

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療

暫定ガイドライン（随時更新）

2021年3月31日 改訂版

原文（英語）：

Therapeutics and COVID-19

Living Guideline, 31 March 2021

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>

7. 治療に関する推奨事項

7.1 イベルメクチン

研究環境でのみ

NEW

臨床試験を除いて、COVID-19の患者にはイベルメクチンを使用しないことを勧める。

備考：この推奨事項は、あらゆる疾患の重症度、症状の持続期間の患者に適用される。

確実性の高いエビデンスが非常に少なく、今後の研究によって介入の効果に関する不確実性が低減される可能性が大きく、合理的なコストで実現可能な場合、現時点では臨床試験の環境でのみ薬剤を使用することを推奨することが適切である。

実用的な情報

GDG は、臨床試験以外で COVID-19 患者の治療にイベルメクチンを使用することを推奨しなかったため、この薬剤の実用的な検討はあまり意味がない。決定に至るまでの根拠は以下である。

判断材料となるエビデンス

有益性と有害性

イベルメクチンが死亡率、機械的換気、入院、入院期間、ウイルスクリアランスに及ぼす影響は、それぞれのアウトカムに関するエビデンスの確実性が非常に低いため、依然として不明である。イベルメクチンは、臨床的改善までの時間にほとんど、あるいは全く影響を与えない可能性がある（確実性の低いエビデンス）。イベルメクチンは、薬物の中止につながる SAE のリスクを高める可能性がある（確実性の低いエビデンス）。

サブグループ解析の結果、投与量による効果の変化は認められなかった。試験データが不十分なため、患者の年齢や重症度に基づくサブグループを検討することができなかった（セク

ション 5 参照)。そのため、すべてのサブグループで同様の効果があると仮定した。この推奨は、あらゆる疾患の重症度、あらゆる病期の患者に適用される。

エビデンスの確実性

死亡率、機械的換気、入院、入院期間、ウイルスクリアランスなど、ほとんどの重要なアウトカムについて、パネルはエビデンスの確実性が非常に低いと考えた。エビデンスの確実性が非常に低いと評価された主な理由は、ほとんどのアウトカムにおいて非常に深刻な不正確さがあったことである。つまり、集計データの信頼区間が広いか、イベントが非常に少ないためである。幾つかのアウトカムに対するバイアスのリスク、特に盲検化の欠如、試験の事前登録の欠如、およびプロトコルで事前に指定されているにもかかわらず機械的換気を報告しなかった 1 つの試験の結果報告の欠如に関連する深刻な懸念もあった（出版物バイアス）。

詳細については、本勧告の正当性の項を参照。SAE や臨床的改善までの時間など、他のアウトカムについては、エビデンスの確実性は低かった。

選好と価値観

GDG は、合意された価値観と選好（セクション 5 参照）を適用して検討した結果、死亡率、人工呼吸の必要性、入院の必要性、その他の重要なアウトカムに対する効果についてのエビデンスに、非常に高い不確実性を残していること、治療に伴う SAE などの有害性の可能性があることを考慮に入れると、情報を十分に持った患者のほぼ全ては、無作為化試験の中でしか、イベルメクチンの投与を希望しないであろうと推測した。パネルは、この治療法に関して、患者間の価値観や選好にほとんど違いがないと予想した。

医療資源とその他の検討事項

イベルメクチンは比較的安価な薬であり、低所得の状況を含めて、広く入手可能である。パネルの見解は、安価で幅広く利用可能であるからといって、有益性が非常に不確実かつ有害性に関する継続的な懸念が残っている薬物の使用を義務付けることにはならないというものである。GDG パネルは、患者 1 人あたりのコストは低いかもしいが、重度の COVID-19 患者へのコルチコステロイド投与やその他の支持療法の介入など、利益をもたらす可能性の高いケアから注意や資源をそらすことに懸念を示した。また、COVID-19 にイベルメクチンを使用することは、明確な適応のある病態から薬剤供給を逸脱させることになり、特に蠕虫駆除および駆除プログラムにおいて、薬物不足の一因となる可能性がある。コルチコステロイドで悪化する可能性のある他の風土病感染症を考慮する必要がある。ステロイドが COVID-19 の治療に使用される場合、イベルメクチンによる経験的治療は、COVID-19 自体の治療ではないが、治療を監督する臨床医の裁量で、桿虫症の流行地域で考慮される可能性がある。

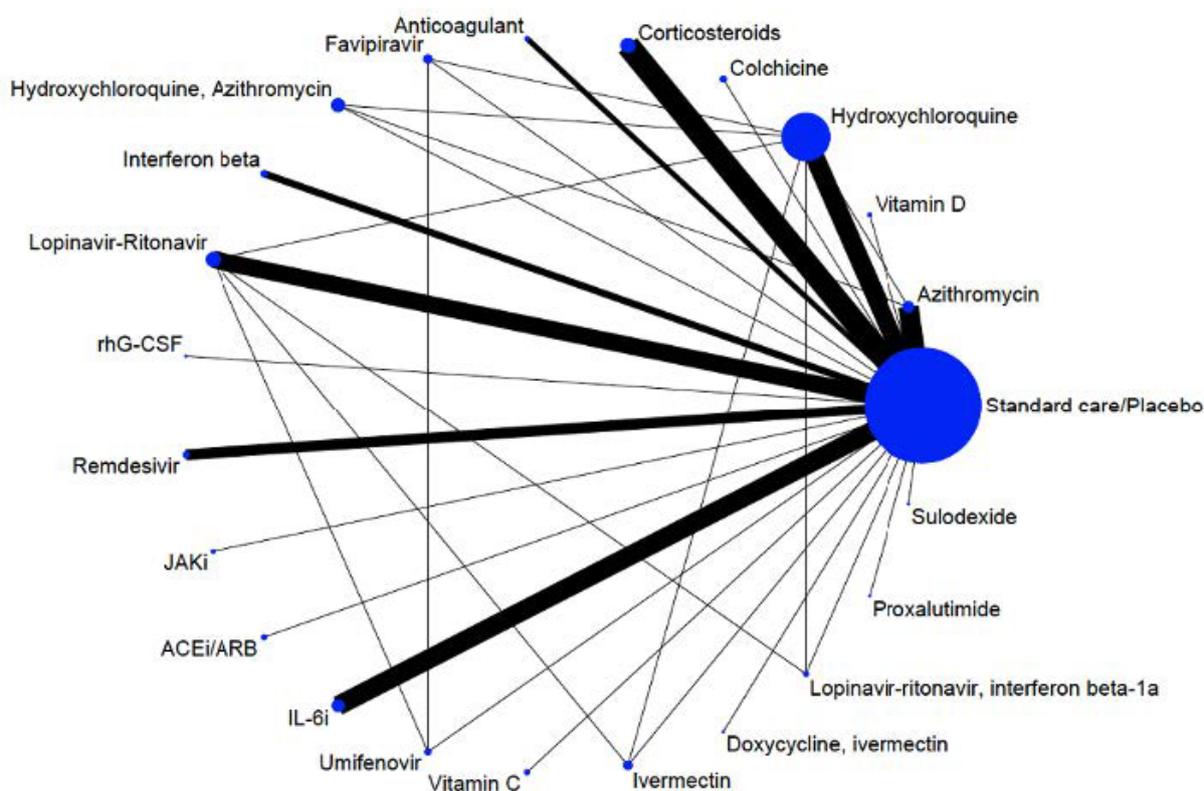
正当性

臨床試験で COVID-19 患者におけるイベルメクチンの使用について、エビデンスから推奨に移行できるか考慮した際、パネルは、死亡率や機械的換気の必要性などの最も生命に関わるアウトカ

ムにおける不確実性が高いことを強調した。また、有害事象の増加など、治療に伴う害の可能性を示唆するエビデンスにも言及した。GDGは、患者の価値観や選好の重要なばらつきがあるとは予測しなかった。資源の考慮事項、利用のしやすさ、実現可能性、健康格差への影響など、その他の文脈上の要因は、推奨を変えるものではなかった。

COVID-19の治療のためのWHO living ガイドライン（下記参照）の一部として評価された以前の薬と比較して、現在、イベルメクチンについて利用可能なRCT データは非常に少ない。また、イベルメクチンに関する既存のデータも、かなり不確実性が高く、登録された試験では、登録された患者数やイベント数が大幅に少ない。図1は、本ガイドラインに掲載されているLNMAのうち、死亡率に関するネットワークマップである。マップ内で、ノード（青い円）の大きさは、対象となるすべての臨床試験でその介入策に無作為に割り付けられた患者数と相関している。イベルメクチンノードのサイズは、コルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル/リトナビルなど、WHO ガイドラインの対象となっている他の治療薬に比べて非常に小さいことは明らかである。2つの特定の介入を結ぶ線の幅は、この比較において、すべての試験の患者数およびイベント数と相関している。ここでも、イベルメクチンを標準治療、および比較対照薬のロピナビル/リトナビルとヒドロキシクロロキンを結ぶ線は、本ガイドラインで以前に評価された薬剤と比較してはるかに細い。

図1.このガイドラインで紹介するリビングネットワークメタアナリシスからのネットワークマップ

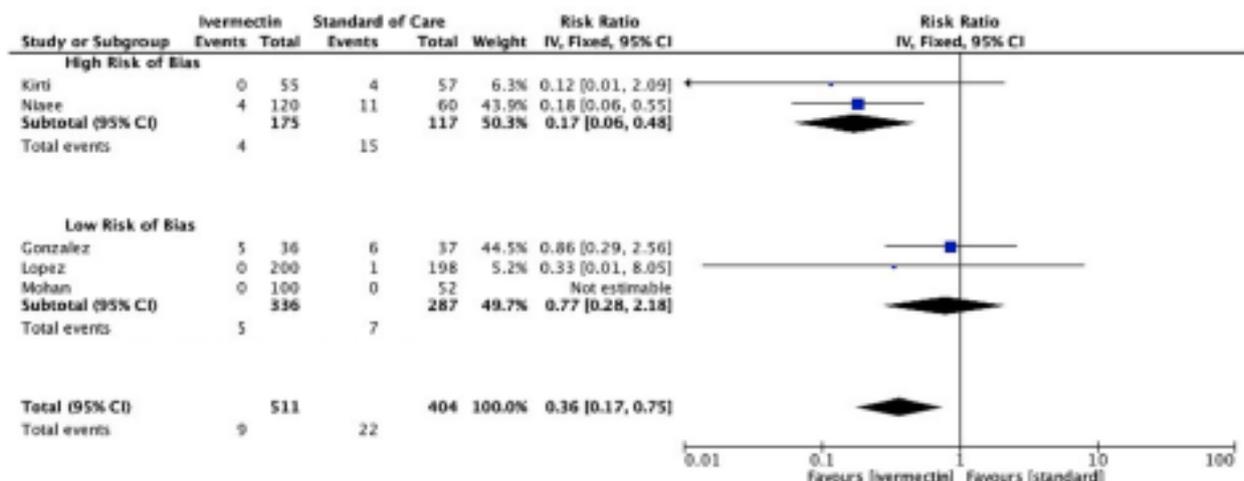


このガイドラインがすでに推奨事項で扱っている薬には、コルチコステロイド、レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル/リトナビルが含まれる。

