

# COVID-19薬物療法に関するRapid/Living recommendations

## 編者

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

## 公開とバージョン履歴

5.0 published on 15.07.2022



JAAM-JSICM

**Contact**

Ryo Yamamoto

ryo.yamamoto@gmail.com

## コンテンツ

推奨の要約 .....	4
1. 緒言 .....	8
2. 本診療ガイドラインの基本理念と概要 .....	9
3. 本診療ガイドラインの作成方法.....	11
4. COVID-19患者にファビピラビルを投与するか? .....	15
5. COVID-19患者にレムデシビルを投与するか? .....	18
6. COVID-19患者にハイドロキシクロロキンを投与するか? .....	25
7. COVID-19患者にステロイドを投与するか? .....	27
8. 中等症/重症COVID-19患者にステロイドパルス療法を行うか? .....	33
9. COVID-19患者にトシリズマブを投与するか? .....	35
10. COVID-19患者にシクレソニドを投与するか? .....	40
11. COVID-19患者に抗凝固療法を行うか? .....	41
12. COVID-19患者にどのような投与量の抗凝固療法を行うか? .....	45
13. COVID-19患者にバリシチニブを投与するか? .....	50
14. COVID-19患者にカシリビマブ/イムデビマブを投与するか? .....	56
15. COVID-19患者にソトロビマブを投与するか? .....	61
16. COVID-19患者にモヌルピラビルを投与するか? .....	65
17. COVID-19患者にニルマトレルビル/リトナビルを投与するか? .....	68
参考文献 .....	71

## 推奨の要約

### 1. 緒言

### 2. 本診療ガイドラインの基本理念と概要

### 3. 本診療ガイドラインの作成方法

### 4. COVID-19患者にファビピラビルを投与するか？

実施しないことの弱い推奨

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）

### 5. COVID-19患者にレムデシビルを投与するか？

実施することの弱い推奨

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）

実施することの弱い推奨

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）

実施しないことの弱い推奨 New

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）

### 6. COVID-19患者にハイドロキシクロロキンを投与するか？

実施しないことの強い推奨

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）

### 7. COVID-19患者にステロイドを投与するか？

実施しないことの強い推奨

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）

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

実施することの強い推奨

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）

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

実施することの強い推奨 New

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

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

New

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）

## 9. COVID-19患者にトシリズマブを投与するか？

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）

実施することの弱い推奨

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）

実施することの弱い推奨

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）

## 10. COVID-19患者にシクレソニドを投与するか？

New

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

## 11. COVID-19患者に抗凝固療法を行うか？

実施しないことの弱い推奨 New

酸素投与を必要としない軽症患者に抗凝固療法<sup>1</sup>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）

注1：投与量（予防投与量、治療投与量）を問わない

診療に関する声明 New

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<sup>1</sup>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

## 12. COVID-19患者にどのような投与量の抗凝固療法を行うか？

実施することの弱い推奨 New

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）

実施することの弱い推奨 New

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）

## 13. COVID-19患者にバリシチニブを投与するか？

New

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）

実施することの弱い推奨 New

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）

実施することの弱い推奨 New

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）

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

実施することの弱い推奨 New

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）

注：変異株によって効果が異なる可能性がある

New

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

## 15. COVID-19患者にソトロビマブを投与するか？

実施することの弱い推奨 New

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）

注：変異株に応じて効果が異なる可能性がある。

New

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、現時点で推奨を提示しない（no recommendation）

注：変異株に応じて効果が異なる可能性がある。

## 16. COVID-19患者にモヌルピラビルを投与するか？

実施することの弱い推奨 New

酸素投与を必要としない軽症患者にモヌル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）

New

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ヌル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）

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

実施することの弱い推奨 New

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）

New

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）

## 1. 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、致死的な経過をとる。その病態は、肺炎を契機とする重症呼吸不全が主であるが、凝固障害・多臓器不全なども呈し、そのメカニズムは十分に解明されていない。

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

そこで、日本集中治療医学会、日本救急医学会による2学会合同の日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2020 特別委員会では、GRADEシステムに則ったJ-SSCG作成の経験を活かし、COVID-19の薬物療法に特化した特別編を作成し、両学会のホームページで最新情報を提供し、エビデンスに基づいた診療を支援することを目指す。本診療ガイドラインは初版を2020年9月9日に公開した。当該文書は改訂第5.0版（2022年7月15日公開）である。



## 2. 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ver5.0.0は2022年5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（勸告や命令）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

「[組織構成](#)」に記載の通り

### 7) 関係する専門家グループの代表者の参加と専門家による外部評価

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

### 8) 対象集団（患者、一般市民など）の価値観や意向を反映するための工夫

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

### 9) 診療ガイドライン作成の透明性

監査委員を定め、各種作業工程の内部査読をリアルタイムで行った。経済的COI／学術的COIを付録「[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。

### 3. 本診療ガイドラインの作成方法

COVID-19薬物療法に関するRapid/Living recommendationsの作成にあたり、GIN-McMasterガイドライン作成チェックリスト拡張版（extension of the Guideline Development Checklist for rapid guidelines）[1]に則って作業を進め、エビデンスの確実性や推奨の強さの決定にはGRADEアプローチを採用した。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

##### ①スコープとCQの立案

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

##### ②推奨作成のためのPICOT

###### 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」を参考に表1のように定義した[4]。その他のガイドラインでは高流量酸素療法や高濃度酸素療法は重症群に分類されていることが多いが、本ガイドラインでは中等症に分類されている。

表1：本ガイドラインにおけるCOVID-19の重症度分類

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO <sub>2</sub> > 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 <sub>2</sub> ≤ 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入室、または 人工呼吸器が必要	人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類（L型、H型）

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

###### ②-2：介入治療

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

###### ②-3：比較対照

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

###### ②-4：アウトカム

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

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

###### ②-5：時間枠

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

##### 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ver4.0.0は2021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](https://covid-nma.com/living_data/index.php))
- ・ Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (<https://app.magicapp.org/#/guideline/4361>)
- ・ MAGIC Evidence Ecosystem Foundation (<https://app.magicapp.org/#/org/87/guidelines>)
- ・ Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>)
- ・ WHO Living Guidelines: Therapeutics and COVID-19 (<https://app.magicapp.org/#/guideline/4649>)

#### ④エビデンス総体の確実性のGRADE評価

##### ④-1：エビデンス総体の確実性の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]。

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。

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

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

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

Possible net harm	点推定値は有害だが、信頼区間の上限は有益 点推定値の絶対値が信頼区間上限の絶対値より小さい	精確さ：低
Likely net harm	点推定値は有害だが、信頼区間の上限は有益 点推定値の絶対値が信頼区間上限の絶対値より大きい	精確さ：中
Net harm	信頼区間全体が有害	精確さ：高

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

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

わからない	わずかな効果	小さな効果	中程度の効果	大きな効果
0~10人	11~30人	31~100人	101~200人	201人以上

### ⑤ 推奨の策定と合意形成、およびタイムフレーム

#### ⑤-1：推奨の作成と合意形成の方法

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

	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。

	強い推奨が正当化される場合	弱い推奨が予想される場合
全体的なエビデンスの確実性	全体的なエビデンスの確実性は、「高」または「中」である。	全体的なエビデンスの確実性は、「低」または「非常に低」である。
利益と害のバランス	利益が明らかに害を上回る、あるいは下回る	利益と害が拮抗している、またはバランスが不確実である



価値観や意向	すべてまたはほとんどすべての患者が同じ選択をする	十分に情報を得た患者の選択肢にはばらつきや不確実性がある
必要資源量やコスト	介入の正味の利益は、すべてあるいはほとんどすべての状況で正当化される（または否定される）。	介入の正味の利益は、ある状況では正当化されない場合がある。

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

#### ※GPS（Good Practice Statement）の策定

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

#### ⑤-2：タイムフレーム

本診療ガイドラインにおけるタイムフレームを補足資料に示す（付録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。

## 4. COVID-19患者にファビピラビルを投与するか？

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。

### 実施しないことの弱い推奨

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）

### 診療に向けたアドバイス

【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）

### 重要情報

#### 利益と害

8RCT 150症例において、28日時点の臨床症状改善について改善は見られなかった（1000人当たり14人の増加）。重篤有害事象は悪化しない可能性が高いが、従来指摘される催奇形性は留意すべきである。RCTの対象患者が主として軽症であったため、死亡アウトカムの評価は不十分である。以上より、望ましい効果・望ましくない効果はともにわずか、利益と害のバランスはいずれも優位ではないと判断した。

#### エビデンスの確実性

低

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

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

#### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

介入に伴うコストの観点（患者負担無し）あるいは薬剤供給状況においては、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。

#### 許容可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

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。

#### 実現可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

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。

### 理論的根拠

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。  
 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」であったことからし、条件付きの推奨とした。

クリニカルクエスション/PICO

対象: 成人COVID-19患者  
 介入: ファビラビル投与  
 対照: プラセボ投与

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention ファビラビル	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 28日時点	相対リスク 1.54 (CI 95% 0.39 – 6.06) データに基づく 1,987 患者 にとって 11 研究. (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>23</b> 1000人中  Difference:	<b>19</b> 1000人中  <b>12 more 1000人中</b> ( CI 95% 14 fewer – 117 more )	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision, Due to serious imprecision, Due to very serious imprecision, Due to serious imprecision <sup>1</sup>	
臨床症状改善 28日時点	相対リスク 1.02 (CI 95% 0.95 – 1.1) データに基づく 1,501 患 者にとって 8 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>718</b> 1000人中  Difference:	<b>753</b> 1000人中  <b>14 more 1000人中</b> ( CI 95% 36 fewer – 72 more )	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision, Due to serious imprecision, Due to serious inconsistency <sup>2</sup>	ファビラビル may increase 臨床症状改善
重篤有害事象	相対リスク 1.21 (CI 95% 0.75 – 1.94) データに基づく 1,665 患 者にとって 11 研究. (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>33</b> 1000人中  Difference:	<b>39</b> 1000人中  <b>7 more 1000人中</b> ( CI 95% 8 fewer – 31 more )	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. バイアスリスク: 深刻. due to [ランダム化プロセス、意図した介入からの逸脱など]. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. due to [最適情報量 (OIS) 基準を満たさず、信頼区間の幅が広い]. 出版バイアス: 深刻ではない.
2. バイアスリスク: 深刻. due to [ランダム化プロセス、意図した介入からの逸脱など]. 非一貫性: 深刻. I2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。非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻ではない. 出版バイアス: 深刻ではない.
3. バイアスリスク: 深刻. due to [ランダム化プロセス、意図した介入からの逸脱など]. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. due to [最適情報量 (OIS) 基準を満たさず、信頼区間の幅が広い]. 出版バイアス: 深刻ではない.

