族の個人の視点からは許容されるだろう。
実行可能性 その介入は実行可能ですか?	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい	2022 年 6 月現在、ラゲブリオ®は薬事承認（2022 年 12 月 24 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や調剤薬局に提供されている。前回改訂時の 2022 年 2 月のオミクロン株流行下では患者数が爆発的に増えたため、ラゲブリオ®が十分量供給できないことも想定されたが、患者

☐ さまざま ☐ 分からない	数は徐々に抑制されている現在では、実行可能性は低くはないだろう。（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モルヌピラビル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
COVID-19 外来患者に対して、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「低」であった。採用した RCT ではワクチン接種者は除外されており、ワクチン接種率が 80%を越える日本の現状とは異なる。しかし、臨床症状を改善して入院を免れることは、逼迫する医療体制へ与える影響は大きい。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
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。 採用した RCT ではワクチン接種者は除外されており、中和抗体やレムデシビルの併用を禁止している。 採用した RCT の対象となった患者のリスク因子の一つとして肥満が 70%以上を占め、60 歳を超える高齢者は全体の 17%である。 採用した RCT ではオミクロン株が含まれておらず、オミクロン株に対する効果を保証するものではない。 中等症・重症において採用したエビデンスはなく、中等症・重症における推奨を提示できない。
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。 ・他の抗ウイルス薬との比較検討 ・他の抗炎症治療との併用療法の効果についての検討 ・中和抗体との併用の効果についての検討

CQ11　COVID-19 患者にニルマトレルビル／リトナビルを投与するか？

推奨

- ✓ **酸素投与を必要としない軽症患者に、ニルマトレルビル／リトナビル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）**
- ✓ **酸素投与／入院加療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ニルマトレルビル／リトナビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）**

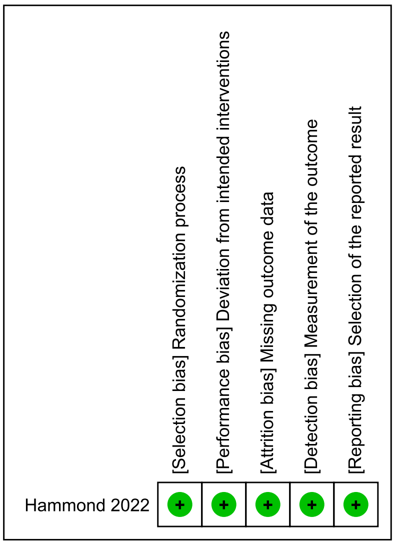
更新日：2022 年 7 月 15 日

CQ11 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 Hammond 2022（EPIC-HR）の 1 件であった。

　Hammond 2022（EPIC-HR）は、発症 5 日以内の軽症 COVID-19 と診断された、ワクチン未接種で重症化リスクがある外来患者 2246 名が対象である。本ガイドラインにおける、中等症・重症に相当する患者群に関するデータはない。全症例のうち 6.2%は、モノクローナル抗体療法を併用されたか、その予定であった。すべて Low risk of bias と判断された。

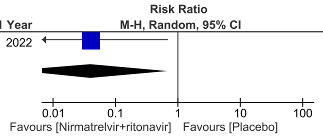


2. フォレストプロット

全原因死亡（28 日時点）

Study or Subgroup	Nirmatrelvir+ritonavir Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Hammond 2022	0	1039	12	1046	100.0%	0.04 [0.00, 0.68]	2022
Total (95% CI)		**1039**		**1046**	**100.0%**	**0.04 [0.00, 0.68]**	
Total events	0		12				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.23 (P = 0.03)



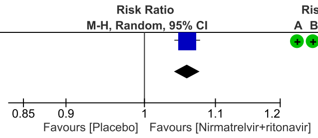
Risk of Bias: A B C D E — + + + + +

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

臨床症状改善（28 日時点）

Study or Subgroup	Nirmatrelvir+ritonavir Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Hammond 2022	1031	1039	980	1046	100.0%	1.06 [1.04, 1.08]	2022
Total (95% CI)		**1039**		**1046**	**100.0%**	**1.06 [1.04, 1.08]**	
Total events	1031		980				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 6.78 (P < 0.00001)