高度な不確実性

死亡率などの主要なアウトカムに対するイベルメクチンの効果推定値の確実性は非常に低く、したがってこれらのアウトカムに対するイベルメクチンの効果は依然として不確実である。この不確実性は、重大なバイアスのリスクと重大な不正確さという2つの領域による。本薬のエビデンスサマリーには16件のRCTが寄与しているが、イベルメクチンを標準治療と直接比較し、死亡率を報告したのは5件のみであった⁽⁴³⁻⁴⁷⁾。なお、私たちの方法論に従って、LNMAチームは準ランダム化試験、または明示的なランダム化技術を使用しなかったRCTを除外した。これら5つのRCTのうち、2つ^(43, 44)は、盲検化が不十分で、バイアスのリスクが高かった。また、これら2つの試験のうちの1つ⁽⁴³⁾は、プロトコルが一般に公開される前に患者の登録とランダム化を開始しており、これもバイアスのリスクを高める要因となっている。バイアスリスクの潜在的な影響は、試験のバイアスリスクに基づく死亡率のサブグループ解析で例示されている。フォレストプロット（図2）に示されているように、イベルメクチンを標準治療と直接比較した5つのRCTすべてでプールされた推定値は、イベルメクチンによる死亡率の低下を示唆しているが、バイアスのリスクの低い試験（これらの試験は合わせてエビデンスの3分の2近くを占めている）のみを考慮した場合、この効果は明らかではない。この結果は、死亡率に対するイベルメクチンの真の効果に関する不確実性を高めている。直接的なエビデンスと同様に、イベルメクチンを標準治療と比較する間接的なエビデンス（ヒドロキシクロロキンおよびロピナビル/リトナビルとの比較による）でも同様の現象が観察された。イベルメクチンによる死亡率の低下を示唆する間接的なエビデンスが示されているのは、盲検化または無作為化に関する詳細な説明がなく、研究プロトコルが公開されていないためにバイアスのリスクが高い1つの研究⁽⁴⁸⁾からのみ述べられたものである（図はない）。

図2. フォレストプロット：バイアスのリスクによるサブグループ解析を行なった、死亡率に対するイベルメクチンと標準治療の直接比較を示す



バイアスのリスクに関連する懸念に加えて、死亡率の結果については、不正確さに関連する非常に深刻な懸念がある。GRADEによると、不正確さは信頼区間アプローチと情報サイズ（イベント数）の評価の両方に基づいて評価され、情報に基づいた判断を行うための十分な情報が確保される⁽⁴⁹⁾。この場合、イベルメクチンの有益性を示唆する信頼区間があるにもかかわらず、情報

サイズは非常に少なくなっている。死亡率（上記のバイアスのリスクに関連する懸念を無視）については、イベルメクチンにランダム割り付けされた全 511 人の患者で 9 人が死亡し（1.76%）、標準治療にランダム割り付けされた全 404 人の患者で 22 人が死亡した（5.45%）。これは、結論を出すには非常に少ない数であり、最適な情報サイズをはるかに下回っている。実際、標準治療群とイベルメクチン群の間で 3 件のイベント（死亡）を変更するという理論的操作を行った場合、統計的な有意性は認められなくなり、結果が偶然である可能性を示唆する結果となった。さらに、今回の比較対象となったエビデンスは、複数の小規模試験から得られたものであり、試験群間の不均衡が認識されないリスクがある。観察された結果に偶然が関与している可能性が高いことを考えると、パネルは、調査結果の全体的な確実性をさらに低下させる非常に重大な不正確さがあったと考えた。

このように深刻なバイアスのリスクと非常に深刻な不正確さが重なった結果、イベルメクチンの有益性を示唆するような点推定値と信頼区間があるにもかかわらず、死亡率に関するエビデンスの確実性は非常に低くなった。その結果、パネルは、死亡率に対するイベルメクチンの効果は不確実であると結論づけた。機械的換気、入院、入院期間などの他の重要なアウトカムについても同様に検討した結果、確実性は非常に低いものとなった。

サブグループ解析

イベルメクチン投与量による効果についてのみサブグループ解析を行ったが、パネルはサブグループ効果のエビデンスを見いだせなかった（セクション 5 参照）。試験内での比較ができなかったため、年齢や疾患の重症度によるサブグループ解析ができなかった。そのため、パネルは本剤のサブグループ推奨を行っていない。言い換えれば、臨床試験を除いてイベルメクチンを推奨しないという勧告は、疾患の重症度、年齢グループ、およびイベルメクチンのすべての用量レジメンに適用される。

適用性

対象となった RCT には 15 歳未満の小児が含まれていなかったため、本推奨の小児への適用性は現時点では不明である。しかし、パネルは、COVID-19 の小児がイベルメクチンによる治療に異なる反応を示すと考える理由はなかった。妊娠中の女性についても同様の検討がなされており、この集団を直接調査したデータはないが、他の成人と異なる反応を示す根拠はなかった。

不確実性

残った不確実性については、文書の最後を参照（セクション 8）。

クリニカルクエスチョン/PICO

Population（集団）：COVID-19 患者（すべての重症度）

Intervention（介入）：イベルメクチン

Comparator（対照）：通常の治療

アウトカム期間	研究結果と方法	絶対的な効果推定値		エビデンスの確実性（エビデンスの質）	簡易な要約
		標準治療	イベルメクチン		
死亡率	オッズ比 0.19 (CI 95% 0.09-0.36) 7つの研究における1,419名の患者のデータに基づく（無作為化比較試験）	70/1,000 差異：1,000人あたり56人減少 (CI 95% 63人減 - 44人減)	14/1,000	非常に低い 重大なバイアスのリスクと非常に重大な不正確さのため	死亡率に対するイベルメクチンの効果は不明
機械的換気	オッズ比 0.51 (CI 95% 0.12 - 1.77) 5つの研究における687人の患者のデータに基づく（無作為化比較）	20/1,000 差異：1,000人あたり10人減少 (CI 95% 18人減 - 15人増)	10/1,000	非常に低い とても重大な不正確さと出版バイアスのため	機械的換気に対するイベルメクチンの効果は不明
ウイルスクリアランス 7日	オッズ比 1.62 (CI 95% 0.95 - 2.86) 6つの研究における625人の患者のデータに基づく（無作為化比較）	500/1,000 差異：1,000人あたり118増加 (CI 95% 13減 - 241増)	618/1,000	低い 重大な矛盾と不正確さのため	イベルメクチンはウイルスクリアランスを増加させるか効果がないかもしれない
入院期間 (外来のみ)	オッズ比 0.36 (CI 95% 0.08 - 1.48) 1つの研究における398人の患者のデータに基づく（無作為化比較）	50/1,000 差異：1,000人あたり32減少 (CI 95% 47減 - 23増)	18/1,000	とても低い 極めて不正確なため	入院期間に対するイベルメクチンの効果は不明
重大な有害事象	オッズ比 3.07 (CI 95% 0.77 - 12.09) 3つの研究における584人の患者のデータに基づく（無作為化比較）	9/1,000 差異：1,000人あたり18増加 (CI 95% 2減 - 89増)	27/1,000	低い とても重大な不正確さのため	イベルメクチンは薬の併用によって、重大な有害事象のリスクを増加させるかもしれない
臨床的改善の期間	指標：日数 低い方が良い 2つの研究における633人の患者のデータに基づく（無作為化比較）	11日（平均） 差異：平均差 0.5減少 (CI 95% 1.7減 - 1.1増)	10.5日（平均）	低い とても重大な不正確さのため	イベルメクチンは臨床的改善期間に少し又は全く違いないかもしれない
入院期間	指標：日数 低い方が良い 3つの研究における252人の患者のデータに基づく（無作為化比較）	12.8日（平均） 差異：平均差 1.1減少 (CI 95% 2.3減 - 0.1増)	11.7日（平均）	とても低い 重大な不正確さ、矛盾と重大なバイアスリスクのため	病院での滞在期間に対するイベルメクチンの効果は不明
ウイルスクリアランスの期間	指標：日数 低い方が良い 4つの研究における559人の患者のデータに基づく（無作為化比較）	7.3日（平均） 差異：平均差 1.6減少 (CI 95% 4.1減 - 3増)	5.7日（平均）	とても低い とても重大な不正確さと重大なバイアスリスクのため	イベルメクチンがウイルスクリアランスの期間を改善するのかわ悪化させるのかわ不明である

1. システマティックレビュー（3）。ベースライン／比較対象：介入に使われた参考文献の対照群。我々は、WHO Solidarity 試験の対照群を使用することを選択し、この試験に参加している国々の通常のケアを反映させた。
2. バイアスのリスク：重大。効果推定値のほとんどが盲検化されていない試験に寄与している大規模試験。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：非常に重大。総イベント数は非常に少なかった。出版バイアス：重大ではない。

3. 矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：非常に重大。非常に少数の事象と、重要な有益性と有害性の両方を含む信頼区間。出版バイアス：重大。
4. 矛盾：重大。点推定値のばらつきが大きく、信頼区間が実質的に重なっていない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。信頼区間には効果なしを含む。出版バイアス：重大ではない。
5. 矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：非常に重大。信頼区間には重要な有益性と有害性が含まれる。出版バイアス：重大ではない。
6. 矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。信頼区間には、ほとんど差がないことも含まれる。出版バイアス：重大ではない。
7. 矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：非常に重大。出版バイアス：重大ではない。
8. バイアスのリスク：重大。盲検化されていない1つの研究に起因する結果。矛盾：重大。信頼区間が重なっているにもかかわらず、点推定値が一致しない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。信頼区間には差がないものも含まれる。出版バイアス：重大ではない。
9. バイアスのリスク：重大。バイアスのリスクが懸念される。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：非常に重大。信頼区間には重要な有益性と重要な有害性が含まれる。出版バイアス：重大ではない。

7.2 ヒドロキシクロロキン（2020年12月17日公開）

WHO リビングガイドラインの第3版では、COVID-19患者におけるヒドロキシクロロキン（およびロピナビル／リトナビル、下記参照）の使用を取り上げた。これは、2020年10月15日にWHO SOLIDARITY試験がプレプリントで発表され、COVID-19の入院患者におけるレムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル・リトナビルによる治療の結果が報告されたことを受けたものである⁽⁵⁰⁾。これらの薬剤の臨床における役割は、先行する試験のエビデンスが限られているため、依然として不明確である。WHO SOLIDARITY試験では、1万1266人の患者を無作為化し（レムデシビルに2570人、ヒドロキシクロロキンに954人、ロピナビル・リトナビルに1411人、通常ケアに6331人）、診療を変える可能性があった^(13, 50)。

エビデンス

ヒドロキシクロロキンのエビデンスサマリーは、30の試験と10,921人の参加者に基づいており、NMは患者にとって重要なアウトカムに対する効果の相対的推定値を提供した（表3）。そのうち5つの試験（被験者総数414人）では、一部の患者がクロロキンに無作為に割り付けられていた。

表3. ヒドロキシクロロキン推奨の根拠となった臨床試験の要約と試験の特徴

（試験=30、総患者数=10,921）

地理的地域	アメリカの地域 東南アジア地域 西太平洋領域 ヨーロッパ地域 東地中海地域	アメリカの地域（12試験、2,358人） 東南アジアと西太平洋地域（7試験、731人） ヨーロッパ地域（10試験、7,638人） 東地中海地域（1試験、194人）
-------	---------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