現実的な問題	プラセボ投与	ファビラビル投与	両方
--------	--------	----------	----



### コストやアクセス

ファビラビルの適応外使用に関して

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

## 5. COVID-19患者にレムデシビルを投与するか？

実施することの弱い推奨

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）

### 診療に向けたアドバイス

#### 【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、投与2日目以降は100 mgを1日1回、3日目もしくは5日目まで点滴静注する。症状の改善が見られない場合は10日目まで投与可能。対象は本薬剤の投与が必要と考えられる患者（肺炎像や酸素投与の有無は問わない）。

### 重要情報

#### 利益と害

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)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。

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

中

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。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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られる。

#### 資料

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

2022年3月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020年5月7日特例承認）され、2021年10月より一般提供が開始された。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）

**許容可能性**

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

**実現可能性**

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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）

**理論的根拠**

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。

**クリニカルクエスチョン/PICO**

対象: 成人COVID-19患者（軽症）  
 介入: レムデシビル投与  
 対照: プラセボ投与

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボ	Intervention レムデシビル	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 (14-28日時点)	相対リスク 1 (CI 95% 0.45 – 2.21) データに基づく 1,908 患者 にとって 3 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	15 1000人中  Difference:	15 1000人中  0 fewer 1000人中 ( CI 95% 8 fewer – 18 more )	とても低い Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness <sup>1</sup>	
臨床症状の改善	相対リスク 1.05 (CI 95% 1.02 – 1.08) データに基づく 562 患者 にとって 1 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	947 1000人中  Difference:	993 1000人中  47 more 1000人中 ( CI 95% 19 more – 76 more )	中 Due to serious indirectness <sup>2</sup>	
重篤有害事象	相対リスク 0.89	238	211	低	

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボ	Intervention レムデシビル	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
(全重症度共通)	(CI 95% 0.71 – 1.11) データに基づく 3,064 患 者にとって 5 研究 (RCT- ランダム化比較試験)	1000人中  Difference:	1000人中  <b>26 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 69 fewer – 26 more )	Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** 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。**不精確性: 非常に深刻.** 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。
2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** 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。**不精確性: 深刻ではない. 出版バイアス: 深刻ではない.**
3. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** 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。**不精確性: 深刻.** 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。

実施することの弱い推奨

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)

診療に向けたアドバイス

【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、投与2日目以降は100 mgを1日1回、3日目もしくは5日目まで点滴静注する。症状の改善が見られない場合は10日目まで投与可能。対象は本薬剤の投与が必要と考えられる患者 (肺炎像や酸素投与の有無は問わない)。

重要情報

利益と害

わずかな正味の利益、または選択肢間のわずかな違い

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。

エビデンスの確実性

中

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。

**価値観と選好**

実質的なばらつきは予想されない

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。

**資料**

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

2022年3月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020年5月7日特例承認）され、2021年10月より一般提供が開始された。原則全額公費負担となる。（使用方法に関する詳細は厚生省 COVID-19診療の手引きを参照のこと）

**許容可能性**

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

**実現可能性**

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

**理論的根拠**

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。

**クリニカルクエスチョン/PICO**

対象: 成人COVID-19患者（中等症）  
 介入: レムデシビル投与  
 対照: プラセボ投与

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボ	Intervention レムデシビル	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 (14-28日時点)	相対リスク 0.85 (CI 95% 0.73 – 0.98) データに基づく 6,002 患者 者にとって 6 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>113</b> 1000人中  Difference:	<b>96</b> 1000人中  <b>17 fewer 1000人 中</b>	<b>中</b> Due to serious indirectness <sup>1</sup>	

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボ	Intervention レムデシビル (CI 95% 30 fewer – 2 fewer)	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
臨床症状改善 (28日時点)	相対リスク 1.09 (CI 95% 1.03 – 1.15) データに基づく 1,399 患 者にとって 3 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>757</b> 1000人中  Difference:	<b>810</b> 1000人中  <b>68 more 1000人中</b> (CI 95% 23 more – 114 more)	<b>中</b> Due to serious indirectness <sup>2</sup>	
重篤有害事象 (全重症度共通)	相対リスク 0.89 (CI 95% 0.71 – 1.11) データに基づく 3,064 患 者にとって 5 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>238</b> 1000人中  Difference:	<b>211</b> 1000人中  <b>26 fewer 1000人 中</b> (CI 95% 69 fewer – 26 more)	<b>低</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻. 不精確性: 深刻ではない.** 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=0.75) を含む。.
2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** 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。.**不精確性: 深刻ではない.**
3. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** 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。.**不精確性: 深刻.** 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。.**出版バイアス: 深刻ではない.**

実施しないことの弱い推奨

New

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)

## 診療に向けたアドバイス

### 【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、投与2日目以降は100 mgを1日1回、3日目もしくは5日目まで点滴静注する。症状の改善が見られない場合は10日目まで投与可能。対象は本薬剤の投与が必要と考えられる患者（肺炎像や酸素投与の有無は問わない）。

## 重要情報

### 利益と害

推奨される選択肢の実質的な正味の利益

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。



## エビデンスの確実性

低

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。

## 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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。

## 資料

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

2022年3月現在、ベクルリー®は薬事承認（2020年5月7日特例承認）され、2021年10月より一般提供が開始された。原則全額公費負担となる。（使用方法に関する詳細は厚生省 COVID-19診療の手引きを参照のこと）

## 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 理論的根拠

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。

## クリニカルクエスション/PICO

対象: 成人COVID-19患者（重症）  
 介入: レムデシビル投与  
 対照: プラセボ投与

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボ	Intervention レムデシビル	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 (14-18日時点)	相対リスク 1.19 (CI 95% 0.96 – 1.46) データに基づく 942 患者 にとって 4 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	<b>246</b> 1000人中  Difference:	<b>295</b> 1000人中  <b>47 more 1000人中</b> ( CI 95% 10 fewer – 113 more )	<b>中</b> Due to very serious imprecision <sup>1</sup>	
臨床症状改善 (28日時点)	相対リスク 0.96 (CI 95% 0.76 – 1.22) データに基づく 285 患者 にとって 1 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	<b>500</b> 1000人中  Difference:	<b>481</b> 1000人中  <b>20 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 120 fewer – 110 more )	<b>中</b> Due to serious imprecision <sup>2</sup>	
重篤有害事象	相対リスク 0.89 (CI 95% 0.71 – 1.11) データに基づく 3,064 患 者にとって 5 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>238</b> 1000人中  Difference:	<b>211</b> 1000人中  <b>26 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 69 fewer – 26 more )	<b>低</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. 95%信頼区間が臨床的に意味のある閾値 (RR=1.25) を含む. . 出版バイアス: 深刻ではない.
2. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. OISを満たさない. . 出版バイアス: 深刻ではない.
3. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻. 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. . 不精確性: 深刻. 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. .



## 6. COVID-19患者にヒドロキシクロロキンを投与するか？

### 実施しないことの強い推奨

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

### 診療に向けたアドバイス

【ヒドロキシクロロキン投与方法】

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

### 重要情報

#### 利益と害

実質的な害

採用エビデンスは23件。21RCT 10602症例において、28日時点の全原因死亡は1000人当たり10人の増加が見込まれた。また、9RCT 6579症例において、28日時点の臨床症状改善は増減が見込まれなかった。一方、17RCT 7911症例において、28日時点の重篤な有害事象の発生は1000人当たり3人の増加が見込まれた。死亡アウトカムに置く相対的価値観を他のアウトカムの1～5倍として変動させた場合、正味の有害効果推定値は1000人当たり13～53人の増加となった。いずれにおいても点推定値はヒドロキシクロロキンによる害が示唆され、ヒドロキシクロロキン投与の害が勝ると判断した。

#### エビデンスの確実性

中

全原因死亡、臨床症状改善、重篤な有害事象のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、それぞれ「高」、「高」、「低」である。全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付けに応じて「Possible net harm」（死亡アウトカムの価値観を同等とした場合）から「Likely net harm」（2～5倍とした場合）に変動した。最終的には死亡アウトカムの相対的重要性を3倍とする設定として不精確さを1段階グレードダウンとし、「中」のエビデンスの確実性とした。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

#### 資料

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

2021年5月現在、ヒドロキシクロロキンは全身性エリテマトーデスなどに対する治療薬として本邦で承認されている。COVID-19に対する使用は適応外使用となる。

#### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

2021年5月現在、ヒドロキシクロロキンは全身性エリテマトーデスなどに対する治療薬として本邦で承認されている。COVID-19に対する使用は適応外使用となる。

#### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

### 理論的根拠

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キンの有害性が示唆され、ハイドロキシクロキンの投与の害が勝ると判断した。

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。

### クリニカルクエスチョン/PICO

**対象:** 成人 COVID-19 患者  
**介入:** ハイドロキシクロキン投与  
**対照:** 標準治療、プラセボ投与

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention ハイドロキシ クロキン	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
<b>全原因死亡</b> (追跡期間 14-30 日)	相対リスク 1.06 (CI 95% 0.97 – 1.16) データに基づく 10,602 患者にとって 21 研究. (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>164</b> 1000人中  Difference:	<b>174</b> 1000人中  <b>10 more 1000人中</b> ( CI 95% 5 fewer – 26 more )	高	
<b>臨床症状改善</b> (追跡期間 14-28 日)	相対リスク 1 (CI 95% 0.95 – 1.05) データに基づく 6,579 患 者にとって 9 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>649</b> 1000人中  Difference:	<b>649</b> 1000人中  <b>0 fewer 1000人中</b> ( CI 95% 32 fewer – 32 more )	高	
<b>重篤有害事象</b> (追跡期間 14-30 日)	相対リスク 1.11 (CI 95% 0.9 – 1.36) データに基づく 7,911 患 者にとって 17 研究. (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>26</b> 1000人中  Difference:	<b>29</b> 1000人中  <b>3 more 1000人中</b> ( CI 95% 3 fewer – 9 more )	低 Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision, Due to serious imprecision <sup>1</sup>	

1. **バイアスリスク:** 深刻. 複数のRoB項目 (データの欠損、盲検化) で深刻と判断された. **非一貫性:** 深刻ではない. **非直接性:** 深刻ではない. **不精確性:** 深刻. サンプルサイズが最適情報量の基準 ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ ,  $RRR=0.25$ として各群2062人ずつ必要) を満たすが、95%信頼区間が”効果なし”、”相当な害 (RR>1.25)”を含んでいる。

## 7. COVID-19患者にステロイドを投与するか？

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

### 実施しないことの強い推奨

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）

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

### 診療に向けたアドバイス

【ステロイド投与方法】 ＊以下のいずれかの投与方法を推奨する

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

### 重要情報

#### 利益と害

実質的な害

軽症群では1RCT 1,535症例が採用され、全原因死亡、臨床症状改善では効果は見込まれなかった。重篤有害事象は利用できるデータはなかった。

したがって、利益・害のバランスについては、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

中

軽症群で採用したアウトカムは一点のみで、全体的なエビデンスの確実性は軽症群で「中」であった。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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。

#### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

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

#### 許容可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。

#### 実現可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。

## 理論的根拠

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。

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。

## クリニカルクエスチョン/PICO

対象: 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）  
 対照: 標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention ステロイド	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡  9 重大	相対リスク 1.27 (CI 95% 1 – 1.61) データに基づく 1,535 患者 にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>140</b> 1000人中  Difference:	<b>178</b> 1000人中  <b>38 more 1000人中</b> ( CI 95% 0 fewer – 85 more )	<b>中</b> Due to serious imprecision <sup>1</sup>	

1. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. due to [95%CIが臨床的に意味のある閾値 (RR = 1.25) を跨ぐ]. 出版バイアス: 深刻ではない.

