

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

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

緒言

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

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

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

なお、本診療ガイドラインは迅速作成かつオンタイム更新を実施する Rapid/Living recommendations であるため、常に最新版の情報を利用することを要望する。

2020 年 9 月 9 日
日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG2020) 特別委員会
委員長 江木 盛時、小倉 裕司
担当理事 西田 修、田中 裕

ver.1.0.0_2020.9.9

Clinical Question／推奨一覧

CQ-1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？	
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者にファビピラビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するファビピラビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
CQ-2 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？	
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、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レムデシビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）
CQ-3 COVID-19 患者に hidroxicloroquin を投与するか？	
推奨	<ul style="list-style-type: none">● すべての重症度の COVID-19 患者に hidroxicloroquin を投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）
CQ-4 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？	
推奨	<ul style="list-style-type: none">● 酸素投与を必要としない軽症患者にデキサメサゾン投与しないことを強く推奨する（強い推奨／中の確実性のエビデンス：GRADE 1B）● 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者にデキサメサゾン投与することを強く推奨する（強い推奨／高の確実性のエビデンス：GRADE 1A）
CQ-5 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？	
推奨	<ul style="list-style-type: none">● COVID-19 患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

本診療ガイドラインは迅速作成かつオンタイム更新を実施する
Rapid/Living recommendations である（2020年7月31日時点）

常に最新版の情報を利用することを要望する

本診療ガイドラインの基本理念と概要

1) 名称

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

2) ガイドライン全体の目的

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

3) 推奨事項適用の対象患者集団

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

4) 本診療ガイドラインの使用者

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

5) 利用にあたっての注意

✓ Living recommendations であること

COVID-19 に関連するエビデンスは時々刻々変化している。本診療ガイドラインは、Living systematic review に基づき、迅速性を重んじたアップデートを随時行う。本診療ガイドラインの利用に際しては、常に最新版の推奨を参考とされることを強く望む。本 ver1.0.0 は 2020 年 7 月 31 日時点で得られたエビデンスを元に作成している。

✓ 現場裁量を制限するものではないこと

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

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

✓ 薬物療法以外の診療について

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

6) 本ガイドライン作成における組織編成

P23「組織構成」に記載の通り

7) 関係する専門家グループの代表者の参加と専門家による外部評価

本診療ガイドラインは J-SSCG2020 作成委員会内でタスクフォースを選定した。タスクフォースメンバーはすべて敗血症診療・COVID-19 診療に精通する医師である。原案を作成した後に、J-SSCG2020 作成委員会に所属する他職種の専門家（薬剤師）ならびに敗血症患者代表者の外部査読を受けた。本診療ガイドラインで採用した GRADE アプローチに関する専門家として、コアワーキングメンバー名（相原委員）を委嘱した。

8) 対象集団（患者、一般市民など）の価値観や意向を反映するための工夫

J-SSCG2020 作成委員会メンバーである患者代表者から外部評価を得たが、COVID-19 経験者は限られており患者の価値観や意向に関する質的研究は実施しなかった。

9) 診療ガイドライン作成の透明性

監査委員を定め、各種作業工程の内部査読をリアルタイムで行った。経済的 COI/学術的 COI を付録 P59「COI 一覧」に開示した。経済的 COI は、日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスに従い、2017 年から 3 年間分に適用して開示した。

10) 作成資金

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

11) 本診療ガイドライン普及の方策

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

12) 改訂予定

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

CQ1 COVID-19 患者にファビピラビルを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にファビピラビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理／集中治療を必要とする重症患者に対するファビピラビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

更新日：2020年9月9日

1. 背景

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

【ファビピラビル投与方法】

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

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

今回対象となった主要RCTは、対照群としてウミフェノビル（本邦未販売）と比較したものである。2RCT 255症例において、7日目時点の臨床症状改善について点推定値では中程度の効果が見込まれる（1000人当たり92人の増加）。1RCT 236症例において、重篤有害事象については重大な悪化はない可能性が高いが、従来指摘される催奇形性については留意すべきである。RCTの対象患者が軽症中心であったため、死亡アウトカムの評価は不十分である。

以上より、利益と害のバランスは軽症患者に対してはわずかにファビピラビル投与の利益が勝ると判断した。一方で、中等症・重症患者に対しては、ファビピラビルの利益と害のバランスは判断不能であった。