病気の重症度 a	非重症 重症 重篤な病気	軽症/中等症（10 試験、2436 人） 重症（1 試験、479 人） 重篤な病気（0 試験、0 人）
ベースラインの機械的換気 b	平均（範囲）、%	3.23（0-16.8）
年齢 c	平均（平均の範囲）、年	50.8（32.9-77.0）
性別 d	平均（平均の範囲）、% 女性	46.9（30.0-71.0）
1 日負荷量 e	平均（平均の範囲）、mg	1,010（800-1,600）
総累積投与量 f	中央値（範囲）、mg	4,000（2,000-11,200）
治療期間 g	中央値（範囲）、日	7（4-16）
ケアのタイプ	n（%） 入院 n（%） 外来	入院 9,549（87.4） 外来 1,372（12.6）
試験の参加者	中央値（範囲）	364（2-4716）
コルチコステロイドの併用 h	平均（本報告の試験の範囲）	12.61（8.0-19.5）

注意：

- 19 試験は患者の重症度は報告しなかった。
- 19 試験はベースラインの機械的換気の割合を報告しなかった。
- 15 試験と 8006 人に基づく。他の 15 試験：1 試験は患者の年齢を報告しなかった；他の 14 試験は患者の年齢が 12、18 又は 40 歳以上だった。
- 14 試験は患者の性別を報告しなかった。
- 10 試験は負荷量を用いなかった。
- 1 試験は治療期間の範囲を報告した。
- 1 試験は治療期間の範囲を報告した。
- 23 試験はコルチコステロイドの併用を報告しなかった。

ベースラインリスク

治療の絶対的な効果は、予後（すなわちベースラインのリスク推定値）と NMA から得られた効果の相対的な推定値（例えば、リスク比、オッズ比）を組み合わせ得られる。

様々な国や地域で実施された WHO SOLIDARITY 試験⁽¹³⁾ の対照群は、GDG パネルにより、死亡率と機械的人工呼吸のアウトカムにおけるベースラインリスクを推定するための最も関連性の高いエビデンスソースであると認識された。WHO SOLIDARITY 試験を選択した理由は、WHO ガイドラインの推奨対象となる世界の人々の全体の予後を反映させるためであった。エビデンスを特定の患者や環境に適用する際には、個人や環境に関連する死亡率および機械的換気のリスクを考慮する必要がある。試験デザインを考慮して、GDG は、その他のアウトカムについては、含まれる試験のうち通常の治療に無作為に割り付けられた全患者の中央値または平均値を用いることが、ベースラインリスクの最も信頼できる推定値になると判断した。

サブグループ解析

ヒドロキシクロロキンについては、GDG パネルは、年齢（小児、若年成人（例：70 歳未満）、高齢者（例：70 歳以上））、重症度（非重症、重症、重篤な COVID）、およびアジスロマイシンとの併用の有無に基づくサブグループ解析を要求した。

また、パネルは、高用量と低用量のヒドロキシクロロキンに基づくサブグループ解析を要求した。ヒドロキシクロロキンの投与量については、試験によって負荷投与量、継続投与量、投与期間が

異なるため、カテゴリー別のアプローチは不可能だった。そこで、薬理学の専門家（Andrew Owen 教授）の協力を得て、経時的に予想される血清中の濃度をモデル化した。治療初期のトラフ濃度が高い（例：3日目のトラフ濃度）方が、初期のトラフ濃度が低いよりも効果が高いという仮説を立てた。また、最大血清濃度（最終日のピーク濃度）が高いほど、最大血清濃度が低い時よりも副作用のリスクが高くなると仮説を立てた。我々の薬物動態モデルでは、累積投与量が投与3日目および最終日の血清濃度のすべての指標と高い相関を示したため、累積投与量を主要解析項目とした。Day 3のトラフ濃度は累積投与量との相関が最も低かった（ $R^2=0.376$ ）ため、有効性のアウトカムについて Day 3のトラフ濃度を予測して感度サブグループ解析を行った。

情報ボックス

ヒドロキシクロロキンに関する推奨は、2020年12月17日にWHOリビングガイドラインの第3版として、またBMJではRapid Recommendationsとして発表された。今回の第4版のガイドラインでは、ヒドロキシクロロキンの推奨に変更はなかった。WHO Solidarity 試験をきっかけに、推奨を出すために要求されたエビデンスの概要については、セクションテキストを参照

推奨しない

COVID-19の治療にヒドロキシクロロキンやクロロキンを投与することは推奨しない。

備考：この勧告は、全ての疾患の重症度、症状の期間の患者に適用される。

実用的な情報

GDGは、COVID-19患者の治療にヒドロキシクロロキンまたはクロロキンを使用することを強く反対した。ヒドロキシクロロキンを使用すると、アジスロマイシンやフルオロキノロン系薬剤など、同じくQT間隔を延長させる他の重要な薬剤を使用できなくなる可能性がある。QT間隔を延長する薬剤の併用は、細心の注意を払って行う必要がある。

判断材料となるエビデンス

有益性と有害性

ヒドロキシクロロキンとクロロキンは、おそらく死亡率や機械的換気を減少させず、入院期間も短縮しない可能性がある。ヒドロキシクロロキンによって死亡および機械的換気のリスクがわずかに増加する可能性を排除できていない。症状が消失するまでの時間、入院期間、機械的人工呼吸の期間など、その他のあまり重要ではないアウトカムへの影響は、依然として不明である。

ヒドロキシクロロキンは、下痢や嘔気・嘔吐のリスクを高める可能性がある。この知見は、他の疾患での使用による証拠と一致している。下痢や嘔吐は、特に医療資源が限られている環境

では、循環血漿量減少、低血圧、急性腎障害のリスクを高める可能性がある。ヒドロキシクロロキンが、生命を脅かす不整脈を含む心毒性のリスクを増加させるかどうか、またその程度については不明である。

サブグループ解析の結果、重症度（重体と重症/非重症、非重症と重体/重症の比較）および年齢（70歳未満と70歳以上の比較）による効果の変化は認められなかった。さらに、累積投与量と予測される第3日目の血清トラフ濃度は、どの転帰に対しても効果の変化はなかった。したがって、すべてのサブグループで同様の効果であると判断した。

また、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用とヒドロキシクロロキン単独の使用を比較したエビデンスも検討した。その結果、アジスロマイシンの追加が、どの転帰に対してもヒドロキシクロロキンの効果を変化させるというエビデンスはなかった（非常に低い確実性）。

エビデンスの確実性

主要アウトカムである死亡率と機械的換気については、パネルはエビデンスが中程度の確実性であると考えた。最大規模の試験における盲検化の欠如と不正確さについては懸念が残った。例えば、プール効果の信頼区間では、死亡率の減少が非常に小さい可能性が残されている。下痢と嘔気・嘔吐については、多くの試験で盲検化が行われていないこと、また、これらの結果を報告した試験に登録された患者の総数が最適な情報量よりも少ないことから、エビデンスの質は低かった（ただし、両結果とも信頼区間は完全に有害の側にある）。

その他のすべての結果について、エビデンスの確実性は低いまたは非常に低いものだった。データに関する主な懸念は、不正確さ（信頼区間には重要な有益性と重要な有害性の両方が含まれる）とバイアスのリスク（盲検化の欠如）であった。

選好や価値観

GDG は、合意された価値観と選好（上記「エビデンス」の項を参照）を適用し、死亡率や機械的換気の必要性に対する効果はおそらくないこと、下痢や嘔気・嘔吐などの有害事象のリスクがあることを示唆するエビデンスを考慮すると、十分な情報を持ったほぼすべての患者がヒドロキシクロロキンの投与を望まないであろうと推測した。パネルは、この介入に関しては、患者間で価値観や選好に大きな違いがあるとは思わなかった。

医療資源とその他の検討事項

ヒドロキシクロロキンとクロロキンは、COVID-19 に使用される他の薬剤に比べて比較的安価であり、低所得者層を含めてすでに広く入手可能である。にもかかわらず、パネルは、有害性が有益性を上回るため、ほとんどすべての患者がヒドロキシクロロキンやクロロキンを使用しないことを選択するだろうと感じた。患者一人当たりのコストは低いかもしれないが、GDG パネルは、重度の COVID-19 患者へのコルチコステロイド投与やその他の支持療法の介入など、利益をもたらす可能性の高いケアから注意や資源をそらすことに懸念を示した。

正当性

COVID-19 の患者にヒドロキシクロロキンまたはクロロキンを使用しないことを強く推奨するというエビデンスに移行する際、パネルは、死亡率または機械的換気の必要性の減少はおそらくないという中程度の確実性のエビデンスを強調した。また、嘔気や下痢の増加など、治療に伴う害の可能性を示唆するエビデンスにも注目した。GDG は、患者の価値観や選好、また資源、アクセス性、実現可能性、健康の公平性への影響などの文脈上の要因による重要なばらつきを想定していなかった（「意思決定のためのエビデンス」にあるこれらの要因のまとめを参照）。

サブグループ解析

パネルは、疾患の重症度が異なる患者間、成人と高齢者間、および用量の違いによるサブグループ効果のエビデンスを見つけられず、本剤のサブグループ推奨を行わなかった。つまり、強い勧告は、疾患の重症度、年齢層、ヒドロキシクロロキンのすべての用量および用量スケジュールに適用される。

これらの試験には、世界中のあらゆる重症度の患者が参加し、異なる環境（外来および入院）で治療を受けていた。また、症状発現からの時間によるサブグループ効果は報告されていなかったが、多くの試験では疾患経過の早期に患者が登録されていた。そのため、GDG パネルは、このエビデンスが COVID-19 を持つすべての患者に適用されると考えた。

適用性

特別な集団

この RCT には小児が含まれていなかったため、本勧告の小児への適用は現時点では不明である。しかし、パネルは、COVID-19 の小児がヒドロキシクロロキンによる治療に異なる反応を示すと考える理由はなかった。妊娠中の女性についても同様の検討がなされており、この集団を直接調査したデータはないが、他の成人とは異なる反応を示す根拠はなかった。ヒドロキシクロロキンは胎盤関門を通過するため、新生児の網膜障害を引き起こす可能性が懸念される。ヒドロキシクロロキンは、全身性エリテマトーデスなどの全身性自己免疫疾患の妊婦にも使用されているが、妊婦は他の患者よりも COVID-19 にヒドロキシクロロキンを使用することに抵抗がある理由がさらに多いと考えられる。

アジスロマイシンとの併用

NMA からは、アジスロマイシンの追加がどのようなアウトカムに対してもヒドロキシクロロキンの効果を変えするというエビデンスはなかった。アジスロマイシンがヒドロキシクロロキンの効果を好転させることを示唆する試験データがなかったため、ヒドロキシクロロキンおよびクロロキンに対する勧告は、アジスロマイシンを併用しているか否かにかかわらず、患者に適用される。

不確実性

残った不確実性（セクション 8）については、文書の最後を参照。GDG パネルは、今後の研究で、

ヒドロキシクロロキンやクロロキンが有効となるような、患者のサブグループが特定される可能性は低いと考えた。

クリニカルエッセション/PICO

Population (集団) : COVID-19 患者 (すべての重症度)