### 実施することの強い推奨

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）

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

## 診療に向けたアドバイス

【ステロイド投与方法】 \*以下のいずれかの投与方法を推奨する

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

## 重要情報

### 利益と害

推奨される選択肢の実質的な正味の利益

中等症群では4RCT 4293症例が採用され、全原因死亡、臨床症状改善では中等度の効果が見込まれた。重篤有害事象は利用

できるデータはなかった。  
したがって、利益・害のバランスについては中等症に対しては利益が勝ると判断した。

### エビデンスの確実性

中

軽症群で採用したアウトカムは一点のみでは全体的なエビデンスの確実性は「中」であった。中等症では「中」、重症群では「高」とした。

### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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。

### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

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

### 許容可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。

### 実現可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。

## 理論的根拠

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。

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。

## クリニカルクエスチョン/PICO

対象: 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)  
対照: 標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention ステロイド	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡	相対リスク 0.9 (CI 95% 0.8 – 1.01)	252	218	高 1	

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention ステロイド	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
臨床症状改善	データに基づく 4,293 患者にとって 4 研究. (RCT-ランダム化比較試験)  相対リスク 1.14 (CI 95% 0.77 – 1.67) データに基づく 86 患者 にとって 1 研究. (RCT-ランダム化比較試験)	1000人中  Difference:  <b>512</b> 1000人中  Difference:	1000人中  <b>28 fewer 1000人中</b> ( CI 95% 53 fewer – 0 fewer )  <b>584</b> 1000人中  <b>72 more 1000人中</b> ( CI 95% 118 fewer – 343 more )	中  Due to serious imprecision <sup>2</sup>	

1. **バイアスリスク: 深刻ではない.** 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。 **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻ではない. 出版バイアス: 深刻ではない.**
2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. OISを満たさない. 出版バイアス: 深刻ではない.**

実施することの強い推奨

New

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

## 重要情報

### 利益と害

推奨される選択肢の実質的な正味の利益

重症群では7RCT 2047例が採用され、全原因死亡、臨床症状改善では大きい効果が見込まれた (1000人当たり279人減少)。重篤有害事象はわずかであった。したがって、利益・害のバランスについては重症患者に対しては利益が勝ると判断した。

### エビデンスの確実性

高

すべてのアウトカムにわたるエビデンスの確実性は重症群で「高」とした。

### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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。

**資料**

推奨される代替案に重要な問題はない

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  
は本邦においては、薬事承認されている。コストも安価で、投与に必要な設備/人的負担も問題ない。

**許容可能性**

推奨される代替案に重要な問題はない

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。

**実現可能性**

推奨される代替案に重要な問題はない

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。

**理論的根拠**

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。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。

**クリニカルクエスチョン/PICO**

**対象:** 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)  
**対照:** 標準治療

アウトカム期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention ステロイド	エビデンスの確実性 (エビデンスの質)	Plain language summary
全原因死亡 9 重大	相対リスク 0.86 (CI 95% 0.73 – 1.01) データに基づく 2,047 患者にとって 7 研究. (RCT-ランダム化比較試験)	<b>451</b> 1000人中 Difference:	<b>368</b> 1000人中 <b>63 fewer 1000人中</b> (CI 95% 122 fewer – 5 more)	高 <sup>1</sup>	
臨床症状改善(人工呼吸器離脱)	相対リスク 1.19 (CI 95% 1.03 – 1.36) データに基づく 1,423 患者にとって 3 研究. (RCT-ランダム化比較試験)	<b>395</b> 1000人中 Difference:	<b>482</b> 1000人中 <b>75 more 1000人中</b> (CI 95% 12 more – 142 more)	中 Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>2</sup>	
重篤有害事象 8 重大	相対リスク 1.53 (CI 95% 0.43 – 5.52) データに基づく 857 患者にとって 4 研究. (RCT-ランダム化比較試験)	<b>30</b> 1000人中 Difference:	<b>35</b> 1000人中 <b>16 more 1000人中</b>	とても低い Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision, Due	



アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention ステロイド	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
			( CI 95% 17 fewer – 135 more )	to very serious imprecision <sup>3</sup>	

1. 非一貫性: 深刻ではない. I2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. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻ではない. 出版バイアス: 深刻ではない.
2. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. due to [Optimal information sizeを満たしていない]. 出版  
バイアス: 深刻ではない.
3. 非一貫性: 深刻. due to [I2値が35%と高い]. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 非常に深刻. due to [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]. 出版バイアス: 深刻ではない.



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

New

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）

### 診療に向けたアドバイス

メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間投与する方法が一般的である。

### 重要情報

#### 利益と害

入院患者対象の2RCTを採用した。対象患者は全例人工呼吸器管理を受けておらず、本ガイドラインの分類において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で中程度の効果が見込まれた（1000人あたり104人の減少）。臨床症状改善は利用できるデータがなく、重篤有害事象はわずかな効果（1000人あたり25人の減少）が見込まれた。  
しかし、全体的なエビデンスの確実性も非常に低いため効果のバランスについては不明であると判断した。

#### エビデンスの確実性

とても低い

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、「非常に低」であった。よって全体的なエビデンスの確実性を「非常に低」とした。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

#### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

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

#### 許容可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。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。

#### 実現可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

許容可能性や実行可能性に問題はないと考える。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。

### 理論的根拠

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人あたり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。

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。

クリニカルクエスチョン/PICO

対象: 成人COVID-19患者（中等症、重症）  
 介入: ステロイドパルス療法  
 対照: 標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator 標準治療	Intervention ステロイドパルス療法	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡	相対リスク 0.38 (CI 95% 0.06 – 2.22) データに基づく 363 患者 にとって 2 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	<b>169</b> 1000人中  Difference:	<b>92</b> 1000人中  <b>104 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 158 fewer – 206 more )	<b>とても低い</b> Due to very serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision <sup>1</sup>	
重篤有害事象	相対リスク 0.69 (CI 95% 0.31 – 1.52) データに基づく 360 患者 にとって 2 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	<b>79</b> 1000人中  Difference:	<b>55</b> 1000人中  <b>25 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 55 fewer – 41 more )	<b>とても低い</b> Due to very serious risk of bias, Due to very serious imprecision <sup>2</sup>	

1. **バイアスリスク: 深刻.** 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。・**非一貫性: 深刻ではない.** **非直接性: 深刻.** 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。・**不精確性: 非常に深刻.** 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。・**出版バイアス: 深刻ではない.**

2. **バイアスリスク: 非常に深刻.** due to [2つのRoB項目（意図した介入からの逸脱、欠測アウトカム）においてHigh Risk of Biasと判断され、さらにその他の項目もSome concernsと判定された]。・**非一貫性: 深刻ではない.** **非直接性: 深刻ではない.** **不精確性: 非常に深刻.** due to [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]。・**出版バイアス: 深刻ではない.**

## 9. COVID-19患者にトシリズマブを投与するか？

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

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）

### 診療に向けたアドバイス

トシリズマブ4～8mg/kg静脈内投与（最大量800mg）で、原則として単回投与（症状悪化/改善に乏しい場合に8～48時間後の追加投与を行う研究もある）。多くの研究で炎症反応高値を呈する患者を対象とし、デキサメサゾンに上乗せして投与されている。本邦でもステロイドとの併用において、8mg/kgの静脈内投与が承認された。

### 重要情報

#### 利益と害

採用された15件のRCTは、重症または中等症の入院患者を対象としたものである。軽症患者での利益と害のバランスは判断不能であった。

#### 価値観と選好

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。

実質的なばらつきは予想されない

#### 資料

2022年1月に、トシリズマブは本邦で薬事承認された。コスト面では、COVID-19に対する治療は原則公費負担となるが、安価な薬剤ではないため（アクテムラ®点滴静注用400mg：75198円）、適応についてよく検討した上での使用が望ましい。

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

#### 許容可能性

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。

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

#### 実現可能性

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。

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

### 理論的根拠

軽症患者を対象としたRCTの報告は現時点ではない。

実施することの弱い推奨

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）

### 診療に向けたアドバイス

トシリズマブ4～8mg/kg静脈内投与（最大量800mg）で、原則として単回投与（症状悪化/改善に乏しい場合に8～48時間後の追加投与を行う研究もある）。多くの研究で炎症反応高値を呈する患者を対象とし、デキサメサゾンに上乗せして投与されてい

る。本邦でもステロイドとの併用において、8mg/kgの静脈内投与が承認された。

## 重要情報

### 利益と害

わずかな正味の利益、または選択肢間のわずかな違い

炎症反応上昇を伴う重症/中等症の入院患者を対象とした15RCT、8318症例において、中等症群に対するトシリズマブは、28日時点の全原因死亡について1000人当たり32人の減少、臨床症状改善について1000人当たり35人の増加が見込まれる。重篤有害事象の発生は増加しない（1000人当たり18人の減少）。

以上より、中等症患者に対してはトシリズマブ投与による利益が上回ると判断した。

### エビデンスの確実性

低

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、中等症患者では「中」であった。Net Effect Estimateによるアウトカム全体での不精確性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は、中等症患者において「中」と判断した。

### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

### 資料

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

2022年1月に、トシリズマブは本邦で薬事承認された。コスト面では、COVID-19に対する治療は原則公費負担となるが、安価な薬剤ではないため（アクテムラ®点滴静注用400mg：75198円）、適応についてよく検討した上での使用が望ましい。

### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 理論的根拠

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。

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。

## クリニカルクエスション/PICO

対象: 成人COVID-19患者(中等症)  
 介入: トシリズマブ投与(静注)  
 対照: 標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention トシリズマブ	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 28日時点	相対リスク 0.87 (CI 95% 0.79 – 0.96) データに基づく 6,013 患者 者にとって 12 研究. (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>244</b> 1000人中  Difference:	<b>197</b> 1000人中  <b>32 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 51 fewer – 10 fewer )	<b>中</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision, Due to serious imprecision <sup>1</sup>	
臨床症状改善 28日時点	相対リスク 1.06 (CI 95% 1 – 1.12) データに基づく 5,088 患 者にとって 8 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>579</b> 1000人中  Difference:	<b>656</b> 1000人中  <b>35 more 1000人中</b> ( CI 95% 0 fewer – 70 more )	<b>中</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness <sup>2</sup>	
重篤有害事象	相対リスク 0.91 (CI 95% 0.81 – 1.03) データに基づく 4,227 患 者にとって 14 研究. (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>200</b> 1000人中  Difference:	<b>167</b> 1000人中  <b>18 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 38 fewer – 6 more )	<b>中</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. **バイアスリスク: 深刻.** 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. **非一貫性: 深刻ではない.** 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<sup>2</sup>=0%). **非直接性: 深刻ではない.** **不精確性: 深刻ではない.** **出版バイアス: 深刻ではない.**
2. **バイアスリスク: 深刻.** 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. **非一貫性: 深刻ではない.** 異質性は中等度であるが (I<sup>2</sup>=39%)、点推定値の方向性は同様である. **非直接性: 深刻ではない.** **不精確性: 深刻ではない.** **出版バイアス: 深刻ではない.**
3. **バイアスリスク: 深刻.** 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. **非一貫性: 深刻ではない.** **非直接性: 深刻ではない.** 重症・中等症の両方のデータを含む. **不精確性: 深刻ではない.** **出版バイアス: 深刻ではない.**

実施することの弱い推奨

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)

診療に向けたアドバイス

トシリズマブ4~8mg/kg静脈内投与 (最大量800mg) で、原則として単回投与 (症状悪化/改善に乏しい場合に8~48時間後の追加投与を行う研究もある)。多くの研究で炎症反応高値を呈する患者を対象とし、デキサメサゾンに上乘せして投与されている。本邦でもステロイドとの併用において、8mg/kgの静脈内投与が承認された。