Risk of Bias: A B C D E — + + + + +

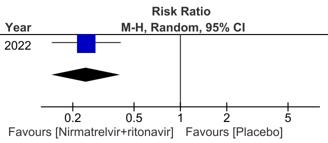
Risk of bias legend
(**A**) [Selection bias] Randomization process
(**B**) [Performance bias] Deviation from intended interventions
(**C**) [Attrition bias] Missing outcome data
(**D**) [Detection bias] Measurement of the outcome
(**E**) [Reporting bias] Selection of the reported result

※臨床症状改善の定義
外来患者では、入院を要しない例も多いと考えられることから、Hammond 2022（EPIC-HR）においては、28 日時点での非入院・非死亡を臨床症状改善と定義した。

重篤有害事象（軽症）

Study or Subgroup	Nirmatrelvir+ritonavir Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Hammond 2022	18	1109	74	1115	100.0%	0.24 [0.15, 0.41]	2022
Total (95% CI)		**1109**		**1115**	**100.0%**	**0.24 [0.15, 0.41]**	
Total events	18		74				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 5.43 (P < 0.00001)



Risk of Bias: A B C D E — + + + + +

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
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	nirmatrelvir/ritonavir	placebo	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	非常に深刻 [a]	深刻 [b]	なし	0/1039 (0.0%)	12/1046 (1.1%)	RR 0.04 (0.00 to 0.68)	11 fewer per 1,000 (11 fewer to 4 fewer)	⨁◯◯◯ 非常に低	重大
臨床症状改善												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 [a]	深刻でない	なし	1031/1039 (99.2%)	980/1046 (93.7%)	RR 1.06 (1.04 to 1.08)	56 more per 1,000 (37 more to 75 more)	⨁⨁◯◯ 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 [a]	深刻 [b]	なし	18/1109 (1.6%)	74/1115 (6.6%)	RR 0.24 (0.15 to 0.41)	50 fewer per 1,000 (56 fewer to 39 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、α0.05, 検出力 80%として計算)

d. 採用されたエビデンスでは、対象患者はワクチン未接種者に限定している。本邦のワクチン接種率の高さを考慮し非直接性を 2 段階下げた。

e. OIS を満たさない。

3.1.2 GRADE Evidence-to-Decision テーブル

CQ11　軽症 COVID-19 患者にニルマトレルビル／リトナビルを投与するか？	
集団:	成人 COVID-19 患者（軽症）
介入:	ニルマトレルビル／リトナビル
比較対照:	プラセボ
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:	外来患者
視点:	個人の患者の視点
背景:	パキロビッドパック®（ニルマトレルビル／リトナビル）は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のウイルス複製に不可欠であるメインプロテアーゼ（Mpro）を阻害する効果を有するニルマトレルビルと、それを代謝する CYP3A4 を阻害し有効血中濃度を維持する効果を有するリトナビルの合剤である。重症化リスクがある患者の病状悪化を防ぐことが期待され、かつ静注薬より多くの患者に介入ができる経口薬である本薬剤の必要性は高いと考えられる。このため本 CQ を立案した。

問題 この問題は優先事項ですか？	
判断	**リサーチエビデンス**
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ■ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	重症化リスクがある新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）患者の病状悪化を防ぐことは、入院・死亡のリスクを低下させるほか、医療施設がひっ迫を防ぐことに寄与すると思われる。静注薬より多くの患者に介入ができる経口薬である本薬剤の必要性は高いと考えられる。

望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
☐ わずか ■ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい ☐ さまざま ☐ 分からない	RCT が 1 件抽出された。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 11 人の減少（95%CI：11 人少ない～4 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 56 人の増加（95%CI：37 人多い～75 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 1~5 倍として変動させた場合、正味の効果推定値は、有益な効果として 1000 人あたり 67 人多い～111 人多いとなり、いずれの場合でもニルマトレルビル／リトナビル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。

望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものですか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 大きい ☐ 中 ☐ 小さい ■ わずか ☐ さまざま ☐ 分からない	RCT が 1 件抽出された。重篤有害事象に関する効果推定値は、1000 人当たり 50 人少ない（95%CI: 56 人少ない～39 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。

エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

判断	リサーチエビデンス
☐ 非常に低 ■ 低 ☐ 中 ☐ 高 ☐ 採用研究なし	全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象の不精確性以外のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、それぞれ「非常に低」、「低」、「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「低」と判断した。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。