Intervention (介入) : ヒドロキシクロロキン+通常のケア

Comparator (対照) : 通常の治療

アウトカム期間	研究結果と方法	絶対的な効果推定値		エビデンスの確実性 (エビデンスの質)	簡易な要約
		標準治療	ヒドロキシクロロキン		
死亡率	オッズ比 1.11 (CI 95% 0.95-1.31) 29の研究における10,859名の患者のデータに基づく (無作為化比較試験)	106/1,000 差異：1,000人あたり10人増加 (CI 95% 5人減 - 28人増)	116/1,000	中等度 境界線のバイアスのリスクと不正確さのため	ヒドロキシクロロキンは死亡率をおそらく下げない
機械的換気	オッズ比 1.2 (CI 95% 0.83 - 1.81) 5つの研究における6,379人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	105/1,000 差異：1,000人あたり18人増加 (CI 95% 16人減 - 70人増)	123/1,000	中等度 境界線のバイアスのリスクと重大な不正確さのため	ヒドロキシクロロキンは機械的換気をおそらく減少しない
ウイルスリアランス 7日	オッズ比 1.08 (CI 95% 0.25 - 4.78) 4つの研究における280人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	483/1,000 差異：1,000人あたり19増加 (CI 95% 294減 - 334増)	502/1,000	とても低い とても重大な不正確さのため	ヒドロキシクロロキンのウイルスリアランスに対する効果はかなり不明
入院期間	オッズ比 0.39 (CI 95% 0.12 - 1.28) 1つの研究における465人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	47/1,000 差異：1,000人あたり28減少 (CI 95% 41減 - 12増)	19/1,000	とても低い とても重大な不正確さと重大な間接性のため	ヒドロキシクロロキンの入院期間に対する効果は不明
心毒性	7つの研究における3,287人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	46/1,000 差異：1,000人あたり10人減少 (CI 95% 0人増 - 30人増)	56/1,000	とても低い 重大な不正確さ、バイアスのリスクと間接性のため	ヒドロキシクロロキンの心毒性に対する効果は不明
下痢	オッズ比 1.95 (CI 95% 1.4 - 2.73) 6つの研究における979人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	149/1,000 差異：1,000人あたり106人減少 (CI 95% 48人増 - 174人増)	255/1,000	低い 重大な不正確さとバイアスのリスクのため	ヒドロキシクロロキンは下痢のリスクを増加させる
悪心/嘔吐	オッズ比 1.74 (CI 95% 1.26 - 2.41) 7つの研究における1,429人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	99/1,000 差異：1,000人あたり62人増加 (CI 95% 23人増 - 110人増)	161/1,000	低い 重大な不正確さとバイアスのリスクのため	ヒドロキシクロロキンは悪心と嘔吐のリスクを増加させるかもしれない
せん妄	オッズ比 1.59 (CI 95% 0.77 - 3.28) 1つの研究における423人	62/1,000 差異：1,000人あたり33人増加 (CI 95% 14人減 - 116人増)	95/1,000	とても低い とても重大な不正確さと重大な間接性のため	ヒドロキシクロロキンはせん妄に対する効果は不明

	の患者のデータに基づく (無作為化比較)			ため	
臨床的改善の期間	低い方が良い 5つの研究における6479人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	11日(平均) 9日(平均) 差異：平均差2減少 (CI 95% 4減 -0.1増)		とても低い 重大なバイアスのリスク、不正確さと間接性のため	ヒドロキシクロロキンは臨床的改善期間に対する効果は不明
入院の期間	低い方が良い 5つの研究における5,534人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	12.8日(平均) 12.9日(平均) 差異：平均差0.1増加 (CI 95% 1.9減 -2増)		低い 重大な不正確さと重大なバイアスのリスクのため	ヒドロキシクロロキンは入院期間に効果がないかもしれない
ウイルスクリアランス期間	低い方が良い 5つの研究における440人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	9.7日(平均) 10.6日(平均) 差異：平均差0.7減少 (CI 95% 4.3減 -4.8増)		とても低い 重大なバイアスのリスクと、とても重大な不正確さのため	ヒドロキシクロロキンのウイルスクリアランスの期間に対する効果は不明
治療中止になる有害事象	3つの研究における210人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	ヒドロキシクロロキンに無作為に割り付けられた108名の患者のうち、2名が副作用により治療を中止した。 プラセボ/標準治療群では102名中1名も中止しなかった。		とても低い 極めて重大な不正確さのため	ヒドロキシクロロキンの治療の中止を伴う有害事象に対する効果は不明

1. システマティックレビュー⁽³⁾。ベースライン/比較対象：介入に使用した参考文献の対照群。我々は、WHO Solidarity 試験の対照群を使用することを選択し、この試験に参加している国々の通常のケアを反映させた。
2. バイアスのリスク：重大。意図した介入から逸脱して、バイアスのリスクが高いまたはおそらく高かったため、2つの試験をバイアスのリスクが高いと評価した。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。95%信頼区間が最小重要差（死亡率の2%低下）を越えている。出版バイアス：重大ではない。
3. バイアスのリスク：重大。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。信頼区間が広い。出版バイアス：重大ではない。
4. 矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：非常に重大。信頼区間が広い。出版バイアス：重大ではない。
5. 矛盾：重大ではない。間接性：重大。不正確さ：非常に重大。出版バイアス：重大ではない。
6. バイアスのリスク：重大。非盲検試験→心臓毒性の差分検出。矛盾：重大ではない。間接性：重大。重症の心臓毒性の測定方法が異なっていた。不正確さ：重大。
7. バイアスのリスク：重大。効果が大きく、一貫した結果を示す間接的なエビデンスがあるため、懸念は軽減された。不正確さ：重大。OIS に適合しない。改善：効果の大きさが大きい。
8. バイアスのリスク：重大。効果が大きいことと、一貫した結果を示す間接的なエビデンスがあるため、懸念は軽減された。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。OIS を満たしていない。出版バイアス：重大ではない。アップグレード：効果の大きさが大きい。
9. 間接性：重大。この結果は体系的に収集されておらず、せん妄の定義も規定されていない。不正確さ：非常に重大。
10. バイアスのリスク：重大。矛盾：重大ではない。間接性：重大。臨床的改善の測定方法が異なっていた。不正確さ：重大。出版バイアス：重大ではない。
11. バイアスのリスク：重大。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。信頼区間が広い。
12. バイアスのリスク：重大。不正確さ：非常に重大。

13. 矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：非常に重大。出版バイアス：重大ではない。

7.3 ロピナビル／リトナビル（2020年12月17日公開）

WHO リビングガイドラインの第3版では、COVID-19患者におけるロピナビル／リトナビル（およびヒドロキシクロロキン、上記参照）の使用を取り上げた。これは、2020年10月15日にWHO SOLIDARITY 試験がプレプリントで発表され、COVID-19の入院患者におけるレムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル・リトナビルによる治療の結果が報告されたことを受けたものである⁽⁵⁰⁾。これらの薬剤の臨床における役割は、先行する試験のエビデンスが限られているため、依然として不明確である。WHO SOLIDARITY 試験では、11,266人の患者を無作為化し（レムデシビルに2,570人、ヒドロキシクロロキンに954人、ロピナビル・リトナビルに1,411人、通常ケアに6,331人）、診療を変える可能性があった^(13, 50)。

エビデンス

ロピナビル／リトナビルについては、7つの試験、7,429人の参加者に基づいてエビデンスがまとめられた。なお、19歳以下の小児または青年を対象とした試験はなかった（表4）。

表4 ロピナビル／リトナビル推奨の根拠となった臨床試験の要約と試験の特徴

（試験=7、総患者数=7429）

地理的地域	アメリカの地域 東南アジア地域 西太平洋領域 ヨーロッパ地域 東地中海地域	アメリカの地域（0試験、0人） 南東アジアと西太平洋地域（5試験、535人） ヨーロッパ地域（2試験、6,894人） 中東地域（0試験、0人）
病気の重症度 a	非重症 重症 重篤な病気	軽症/中等症（4試験、336人） 重症（1試験、199人） 重篤な病気（0試験、0人）
ベースラインの機械的換気 b	平均（範囲）、%	7.3（0-16.1）
年齢 c	平均（平均の範囲）、年	52.6（42.5-66.2）
性別	平均（平均の範囲）、% 女性	48.7（38.9-61.7）
1日負荷量 d	平均（平均の範囲）、mg	
総累積投与量 （ロピナビル／リトナビル） e	中央値（範囲）、mg	11,200/2,800（8,000-11,200/2,000-2,800）
治療期間 f	中央値（範囲）、日	14（10-14）
ケアのタイプ	n（%）入院 n（%）外来	入院 7,429（100） 外来 0（0）
試験の参加者	中央値（範囲）	101（60-5,040）
コルチコステロイドの併用 g	平均（本報告の試験の範囲）	17.1（0-32.3）

注意：

- a. 2 試験は患者の重症度は報告しなかった。
- b. 3 試験はベースラインの機械的換気の割合を報告しなかった。
- c. 2 試験は患者の年齢を報告しなかった。
- d. 負荷量の報告はなかった。
- e. 1 試験は累積投与量の報告はなかった。2 試験のみ治療期間を報告した。
- f. 1 試験は治療期間の範囲を報告しなかった、2 試験は治療期間の範囲を用いた。
- g. 2 試験はコルチコステロイドの併用を報告しなかった。

ベースラインリスク

治療の絶対効果は、予後（すなわちベースラインのリスク推定値）と NMA から得られた効果の相対的な推定値（例えば、リスク比、オッズ比）を組み合わせて得られる。

様々な国や地域で実施された WHO SOLIDARITY 試験⁽¹³⁾ の対照群は、GDG パネルによって、死亡率と機械的換気のアウトカムのベースラインリスクを推定するための最も関連性の高いエビデンスソースとみなされた。WHO SOLIDARITY 試験を選択した理由は、WHO ガイドラインの推奨対象となる世界の人々の全体の予後を反映させるためだった。エビデンスを特定の患者や環境に適用する際には、個人や各状況における死亡リスクと機械的換気のリスクを考慮する必要がある。試験デザインを考慮して、GDG は、その他のアウトカムについては、含まれる試験のうち通常の治療に無作為に割り付けられた全患者の中央値または平均値を用いることが、ベースラインリスクの最も信頼できる推定値になると判断した。

サブグループ解析

ロピナビル／リトナビルについては、GDG パネルから、年齢（小児、若年成人（例：70 歳未満）、高齢者（例：70 歳以上））、重症度（非重症、重症、重篤 COVID）に基づくサブグループ解析が求められた。GDG は、症状が出てから治療を開始するまでの時間や併用薬など、その他のサブグループの可能性についても議論したが、これらの分析は、個々の参加者のデータへのアクセスや、個々の試験からのより詳細な報告がなければ不可能であると認識した。

情報ボックス

ロピナビル・リトナビルに関する推奨は、2020年12月17日に WHO リビングガイドライン第3版として、また BMJ では Rapid Recommendations として発表された。今回の第4版のガイドラインでは、ロピナビル／リトナビルの勧告については変更されていない。WHO Solidarity 試験をきっかけに、推奨を出すために要求されたエビデンスの概要については、セクションテキストを参照。

推奨しない

COVID-19 の治療にロピナビル／リトナビルを投与することは推奨しない。

備考：この勧告は、全ての疾患の重症度、症状の期間の患者にも適用される。

判断材料となるエビデンス

有益性と有害性

GDG パネルは、ロピナビル／リトナビルが、死亡率の低下、機械的換気の必要性、臨床的改善までの時間など、患者にとって重要なアウトカムを改善するというエビデンスがないことを明らかにした。死亡率と機械的換気の必要性については、中程度の確実性のエビデンスに基づいているが、その他のアウトカムに基づくのは、低い確実性、または非常に低い確実性のエビデンスである。