## 重要情報

### 利益と害

炎症反応上昇を伴う重症/中等症の入院患者を対象とした15RCT、8318症例において、重症群に対し、28日時点の全原因死亡について1000人当たり16人の減少、臨床症状改善について1000人当たり12人の増加が見込まれる。重篤有害事象の発生は増加しない（1000人当たり18人の減少）。

以上より、重症患者に対してはトシリズマブ投与による利益が上回ると判断した。

### エビデンスの確実性

低

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、重症患者において「低」から「中」であった。Net Effect Estimateによるアウトカム全体での不精確性を加味し、全体的なエビデンスの確実性は、重症患者において「低」と判断した。

### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

### 資料

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

2022年1月に、トシリズマブは本邦で薬事承認された。コスト面では、COVID-19に対する治療は原則公費負担となるが、安価な薬剤ではないため（アクテムラ®点滴静注用400mg：75198円）、適応についてよく検討した上での使用が望ましい。

### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 理論的根拠

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。

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。

## クリニカルクエスチョン/PICO

対象: 成人COVID-19患者(重症)  
 介入: トシリズマブ投与(静注)  
 対照: 標準治療



アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator コントロール	Intervention トシリズマブ	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 28日時点	相対リスク 0.96 (CI 95% 0.85 – 1.09) データに基づく 2,279 患者 にとって 6 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>393</b> 1000人中  Difference:	<b>357</b> 1000人中  <b>16 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 59 fewer – 35 more )	<b>中</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision, Due to serious inconsistency <sup>1</sup>	
臨床症状改善 <sup>2</sup> 28日時点	相対リスク 1.05 (CI 95% 0.85 – 1.3) データに基づく 909 患者 にとって 4 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	<b>234</b> 1000人中  Difference:	<b>287</b> 1000人中  <b>12 more 1000人中</b> ( CI 95% 35 fewer – 70 more )	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	
重篤有害事象	相対リスク 0.91 (CI 95% 0.81 – 1.03) データに基づく 4,247 患 者にとって 14 研究. (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>200</b> 1000人中  Difference:	<b>167</b> 1000人中  <b>18 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 38 fewer – 6 more )	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>4</sup>	

- バイアスリスク: 深刻.** 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。**非一貫性: 深刻ではない.** 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<sup>2</sup>=7%)。**非直接性: 深刻ではない.** **不精確性: 深刻ではない.** **出版バイアス: 深刻ではない.**
- 7-category ordinal scaleで2段階以上の改善
- バイアスリスク: 深刻.** 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。**非一貫性: 深刻ではない.** **非直接性: 深刻ではない.** **不精確性: 深刻.** 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。**出版バイアス: 深刻ではない.**
- バイアスリスク: 深刻.** 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。**非一貫性: 深刻ではない.** **非直接性: 深刻ではない.** 重症・中等症の両方のデータを含む。**不精確性: 深刻.** **出版バイアス: 深刻ではない.**

## 10. COVID-19患者にシクレソニドを投与するか？

New

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

### 重要情報

#### 利益と害

2020年12月31日の時点で結果が正式に公開されているシクレソニド関連のRCTは、主要Living SR/Guidelineでは見られなかった。同様に、非ランダム化研究の掲載も見られなかった。このため、本CQでは、PubMedとCENTRALなどで独自の検索を追加で行った（検索式は付録を参照）。その結果、シクレソニドの有益性を示唆する1件の観察研究が抽出されたが、交絡因子の調整がなされていないなどバイアスリスクが高く、またサンプルサイズも非常に小さい（n=23）ため、研究の質の観点から本解析の対象とはしなかった。以上の状況より、現時点では明確な推奨の提示は不可能であると判断した。一方、本邦で無症状・軽症患者を対象としたRCTとして、RACCO Study（jRCTs031190269）の結果の一部がプレスリリースされ、シクレソニドの有益性を否定する結果（シクレソニド群で、画像上の肺炎の増悪が有意に多い[シクレソニド群41例中16例、対症療法群48例中9例、リスク比2.08、90%信頼区間1.15～3.75]）であることには留意する必要があると考えられる。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考えられる。

#### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

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

#### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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

#### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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

### 理論的根拠

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。



## 11. COVID-19患者に抗凝固療法を行うか？

実施しないことの弱い推奨

New

酸素投与を必要としない軽症患者に抗凝固療法<sup>1</sup>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）

注1：投与量（予防投与量、治療投与量）を問わない

### 診療に向けたアドバイス

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

### 重要情報

#### 利益と害

推奨される選択肢の実質的な正味の利益

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。

#### エビデンスの確実性

低

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。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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。

#### 資料

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

ヘパリン及びアピキサバンは抗凝固療法で広く使用され、コストも安価である。

**許容可能性**

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

**実現可能性**

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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える。

**理論的根拠**

軽症COVID-19患者における抗凝固療法は、投与ありと投与なしを比較した研究において、全原因死亡及び心血管イベントの絶対効果は1000人当たり3人多い（95%CI：6人少ない～96人多い）、45日以内の医療機関への受診(all cause)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）、全ての出血イベントの絶対効果は1000人当たり53人多い（95%CI：1人多い～227人多い）であった。以上より、抗凝固療法の投与なしの利益が上回ると判断した。

**クリニカルクエスチョン/PICO**

対象: 成人COVID-19患者（軽症）  
 介入: 抗凝固療法  
 対照: 投与なし

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator 投与なし	Intervention 抗凝固療法	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡及び 心血管イベント	相対リスク 1.47 (CI 95% 0.15 – 14) データに基づく 414 患者 にとって 1 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	<b>7</b> 1000人中  Difference:	<b>11</b> 1000人中  <b>3 more 1000人中</b> ( CI 95% 6 fewer – 96 more )	<b>中</b> Due to serious imprecision <sup>1</sup>	
45日以内の医療 機関への受診 (all cause)	相対リスク 1.47 (CI 95% 0.64 – 3.37) データに基づく 414 患者 にとって 1 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	<b>51</b> 1000人中  Difference:	<b>76</b> 1000人中  <b>24 more 1000人中</b> ( CI 95% 19 fewer – 122 more )	<b>中</b> Due to serious imprecision <sup>2</sup>	
全ての出血イベ ント	相対リスク 3.42 (CI 95% 1.04 – 11.3) データに基づく 414 患者 にとって 1 研究. (RCT- ラ ンダム化比較試験)	<b>22</b> 1000人中  Difference:	<b>76</b> 1000人中  <b>53 more 1000人中</b> ( CI 95% 1 more – 227 more )	<b>中</b> Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準. を満たさない.
2. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさな

い。

3. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。

#### 診療に関する声明

New

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<sup>1</sup>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

## 重要情報

### 利益と害

COVID-19患者における抗凝固療法に関するRCTが複数報告されているが、抗凝固療法実施の有無を比較したRCTは報告されていない。また、海外のガイドラインで検討されている比較もどのような種類の抗凝固療法を行うかであり、抗凝固療法の実施自体の提言はされていない。

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

### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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。

### 資料

ヘパリン及びアピキサバンは抗凝固療法で広く使用され、コストも安価である。

### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

抗凝固療法は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対するVTE予防および治療として広く受け入れられている投与方法である。

### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

抗凝固療法は敗血症や急性呼吸窮迫症候群などその他の重症病態に対するVTE予防および治療として広く受け入れられている投与方法である。

## 理論的根拠

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。
1. 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。
1. 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。
1. 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。
1. 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。
1. 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。
1. 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。

## 12. COVID-19患者にどのような投与量の抗凝固療法を行うか？

実施することの弱い推奨

New

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）

### 診療に向けたアドバイス

【抗凝固療法投与方法（本邦における保険適応を考慮）】

1. 予防投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）
  - ・ エノキサパリン1回2000単位（20mg）1日2回 皮下注
  - ・ 未分画ヘパリン1回5000単位1日2回 皮下注
  - ・ フォンダパリヌクス1回2.5mg 1日1回 皮下注
1. 治療投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）
  - ・ ヘパリン/アルガトロバン静注（aPTTなどを参考にして適宜調整）

### 重要情報

#### 利益と害

わずかな正味の利益、または選択肢間のわずかな違い

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。

#### エビデンスの確実性

低

全てのアウトカム（全原因死亡、Organ support-free at day 28および重篤な出血）のアウトカムにおける不精確さ以外のエビデンスの確実性は、治療投与量と予防投与量の比較において「高」であった。全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観に重み付けを各アウトカムの価値観を同等とした場合から死亡アウトカムの価値観を他のアウトカムの5倍まで設定した場合、全てにおいて「Possible net benefit」であった。よって、我々は、死亡アウトカムにおく相対的価値観を、他のアウトカムとの相対的効用値として、1-5倍の幅で感度分析し、最終的に正味の利益に関しては死亡アウトカムの相対的重要性を2倍に設定し、不精確さでは2段階のグレードダウンをした。よって、最終的には「低」のエビデンスの確実性とした。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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。

#### 資料

ヘパリンは抗凝固療法で広く使用され、コストも安価である。

**許容可能性**

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。

**実現可能性**

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える。

**理論的根拠**

中等症患者に対する抗凝固療法は、治療投与量と予防投与量を比較した研究において、全原因死亡の絶対効果は1000人当たり2人多い（95%CI：22人少ない～39人多い）、Organ support-free at day 28の絶対効果は1000人当たり38人多い（95%CI：8人多い～75人多い）、重篤な出血の絶対効果は1000人当たり12人多い（95%CI：1人少ない～39人多い）であった。以上より、中等症患者に対しては治療投与量の抗凝固療法による利益が上回ると判断した。

**クリニカルクエスチョン/PICO**

対象: 成人COVID-19患者（中等症）  
 介入: 治療投与量  
 対照: 予防投与量

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator 予防投与量	Intervention 治療投与量	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡	相対リスク 1.03 (CI 95% 0.7 – 1.54) データに基づく 3,363 患者にとって 4 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>73</b> 1000人中  Difference:	<b>73</b> 1000人中  <b>2 more 1000人中</b> (CI 95% 27 fewer – 39 more)	<b>中</b> Due to serious imprecision <sup>1</sup>	
Organ support- free at day 28	相対リスク 1.05 (CI 95% 1.01 – 1.1) データに基づく 2,221 患者 にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>754</b> 1000人中  Difference:	<b>793</b> 1000人中  <b>38 more 1000人中</b> (CI 95% 8 more – 75 more)	<b>中</b> Due to serious imprecision <sup>2</sup>	
重篤な出血	相対リスク 1.92 (CI 95% 0.92 – 4) データに基づく 3,514 患 者にとって 5 研究.	<b>13</b> 1000人中  Difference:	<b>29</b> 1000人中  <b>12 more 1000人中</b> (CI 95% 1 fewer – 39 more)	<b>中</b> Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. 非一貫性: 深刻ではない. I2=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。  
 . 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。



2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻.** RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。
3. **非一貫性: 深刻ではない.** I2=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。**非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻.** RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。

#### 実施することの弱い推奨

New

**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）**

### 診療に向けたアドバイス

【抗凝固療法投与方法（本邦における保険適応を考慮）】

1. 予防投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）
  - ・ エノキサパリン1回2000単位（20mg）1日2回 皮下注
  - ・ 未分画ヘパリン1回5000単位1日2回 皮下注
  - ・ フォンダパリヌクス1回2.5mg 1日1回 皮下注
1. 治療投与量（下記もしくはそれに準ずる量と種類）
  - ・ ヘパリン/アルガトロバン静注（aPTTなどを参考にして適宜調整）

### 重要情報

#### 利益と害

わずかな正味の利益、または選択肢間のわずかな違い

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。

#### エビデンスの確実性

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。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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。