●エビデンスの確実性

臨床症状改善、全原因死亡、重篤有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「低」あるいは「非常に低」と判断した。（付録P4 エビデンスプロファイル参照）。その方向性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は軽症患者に対しては「低」、

中等症・重症患者に対しては「非常に低」と判断した。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

2020年8月現在、アビガン®は厚生労働省管理のもと医療機関に提供されている（資源が限られている）。コスト面では、COVID-19治療薬として原則全額公費負担となる。使用方法に関する詳細は、厚労省事務連絡「新型コロナウイルス感染症に対するファビピラビルに係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供に関する周知依頼について」を参照のこと（<https://www.mhlw.go.jp/content/000659872.pdf>）

●その他、（許容可能性、実行可能性）

医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続き、観察研究への参加、患者同意（代諾者含む）のもと使用することが求められる。（付録 P5 EtD テーブル参照）

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 7 点、不一致指数 0.292 で本推奨の合意に至った。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020年7月24日現在、43件のファビピラビルを対象とした RCT が進行中である。藤田医科大学病院が主導する RCT（jRCTs041190120）や、富士フィルム富山化学株式会社が主導する RCT（JapicCTI-205238）も含まれる。前者はプレスリリース結果のみ公開されているが、最終結果についてはまだ報告されていない。トルコ保健省主導の RCT は 1000 例を対象としたものであり、7月末に患者集積が完了予定である。Favipiravir、Hydroxychloroquine、ならびに Azithromycin の併用条件を組み合わせた 6 群比較の RCT である。

5. 参考文献

- 1) Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020.03.17.20037432.
- 2) Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. *medRxiv*. 2020.04.29.20085761.

CQ2 COVID-19 患者にレムデシビルを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者に対するレムデシビルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）
- ✓ 酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者、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レムデシビルの投与を弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）

更新日：2020年9月9日

1. 背景

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

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。以上より、CQ立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。

【レムデシビル投与方法】

成人及び体重40kg以上の小児には、レムデシビルとして投与初日に200 mgを、投与2日目以降は100 mgを1日1回点滴静注する。総投与期間は10日まで。

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

採用された2つのRCTのいずれも中等症/重症を対象*としたものであった。

1RCTのみの評価において、14日全原因死亡はわずかな効果が見込まれる（1000人当たり30人の減少）。28日全原因死亡は、効果は見込まれない（1000人当たり12人の増加）。臨床症状改善について、小さい効果が見込まれる（1000人当たり90人の増加）。重篤な有害事象の発生はない（1000人当たり62人の減少）。

14日全原因死亡と28日全原因死亡の絶対効果は相反するものの、有害事象を増大することなく臨床症状改善については効果が見込まれる。以上から、中等症/重症例に対する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。

一方で、軽症に対しては、レムデシビルの利益と害のバランスは判断不能であった

*Beigelらの論文では、軽症（カテゴリー4）と分類された集団が包含されている。しかしながら、その基準は、画像上の浸潤影があること、あるいはSpO₂ 94%未満であることが含まれており、その集団は本ガイドラインの重症度分類では「中等症」に該当すると判断した。

●エビデンスの確実性

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「低」から「高」である。アウトカムの効果が利益と害で相反すると判断したためエビデンスの確実性は「低」と判断した。(付録 P11 エビデンスプロファイル参照)

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

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

●その他、(許容可能性、実行可能性)

薬事承認は受けているが、需給バランスによっては実行可能性の問題が生じうる。(付録 P12 EtD テーブル参照)

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法 (Rand/UCLA) による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.132 で本推奨の合意に至った。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020年8月3日現在、25件のレムデシビルを対象とした研究が進行中である。19件は中等症および重症患者に対する研究であり、複数の COVID-19 治療候補薬との比較研究が 20件進行中である。国立国際医療研究センター主導臨床試験が進行中である (JPRN-jRCT2031190264)。

5. 参考文献

- 1) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. **N Engl J Med.** 2020. Online ahead of print.
- 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.