ロピナビル／リトナビルは、下痢および嘔気・嘔吐のリスクを増加させる可能性があるという確実性の低いエビデンスがあり、この知見は、HIV 患者への使用を評価する間接的なエビデンスと一致していた。下痢や嘔吐は、特に医療資源が限られている環境では、循環血漿量減少、低血圧、急性腎障害のリスクを高める可能性がある。ウイルスクリアランスおよび急性腎障害への影響は不明であった。

サブグループ解析の結果、重症度（重篤と重症/非重症、非重症と重篤/重症の比較）および年齢（70歳未満と70歳以上の比較）に基づく効果の変化は認められなかった。統計的なサブグループ効果のエビデンスがなかったため、ICEMAN ツールを用いた正式な評価は行われなかった。

エビデンスの確実性

このエビデンスは、7つの無作為化対照試験のリンクされたシステマティックレビューと NMA に基づいている。COVID-19 の様々な重症度で入院した 7,429 人の患者のデータをプールし、ガイドラインパネルに関心のあるアウトカムを様々な報告した⁽³⁾。パネルは、死亡率と人工呼吸の必要性については中程度の確実性があるが、下痢、嘔気、入院期間については低い確実性、ウイルスクリアランス、急性腎障害、臨床的改善までの時間については非常に低い確実性しかない意見が一致した。ほとんどの結果は、バイアスのリスクと不正確さ（重要な有益性または有害性を排除しない広い信頼区間）のために低下した。

選好と価値観

GDG は、合意された価値観と選好（上記「エビデンス」の項を参照）を適用し、死亡率や人工呼吸の必要性に対する効果はおそらくないこと、下痢や嘔気・嘔吐などの有害事象のリスクがあることが示唆されたエビデンスから、十分な情報を得たほぼすべての患者がロピナビル／リトナビルの投与を望まないだろうと推察した。パネルは、この介入に関しては、患者間で価値観や選好に大きな違いがあるとは思わなかった。

医療資源とその他の検討事項

ロピナビル／リトナビルのコストは、COVID-19 に対する他の治療薬ほど高くはなく、ほとんどの医療現場で一般的に入手可能であるが、GDG は機会費用に関する懸念を示し、重症の COVID-19 における最善の支持療法やコルチコステロイドの使用から注意や資源を引き離さないことの重要性を指摘した。

正当性

エビデンスから、COVID-19 患者へのロピナビル／リトナビルの使用を強く推奨しないという勧告に移行する際、パネルは、死亡率や機械的換気の必要性がおそらく減少しないという中程度の確実性のエビデンスを強調した。また、嘔気や下痢の増加など、治療に伴う有害の可能性を示唆するエビデンスにも注目した。GDG は、患者の価値観や選好に重要なばらつきがあるとは予想しておらず、資源への配慮、アクセスのしやすさ、実現可能性、健康の公平性への影響など、その他の文脈上の要因は推奨を変えるものではないとした（「決定に至るエビデンス」の項でこれらの要因の概要を参照）。

サブグループ解析

パネルは、疾患の重症度が異なる患者間、あるいは成人と高齢者の間でサブグループ効果を示すエビデンスを見つけられなかったため、本剤のサブグループ推奨を行わなかった。また、症状発現からの時間によるサブグループ効果は報告されていなかったが、多くの試験では疾患経過の早い段階で患者が登録されていた。強い勧告は、疾患の重症度や年齢層を問わず適用される。

適用性

また、今回の RCT には小児が含まれていなかったため、本推奨の小児への適用は現時点では不明である。しかし、パネルは、COVID-19 の小児がロピナビル／リトナビルによる治療に異なる反応を示すと考える理由はなかった。妊娠中の女性に関しても同様の検討がなされており、この集団を直接調査したデータはないが、他の成人とは異なる反応を示す根拠はなかった。HIV 感染症でロピナビル／リトナビルを使用している患者では、一般的に COVID-19 の治療を受けている間もこれらを継続する必要がある。

不確実性

残った不確実性（セクション 8）については、文書の最後を参照。GDG パネルは、今後の研究でロピナビル／リトナビルが有効な患者のサブグループが特定される可能性は低いと考えた。

さらなる検討事項

未診断または未治療の HIV 患者において、ロピナビル／リトナビルを単独で使用すると、重要な抗レトロウイルス剤に対する HIV の耐性を促進する可能性がある。ロピナビル／リトナビルを COVID-19 に広く使用すると、HIV 感染者に対する薬剤不足となる可能性がある。

クリニカルクエスション／PICO

Population（集団）：COVID-19 患者（すべての重症度）

Intervention（介入）：ロピナビル／リトナビル

Comparator（対照）：通常の治療

アウトカム期間	研究結果と方法	絶対的な効果推定値		エビデンスの確実性 (エビデンスの質)	簡易な要約
		標準治療	ロピナビル/リトナビル		
死亡率	オッズ比 1 (CI 95% 0.82-1.2) 4つの研究における8,061名の患者のデータに基づく (無作為化比較試験)	106/1,000 差異：1,000人あたり0人減少 (CI 95% 17人減 - 19人増)	106/1,000	中等度 境界線のバイアスのリスクと不正確さのため	ロピナビル/リトナビルの死亡率におそらく効果はない
機械的換気	オッズ比 1.16 (CI 95% 0.98 - 1.36) 3つの研究における7,579人の患者のデータに基づく (無作為化比較)	105/1,000 差異：1,000人あたり17人増加 (CI 95% 2人減 - 38人増)	122/1,000	中等度 境界線のバイアスのリスクと不正確さのため	ロピナビル/リトナビルは機械的換気をおそらく減少させない
ウイルスクリアランス 7日	オッズ比 0.35 (CI 95% 0.04 - 1.97) 2つの研究における171名の患者のデータに基づく (無作為化比較)	483/1,000 差異：1,000人あたり237減少 (CI 95% 447減 - 165増)	246/1,000	低い 重大なバイアスのリスクのためと、とても重大な不正確さのため	ロピナビル/リトナビルのウイルスクリアランスに対する効果はかなり不明
急性腎障害	相対リスク 2つの研究における259名の患者のデータに基づく (無作為化比較)	45/1,000 差異：1,000人あたり20人減少 (CI 95% 70人増 - 20人増)	25/1,000	とても低い 重大なバイアスのリスクととても重大な不正確さのためと、とても重大な不正確さのため	ロピナビル/リトナビルの急性腎障害に対する効果は不明
下痢	オッズ比 4.28 (CI 95% 1.99 - 9.18) 4つの研究における370名の患者のデータに基づく (無作為化比較)	67/1,000 差異：1,000人あたり168人増加 (CI 95% 58人増 - 330人増)	235/1,000	中等度 重大なバイアスのリスクと不正確さのため。効果の大きさを考慮してアップグレード	ロピナビル/リトナビルは下痢のリスクを増加するかもしれない
悪心/嘔吐	相対リスク 4つの研究における370名の患者のデータに基づく (無作為化比較)	17/1,000 差異：1,000人あたり160人増加 (CI 95% 100人増 - 210人増)	177/1,000	中等度 重大なバイアスのリスクと不正確さのため	ロピナビル/リトナビルは悪心/嘔吐のリスクを増加するかもしれない
臨床的改善の期間	低い方が良い 1つの研究における199名の患者のデータに基づく (無作為化比較)	11日 (平均) 差異：平均差 1減少 (CI 95% 4.1減 - 3.2増)	10.5日 (平均)	とても低い 重大なバイアスのリスクのため、とても重大な不正確さのため	ロピナビル/リトナビルが臨床的改善の期間を改善する効果はかなり不明
入院の期間	低い方が良い 2つの研究における5,239名の患者のデータに基づく (無作為化比較)	12.8日 (平均) 差異：平均差 0.3減少 (CI 95% 3低 - 2.5高)	12.5日 (平均)	低い 重大なバイアスのリスクと不正確さのため	ロピナビル/リトナビルの入院期間に効果はないかもしれない

1. システマティックレビュー。ベースライン/比較対象：介入に用いた参考文献の対照群。参考文献⁽³⁾
2. バイアスのリスク：重大なものはない。意図した介入からの逸脱したバイアスのリスクが高かった、またはおそらく高かったため、2つの試験をバイアスのリスクが高いと評価した。矛盾：重大なものはない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。95%信頼区間が最小重要差（死亡率の2%低下）を越えている。出版バイアス：重大ではない。
3. システマティックレビュー。ベースライン/比較対象：介入に用いた参考文献の対照群。参考文献⁽³⁾
4. 矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。信頼区間が広い。出版バイアス：重大では

- ない。
5. 矛盾：重大ではない。間接性：重要ではない。不正確さ：非常に重大。信頼区間が広い。出版バイアス：重大ではない。
 6. バイアスのリスク：重大。矛盾：重大ではない。不正確さ：非常に重大。信頼区間が広い。出版バイアス：重大ではない。
 7. バイアスのリスク：重大。効果が大きいことと、一貫した結果を示す間接的なエビデンスがあるため、懸念は軽減された。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。患者数およびイベント数が少ない。出版バイアス：重大ではない。アップグレード：効果の大きさが大きい。
 8. システマティックレビュー。ベースライン/比較対象：介入に用いた参考文献の対照群。参考文献⁽³⁾
 9. バイアスのリスク：重大。効果が大きいことと、一貫した結果を示す間接的なエビデンスがあるため、懸念は軽減された。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。患者数およびイベント数が少ない。出版バイアス：重大ではない。アップグレード：効果の大きさが大きい。
 10. バイアスのリスク：重大。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：非常に重大。信頼区間が広い、患者数が少ない。出版バイアス：重大ではない。
 11. バイアスのリスク：重大。矛盾：重大ではない。間接性：重大ではない。不正確さ：重大。信頼区間が広い。出版バイアス：重大ではない。

7.5 全身性ステロイド（2020年9月2日公開）

本ガイドラインは、2020年6月22日に RECOVERY 試験の予備報告が発表されたことがきっかけとなったものであり、同試験は現在、査読付き論文として発表されている⁽¹²⁾。ステロイドは、WHO 必須医薬品モデルリストに掲載されており、世界中で安価で容易に入手できるため、すべての関係者から高い関心を集めている。ガイドラインパネルは、COVID-19 に対して全身性ステロイドを投与した8つの無作為化試験（7,184人参加）からデータを集めた2つのメタアナリシスを組み合わせて情報を得た^(3, 58)。パネルは、すでに発表されている2つのメタアナリシスも参考にした。これらのメタアナリシスでは、異なるが関連性のある患者集団におけるステロイド全身投与の安全性に関するデータが蓄積されていた。

2020年7月17日、パネルは COVID-19 において全身性ステロイドと通常のケアを比較評価した8つの RCT（患者 7,184人）のエビデンスをレビューした。RECOVERY 試験は、サブグループ（重症および非重症）別の死亡率データが得られた7つの試験のうち最大のもので、英国の入院患者 6,425人を対象に、デキサメタゾン 6mg を1日1回（経口または静脈内投与）、最長10日間投与した場合の効果を評価したものである（2,104人がデキサメタゾン投与群、4,321人が通常治療群に無作為に割り付けられた）。無作為化の時点で、16%が侵襲的機械換気または体外式膜型人工肺による酸素投与（ECMO）を受けており、60%が酸素吸入のみ（非侵襲的機械換気あり、またはなし）を受けており、24%はどちらも受けていなかった。