### 資料

ヘパリンは抗凝固療法で広く使用され、コストも安価である。

### 許容可能性

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。

### 実現可能性

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える。

### 理論的根拠

重症患者に対する抗凝固療法は、治療投与量と予防投与量を比較した研究において、全原因死亡の絶対効果は1000人当たり57人少ない(95%CI: 225人少ない~311人多い)、重篤な出血の絶対効果は1000人当たり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に関する治療投与量と予防投与量を比較した研究は1件のみで、結果が中央値(1日 vs. 4日: 3日短縮)で示されているために効果推定値の評価は困難であるが、文献で示されている予防投与量に対する治療投与量のAdjusted Odds ratio (95% Credible Interval)は0.83 (0.67 to 1.03)であった(ベイズ統計)。以上より、重症患者に対しては予防投与量の抗凝固療法による利益が上回ると判断した。

### クリニカルクエスション/PICO

対象: 成人COVID-19患者(重症)  
 介入: 治療投与量  
 対照: 予防投与量

アウトカム期間	研究結果と測定	Comparator 予防投与量	Intervention 治療投与量	エビデンスの確実性 (エビデンスの質)	Plain language summary
全原因死亡	相対リスク 0.84 (CI 95% 0.37 – 1.87) データに基づく 1,118 患者にとって 2 研究. (RCT-ランダム化比較試験)	357 1000人中  Difference: 57 fewer 1000人中	369 1000人中  Difference: 57 fewer 1000人中 (CI 95% 225 fewer – 311 more)	高 <sup>1</sup>	
重篤な出血	相対リスク 1.79 (CI 95% 0.97 – 3.28) データに基づく 1,193 患者にとって 3 研究. (RCT-ランダム化比較試験)	25 1000人中  Difference: 20 more 1000人中	48 1000人中  Difference: 20 more 1000人中 (CI 95% 1 fewer – 57 more)	中 Due to serious imprecision <sup>2</sup>	
Organ support-free days	データに基づく 患者にと				論文で示されている Organ support-free days

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator 予防投与量	Intervention 治療投与量	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
free days up to day 21	って1研究.(RCT-ランダム化比較試験)			るデータは中央値であるために算出できなかった。	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)。

1. 非一貫性: 深刻ではない. I2=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。 . 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻ではない.
2. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻ではない. 不精確性: 深刻. RRR25%と設定した際の最適情報量(OIS)基準を満たさない。 .

## 13. COVID-19患者にバリシチニブを投与するか？

New

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）

### 重要情報

#### 利益と害

軽症患者に対してはバリシチニブのエビデンスがなく判断不能であった。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

#### 資料

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

2021年5月現在、オルミエント®、ベクルリー®は薬事承認されているが、ベクルリー®は厚生労働省管理のもと治療対象を規定して医療機関に提供されている（資源が限られている）。コスト面では、原則全額公費負担となる。

#### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

本邦ではバリシチニブは、レムデシビルとの併用においてCOVID-19治療薬として効能追加を承認されている。また、3剤（バリシチニブ、レムデシビル、ステロイド）を併用した場合の効果については、評価されていない。

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

#### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

本邦ではバリシチニブは、レムデシビルとの併用においてCOVID-19治療薬として効能追加を承認されている。また、3剤（バリシチニブ、レムデシビル、ステロイド）を併用した場合の効果については、評価されていない。

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

### 理論的根拠

軽症患者を対象としたRCTの報告は現時点ではない。

実施することの弱い推奨

New

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）

### 診療に向けたアドバイス

#### 【バリシチニブ投与方法】

・4mgを1日1回、経口もしくは経鼻胃管から投与、14日間もしくは退院まで。腎機能低下例では用量調整を要する（eGFR<15では禁忌）

※本邦ではバリシチニブ投与はレムデシビル併用下で承認されている

## 重要情報

### 利益と害

わずかな正味の利益、または選択肢間のわずかな違い

2RCT 2558症例が採用された。中等症では、全原因死亡は1000人あたり42人の減少、臨床症状改善は1000人あたり33人の増加、重篤有害事象の発生は増加しない（1000人あたり40人の減少）。アウトカム全般にわたる正味の効果は、死亡アウトカムの重要度を他のアウトカムの3倍とした場合、1000人あたり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、利益がまさると考えた。

### エビデンスの確実性

低

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。

### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

### 資料

2022年7月現在、オルミエント®は薬事承認されている。コスト面では、COVID-19に対する治療は原則公費負担となる。また併用するベクルリー®は、2021年10月18日より一般流通されている。

### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 理論的根拠

中等症では、全原因死亡は1000人あたり42人の減少、臨床症状改善は1000人あたり33人の増加、重篤有害事象の発生は増加しない（1000人あたり40人の減少）。アウトカム全般にわたる正味の効果は、死亡アウトカムの重要度を他のアウトカムの3倍とした場合、1000人あたり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。

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。

## クリニカルクエスチョン/PICO

対象: 成人COVID-19患者（中等症）  
介入: バリシチニブ

対照: 標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator 標準治療	Intervention バリシチニブ	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 28日時点	相対リスク 0.59 (CI 95% 0.45 – 0.78) データに基づく 2,447 患 者にとって 2 研究. <sup>1</sup> (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>102</b> 1000人中  Difference:	<b>60</b> 1000人中  <b>42 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 56 fewer – 23 fewer )	<b>低</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>2</sup>	
臨床症状改善 15-28日時点	相対リスク 1.04 (CI 95% 0.98 – 1.1) データに基づく 2,434 患 者にとって 2 研究. <sup>3</sup> (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>814</b> 1000人中  Difference:	<b>840</b> 1000人中  <b>33 more 1000人中</b> ( CI 95% 16 fewer – 81 more )	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness <sup>4</sup>	
重篤有害事象 (全重症度共通)	相対リスク 0.79 (CI 95% 0.67 – 0.94) データに基づく 2,518 患 者にとって 2 研究. <sup>5</sup> (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>192</b> 1000人中  Difference:	<b>152</b> 1000人中  <b>40 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 63 fewer – 12 fewer )	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness <sup>6</sup>	

1. システマティックレビュー [99] 含まれた研究により: Kalil 2021, Marconi 2021. **ベースライン/比較対象:** 介入に使用される参考文献のコントロールアーム.
2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** Kalil 2021(ACTT-2)では、対照群をレムデシビルとしており、ステロイドを含むその他のCOVID-19治療薬は使用していない。Marconi 2021 (COV-BARRIER) は標準治療においてレムデシビルを使用している割合は2割未満である。本邦では、ステロイドは広く使用されており、バリシチニブはレムデシビル併用が必要であることを考慮すると、採用された研究におけるはその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。**. 不精確性: 深刻. OISを満たさない. 出版バイアス: 深刻ではない.**
3. システマティックレビュー [99] 含まれた研究により: Kalil 2021, Marconi 2021. **ベースライン/比較対象:** 介入に使用される参考文献のコントロールアーム.
4. **バイアスリスク: 深刻.** 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。**. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** Kalil 2021(ACTT-2)では、対照群をレムデシビルとしており、ステロイドを含むその他のCOVID-19治療薬は使用していない。Marconi 2021 (COV-BARRIER) は標準治療においてレムデシビルを使用している割合は2割未満である。本邦では、ステロイドは広く使用されており、バリシチニブはレムデシビル併用が必要であることを考慮すると、採用された研究におけるはその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。**. 不精確性: 深刻ではない. 出版バイアス: 深刻ではない.**
5. システマティックレビュー [99] 含まれた研究により: Marconi 2021, Kalil 2021. **ベースライン/比較対象:** 介入に使用される参考文献のコントロールアーム.
6. **バイアスリスク: 深刻.** 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。**. 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** Kalil 2021(ACTT-2)では、対照群をレムデシビルとしており、ステロイドを含むその他のCOVID-19治療薬は使用していない。Marconi 2021 (COV-BARRIER) は標準治療においてレムデシビルを使用している割合は2割未満である。本邦では、ステロイドは広く使用されており、バリシチニブはレムデシビル併用が必要であることを考慮すると、採用された研究におけるはその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。**. 不精確性: 深刻ではない. 出版バイアス: 深刻ではない.**

## 参考文献

99. Baricitinib+RDV versus RDV for COVID-19.

実施することの弱い推奨

New

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）

## 診療に向けたアドバイス

【バリシチニブ投与方法】

・4mgを1日1回、経口もしくは経鼻胃管から投与、14日間もしくは退院まで。腎機能低下例では用量調整を要する（eGFR<15では禁忌）

※本邦ではバリシチニブ投与はレムデシビル併用下で承認されている

## 重要情報

### 利益と害

RCTが2件抽出された。重症では、全原因死亡は1000人あたり88人の減少、臨床症状改善は1000人あたり91人の増加、重篤有害事象の発生は増加しない（1000人あたり66人の減少）。アウトカム全般にわたる正味の効果は、1000人あたり421人の減少（95%CI: 820人少ない～22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り、利益がまさると考えた。

### エビデンスの確実性

とても低い

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。

### 価値観と選好

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。

### 資料

2022年7月現在、オルミエント®は薬事承認されている。コスト面では、COVID-19に対する治療は原則公費負担となる。また併用するベクルリー®は、2021年10月18日より一般流通されている。

### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 理論的根拠

重症では、全原因死亡は1000人あたり88人の減少、臨床症状改善は1000人あたり91人の増加、重篤有害事象の発生は増加しない（1000人あたり66人の減少）。アウトカム全般にわたる正味の効果は、1000人あたり421人の減少（95%CI: 820人少ない～22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り、利益がまさると考えた。

## クリニカルクエスチョン/PICO

対象: 成人COVID-19患者（重症）  
 介入: バリシチニブ  
 対照: 標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator 標準治療	Intervention バリシチニブ	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 28日時点	相対リスク 0.77 (CI 95% 0.51 – 1.15) データに基づく 212 患者 にとって 2 研究. <sup>1</sup> (RCT- ランダム化比較試験)	<b>383</b> 1000人中  Difference:	<b>305</b> 1000人中  <b>88 fewer 1000人 中</b> (CI 95% 188 fewer – 57 more)	<b>低</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>2</sup>	
臨床症状改善 15-28日時点	相対リスク 1.27 (CI 95% 0.9 – 1.8) データに基づく 212 患者 にとって 2 研究. <sup>3</sup> (RCT- ランダム化比較試験)	<b>336</b> 1000人中  Difference:	<b>429</b> 1000人中  <b>91 more 1000人中</b> (CI 95% 34 fewer – 269 more)	<b>低</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>4</sup>	
重篤有害事象 (全重症度共通)	相対リスク 0.76 (CI 95% 0.59 – 0.99) データに基づく 1,115 患 者にとって 2 研究. <sup>5</sup> (RCT- ランダム化比較試 験)	<b>254</b> 1000人中  Difference:	<b>190</b> 1000人中  <b>66 fewer 1000人 中</b> (CI 95% 102 fewer – 25 fewer)	<b>とても低い</b> Due to very serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>6</sup>	

1. システマティックレビュー [100] 含まれた研究により: Kalil 2021. **ベースライン/比較対象:** 介入に使用される参考文献のコントロールアーム.