CQ3 COVID-19 患者に hidroキシクロロキンを投与するか？

推奨

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

更新日：2020年9月9日

1. 背景

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

【hidroキシクロロキン投与方法】

研究毎にばらつきがあり、投与量 400~800mg/日（2つの研究では加えて1~3日目でローディング）を5~21日間投与

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

4RCT 4938 症例において、28日時点の全原因死亡に対する絶対効果は1000人当たり17人の増加が見込まれた。1RCT 4716 症例において、28日目時点の臨床症状改善は、1000人当たり25人の減少が見込まれた。以上の2つのアウトカムの絶対効果（信頼区間）より、望ましい効果の可能性はわずかであると判断した。一方、以上の2つのアウトカムの絶対効果（1000人あたり42人の害増加）より、望ましくない効果は、「小さい」と判断した。以上より、利益と害のバランスは hidroキシクロロキン投与による害が勝ると判断した。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、臨床症状改善、有害事象のアウトカムにおいてエビデンスの確実性は、「中」あるいは「非常に低」と判断した。いずれも hidroキシクロロキンに優位である結果はないため方向性は一致していると考え、全体的なエビデンスの確実性は「中」と判断した（付録 P19 エビデンスプロファイル参照）。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

2020年8月現在、ハイドロキシクロロキンのCOVID-19に対する使用は適応外使用となる。コスト面ではCOVID-19に関しては原則全額公費負担となっている。

●その他、(許容可能性、実行可能性)

医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意(代諾者含む)のもと使用することが求められる。(付録P20 EtD テーブル参照)

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法 (Rand/UCLA) による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.132 で本推奨の合意に至った。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、2020年7月25日現在、248件のhydroxychloroquineを対象としたRCTが進行中である。McGill University Health Centreが中心となりカナダおよび米国で行われているRCTは1500例を対象としたものであり、8月末に患者集積が完了予定である。Hydroxychloroquineとplaceboの投与を比較した大規模RCTである。

5. 参考文献

- 1) Horby P, Mafham M, Linsell L, *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020.07.15.20151852.
- 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.

CQ4 COVID-19 患者にステロイドを投与するか？

推奨

- ✓ 酸素投与を必要としない軽症患者にデキサメサゾン（デカドロン）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）
- ✓ 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デキサメサゾン（デカドロン）を投与することを強く推奨する（強い推奨／高の確実性のエビデンス：GRADE 1A）

注：現時点では COVID-19 患者に対して用いる最適なステロイドの種類ならびに投与量を決断するための直接比較研究はない

更新日：2020 年 9 月 9 日

1. 背景

ステロイドは様々な種類が存在するが、その中でもデキサメサゾン（デカドロン注射液®、デカドロン錠®）は、さまざまな疾患に対して適応を持ち、1959 年から販売されている。COVID-19 が重症化する機序は、過去に流行したウイルス性肺炎（H5N1 インフルエンザ、SARS、H1N1 インフルエンザなど）のように、宿主において免疫応答が過剰に発生することで臓器障害が起きることであると推測されている。ステロイドはその免疫応答を緩和する作用が期待されている。したがって、CQ 立案に際し臨床的意義が大きいと考えられる。

【デキサメサゾン投与方法】

経口あるいは静注で 1 日 1 回 6mg

最大 10 日間（10 日以内に退院した場合は退院時）まで投与

2. この推奨の理論的根拠

●利益と害のバランス

ステロイドの全原因死亡に対する効果が 1 つの RCT 1007 症例 (preliminary report) で報告されている。中等症においてはわずかな効果（1,000 人あたり 44 人の減少）が、重症群においては中程度の効果（1,000 人あたり 120 人の減少）が見込まれるが、軽症群では効果は見込まれなかった（1,000 人あたり 26 人の増加）。臨床症状改善については現時点で得られるデータはなかった。一方、有害事象についての報告はないが、死亡リスク低下より影響の大きい重篤な事象は考えづらい。したがって、中等症／重症患者に対しては利益が勝る、反対に軽症患者では害が上回ると判断した。

●エビデンスの確実性

本 CQ で採用したアウトカムは全原因死亡のみであった。軽症群ではエビデンスの確実性は「中」であり、中等症、重症群では「高」と判断した。(付録 P26, 32, 38 エビデンスプロファイル参照)

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

デキサメサゾンとは本邦においては、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) として薬事承認されている。コストも安価であり、投与に必要な設備、人的負担も問題はないと考える。

●その他、(許容可能性、実行可能性)

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。(付録 P27, 33, 39 EtD テーブル参照)