他の7つの小規模試験のデータには、63人の非重篤患者と約700人の重篤患者が含まれていた（重篤の定義は試験によって異なる）。後者については、2020年6月9日まで患者が登録され、約5分の4が人工呼吸器を受けており、ステロイド療法を受ける群とステロイド療法を受けない群に無作為に約半数ずつ割り付けられた。ステロイドの薬物療法は以下の通りである。メチルプ

レドニゾロン 40mg を 12 時間ごとに 3 日間投与した後、20mg を 12 時間ごとに 3 日間投与（GLUCOCOVID）⁽⁶⁸⁾；デキサメタゾン 1 日 20mg を 5 日間投与した後、1 日 10mg を 5 日間投与（DEXA-COVID19、CoDEX）^(60, 64)；ヒドロコルチゾン 1 日 200mg を 4～7 日間投与した後、1 日 100mg を 2～4 日間投与し、その後 1 日 50mg を 2～3 日間投与（CAPE-COVID）⁽⁵⁹⁾；ヒドロコルチゾン 1 日 200mg を 7 日間投与（REMAP-CAP）⁽⁶³⁾；メチルプレドニゾロン 40mg を 12 時間ごとに 5 日間投与（Steroids-SARI）⁽⁶¹⁾。

試験のうち 7 試験は国ごとに実施されたが（ブラジル、中国、デンマーク、フランス、スペイン）、REMAP-CAP は多国間試験であった（ヨーロッパ 14 か国、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、サウジアラビア、英国で募集）。無作為化 21 日目の死亡率が報告された 1 件と、30 日目死亡率が報告された 1 件を除けば、他の試験では全て無作為化後 28 日目の死亡率が報告された。1 つの試験（GLUCOCOVID、n=63）の死亡率データはサブグループ別に報告されていなかったため、パネルはこの試験の機械的換気のアウトカムに関するデータのみをレビューした⁽⁶⁸⁾。2020 年 8 月 12 日に発表された、SARS-CoV-2 感染が疑われる入院患者を無作為に割り付けた別の試験（MetCOVID）⁽⁶²⁾ が、試験登録の検索を行った後に登録されたため、前向きメタアナリシス（PMA）の発表時に補足情報として追加された。補足情報では、追加によって非一貫性が下がる以外には結果が変わらないことを示している。

死亡率のサブグループ効果

他の試験ではすべて、全身性ステロイドを重症患者に限定して評価したが、RECOVERY 試験では COVID-19 に罹患している入院患者が対象とされた。パネルは、RECOVERY 試験のサブグループ解析の結果を検討した。同試験は、全身性ステロイドの相対的效果は、無作為化時に受けていた呼吸補助のレベルに応じて異なることを示唆している。信頼性の高いサブグループ効果の査読済み基準⁽⁴²⁾に基づき、パネルは、サブグループ効果が十分に信頼性の高いものであり、重症 COVID-19 と非重症 COVID-19 に分けて推奨事項を策定する必要があると判断した。

一方で、パンデミック時には、医療へのアクセスが時期によっても国によっても大きく異なる可能性があることをパネルは認識しながらも、推奨事項を出す際に、医療介入（入院や呼吸補助など）へのアクセスに基づいて患者集団を定義はしない方針とした。したがって、パネルは、RECOVERY 試験における効果の変化は、重症度によるものとみなした。

また、パネルは、重症度や呼吸補助介入の実施について、様々な定義が存在することを認めた。2020 年 5 月 27 日に発表された COVID-19 の WHO 臨床ガイダンス（バージョン 3）では、COVID-19 の重症度を臨床指標で定義しているが、以前の WHO ガイダンスに合わせるために、酸素飽和度の閾値を 94% から 90% に修正している（16）。WHO 重症度基準についてはセクション 6 を、推奨事項が実際に適用される 3 つの疾患重症度グループについては下記のインフォグラフィックを参照のこと。

情報ボックス

以下のステロイドに関する推奨事項は、[WHO 随時更新暫定ガイドライン](#)（2020 年 9 月 2 日付け）、[BMJ Rapid Recommendations](#)（2020 年 9 月 5 日付け）として初公開されたもので、MAGICapp へのリンクも含まれている。詳細（ガイドラインパネルの構成など）については、

[WHO ウェブサイトガイドライン](#)を参照のこと。また、セクションテキストには、パネルがこれらの推奨事項を作成する際にどのようなエビデンスを適用したかが記載されている。このリビングガイドラインの情報元となるリビングシステムティックレビューと NMA の限りでは、2020年11月15日までに推奨事項の変更を必要とするような新しいエビデンスはなかった。

重症・重篤 COVID-19 感染症患者の場合（上記の疾患重症度基準を参照のこと）

推奨

ステロイドの全身投与を、投与しないことより、推奨する。

実用的な情報

投与経路 — ステロイドの全身投与は、経口および経静脈的に行うことができる。なお、デキサメタゾンのバイオアベイラビリティは非常に高い（つまり、経口投与でも静脈内投与でも血漿中に同程度の濃度が得られる）が、重篤患者は腸管機能障害のために栄養素や薬を吸収できないことがある。したがって、腸管機能障害が疑われる場合、臨床医は全身性ステロイドを経口ではなく経静脈投与することを検討してもよい。

治療期間 — ステロイドとしてデキサメタゾン 1日 6mg を最長 10日間投与された患者が多かったが、7つの試験で評価された薬物療法の総投与期間は 5～14日間で、治療は一般的に退院時に中止されていた（つまり、治療期間はプロトコールで規定された期間よりも短い可能性がある）。

投与量 — 1日1回投与のデキサメタゾン製剤は、アドヒアランスを向上させる可能性がある。グルココルチコイド作用の観点から、デキサメタゾン 6mg は、ヒドロコルチゾン 150mg（8時間ごとに 50mg）、プレドニゾン 40mg、メチルプレドニゾロン 32mg（6時間ごとに 8mg、または 12時間ごとに 16mg）に相当する。

モニタリング — 重症・重篤 COVID-19 患者については、患者が糖尿病であるかどうかにかかわらず、血糖値をモニターすることが賢明である。

タイミング — 症状が出てから治療を開始するタイミングについて、パネルで議論した。RECOVERY の研究者らが報告したサブグループ解析結果からは、症状発現後 7日以上経過してから治療を開始した方が、症状発現後 7日以内に治療を開始した場合よりも有益であると示唆されている。前向きメタアナリシスにおける事後サブグループ解析では、この仮説の裏付けは得られなかった。パネルメンバーの中には、ウイルスの複製が免疫系によって抑制されるまでステロイド全身投与を先送りするのが妥当であると考える人もいたが、実際には症状発現を確定することが不可能な場合が多く、重症化の徴候が遅れて現れることが多い（つまり、重症度と時期が共直線性を示す）と述べる人が多かった。パネルは、エビデンスに基づき、重症・重篤な COVID-19 患者を治療する際には（症状発現から 7日以内であっても）ステロイドを投与し、非重症患者を治療する際には（症状発現から 7日以降であっても）ステロイドを投与しないことが望ましいと結論付けた。

判断材料となるエビデンス

有益性と有害性

推奨代替案の実質的な純利益

条件付き推奨に賛成票を投じたパネルメンバーは、COVID-19 に対する全身性ステロイドの評価試験では、潜在的有害性に関する情報が限られていると主張した。2 回のパネルの間に、敗血症、ARDS、市中肺炎（CAP）に関する研究から得られた、全身性ステロイドの潜在的有害作用に関する間接的エビデンスが **Summary of findings** の表に追加された^(66, 67)。全体的に確実性は低いものの、これらのデータは心強いものであり、ステロイドは高血糖の発生率上昇（中程度のエビデンス確実性；絶対的効果推定値は患者 1,000 人あたり 46 人増、95% CI:23 人増~72 人増）、高ナトリウム血症の発生率上昇（中程度のエビデンス確実性；1,000 人あたり 26 人増、95% CI:13 人増~41 人増）の可能性はあるものの、有害事象のリスク増加とは関連していないことが示唆された。また、パネルメンバーは、全身性ステロイドが死亡率に及ぼす効果見込みから考えて、ほとんどの患者は、死亡に比べれば重要度が著しく低いと思われる有害事象を避けるためにこの介入を拒否することはないだろうと述べた。

COVID-19 対策として提案された新規薬剤とは対照的に、臨床医は全身性ステロイドの豊富な経験を持っており、パネルはその総合的な安全性を信頼していた。さらに、パネルは、このガイドラインを使用する臨床医が、全身性ステロイド療法の副作用や禁忌が他にもあり、常在微生物叢によって地域ごとに異なる可能性があることを認識していることを確信していた。ただし、臨床医は、糖尿病や基礎疾患に免疫不全のある患者にステロイドを使用する際には注意を払う必要がある。

最終的にパネルは、それぞれ、重篤 COVID-19 患者の 28 日死亡率 8.7% 低下、非重篤ではない重症患者の 28 日死亡率 6.7% 低下という中程度の確実性を持つエビデンスに基づいて推奨を策定した。

選択権や価値観

大きな変化はない見込み

パネルは、患者個人の価値観や選好を重視する一方で、パンデミックが世界の医療システムに与える影響を考慮し、資源配分や公平性も重視した。ステロイドの死亡率に対する効果は、患者にとって非常に重要であると思われ、COVID-19 で重症となった場合に治療を受けたいという患者の思いは、皆ほぼ同じだろうと予想された。

医療資源とその他の検討事項

推奨代替案に重要な問題はない

医療資源への影響、実現可能性、公平性、人権

本ガイドラインにおいて、パネルは個々の患者の視点に立ちつつも、資源配分の面も重視した。このような観点から、COVID-19 の治療法が広く提供されることに伴う機会費用に注目する。COVID-19 の他の治療法候補が一般的に高価で、多くの場合、未認可であり、入手が困難で、高度な医療インフラを必要とするのに対して、全身性ステロイドは低コストで投与が容易であり、世界中で容易に入手可能である⁽⁵⁷⁾。デキサメタゾンとプレドニゾロンは、各国の必須医薬品リストに最も多く掲載されている医薬品の一つで、95%の国々で掲載されている。デキサメタゾンは 1977 年に WHO 必須医薬品として初めて掲載され、プレドニゾロンは

その2年後に掲載された⁽⁵⁶⁾。

したがって、全身性ステロイドは、健康における不平等をなくし公平性を向上させる可能性をもつ数少ない COVID-19 に対する介入策の一つである。この検討事項が推奨の強度に影響を与えた。

受容性

投与が容易であること、全身性ステロイドの投与期間が比較的短いこと、そして最長 7~10 日間の全身性ステロイド投与の安全性プロファイルが概して良好であることから、パネルはこの介入の受容性（受け入れられやすさ）が高いと結論付けた。

正当性

本推奨は、全身性ステロイドを支持する推奨度の強さに関する投票の後に策定された。投票権を持つパネルメンバー 23 人のうち、19 人（83%）が強い推奨に賛成し、4 人（17%）が条件付き推奨に賛成した。強い推奨に賛成したパネルの一部にも共通していた、警戒票 4 票の理由を以下にまとめた。

適用性

条件付き推奨に投票したパネルメンバーは、RECOVERY 試験に参加できる可能性のある多くの患者が、治療を担当する臨床医によってステロイド評価試験への参加から除外されており、除外された患者の特徴に関する詳細な情報がないため、強い推奨を行うことができないと意見した。他のパネルメンバーは、除外された患者の割合は、実用化試験では稀なことではなく、標準的なものであると考え、患者を除外した理由に関する詳細な情報は収集されていないものの、試験への参加提案を拒否した主な理由は、ステロイドの適応が明確な患者においてステロイドを中止することによる安全性への懸念に関連している可能性が高いと考えた（RECOVERY の治験責任医師からの私信により確認）。パネルメンバーは、7~10 日間のステロイド治療に絶対的な禁忌はほとんどないこと、推奨は平均的な患者集団を対象としていること、そして強い推奨であっても、治療を担当する臨床医が判断して介入が禁忌である患者には適用すべきではないという共通認識があることを指摘した。