価値観

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

判断	リサーチエビデンス
☐ 重要な不確実性またはばらつきあり ■ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ☐ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ☐ 重要な不確実性またはばらつきはなし	COVID-19 患者に対するニルマトレルビル／リトナビル投与における、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。軽症患者において、死亡率が低い状況で新薬を投与することに関して、患者・家族の価値観に重要な不確実性またはばらつきの可能性はある。

効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス
☐ 比較対照が優位 ☐ 比較対照がおそらく優位 ☐ 介入も比較対象もいずれも優位でない ☐ おそらく介入が優位 ■ 介入が優位 ☐ さまざま ☐ 分からない	現状のエビデンスからは、全原因死亡の効果推定値は 1000 人あたり 11 人の減少（95%CI：11 人少ない～4 人少ない）、臨床症状改善については 1000 人あたり 56 人の増加（95%CI：37 人多い～75 人多い）、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: 56 人少ない～39 人少ない）である。 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 117 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、ニルマトレルビル／リトナビル投与の利益が勝ると判断した。

許容可能性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？

判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ☐ おそらく、いいえ ■ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2022 年 7 月現在、パキロビッドパック®は薬事承認（2022 年 2 月 10 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や調剤薬局に提供されている（資源が限られている）。コスト面では、新型コロナ肺炎治療薬として原則全額公費負担となるが、パキロビッドパック®登録センターに登録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新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引きを参照のこと） 全体としての許容可能性は「おそらく、はい」であるとした。

実行可能性

その介入は実行可能ですか?

判断	リサーチエビデンス
☐ いいえ ■ おそらく、いいえ ☐ おそらく、はい ☐ はい ☐ さまざま ☐ 分からない	2022 年 7 月現在、ニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッドパック®）は薬事承認（2022 年 2 月 10 日特例承認）されている。現状、安定的な供給が難しいことから、必要なすべての患者に配分されることは難しい可能性があると考えられる。また併用禁忌・併用注意薬が多いため、すべての患者に投与することは難しい可能性があると考えられる。このため実行可能性は「おそらく、いいえ」であるとした。

推奨に関する結論（軽症）

推奨
✓　**酸素投与を必要としない軽症患者に、ニルマトレルビル／リトナビル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「小さい」、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。Hammond 2022（EPIC-HR）では、ワクチン未接種者のみを対象としており、ワクチン接種例における有効性は評価されていない。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
・Hammond 2022（EPIC-HR）では、ワクチン未接種の症例を対象としており、ワクチン接種例における有効性は評価されていない。 ・Hammond 2022（EPIC-HR）における重症化リスクとは、以下の通りである。 60 歳以上、 BMI 25kg/m2 以上、喫煙者、免疫抑制疾患又は免疫抑制剤の継続投与、 慢性肺疾患、高血圧、心血管系疾患、1 型又は 2 型糖尿病、慢性腎臓病、鎌状赤血球症、神経発達障害、限局性皮膚がんを除く活動性のがん、 医療技術への依存 ・併用禁忌・併用注意薬が多いため、服薬中のすべての薬剤を確認することが求められる。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導することが必要である。 ・本剤に関する推奨は 1 つの RCT に基づいており、進行中の RCT も 6 件のみである。 ・in vitro では、ニルマトレルビルは、オミクロン株への抗ウイルス活性が示されている。 ・中等症・重症において採用したエビデンスはなく、中等症・重症における推奨を提示できない。
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。 ・他の抗炎症薬を併用した場合の有効性を評価する RCT ・入院を要する新型コロナ肺炎患者に対する有効性を評価する RCT

・オミクロン株に対する有効性を評価する臨床試験

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 bolezn.*** 2020,9(3);16-29.

4)　Ruzhentsova T, Chukhliaev P, Khavkina D, *et al.* Phase 3 Trial of Coronavir (Favipiravir) in Patients with Mild to Moderate COVID-19. ***SSRN*** 2020 in press.

5)　Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, *et al.* Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. ***Int J Infect Dis.*** 2020;103:62-71.

6) Zhao H, Zhang C, Zhu Q, *et al.* Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. ***Int Immunopharmacol.*** 2021;97:107702.