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法 (Rand/UCLA) による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.132 で本推奨の合意に至った。

4. 進行中のエビデンス

コクランフランスの Living mapping によると、また 2020 年 8 月 1 日現在、ステロイドを対象とした 30 件の RCT (プレドニゾン 3 件、メチルプレドニゾン 17 件、デキサメサゾン 9 件、プレドニゾン 1 件) が進行中である。そのほとんどが、今回採用された研究で有効性が示唆された中等症以上を対象とした RCT である。

現在、得られるステロイドに関する質の高いエビデンスはデキサメサゾンのみであるが、今後、さまざまなステロイド薬のエビデンスが集積されることを見込み、本診療ガイドラインの CQ 文言としてはステロイド薬の種類を限定しないこととした。

5. 参考文献

1) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020. Online ahead of print.

CQ5 COVID-19 患者にトシリズマブを投与するか？

推奨

- ✓ COVID-19 患者に対するトシリズマブの投与については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation)

更新日：2020年9月9日

1. 背景

重症 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[1]。IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブ（アクテムラ®）は、COVID-19 患者における炎症性サイトカインの作用を抑制し予後を改善する可能性がある薬剤として期待され、数多くの臨床研究が行われているが、有効性は定まっていない。COVID-19 治療薬の候補として臨床的意義が大きいと考えられ、本 CQ を立案した。

【トシリズマブ投与方法】

研究毎にばらつきがあるが、投与量 4~8mg/kg（静脈内投与、最大量 800mg）、または 162mg（皮下注射）で、原則として単回投与（症状が悪化ないし改善に乏しい場合に 12~24 時間後の追加投与を行なっている研究もある）

2. この推奨の理論的根拠

2020 年 8 月 8 日の時点では結果が正式に公開されている RCT はない。このため本 CQ では、現時点で収集できる最良のエビデンスとして、主要 Living SR/Guidelines に掲載されている非ランダム化研究のうち、コホート研究を採用し評価を行った(全ての採用研究において、検討の結果、アウトカム測定や患者追跡の質は保たれていると判断した)[2-11]。その多くでは、介入の有益性のみ報告されており、有害事象についての記載がなかった。このため、有害事象については MEDLINE で独自の検索を追加で行った。

●利益と害のバランス

10 件の非ランダム化研究、2696 症例において、中等症・重症患者に対するトシリズマブは、28 日時点の全原因死亡について点推定値では中程度の効果が見込まれる（1000 人当たり 111 人の減少）。28 日時点の臨床症状改善についても点推定値では小さい効果が見込まれる（1000 人当たり 81 人の増加）。一方、重篤有害事象はわずかな発生増加が見込まれる（1000 人当たり 27 人の増加）。有害事象の検索では、引用すべき新たな文献はなかった（付録 P52 を参照）。

以上より、現状のエビデンスからは、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上回ると判断した。

●エビデンスの確実性

全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象の全てのアウトカムにおいて、エビデンスの確実性は「非常に低」と判断した（付録 P46 エビデンスプロファイル参照）。したがって、全体的なエビデンスの確実性は、「非常に低」と判断した。

●価値観と意向

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

●コストや資源利用

2020 年 8 月現在、トシリズマブは関節リウマチや成人ステル病などに対する治療薬として本邦で承認されており、入手可能である。コスト面では、COVID-19 に対する治療は原則公費負担となる。現在、国内において企業治験が実施されている。

●その他、（許容可能性、実行可能性）

医療機関内の医薬品の適応外使用に係る手続きと患者同意（代諾者含む）のもと使用することが求められる。（付録 P47 EtD テーブル参照）

3. パネルの合意の程度

修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による投票の結果、中央値 8 点、不一致指数 0.132 で本推奨の合意に至った。

4. 進行中のエビデンス

本 CQ で採用したエビデンスはすべて質の低い観察研究であり、推奨を提示するためには今後の質の高い研究の結果を待つ必要がある。

コクランフランスの Living mapping によると、2020 年 8 月 8 日現在、52 件のトシリズマブを対象とした RCT が進行中である。そのうち 43 件が中等症および重症患者に対する研究である。COVACTA Trial（NCT04320615）は中等症 COVID-19 肺炎 330 例を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検 RCT であり、患者集積が完了し、解析中である。本邦では、中外製薬株式会社による、重症 COVID-19 肺炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験が行われている（JapicCTI-205270）。