最終的にパネルは、この推奨は、入院状況にかかわらず、重症・重篤 COVID-19 患者に適用されると結論付けた。前提としては、病院で治療を受け、酸素吸入の形で呼吸補助を受ける患者であるということで、提供可能であれば非侵襲的・侵襲的換気を問わない。GRADE ガイダンスに従い、強い推奨を策定するにあたり、パネルは、十分な説明を受けた重症 COVID-19 患者全員、またはほぼ全員が、全身性ステロイド投与を選択するであろうと推察した。強い推奨があっても、患者によっては介入が禁忌となる場合があることは理解されている。全身性ステロイドの 7~10 日治療コースに絶対的禁忌があることは稀である。禁忌の可能性を考慮する際、その禁忌は、救命の可能性をもつ治療を患者から奪う正当な理由となるかどうかを臨床医は判断しなければならない。

この推奨の適用可能性は、小児、結核患者、免疫不全者など、検討された試験で十分な結果が得られていない集団に対しては、あまり明確になっていない。それでも、臨床医は、これらの患者から救命の可能性をもつ治療を奪うリスクも考慮することになるであろう。一方で、資源の制約

から入院や酸素吸入ができない重症・重篤 COVID-19 患者など、試験に参加していない特定の患者に対しては、積極的に推奨を適用すべきであると結論付けている。

この推奨は、ステロイドの次の用途には適用されない：経皮または吸入投与、高用量または長期投与、または予防。

クリニカルクエスチョン/PICO

Population（集団）：重篤な COVID-19 患者

Intervention（介入）：ステロイド

Comparator（対照）：通常の治療

概要

全身性ステロイドに関するエビデンスの概要

6つの試験は対象を重篤患者に限定して全身性ステロイドを評価した一方、RECOVERY 試験では入院中の COVID-19 患者が登録され、サブグループ別の死亡率データが報告された。同じく入院中の患者が登録された小規模な GLUCOCOVID 試験では報告されていなかった。パネルは、RECOVERY 試験のサブグループ解析の結果を検討し、全身性ステロイドの相対的効果が無作為化時に受けていた呼吸補助のレベルに応じて異なることを示唆した。信頼性の高いサブグループ効果の査読済み基準（42）に基づき、パネルは、サブグループ効果が十分に信頼性の高いものであり、重症 COVID-19 と非重症 COVID-19 に分けて推奨を策定する必要があると判断した。

母集団 — 7つの試験で 1,703 人の重篤患者のデータがあった。7つの試験のうち最大規模の RECOVERY では、英国の入院患者 6,425 人が無作為に割り付けられた（2,104 人がデキサメタゾン投与群、4,321 人が通常治療群に割り付けられた）。無作為化の時点で、16%が侵襲的機械換気または体外式膜型人工肺による酸素投与（ECMO）を受けており、60%が酸素投与のみ（非侵襲的換気あり、またはなし）を受けており、24%はどちらも受けていなかった（12）。他の 6つの小規模試験の死亡率データには、2020年6月9日までに登録された約 700 人の重篤患者（重篤の定義は試験によって異なる）が含まれており、約 5分の4が侵襲的機械換気を受けていたが、ステロイド治療を受ける群と、ステロイド治療を受けない群に無作為に約半数ずつ割り付けられた。重症および非重症 COVID-19 患者については、RECOVERY では関連するサブグループ別のデータしか得られなかった（重症 COVID-19 患者 3,883 人、非重症 COVID-19 患者 1,535 人）。1つの試験（GLUCOCOVID、n=63）の死亡率データは、重症 COVID-19 と非重症 COVID-19 に分けて報告されていなかったため[68]、パネルはこの試験の機械換気の結果に関するデータのみをレビューした。

介入 — RECOVERY では、デキサメタゾン 6mg を 1日1回（経口または静脈内）、最長 10日間投与した場合の効果を評価した。他のステロイドの薬物療法は以下の通り。デキサメタゾン 1日 20mg を 5日間投与した後、1日 10mg を 5日間投与（DEXA-COVID、CoDEX）；ヒドロコルチゾン 1日 200mg を 4～7日間投与した後、1日 100mg を 2～4日間投与し、その後 1日 50mg を 2～3日間投与（CAPE-COVID）；ヒドロコルチゾン 1日 200mg

で7日間投与（REMAP-CAP）；メチルプレドニゾロン 40mg を12時間ごとに5日間投与（Steroids-SARI）；メチルプレドニゾロン 40mg を12時間ごとに3日間投与した後、20mg を12時間ごとに3日間投与（GLUCOCOVID）（3）。試験のうち7試験は国ごとに実施されたが（ブラジル、中国、デンマーク、フランス、スペイン）、REMAP-CAP は多国間試験であった（ヨーロッパ14か国、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、サウジアラビア、英国で募集）。

アウトカム — 無作為化後21日目の死亡率が報告された1試験と、30日目の死亡率が報告された1試験を除いて、すべての試験で無作為化後28日目の死亡率が報告された

アウトカム時間枠	研究結果と測定値	絶対効果の推定値		エビデンスの確実性（エビデンスの質）	テキスト形式の要点
		標準治療	ステロイド		
死亡率 28 日	相対リスク 0.79 (CI 95% 0.7 - 0.9) 7つの研究における1,703人の患者のデータに基づく。 フォローアップ：28日	415/1,000 差異：1,000人あたり87人減 (CI 95% 124人減 - 41人減)	328/1,000	中程度 重大なバイアスリスクがあるため ¹	全身性ステロイドによって、重篤COVID-19患者の28日死亡リスクはおそらく低下する。
侵襲的人工呼吸器の必要性 28日	相対リスク 0.74 (CI 95% 0.59 - 0.93) 2つの研究における5,481人の患者のデータに基づく。 フォローアップ：28日	116/1,000 差異：1,000人あたり30人減 (CI 95% 48人減 - 8人減)	86/1,000	中程度 重大なバイアスリスクがあるため ²	全身性ステロイドにより、機械換気の必要性はおそらく減少する。
消化管出血	相対リスク 1.06 (CI 95% 0.85 - 1.33) 30の研究における5,403人の患者のデータに基づく。	48/1,000 差異：1,000人あたり3人増 (CI 95% 7人減 - 16人増)	51/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ³	ステロイドによって、消化管出血のリスクが上昇しないかもしれない。
重複感染	相対リスク 1.01 (CI 95% 0.9 - 1.13) 32の研究における6,027人の患者のデータに基づく。	186/1,000 差異：1,000人あたり2人増 (CI 95% 19人減 - 24人増)	188/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁴	ステロイドによって、重複感染のリスクが上昇しないかもしれない。
高血糖	相対リスク 1.16 (CI 95% 1.08 - 1.25) 24の研究における8,938人の患者のデータに基づく。	286/1,000 差異：1,000人あたり46人増 (CI 95% 23人増 - 72人増)	332/1,000	中程度 重大な非直接性のため ⁵	ステロイドによって、高血糖のリスクがおそらく上昇する。
高ナトリウム血症	相対リスク 1.64 (CI 95% 1.32 - 2.03) 6つの研究における5,015人の患者のデータに基づく。	40/1,000 差異：1,000人あたり26人増 (CI 95% 13人増 - 41人増)	66/1,000	中程度 重大な非直接性のため ⁶	ステロイドによって、高ナトリウム血症のリスクがおそらく上昇する。
神経筋障害	相対リスク 1.09 (CI 95% 0.86 - 1.39) 8つの研究における6,358人の患者のデータに基づく。	69/1,000 差異：1,000人あたり6人増 (CI 95% 10人減 - 27人増)	75/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁷	ステロイドによって、神経筋障害のリスクが上昇しないかもしれない。
精神神経系への影響	相対リスク 0.81 (CI 95% 0.41 - 1.63) 7つの研究の1,813人の患者のデータに基づく。	35/1,000 差異：1,000人あたり7人以下 (CI 95% 21人減 - 22人増)	28/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁸	ステロイドによって、精神神経系への影響のリスクが上昇しないかもしれない。

入院期間	測定単位：日 低値の方が良い 根拠データ： 1つの研究における6,425人の患者（無作為化比較）	13日	12日	低い 重大なバイアスリスクがあるため。 重大な不精確さがあるため ⁹	ステロイドの使用によって、入院期間が大幅に短縮されるかもしれない。
		CI 95%			

1. バイアスリスク：重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大ではない。出版バイアス：重大ではない。
2. バイアスリスク：重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大ではない。出版バイアス：重大ではない。
3. 非一貫性：重大ではない。非直接性：重大。不精確：重大。出版バイアス：重大ではない。
4. 非一貫性：重大ではない。非直接性：重大。不精確：重大。出版バイアス：重大ではない。
5. 非直接性：重大。
6. 非直接性：重大。
7. 非直接性：重大。不精確：重大。
8. 非直接性：重大。不精確：重大。
9. バイアスリスク：重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大。信頼区間には利益が含まれない。出版バイアス：重大ではない。

クリニカルクエスチョン／PICO

Population（集団）：重症 COVID-19 患者

Intervention（介入）：ステロイド

Comparator（対照）：通常の治療

概要

全身性ステロイドに関するエビデンスの概要

6つの試験は対象を重篤患者に限定して全身性ステロイドを評価したが、RECOVERY試験では入院中のCOVID-19患者が登録され、サブグループ別の死亡率データが報告された。同じく入院中の患者が登録された小規模なGLUCOCOVID試験では報告されていなかった。パネルは、RECOVERY試験のサブグループ解析の結果を検討し、全身性ステロイドの相対的効果が無作為化時に受けていた呼吸補助のレベルに応じて異なることを示唆した。信頼性の高いサブグループ効果の査読済み基準⁽⁴²⁾に基づき、パネルは、サブグループ効果が十分に信頼性の高いものであり、重症COVID-19と非重症COVID-19に分けて推奨を策定する必要があると判断した。

母集団 — 7つの試験で1,703人の重篤患者のデータがあった。7つの試験のうち最大規模のRECOVERYでは、英国の入院患者6,425人が無作為に割り付けられた（2,104人がデキサメタゾン投与群、4,321人が通常治療群に割り付けられた）。無作為化の時点で、16%が侵襲的機械換気または体外式膜型人工肺による酸素投与（ECMO）を受けており、60%が酸素投与のみ（非侵襲的換気あり、またはなし）を受けており、24%はどちらも受けていなかった⁽¹²⁾。他の6つの小規模試験の死亡率データには、2020年6月9日までに登録された約700人の重篤患者（重篤の定義は試験によって異なる）が含まれており、約5分の4が侵襲的機

械換気を受けていたが、ステロイド治療を受ける群と、ステロイド治療を受けない群に無作為に約半数ずつ割り付けられた。重症および非重症 COVID-19 患者については、RECOVERY では関連するサブグループ別のデータしか得られなかった（重症 COVID-19 患者 3,883 人、非重症 COVID-19 患者 1,535 人）。1 つの試験（GLUCOCOVID、n=63）の死亡率データは、重症 COVID-19 と非重症 COVID-19 に分けて報告されていなかったため [68]、パネルはこの試験の機械換気の結果に関するデータのみをレビューした。