7) Chuah CH, Chow TS, Hor CP, *et al.* Efficacy of Early Treatment with Favipiravir on Disease Progression among High Risk COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label Clinical Trial. ***Clin Infect Dis.*** 2021;ciab962.

8) Finberg RW, Ashraf M, Julg B, *et al.* US201 Study: A Phase 2, Randomized Proof-of-Concept Trial of Favipiravir for the Treatment of COVID-19. ***Open Forum Infect Dis.*** 2021;8(12):ofab563.

9) Shenoy S, Munjal S, Youha SA, *et al.* Favipiravir In Adults with Moderate to Severe COVID-19: A Phase 3 Multicentre, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. ***medRxiv*** 2021;21265884.

10) Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, *et al.* Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. ***Infect Dis Ther.*** 2021;10(4):2489-2509.

11) Holubar M, Subramanian A, Purington N, *et al.* Favipiravir for treatment of outpatients with asymptomatic or uncomplicated COVID-19: a double-blind randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. ***Clin Infect Dis.*** 2022:ciac312.
12) Lowe DM, Brown LK, Chowdhury K, *et al.* Favipiravir, lopinavir-ritonavir or combination therapy (FLARE): a randomised, double blind, 2x2 factorial placebo-controlled trial of early antiviral therapy in COVID-19. ***medRxiv*** 2022;22270775.
13) Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, *et al.* Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. ***Clin Microbiol Infect.*** 2022;28:602-608.

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 Interium WHO Solidarity Trial Results. ***N Eng j med.*** 2021; 384: 497-511.
5)　Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. ***Lancet Infect Dis***. 2022 Feb;22(2):209-221.
6) Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. ***N Engl J Med***. 2022 Jan 27;386(4):305-315.
7)　Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. CMAJ. 2022 Feb 22;194(7):E242-E251.

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 Infec 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.
2)　Salvarani C, Massari M, Costantini M, et al. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia, A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. ***Eur Respir J***. 2022.

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
13) Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, *et al*. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial, ***Intensive Care Med.*** 2021. 47(11):1258-1270.
14) Broman N, Feuth T, Vuorinen T, *et al*. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a

prospective, randomized, single-centre, open-label study, ***Clin Microbiol Infect***. 2022. 28(6): 844-851..
15) Hermine O, Mariette X, Porcher R; on the behalf of the CORIMUNO-19 collaborative group. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. ***Eur Respir J***. 2022: 2102523.

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.

CQ7-1　COVID-19 患者に抗凝固療法を行うか？

1) Connors JM, Brooks MM, Sciurba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. ***JAMA***. 2021 Nov 2;326(17):1703-1712.

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) Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. ***Thromb Haemost.*** 2022 Feb;122(2):295-299.
5) 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.

6) 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
7) Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. ***AMA Intern Med***. 2021 Dec 1;181(12):1612-1620.
8) 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.
9) 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 Sep;19(9):2225-2234.
10) Morici N, Podda G, Birocchi S, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. ***Eur J Clin Invest***. 2022 May;52(5):e13735.

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) Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. ***Lancet Respir Med.*** 2021 Dec;9(12):1407-1418.
3) Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: Results of a randomised, placebo-controlled trial. ***bioRxiv.*** 2021.10.11.21263897

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. ***Lancet.*** 2022;399:665-676.

2) Weinreich D, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. ***N Engl J Med*** .2021;385:e81.
3) O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, et al. Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection A Randomized Clinical Trial. ***JAMA.*** 2022;327(5):432-441
4) Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, et al. REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19. ***medRxiv.*** 2021.11.05.21265656.

CQ9-2　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
2) ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. ***Lancet Infect Dis.*** 2022;22:622-635.

CQ10　COVID-19 患者にモルヌピラビルを投与するか？

1) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. ***N Engl J Med***. 2022 Feb 10;386(6):509-520.

CQ11　COVID-19 患者にニルマトレルビル／リトナビルを投与するか？

1) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. ***N Engl J Med***. 2022 Feb 16. doi:10.1056/NEJMoa2118542. Online ahead of print.
2) Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. ***Antiviral Res***. 2022;198:105252.
3) Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. ***Cell Res***. 2022;32(3):322-324.