5. 参考文献

採用した 10 件の観察研究を含む参考文献情報は付録 P52 に記載

本診療ガイドラインの作成方法

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

推奨作成の基本工程

①CQ の立案

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

②推奨作成のための PICOT

②-1：対象患者集団

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

成人 COVID-19 の重症度分類は、厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」を参考に以下のように定義した[4]。

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

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

②-2：介入治療

統括委員が選出した以下の薬物治療を優先事項としたが、今後、追加する予定である。ファビピラビル、レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ステロイド、トシリズマブ

②-3：比較対照

原則として、本診療ガイドラインにおける比較は、関心のある介入治療 vs 標準治療（もしくは通常ケア、プラセボ治療）とした。今後の状況によっては、多重比較（つまりネットワークメタアナリシス）も検討したい。

②-4：アウトカム

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

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

②-5：時間枠

原則として、治療介入から28日後のアウトカムとしたが、入手エビデンス（例、総死亡）によっては、7日、あるいは14日のものも採用した。

③GRADE Adolopment（エビデンスの効率的収集）

公開されている複数の Living SR/guidelines をそのまま採用する（adoption）ことはせず適応とした（adaptation）。査読を経ないプレプリントサーバー論文も含んだ。学会抄録やプレスリリースの結果は採用しなかった。一部のCQの有害事象は、一次研究を検索した。本 ver1.0.0 は2020年7月31日時点で得られたエビデンスを元に作成している。

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

- ・ Cochrane France 主導の Living mapping of ongoing research
(https://covid-nma.com/living_data/index.php)
- ・ Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19
(<https://app.magicapp.org/#/guideline/4361>)
- ・ MAGIC Evidence Ecosystem Foundation

(<https://app.magicapp.org/#/org/87/guidelines>)

- ・ Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19
(<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>)
- ・ Siemieniuk RAC et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;370
(<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>)
- ・ BMJ Rapid Recommendation: Remdesivir for patients with severe COVID-19
(<https://app.magicapp.org/#/guideline/4384>)

④エビデンス総体の確実性の GRADE 評価

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

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

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

⑤推奨の策定と合意形成、およびタイムフレーム

⑤-1：推奨の作成と合意形成の方法

GRADE システムで示される推奨の強さは 2 種類で方向が 2 種類である、すなわち、

強い推奨、弱い推奨、弱い推奨反対、強い推奨反対の4つのカテゴリーに分類される。推奨の決定に先立ち、タスクフォースメンバーはエビデンスの確実性、利益と不利益のバランス、価値観や意向、コストや資源利用の4つの基本要因、さらに、許容可能性と実行可能性を評価した。最終的な推奨の強さの決定はパネル委員会の合議に基づいたが、基本方針として、アウトカム全般にわたるエビデンス総体の確実性が非常に低い（very low=D）場合には、本疾患の特殊性、ガイドラインの持つ社会的影響力の大きさ、エビデンス集積のスピード感を勘案した結果、拙速にいずれかの推奨方向を明示することを避けることとした。タスクフォースメンバーによる投票を行い、修正 Delphi 法（Rand/UCLA）による合意形成を図った。

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

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

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

⑤-2：タイムフレーム

本診療ガイドラインにおけるタイムフレームを補足資料に示す（付録 P53 タイムフレーム参照）。各ステップは、GIN-McMaster ガイドライン作成チェックリスト拡張版（extension of the Guideline Development Checklist for rapid guidelines）[1]に対応している。

参考文献

1. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, Kowalski S, Akl EA, Thayer KA, Rooney A, Schünemann HJ: Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health research policy and systems* 2018, 16(1):63.
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W et al: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *Journal of clinical epidemiology* 2017, 81:101-110.
3. Fitch K BS, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JP, Kahan JP: *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. 2001.
4. 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第2. 2版. 2020:17-24.
5. Jin X, Pang B, Zhang J, Liu Q, Yang Z, Feng J, Liu X, Zhang L, Wang B, Huang Y et al: Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COS-COVID). *Engineering* 2020.
6. 相原守夫: 診療ガイドラインのための GRADE システム [第3版]. 中外医学社 2018:313.
7. Holger Schuneman Jb, Gordon Guyatt, Andrew Oxman: *GRADE Handbook*. 2013.
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM et al: RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2019, 366:l4898.
9. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I et al: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed)* 2016, 355:i4919.
10. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>