2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** Kalil 2021 (ACTT-2)では、対照群をレムデシビルとしており、ステロイドを含むその他のCOVID-19治療薬は使用していない。Marconi 2021 (COV-BARRIER)は標準治療においてレムデシビルを使用している割合は2割未満である。本邦では、ステロイドは広く使用されており、バリシチニブはレムデシビル併用が必要であることを考慮すると、採用された研究におけるはその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。**不精確性: 深刻. 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. 出版バイアス: 深刻ではない.**

3. システマティックレビュー [100] 含まれた研究により: Kalil 2021. **ベースライン/比較対象:** 介入に使用される参考文献のこ



ントロールアーム。

4. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** Kalil 2021(ACTT-2)では、対照群をレムデシビルとしており、ステロイドを含むその他のCOVID-19治療薬は使用していない。Marconi 2021 (COV-BARRIER) は標準治療においてレムデシビルを使用している割合は2割未満である。本邦では、ステロイドは広く使用されており、バリシチニブはレムデシビル併用が必要であることを考慮すると、採用された研究におけるはその背景と異なっており、非直接性を一段階下げた。 . **不精確性: 深刻.** 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。 . **出版バイアス: 深刻ではない.**

5. システマティックレビュー [100] 含まれた研究により: Kalil 2021. **ベースライン/比較対象:** 介入に使用される参考文献のコントロールアーム。

6. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 非常に深刻.** 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。 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。 . **不精確性: 深刻.** OISを満たさない。 . **出版バイアス: 深刻ではない.**

#### 参考文献

100. Baricitinib+RDV versus RDV for COVID-19.

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

実施することの弱い推奨

New

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）

注：変異株によって効果が異なる可能性がある

### 診療に向けたアドバイス

【カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ®）投与方法】

1200mg（カシリビマブ/イムデビマブをそれぞれ600mg）を点滴静注

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

### 重要情報

#### 利益と害

推奨される選択肢の実質的な正味の利益

軽症患者（4RCT 5665症例）では、全原因死亡、臨床症状改善、重篤な有害事象のいずれのアウトカムでも介入群が有益な方向性を認め、利益が害をおそらく上回ると判断した。

#### エビデンスの確実性

低

全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、軽症患者で「非常に低」、「低」、「非常に低」であった。尚、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net Effect Estimate）の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付けを他のアウトカムの相対的効用値として1～5倍の幅で感度分析し、軽症で「Net benefit」であった。全体的なエビデンスの確実性は、軽症患者で「低」と判断した。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

#### 資料

2021年7月19日カシリビマブ/イムデビマブはリスクを有するCOVID-19軽症患者に対する治療薬として本邦で承認された。使用に関しては厚生労働省からの無償の譲渡となる。尚、添付文書、厚生労働省からの事務連絡における記載等から、現時点での中等症以上の患者に対しての投与は困難である。

#### 許容可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

#### 実現可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

### 理論的根拠

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。

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。

### クリニカルクエスション/PICO

**対象:** 成人COVID-19患者（軽症）  
**介入:** カシリビマブ/イムデビマブ  
**対照:** プラセボもしくは標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボもしくは 標準治療	Intervention カシリビマブ/ イムデビマブ	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡（追 跡期間28日）	相対リスク 0.6 (CI 95% 0.42 – 0.88) データに基づく 5,665 患 者にとって 4 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>22</b> 1000人中  Difference:	<b>15</b> 1000人中  <b>9 fewer 1000人中</b> (CI 95% 13 fewer – 3 fewer)	<b>とても低い</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision, Due to very serious indirectness <sup>1</sup>	
臨床症状改善 (追跡期間28 日)	相対リスク 1.03 (CI 95% 1.02 – 1.04) データに基づく 4,180 患 者にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>959</b> 1000人中  Difference:	<b>988</b> 1000人中  <b>29 more 1000人中</b> (CI 95% 19 more – 38 more)	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness <sup>2</sup>	
重症有害事象 (追跡期間28 日)	相対リスク 0.45 (CI 95% 0.22 – 0.91) データに基づく 6,439 患 者にとって 3 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>55</b> 1000人中  Difference:	<b>26</b> 1000人中  <b>30 fewer 1000人 中</b> (CI 95% 43 fewer – 5 fewer)	<b>とても低い</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision, Due to serious inconsistency, Due to very serious indirectness <sup>3</sup>	

- 非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 非常に深刻.** a. Weinreich 2021における投与量ごとのサブグループ解析で1200mg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8000mg、Weinreich 2021では介入群の約65%が2400mg、Karakaya2021では介入群のうちそれぞれ約50%で2400mgと8000mgが投与されており、国内での使用量である1200mg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（事務連絡においてもオミクロン株への投与は推奨されていない）。**不精確性: 深刻.** サンプルサイズは最適情報量（OIS）の基準を満たさない。**出版バイアス: 深刻ではない。**
- バイアスリスク: 深刻.** 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。**非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** Weinreich 2021では1200mg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（事務連絡においてもオミクロン株への投与は推奨されていない）。**不精確性: 深刻ではない. 出版バイアス: 深刻ではない。**
- 非一貫性: 深刻.** 高度な統計的異質性があり（I<sup>2</sup> = 79%）、非一貫性は深刻と判断した。**非直接性: 非常に深刻.** Weinreich 2021の介入群の約80%、Karakaya2021の介入群全体が国内での使用量（1200mg）より多い量（2400もしくは8000mg）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。・**不精確性: 深刻**. サンプルサイズは最適情報量 (OIS) の基準を満たさない. **出版バイアス: 深刻ではない**.

New

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

## 診療に向けたアドバイス

【カシリビマブ/イムデビマブ (ロナプリーブ®) 投与方法】

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

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

## 重要情報

### 利益と害

中等症~重症患者 (2RCT 9811症例) においては、全原因死亡、臨床症状改善、重篤な有害事象のいずれのアウトカムでも介入群に有益な方向性であったものの、エビデンスの確実性が非常に低く、利益と害のバランスについては不確実であると判断した。

### エビデンスの確実性

とても低い

全原因死亡、臨床症状改善、重篤な有害事象のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、中等症~重症患者で、「非常に低」、「低」、「非常に低」であった。尚、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値 (Net Effect Estimate) の不精確さは、死亡アウトカムの価値観の重み付けを他のアウトカムの相対的効用値として1~5倍の幅で感度分析しても変動は認められず、中等症~重症で「Likely net benefit」から「Net benefit」 (最終的には相対的紅効用値を3倍とし「Likely net benefit」) であった。全体的なエビデンスの確実性は、中等症~重症患者で「非常に低」と判断した。

### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

### 資料

2021年7月19日カシリビマブ/イムデビマブはリスクを有するCOVID-19軽症患者に対する治療薬として本邦で承認された。使用に関しては厚生労働省からの無償の譲渡となる。尚、添付文書、厚生労働省からの事務連絡における記載等から、現時点での中等症以上の患者に対しての投与は困難である。

### 許容可能性

介入は受け入れられない可能性が高い

中等症~重症患者への許容及び実行可能性は乏しいと考えられる。

**実現可能性**

介入は実行が難しい可能性がある

中等症～重症患者への許容及び実行可能性は乏しいと考えられる。

**理論的根拠**

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。

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<sup>1)</sup>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。

**クリニカルクエスチョン/PICO**

対象:	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
対照:	プラセボもしくは標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボもしくは 標準治療	Intervention カシリピマブ/ イムデピマブ	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 (追 跡期間28日)	相対リスク 0.88 (CI 95% 0.68 – 1.14) データに基づく 9,811 患 者にとって 2 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>209</b> 1000人中  Difference:	<b>194</b> 1000人中  <b>25 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 67 fewer – 29 more )	<b>とても低い</b> Due to serious imprecision, Due to serious indirectness, Due to serious inconsistency, Due to very serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>1</sup>	
臨床症状改善 (追跡期間28 日)	相対リスク 1.02 (CI 95% 0.98 – 1.07) データに基づく 9,811 患 者にとって 2 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>687</b> 1000人中  Difference:	<b>701</b> 1000人中  <b>14 more 1000人中</b> ( CI 95% 14 fewer – 48 more )	<b>低</b> Due to serious indirectness, Due to very serious indirectness <sup>2</sup>	
重篤有害事象 追跡期間28日	相対リスク 0.85 (CI 95% 0.71 – 1.03) データに基づく 1,410 患 者にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>279</b> 1000人中  Difference:	<b>238</b> 1000人中  <b>42 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 81 fewer – 8 more )	<b>とても低い</b> Due to very serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. **非一貫性: 深刻.** 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。.**非直接性: 非常に深刻.** Horby P 2022では8000mg、Karakaya 2021でも2400mg及び8000mgと国内での使用量である1200mg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 (事務連絡においてもオミクロン株への投与は推奨されていない)。**不精確性: 深刻.** 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) を含んでいる。**出版バイアス: 深刻ではない.**
2. **非一貫性: 深刻ではない.** **非直接性: 非常に深刻.** Horby P 2022では8000mg、Karakaya 2021でも2400mg及び8000mgと国内での使用量である1200mg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 (事務連絡においてもオミクロン株への投与は推奨されていない)。**不精確性: 深刻ではない.** **出版バイアス: 深刻ではない.**
3. **非一貫性: 深刻ではない.** **非直接性: 非常に深刻.** Karakaya 2021では、2400mg、8000mg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 (事務連絡においてもオミクロン株への投与は推奨されていない)。**不精確性: 深刻.** 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) を含んでいる。**出版バイアス: 深刻ではない.**



## 15. COVID-19患者にソトロビマブを投与するか？

実施することの弱い推奨

New

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）

注：変異株に応じて効果が異なる可能性がある。

### 診療に向けたアドバイス

ソトロビマブとして500mgを単回点滴静注する。

### 重要情報

#### 利益と害

推奨される選択肢の実質的な正味の利益

2つのRCTが検出され、軽症症例ではソトロビマブの投与で全原因死亡は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人の減少が見込まれ、いずれのアウトカムでも介入群で有益な方向性が認められた。

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

#### エビデンスの確実性

中

軽症患者について、全原因死亡、臨床症状改善、重篤有害事象のアウトカムに関するエビデンスの確実性は、それぞれ「低」、「中」、「低」と判断した。不精確さを除いたエビデンスの確実性は全て「中」であった。

また、全てのアウトカムにわたる正味の効果推定値（Net effect estimate）の不精確さについて、死亡アウトカムの価値観の重み付けを他のアウトカムの相対的効用値として1～5倍の幅で感度分析すると、「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。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

#### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

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

#### 許容可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

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。

#### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

同薬剤の使用に関わるコストは、安価とは言えないものの公費負担となる。そのため、患者・家族の視点からはおそらく許容できると考えられる。同薬の安定供給が難しいことから、厚生労働省が一括所有し、対象となる患者が発生した医療機関に無償で提供される。そのため、実行可能性として高いとは言えない。

また、変異株の遺伝子型によって同薬の効能は増減する恐れがあり、最新の疫学情報に基づいて投与することが望まれる



(付録 実施にかかわる検討事項参照)。

## 理論的根拠

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。

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。

New

**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、現時点で推奨を提示しない (no recommendation)**

注：変異株に応じて効果が異なる可能性がある。

## 診療に向けたアドバイス

ソトロビマブとして500mgを単回点滴静注する。

## 重要情報

### 利益と害

中等症症例については、中等症に特化してアウトカムを検出する事が難しく、重症患者に対して同薬の効果を検討したRCTは検出されなかった。

以上より、利益・害のバランスについては、中等症~重症患者では「わからない」と判断した。

### 価値観と選好

実質的なばらつきは予想されない

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と考える。

### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

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

### 許容可能性

推奨される代替案に重要な問題はない

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。

### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

同薬剤の使用に関わるコストは、安価とは言えないものの公費負担となる。そのため、患者・家族の視点からはおそらく許容できると考えられる。同薬の安定供給が難しいことから、厚生労働省が一括所有し、対象となる患者が発生した医療機関に無償で提供される。そのため、実行可能性として高いとは言えない。