本診療ガイドライン作成のタイムフレーム（初版作成時）

	GIN-McMaster GDC(*1)	GIN-McMaster RG(*2)		2020 年 5 月	2020 年 6 月	2020 年 7 月	2020 年 8 月	2020 年 9 月
1	組織、予算、計画、ならびにトレーニング Organization, Budget, Planning and Training	step 1	RG 作成に利用できる時間と、従うべき GDC の要素を定義する。	✓				
		step 2	RG に関する標準操作手順を作成する。RG のテンプレートを作成する。早期に査読者を特定する。できるだけ早くパネル会議を計画する。					
2	優先順位の設定 Priority Setting	step-3	RG を動機づける理論的根拠を定義する（例：有効性/費用対効果/安全性、緊急/危険な状況などに関する新しいエビデンス）	✓				
		step-4	一時的または緊急のガイダンスが必要かどうかを取り上げる。					
3	ガイドライングループのメンバー構成 Guideline Group Membership	step-5	ガイドライン監督委員会に関係者を参加させる。	✓				
		step-6	ガイドライン監督委員会を設立する際に相談する専門分野ごとに、トピック固有の専門家のデータベースを作成する。					

4	**ガイドライングループプロセスの確立** **Establishing Guideline Group Processes**	**step-7**	タイムラインが短い場合は、Web 会議（単独または対面式会議）の使用が認められる。	✓				
5	**対象読者の特定とトピックの選択** **Identifying Target Audience and Topic Selection**	**step-8**	リリースする前に、対象読者に RG を知らせる。	✓				
6	**消費者と利害関係者の関与** **Consumer and Stakeholder Involvement**	**None**		**NA**				
7	**利益相反（COI: conflict of interest）に関する検討事項** **Conflict of Interest Considerations**	**step-9**	RG ガイドライン作成パネルは、利益相反ポリシーを実施するための迅速なプロセスを必要とする場合がある。	✓				
8	**（PICO 形式の）疑問の生成** **(PICO) Question Generation**	**step-10**	RG は限られた数の CQ を取り上げる必要がある。		✓			
9	**アウトカムと介入の重要性、ならびに価値観、意向、効用値の検討** **Considering Importance of Outcomes and Interventions, Values, Preferences and Utilities**	**step-11**	各 PICO のアウトカムの優先順位付けプロセスは簡潔であるべきである。		✓			
		step-12	患者の価値観や意向に関する情報は、質的文献や患者擁護団体などの複数の方法で知ることができる。		**NA**			
10	**採用するエビデンスの決定、ならびにエビデンスの検索**	**step-13a**	系統的レビューを実施するプロセスを定義する際に必要かつ利用可能なリソース（時間と資金の両方）を検討する。スコーピン		✓			

	Deciding what Evidence to Include and Searching for Evidence		グまたは迅速レビューにより、適格基準と優先順位付けが通知される場合がある。						
11	**エビデンスの要約、ならびに追加的情報の検討** **Summarizing Evidence and Considering Additional Information**	**step-14**	専門家から求められた関連する主要研究とエビデンスを使用して、Evidence -to-Decision テーブルにおける「追加情報」を通知できる場合がある。 注：GRADE ADOLOPMENT			✓			
12	**エビデンス総体の質、強さ、または確実性の判断** **Judging Quality, Strength or Certainty of a Body of Evidence**	**step-13b**	step13			✓	✓		
13	**推奨の作成、ならびに推奨の強さの決定 Developing Recommendations and Determining their Strength**	**step-15**	事前投票と Web 会議を使用して、意思決定プロセスを迅速化する。 注：GRADE ADOLOPMENT				✓		
14	**推奨事項ならびに実行・実行可能性・公平性に関する検討事項の中で使用される表現** **Wording of Recommendations and of Considerations of Implementation, Feasibility and Equity**	**step-16**	パネル会議中に、最終的な推奨事項の文言を完成させる。				✓		