他のガイドラインの推奨

ガイドライン名	出版日 (2020)	ファビピラビル	レムデシビル	ハイドロキシ クロロキン	ステロイド	トシリズマブ
新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 2.2 版(厚生労働省) [1]	7/17	推奨提示なし	推奨提示なし	推奨提示なし	推奨提示なし	推奨提示なし
COVID-19 に対する薬物治療 の考え方 第 5 版(日本感染症 学会) [2]	7/20	推奨提示なし	推奨提示なし	記載なし	記載なし	推奨提示なし
IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19(米 国感染症学会) [3]	6/25	記載なし	中等症、重症に 投与を推奨 (2B) 重症は 10 日間投 与を推奨 (2C) 中等症は 5 日間 投与を推奨 (2C)	Clinical trial で のみ投与を推奨 (knowledge gap)	中等症、重症にグルココルチコイ ドの投与を推奨 (2B) 軽症は非投与を推奨 (2C)	Clinical trial で のみ投与を推奨 (knowledge gap)
Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19(version 15.0) [4]	7/30	非投与を推奨 (1D)	成人は中等症、 重症に投与を推 奨 (2C) 妊婦/授 乳婦/小児は非投 与を推奨 (2D)	非投与を推奨 (1B)	中等症、重症に 10 日までのデキサ メタゾンの投与を推奨(成人は 1B、 妊婦/授乳婦は 1C、小児は 2C) 軽症は非投与を推奨 (2C)	推奨提示なし
SSC guidelines on the	3/28	推奨提示なし	推奨提示なし	推奨提示なし	ARDS 合併の重症にコルチコステ	推奨提示なし

management of critically ill adults with COVID-19 (米国集中治療学会) [5]					ロイドの投与を推奨 (2C) ARDS 非合併の重症にコルチコステロイドの非投与を推奨 (2C)	
Clinical management of COVID-19 (世界保健機構) [6]	5/27	非投与を推奨	非投与を推奨	非投与を推奨	非投与を推奨	非投与を推奨
COVID-19 Treatment Guidelines (米国国立衛生研究所) [7] *エビデンス評価は GRADE を用いていない。	7/30	記載なし	中等症に投与を推奨 (BI) 軽症、重症に推奨提示なし	非投与を推奨 (AII)	重症に 10 日までのデキサメタゾンの投与を推奨 (AI) 中等症に同様の投与を推奨 (BI) 軽症に非投与を推奨 (AI) 入手困難の場合、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ハイドロコルチゾンなどの他のステロイドの代用を推奨 (AIII)	推奨提示なし
BMJ rapid guideline: Remdesivir for patients with severe COVID-19 [8]	7/31	記載なし	中等症、重症に投与を推奨 (2C)	記載なし	記載なし	記載なし

[1]. <https://www.mhlw.go.jp/content/000650160.pdf>

[2]. http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200730.pdf

[3]. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v2.1.0.pdf>

[4]. https://files.magicapp.org/guideline/85607342-3e97-4942-b6da-49b315367f0f/published_guideline_4372-15_0.pdf

[5]. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-020-06022-5.pdf>

[6]. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>

[7]. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

[8]. https://files.magicapp.org/guideline/3e5dc08f-63bd-48bc-8caf-b94e09956f3f/published_guideline_4384-0_5.pdf ※Living NMA evidence

組織構成

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

【タスクフォースリーダー】

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

【タスクフォース副リーダー】

原 嘉孝	藤田医科大学 麻酔・侵襲制御医学講座
------	--------------------

【タスクフォースメンバー】

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

橋本 英樹	日立総合病院 救急集中治療科・感染症科
-------	---------------------

長谷川 大祐	藤田医科大学 麻酔・侵襲制御医学講座
--------	--------------------

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

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

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

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

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

【コアワーキングメンバー（GRADE methodologist）】

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

【担当理事】

西田 修	藤田医科大学 麻酔・侵襲制御医学講座 J-SSCG2020 担当理事（日本集中治療医学会） タスクフォースメンバー兼任
------	---

田中 裕	順天堂大学医学部附属浦安病院・救急診療科 J-SSCG2020 担当理事（日本救急医学会）
------	--