また、変異株の遺伝子型によって同薬の効能は増減する恐れがあり、最新の疫学情報に基づいて投与することが望まれる（付録 実施にかかわる検討事項参照）。

### 理論的根拠

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。

### クリニカルクエスチョン/PICO

対象: 成人COVID-19患者（軽症）  
 介入: ソトロビマブ  
 対照: プラセボもしくは標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボもしくは 標準治療	Intervention ソトロビマブ	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡(フォ ローアップ: 29 日)	相対リスク 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) データに基づく 1,057 患 者にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>4</b> 1000人中  Difference:	<b>0</b> 1000人中  <b>3 fewer 1000人中</b> ( CI 95% 4 fewer – 12 more )	<b>低</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>1</sup>	
臨床症状改善(フ ォローアップ: 29 日)	相対リスク 1.05 (CI 95% 1.02 – 1.07) データに基づく 1,057 患 者にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>943</b> 1000人中  Difference:	<b>989</b> 1000人中  <b>47 more 1000人中</b> ( CI 95% 19 more – 66 more )	<b>中</b> Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>2</sup>	
重篤有害事象(フ ォローアップ: 29 日)	相対リスク 0.63 (CI 95% 0.21 – 1.91) データに基づく 1,409 患 者にとって 2 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>118</b> 1000人中  Difference:	<b>94</b> 1000人中  <b>44 fewer 1000人 中</b> ( CI 95% 93 fewer – 107 more )	<b>低</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** 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の遺伝子型が現在と異なっている）。. **不精確性: 深刻.** サンプルサイズが最適情報量に到達していない。 . **出版バイアス: 深刻ではない.**
2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** 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の遺伝子型が現在と異なっている）。. **不精確性: 深刻ではない. 出版バイアス: 深刻ではない.**
3. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 深刻.** 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）。. **不精確性: 深刻.** サンプルサイズが最適情報量に到達していない。 . **出版バイアス: 深刻ではない.**

## 16. COVID-19患者にモルヌピラビルを投与するか？

実施することの弱い推奨

New

酸素投与を必要としない軽症患者にモルヌピラビン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）

### 重要情報

#### 利益と害

わずかな正味の利益、または選択肢間のわずかな違い

軽症において全原因死亡（1000人当たり11人の減少）・臨床症状改善（1000人当たり27人の増加）について、小さい効果が見込まれる。重篤な有害事象発生割合は増加しない（1000人当たり27人の減少）。

軽症患者に対してはモルヌピラビル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

低

各アウトカムに関するエビデンスの確実性は、全て「低」である。正味の効果推定値を加味して「低」と判断した。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきが予想されるか、不確実である

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の可能性がある。

#### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

2022年2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に提供され、原則全額公費負担となる。（使用方法に関する詳細は厚労省 COVID-19診療の手引きを参照のこと）

#### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

- ・使用にあたってはラゲブリオ®登録センターに登録する必要がある。
- ・採用したエビデンスにはオミクロン株が含まれていないため、その効果に対しては注意が必要である。
- ・採用したRCTはワクチン未接種者を対象としており、ワクチン接種率が80%を超える日本の現状とは異なる。

#### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

- ・使用にあたってはラゲブリオ®登録センターに登録する必要がある。
- ・採用したエビデンスにはオミクロン株が含まれていないため、その効果に対しては注意が必要である。
- ・採用したRCTはワクチン未接種者を対象としており、ワクチン接種率が80%を超える日本の現状とは異なる。

### 理論的根拠

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。

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%を超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。

### クリニカルクエスチョン/PICO

**対象:** 成人COVID-19患者（軽症）  
**介入:** モナルピラビル  
**対照:** プラセボもしくは標準治療

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボもしくは 標準治療	Intervention モナルピラビル	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡	相対リスク 0.11 (CI 95% 0.01 – 0.86) データに基づく 1,408 患者 にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>13</b> 1000人中  Difference:	<b>1</b> 1000人中  <b>11 fewer 1000人 中</b> (CI 95% 13 fewer – 2 fewer)	<b>とても低い</b> Due to very serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>1</sup>	
臨床症状の改善	相対リスク 1.03 (CI 95% 1 – 1.06) データに基づく 1,408 患者 にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>908</b> 1000人中  Difference:	<b>937</b> 1000人中  <b>27 more 1000人中</b> (CI 95% 0 fewer – 45 more)	<b>低</b> Due to very serious indirectness <sup>2</sup>	
重篤有害事象	相対リスク 0.72 (CI 95% 0.51 – 1.03) データに基づく 1,411 患者 にとって 1 研究. (RCT- ランダム化比較試験)	<b>96</b> 1000人中  Difference:	<b>69</b> 1000人中  <b>27 fewer 1000人 中</b> (CI 95% 47 fewer – 3 more)	<b>とても低い</b> Due to very serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>3</sup>	

1. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 非常に深刻.** 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。 . **不精確性: 深刻.** 最適情報量を満たさない。 . **出版バイアス: 深刻ではない.**
2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 非常に深刻.** 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。 . **不精確性: 深刻ではない.** **出版バイアス: 深刻ではない.**
3. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 非常に深刻.** 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。 . **不精確性: 深刻.** 最適情報量を満たさない。 . **出版バイアス: 深刻ではない.**

New

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<sup>®</sup> ラビ<sup>®</sup>ルの投与については、現時点では推奨を提示しない（no recommendation）

## 重要情報

### 利益と害

中等症・重症患者に対しては採用エビデンスがなく、判定不能と判断した。

### 価値観と選好

実質的なばらつきが予想されるか、不確実である

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の可能性がある。

### 資料

推奨される代替案に重要な問題はない

2022年2月現在、ラゲブリオ<sup>®</sup>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に提供され、原則全額公費負担となる。（使用方法に関する詳細は厚労省 COVID-19診療の手引きを参照のこと）

### 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

- ・使用にあたってはラゲブリオ<sup>®</sup>登録センターに登録する必要がある。
- ・採用したエビデンスにはオミクロン株が含まれていないため、その効果に対しては注意が必要である。
- ・採用したRCTはワクチン未接種者を対象としており、ワクチン接種率が80%を超える日本の現状とは異なる。

### 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

- ・使用にあたってはラゲブリオ<sup>®</sup>登録センターに登録する必要がある。
- ・採用したエビデンスにはオミクロン株が含まれていないため、その効果に対しては注意が必要である。
- ・採用したRCTはワクチン未接種者を対象としており、ワクチン接種率が80%を超える日本の現状とは異なる。

## 理論的根拠

中等症・重症患者に対しては採用エビデンスがなく、判定不能と判断した。

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

実施することの弱い推奨

New

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）

### 診療に向けたアドバイス

#### 【ニルマトレルビル/リトナビル投与方法】

- ・重症化リスク因子を有するものを対象としている。
- ・ニルマトレルビル1回300mg及びリトナビル1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与する。
- ・中等度の腎機能低下例では、ニルマトレルビル1回150mg及びリトナビル1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与。（eGFR<30では禁忌）
- ・多数の併用禁忌・併用注意薬が存在する。

（詳細は <https://www.covid19oralrx-hcp.jp/#> 参照）

### 重要情報

#### 利益と害

わずかな正味の利益、または選択肢間のわずかな違い

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。

#### エビデンスの確実性

低

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。

#### 価値観と選好

実質的なばらつきが予想されるか、不確実である

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。

#### 資料

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®）は薬事承認されている。厚生労働省管理のもと対象機関に提供され、原則全額公費負担となる。（使用方法に関する詳細は厚生省 COVID-19診療の手引きを参照のこと）



## 許容可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 実現可能性

重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

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。

## 理論的根拠

1RCT 2246症例が採用された。軽症では有益効果として、全原因死亡は1000人あたり11人の減少、臨床症状改善は1000人あたり56人の増加、重篤有害事象の発生は増加しない（1000人あたり50人の減少）であった。したがって、軽症ではニルマトレルビル／リトナビル投与による利益が上回ると判断した。中等症・重症患者に対しては採用エビデンスがなく、判定不能と判断した。

## クリニカルクエスチョン/PICO

対象: 成人COVID-19患者（軽症）  
 介入: ニルマトレルビル／リトナビル  
 対照: プラセボ

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボ	Intervention ニルマトレルビル／リトナビル	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
全原因死亡 28日時点	相対リスク 0.04 (CI 95% 0 – 0.68) データに基づく 2,085 患者にとって 1 研究. (RCT-ランダム化比較試験)	<b>11</b> 1000人中 Difference:	<b>0</b> 1000人中 <b>11 fewer 1000人中</b> (CI 95% 11 fewer – 4 fewer)	とても低い Due to very serious indirectness, Due to serious imprecision <sup>1</sup>	
臨床症状改善	相対リスク 1.06 (CI 95% 1.04 – 1.08) データに基づく 2,045 患者にとって 1 研究. (RCT-ランダム化比較試験)	<b>937</b> 1000人中 Difference:	<b>992</b> 1000人中 <b>56 more 1000人中</b> (CI 95% 37 more – 75 more)	低 Due to very serious indirectness <sup>2</sup>	
重篤有害事象	相対リスク 0.24 (CI 95% 0.15 – 0.41) データに基づく 2,085 患者にとって 1 研究. (RCT-	<b>66</b> 1000人中 Difference:	<b>16</b> 1000人中 <b>50 fewer 1000人</b>	とても低い Due to very serious indirectness, Due to serious	

アウトカム 期間	研究結果と測定	Comparator プラセボ	Intervention ニルマトレルビル /リトナビル	エビデンスの確 実性 (エビデンスの 質)	Plain language summary
	ランダム化比較試験)		中 ( CI 95% 56 fewer – 39 fewer )	imprecision <sup>3</sup>	

1. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 非常に深刻.** 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。・**不精確性: 深刻. OISを満たさない。**・
2. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 非常に深刻.** 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。・**不精確性: 深刻ではない。**
3. **非一貫性: 深刻ではない. 非直接性: 非常に深刻.** 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。・**不精確性: 深刻. OISを満たさない。**・

New

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)

## 診療に向けたアドバイス

### 【ニルマトレルビル/リトナビル投与方法】

- ・重症化リスク因子を有するものを対象としている。
- ・ニルマトレルビル1回300mg及びリトナビル1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与する。
- ・中等度の腎機能低下例では、ニルマトレルビル1回150mg及びリトナビル1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与。(eGFR<30では禁忌)
- ・多数の併用禁忌・併用注意薬が存在する。

(詳細は <https://www.covid19oralrx-hcp.jp/#> 参照)