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

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

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

COI 項目詳細

経済的 COI	A. 自己申告者自身の申告事項（策定する CPG 内容に関係する企業や営利団体との COI 状態）	A-1	1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額（1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載）
		A-2	2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益）（1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載）
		A-3	3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載）
		A-4	4. 企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表，助言など）に対し，研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当，講演料などの報酬（1 つの企業・団体からの講演料について年間総額をもとに記載）
		A-5	5. 企業や営利を目的とした団体が作成するパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
		A-6	6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（1 つの企業．団体から，医学系研究（共同研究，受託研究，治験など）に対して，申告者が実質的に使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，申告者が実質的に使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（実質的に使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・団体か契約に基づいて，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使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使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 集中治療センター	アドバイザリーボード パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：他のガイドラインへの関与 ※11
志馬 伸朗 広島大学 救急集中治療医学	アドバイザリーボード パネル委員	経済的COI：A-4 ※12、A-7 ※13 アカデミック COI：学術的 COI ※14、他のガイドラインへの関与 ※15
土井 研人 東京大学 救急・集中治療医学	アドバイザリーボード パネル委員	開示すべき経済的COI なし アカデミック COI：他のガイドラインへの関与 ※16
江木 盛時 京都大学大学院医学研究科 侵襲反応制御医学講座 麻酔科学分野	アドバイザリーボード パネル委員 J-SSCG2020 委員長（日本集中治療医学会）	開示すべき経済的COI なし アカデミックCOI：他のガイドラインへの関与※17
小倉 裕司 大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座 救急医学	アドバイザリーボード パネル委員 J-SSCG2020 委員長（日本救急医学会）	開示すべき経済的及びアカデミックCOIなし

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

※0 COI 項目詳細参照のこと
※1 日本静脈経腸栄養学会ガイドライン,委員/日本血栓止血学会 DIC ガイドライン,委員/蘇生協議会神経集中治療ガイドライン,委員
※2 ARDS 診療ガイドライン 2021
※3 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー
※4 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー
※5 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー
※6 ARDS 診療ガイドライン 2021,サポート班
※7 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー
※8 日本集中治療研究会,理事
※9 ARDS 診療ガイドライン 2021,作成統括委員会/JRC 蘇生ガイドライン 2020,Neuro 作業部会,作業部会員
※10 ARDS 診療ガイドライン 2021,SR メンバー
※11 ARDS 診療ガイドライン 2021,小児班パネル委員/JRC 蘇生ガイドライン 2020,作成部会員
※12 MSD,2018, 2019/ファイザー,2017, 2019/大日本住友,2017
※13 ファイザー,2017, 2018/旭化成ファーマ,2017, 2018
※14 日本集中治療医学会,理事/日本呼吸療法医学会,理事/日本小児集中治療研究会,理事/日本化学療法学会,幹事
※15 ARDS 診療ガイドライン 2021,委員/深在性真菌症ガイドライン,委員
※16 SSC Adult Guideline,委員
※17 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン,委員/ARDS 診療ガイドライン 2016,委員/ ARDS 診療ガイドライン 2021,委員
※18 JRC 蘇生ガイドライン 2015, WG メンバー/ARDS 診療ガイドライン 2016, 外部評価委員/ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017, 外部評価委員/う蝕治療ガイドライン 第 3 版 根面う蝕の診療ガイドライン 2020, GRADE エキスパート
※19 扶桑薬品工業株式会社,2017
※20 旭化成ファーマ株式会社,2017・2018/バクスター株式会社,2017・2018・2019/丸石製薬株式会社,2017/帝人ファーマ株式会社,2018/小野薬品工業株式会社,2018/鳥居薬品株式会社,2018/塩野義製薬株式会社,2019

※21 日本集中治療医学会,理事長/日本急性血液浄化学会,理事長/日本呼吸療法医学会,理事/日本 shock 学会,理事/日本医工学治療医学会,理事/体液・代謝管理研究会,理事
※22 SSCG2016（Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016),Panel/日本版重症患者の栄養管理ガイドライン,委員・担当理事/J-PAD ガイドライン,担当理事/日本版敗血症診療ガイドライン 2016 （J-SSCG2016）,委員長/AKI（急性腎障害）診療ガイドライン 2016,委員/集中治療における早期リハビリテーション ～根拠に基づくエキスパートコンセンサス～,委員・担当理事
※23 旭化成ファーマ株式会社,2019
※24 越谷市,2017～2019
※25 日本救急医学会理事，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）
2022.02.09	ver4.2.0	CQ8 マイナーアップデート
2022.03.29	ver4.3.0	CQ2、CQ5、CQ7-1 マイナーアップデート CQ10、CQ11 の追加
2022.07.15	ver5.0.0	全 CQ の改訂