## 参考文献

1. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, Kowalski S, Akl EA, Thayer KA, et al. : Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health research policy and systems* 2018;16(1):63 [Pubmed Journal](#)
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, 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 [Pubmed Journal](#)
3. Fitch KBS, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, van het Loo M, et al. : The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual. 2001;
4. 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部 : 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第5.2版. 2021:34-45. 2021;
5. Jin X, Pang BO, Zhang J, Liu Q, Yang Z, Feng J, et al. : Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COS-COVID). *Engineering (Beijing, China)* 2020; [Pubmed Journal](#)
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;
7. Schuneman Jb H, Guyatt G, Oxman A : GRADE Handbook. 2013;
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. : RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019;366 I4898 [Pubmed Journal](#)
9. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. : ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed.)* 2016;355 i4919 [Pubmed Journal](#)
10. McGuinness LA, Higgins JPT : Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research synthesis methods* 2020; [Pubmed Journal](#)
11. Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, et al. : Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. *BMJ open* 2019;9(6):e027445 [Pubmed Journal](#)
12. EBSCO Health DynaMed Plus. [ウェブサイト](#)
13. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. : GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed.)* 2016;353 i2089 [Pubmed Journal](#)
14. Smith GCS, Pell JP : Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2003;327(7429):1459-61 [Pubmed](#)
15. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA : Guideline panels should not GRADE good practice statements. *Journal of clinical epidemiology* 2015;68(5):597-600 [Pubmed Journal](#)
16. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. : Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 2021;157 105631 [Pubmed Journal](#)
17. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. : AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical*

infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2021;73(3):531-534 [Pubmed Journal](#)

18. Balykova L : Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Ареплививр. *Infektsionnye bolezni* 2020;9(3):16-29.;

19. Ruzhentsova T : Phase 3 Trial of Coronavir (Favipiravir) in Patients with Mild to Moderate COVID-19. SSRN 2020 in press;

20. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, 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. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2020;103:62-71 [Pubmed Journal](#)

21. Zhao H, Zhang C, Zhu QI, Chen X, Chen G, Sun W, et al. : Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. *International immunopharmacology* 2021;97:107702 [Pubmed Journal](#)

22. Chuah CH, Chow TS, Hor CP, Cheng JT, Ker HB, Lee HG, et al. : Efficacy of Early Treatment with Favipiravir on Disease Progression among High Risk COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label Clinical Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021; [Pubmed Journal](#)

23. Finberg RW, Ashraf M, Julg B, Ayoade F, Marathe JG, Issa NC, et al. : US201 Study: A Phase 2, Randomized Proof-of-Concept Trial of Favipiravir for the Treatment of COVID-19. *Open forum infectious diseases* 2021;8(12):ofab563 [Pubmed Journal](#)

24. Shenoy S : Favipiravir In Adults with Moderate to Severe COVID-19: A Phase 3 Multicentre, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial.

25. Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, Hagiwara E, Tarumoto N, Kawada I, et al. : Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. *Infectious diseases and therapy* 2021;10(4):2489-2509 [Pubmed Journal](#)

26. Holubar M, Subramanian A, Purington N, Hedlin H, Bunning B, Walter KS, et al. : Favipiravir for treatment of outpatients with asymptomatic or uncomplicated COVID-19: a double-blind randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022; [Pubmed Journal](#)

27. Lowe D : Favipiravir, lopinavir-ritonavir or combination therapy (FLARE): a randomised, double blind, 2x2 factorial placebo-controlled trial of early antiviral therapy in COVID-19.

28. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, Alrehily S, Bahlaq M, Gaifer Z, et al. : Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28(4):602-608 [Pubmed Journal](#)

29. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. : Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1813-1826 [Journal ウェブサイト](#)

30. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-1578 [Journal ウェブサイト](#)

31. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, 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(11):1048-1057 [Journal ウェブサイト](#)

32. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(6):497-511 [Journal ウェブサイト](#)

33. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, 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;22(2):209-221 [Journal ウェブサイト](#)
34. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. : Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(4):305-315 [Journal ウェブサイト](#)
35. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. : Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2022;194(7):E242-E251 [Pubmed Journal](#)
36. Horby P, Mafham M, Linsell L, Jennifer L : Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; [Pubmed ウェブサイト](#)
37. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S : Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22; [ウェブсайт](#)
38. Chen J, Liu D, Liu LI, Liu P, Xu Q, Xia LU, et al. : [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences* 2020;49(2):215-219 [Pubmed Journal](#)
39. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. : Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;369 m1849 [Pubmed Journal](#)
40. Chen L, Zhang Z, Fu J, Feng Z : Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv* 2020.06.19; [ウェブсайт](#)
41. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. : Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2020;173(8):623-631 [Pubmed Journal](#)
42. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. : Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; [Pubmed Journal](#)
43. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. : Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
44. Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, Tseng T-Y, Wong H-L, Kuo C-Y, 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 [Pubmed Journal](#)
45. Dubee V, Pierre-Marie R, Bruno V, Elsa P : A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. *medRxiv* 2020.10.19.; [ウェブсайт](#)
46. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. : Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2020;103(4):1635-1639 [Pubmed Journal](#)
47. Lyngbakken MN, Berdal J-E, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS, et al. : A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nature communications* 2020;11(1):5284 [Pubmed Journal](#)
48. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. : Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open forum infectious diseases* 2020;7(10):ofaa446 [Pubmed Journal](#)

49. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. : Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324(21):2165-2176 [Pubmed](#) [Journal](#)
50. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J : Antiviral drugs in hospitalized patients with COVID-19 - the DisCoVeRy trial. medRxiv. 2021.01.08 [ウェブサイト](#)
51. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. : Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. EClinicalMedicine 2020;29 100645 [Pubmed](#) [Journal](#)
52. Hernandez-Cardenas C, Thirion-Romero I, Rivera-Martinez N, Meza-Meneses P, Remigio-Luna A, Perez-Padilla R : HYDROXYCHLOROQUINE FOR THE TREATMENT OF SEVERE RESPIRATORY INFECTION BY COVID-19: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. 2021; [Pubmed](#) [Journal](#) [ウェブサイト](#)
53. Amaravadi R, Giles L, Carberry M, Hyman M, Frank I, Nasta S, et al. : Hydroxychloroquine for SARS-CoV-2 positive patients quarantined at home: The first interim analysis of a remotely conducted randomized clinical trial. 2021; [Pubmed](#) [Journal](#) [ウェブサイト](#)
54. Gonzalez JLB, González Gámez M, Enciso EAM, Maldonado RJE, Hernández Palacios D, Dueñas Campos S, et al. : Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. 2021; [Pubmed](#) [Journal](#) [ウェブサイト](#)
55. Barratt-Due A, Olsen IC, Henriksen KN, Kåsine T, Lund-Johansen F, Hoel H, et al. : Evaluation of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 Patients: Results from the NOR-Solidarity Randomised Trial. 2021; [Pubmed](#) [Journal](#) [ウェブサイト](#)
56. Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, 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 network open 2021;4(4):e216468 [Pubmed](#) [Journal](#)
57. Réa-Neto Á, Bernardelli RS, Câmara BMD, Reese FB, Queiroga MVO, Oliveira MC : An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. Scientific reports 2021;11(1):9023 [Pubmed](#) [Journal](#)
58. , Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. : Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. The New England journal of medicine 2020; [Pubmed](#) [Journal](#)
59. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, 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; [Pubmed](#) [Journal](#)
60. , Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, 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; [Pubmed](#) [Journal](#)
61. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, 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; [Pubmed](#) [Journal](#)
62. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. : Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020; [Pubmed](#) [Journal](#)
63. Tang X, Feng Y-M, Ni J-X, Zhang J-Y, Liu L-M, Hu KE, 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 [Pubmed](#) [Journal](#)
64. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. : No clinical benefit of high dose



corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *European journal of pharmacology* 2021;897:173947 [Pubmed Journal](#)

65. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. : Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *The European respiratory journal* 2020;56(6): [Pubmed Journal](#)

66. Salvarani C, Massari M, Costantini M, Franco Merlo D, Lucia Mariani G, Viale P, et al. : Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia, A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The European respiratory journal* 2022; [Pubmed Journal](#)

67. Rosas I, Bräu N, Waters M, Ronaldo C. Go RCG : Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020.08.27; [ウェブサイト](#)

68. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D : Tocilizumab ameliorates the hypoxia in COVID-19 moderate patients with bilateral pulmonary lesions: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *SSRN* [ウェブサイト](#)

69. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

70. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. : Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

71. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

72. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England journal of medicine* 2021;384(1):20-30 [Pubmed Journal](#)

73. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2021;372:n84 [Pubmed Journal](#)

74. The REMAP-CAP Investigators, Derde LP : 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* 2021/01/01; 2021.06.18.21259133 [Journal](#) [ウェブサイト](#)

75. : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1637-1645 [Pubmed Journal](#)

76. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, 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. *The Lancet. Respiratory medicine* 2021;9(5):511-521 [Pubmed Journal](#)

77. Rutgers A, Westerweel P, Holt BVD, Postma S, Vonderen MG, Piersma D, et al. : Timely Administration of Tocilizumab Improves Survival of Hospitalized COVID-19 Patients. 2021; [Pubmed Journal](#) [ウェブサイト](#)

78. Mona Talaschian, Maryam Akhtari, Mahdi Mahmoudi, Shayan Mostafaei, Mohamadreza Jafary, Atiyeh Sadat Husseini, et al. : *Research Square* 2021; [Journal](#) [ウェブサイト](#)

79. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive care medicine* 2021;47(11):1258-1270 [Pubmed Journal](#)



80. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, Valtonen M, Hohenthal U, Löyttyniemi E, et al. : Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28(6):844-851 [Pubmed Journal](#)
81. Hermine O, Mariette X, Porcher R, Resche-Rigon M, Tharaux P-L, Ravaud P, et al. : 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. *The European respiratory journal* 2022; [Pubmed Journal](#)
82. Yamasaki Y, Ooka S, Tsuchida T, Nakamura Y, Hagiwara Y, Naitou Y, 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 [Pubmed Journal](#)
83. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, 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;326(17):1703-1712 [Journal ウェブサイト](#)
84. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. : Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; [Journal ウェブサイト](#)
85. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. : Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; [Journal ウェブサイト](#)
86. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, 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;19(9):2225-2234 [Journal ウェブサイト](#)
87. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, 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;325(16):1620-1630 [Journal ウェブサイト](#)
88. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. : Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb. Res.* 2020;196 359-366 [Journal ウェブサイト](#)
89. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ní Áinle F, et al. : Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021; [Journal ウェブサイト](#)
90. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, 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;397(10291):2253-2263 [Journal ウェブサイト](#)
91. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. : Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; [Journal ウェブサイト](#)
92. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. : Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; [Journal ウェブサイト](#)
93. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. : Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thrombosis and haemostasis* 2022;122(2):295-299 [Pubmed Journal](#)
94. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, 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. *JAMA internal medicine* 2021;181(12):1612-1620 [Pubmed Journal](#)

95. Morici N, Podda G, Biocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. : Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *European journal of clinical investigation* 2022;52(5):e13735 [Pubmed Journal](#)
96. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;384(9):795-807 [Pubmed Journal](#)
97. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, 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; [Journal ウェブサイト](#)
98. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, 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; [Journal ウェブサイト](#)
99. Baricitinib+RDV versus RDV for COVID-19.
100. Baricitinib+RDV versus RDV for COVID-19.
101. : Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2022;399(10325):665-676 [Pubmed Journal](#)
102. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;385(23):e81 [Pubmed Journal](#)
103. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, 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 [Pubmed Journal](#)
104. Somersan-Karakaya S : REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19.
105. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. : Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *The New England journal of medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
106. : Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(5):622-635 [Pubmed Journal](#)
107. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. : Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *The New England journal of medicine* 2022;386(6):509-520 [Pubmed Journal](#)
108. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. : Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022; [Journal ウェブサイト](#)
109. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. : Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res.* 2022;198 105252 [Journal ウェブサイト](#)
110. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rottier RJ, et al. : SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res.* 2022;32(3):322-324 [Journal ウェブサイト](#)