介入 — RECOVERY では、デキサメタゾン 6mg を 1 日 1 回（経口または静脈内）、最長 10 日間投与した場合の効果を評価した。他のステロイドの薬物療法は以下の通り。デキサメタゾン 1 日 20mg を 5 日間投与した後、1 日 10mg を 5 日間投与（DEXA-COVID、CoDEX）；ヒドロコルチゾン 1 日 200mg を 4~7 日間投与した後、1 日 100mg を 2~4 日間投与し、その後 1 日 50mg を 2~3 日間投与（CAPE-COVID）；ヒドロコルチゾン 1 日 200mg で 7 日間投与（REMAP-CAP）；メチルプレドニゾロン 40mg を 12 時間ごとに 5 日間投与（Steroids-SARI）；メチルプレドニゾロン 40mg を 12 時間ごとに 3 日間投与した後、20mg を 12 時間ごとに 3 日間投与（GLUCOCOVID）⁽³⁾。試験のうち 7 試験は国ごとに実施されたが（ブラジル、中国、デンマーク、フランス、スペイン）、REMAP-CAP は多国間試験であった（ヨーロッパ 14 か国、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、サウジアラビア、英国で募集）。

アウトカム — 無作為化後 21 日目の死亡率が報告された 1 試験と、30 日目の死亡率が報告された 1 試験を除いて、すべての試験で無作為化後 28 日目の死亡率が報告された。

アウトカム時間枠	研究結果と測定値	絶対効果の推定値		エビデンスの確実性（エビデンスの質）	テキスト形式の要点
		標準治療	ステロイド		
死亡率 28 日	相対リスク 0.8 (CI 95% 0.7 - 0.92) 1つの研究における3,883人の患者のデータに基づく。 フォローアップ：28 日	334/1,000	267/1,000 差異：1,000人あたり67人減 (CI 95% 100人減 - 27人減)	中程度 重大なバイアスのリスクがあるため ¹	全身性ステロイドによって、重篤 COVID-19患者の28日死亡リスクはおそらく低下する。
侵襲的人工呼吸器の必要性 28 日	相対リスク 0.74 (CI 95% 0.59 - 0.93) 2つの研究における5,481人の患者のデータに基づく。 フォローアップ：28 日	116/1,000	86/1,000 差異：1,000人あたり30人減 (CI 95% 48人減 - 8人減)	中程度 重大なバイアスのリスクがあるため ²	全身性ステロイドにより、人工呼吸器の必要性はおそらく減少する。
消化管出血	相対リスク 1.06 (CI 95% 0.85 - 1.33) 30の研究における5,403人の患者のデータに基づく。	48/1,000	51/1,000 差異：1,000人あたり3人増 (CI 95% 7人減 - 16人増)	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ³	ステロイドによって、消化管出血のリスクが上昇しないかもしれない。
重複感染	相対リスク 1.01 (CI 95% 0.9 - 1.13) 32の研究における 6,027 人の患者のデータに基づく。	186/1,000	188/1,000 差異：1,000人あたり2人増 (CI 95% 19人減 - 24人増)	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁴	ステロイドによって、重複感染のリスクが上昇しないかもしれない。
高血糖	相対リスク 1.16 (CI 95% 1.08 - 1.25) 24の研究における8,938人の患者のデータに基づく。	286/1,000	332/1,000 差異：1,000人あたり46人増 (CI 95% 23人増 - 72人増)	中程度中程度 重大な非直接性のため ⁵	ステロイドによって、高血糖のリスクがおそらく上昇する。

高ナトリウム血症	相対リスク 1.64 (CI 95% 1.32 - 2.03) 6つの研究における5,015人の患者のデータに基づく。	40/1,000 差異：1,000人あたり26人増 (CI 95% 13人増 - 41人増)	66/1,000	中程度 重大な非直接性のため ⁶	ステロイドによって、高ナトリウム血症のリスクがおそらく上昇する。
神経筋障害	相対リスク 1.09 (CI 95% 0.86 - 1.39) 8つの研究における6,358人の患者のデータに基づく。	69/1,000 差異：1,000人あたり6人増 (CI 95% 10人減 - 27人増)	75/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁷	ステロイドによって、神経筋障害のリスクが上昇しないかもしれない。
精神神経系への影響	相対リスク 0.81 (CI 95% 0.41 - 1.63) 7つの研究の1,813人の患者のデータに基づく。	35/1,000 差異：1,000人あたり7人以下 (CI 95% 21人減 - 22人増)	28/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁸	ステロイドによって、精神神経系への影響のリスクが上昇しないかもしれない。
入院期間	測定単位：日 低値の方が良い 根拠データ： 1つの研究における6,425人の患者（無作為化比較）	13日 CI 95%	12日	低い 重大なバイアスリスクがあるため。重大な不精確さがあるため ⁹	ステロイドの使用によって、入院期間が大幅に短縮されるかもしれない。

1. バイアスリスク：重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大ではない。出版バイアス：重大ではない。
2. バイアスリスク：重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大ではない。出版バイアス：重大ではない。
3. 非一貫性：重大ではない。非直接性：重大。不精確：重大。出版バイアス：重大ではない。
4. 非一貫性：重大ではない。非直接性：重大。不精確：重大。出版バイアス：重大ではない。
5. 非直接性：重大。
6. 非直接性：重大。
7. 非直接性：重大。不精確：重大。
8. 非直接性：重大。不精確：重大。
9. バイアスリスク：重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大。信頼区間には利益が含まれない。出版バイアス：重大ではない。

非重症 COVID-19 感染症患者の場合（重症または重篤な感染症の基準を満たさない場合）

条件付き非推奨

ステロイドを使用しないことを推奨する

実用的な情報

非重症 COVID-19 患者にはステロイドを使用しないという条件付き推奨に基づいて、そのような治療を検討する場合には、以下の実用情報が適用される。

投与経路

ステロイドの全身投与は、経口および経静脈的に行うことができる。なお、デキサメタゾンのバイオアベイラビリティは非常に高い（つまり、経口投与でも静脈内投与でも血漿中に同程度の濃度が得られる）が、重篤患者は腸管機能障害のために栄養素や薬を吸収できないことがある。したがって、腸管機能障害が疑われる場合、臨床医は全身性ステロイドを経口ではなく経静脈投与することを検討してもよい。

治療期間

ステロイドとしてデキサメタゾン 1日 6mg を最長 10 日間投与された患者が多かったが、7つの試験で評価された薬物療法の総投与期間は 5~14 日間で、治療は一般的に退院時に中止された（つまり、治療期間はプロトコルで規定された期間よりも短い可能性がある）。

投与量

1日 1回投与のデキサメタゾン製剤は、アドヒアランスを向上させる可能性がある。グルココルチコイド作用の観点から、デキサメタゾン 6mg は、ヒドロコルチゾン 150mg (8時間ごとに 50mg)、プレドニゾン 40mg、メチルプレドニゾン 32mg (6時間ごとに 8mg、または 12時間ごとに 16mg) に相当する。重症・重篤 COVID-19 患者については、患者が糖尿病であるかどうかにかかわらず、血糖値をモニターすることが賢明である。

タイミング

症状が出てから治療を開始するタイミングについて、パネルで議論した。RECOVERY の研究者らが報告したサブグループ解析結果によれば、症状発現後 7 日以上経過してから治療を開始した方が、症状発現後 7 日以内に治療を開始した場合よりも有益であると示唆される。前向きメタアナリシスにおける事後サブグループ解析では、この仮説の裏付けは得られなかった。パネルメンバーの中には、ウイルスの複製が免疫系によって抑制されるまで全身性ステロイド投与を先送りするのが妥当であるとする人もいたが、実際には症状発現時期を確定することが不可能な場合が多く、重症化の徴候が遅れて現れることが多い（つまり、重症度と時期の共線性を示す）と述べる人が多かった。パネルは、エビデンスに基づき、重症・重篤な COVID-19 患者を治療する際には（症状発現から 7 日以内であっても）ステロイドを投与し、非重症患者を治療する際には（症状発現から 7 日以降であっても）ステロイドを投与しないのが望ましいと結論付けた。

ステロイドで悪化する可能性のある他の流行性感染症も考慮する必要がある。例えば、ステロイド療法に伴う糞線虫感染亢進については、ステロイドを使用している場合、流行地での診断や経験的治療を検討することがある。

判断材料となるエビデンス

有益性と有害性

パネルは、非重症 COVID-19 患者において 28 日死亡率が 3.9% 増加する可能性を示唆する確実性の低いエビデンスに基づいて推奨を策定した。この特定のサブグループに関するエビデンスの確実性は、重大な不精確さ（すなわち、エビデンスでは死亡率低下を否定できない）

および盲検化の欠如によるバイアスリスクのために引き下げられた。全身性ステロイドの無差別的使用に反対する条件付き推奨の策定において、パネルは、十分な情報を得た非重症患者の多くは全身性ステロイドの投与を望まないだろうが、担当医と相談してこの介入を検討したいと考える患者も多いだろうと推測した（6）。

注意：WHOでは、妊娠第24週から34週で早産のリスクがある妊婦に対して、母体の感染症の臨床的証拠がなく、適切な出産・新生児ケアが受けられる場合には、産前にステロイド療法を行うことを推奨する。女性が軽度または中等度のCOVID-19を呈している場合、産前のステロイドの臨床的利益が、母親に及ぶ潜在的有害のリスクを上回る可能性がある。このような状況では、母親と早産児にとっての利益と弊害のバランスを母親と話し合い、十分な情報を得た上で決定する必要がある。この評価は、母親の臨床状態、本人と家族の希望、利用可能な医療資源によって異なる可能性がある。

選好や価値観

弱い推奨や条件付き推奨は、患者の価値観や選好にばらつきがある可能性が高いためになされた。パネルは、非重症患者のほとんどが全身性ステロイドを拒否するだろうと判断した。しかし、主治医と相談して意思決定をした結果、それを希望する人が多いことも考えられる。

医療資源とその他の検討事項

資源への影響、実現可能性、公平性、人権

また、パネルは、重症・重篤COVID-19患者が全身性ステロイドを確実に受けられるようにするために、現在のエビデンスから見て、この介入から利益を得ることができないと思われる患者には、この介入を行わないことが妥当であると考えた。

正当性

この推奨は、コンセンサスによって決定された。

適用性

この推奨は、入院状況にかかわらず、非重症患者に適用される。非重症COVID-19患者は通常、病院での急性期治療や呼吸補助を必要としないが、管轄地によっては、これらの患者が隔離目的のみで入院する場合があります。その場合は全身性ステロイドで治療すべきではないとパネルは指摘した。他の理由で既に全身性ステロイド治療を受けている非重症COVID-19の患者に関しては、全身性ステロイドを中止すべきではないとパネルは結論付けた（例えば、慢性閉塞性肺疾患の患者は、全身性経口ステロイドの治療コースを中止する必要はない。あるいは他の慢性自己免疫疾患の場合なども同様）。非重症COVID-19患者の臨床状態が悪化した場合（呼吸数の増加、呼吸促進や低酸素血症の徴候）は、全身性ステロイドを投与すべきである（推奨1参照）。

クリニカルクエスチョン/PICO

Population（集団）：非重症 COVID-19 患者

Intervention（介入）：ステロイド

Comparator（対照）：通常の治療

概要

全身性ステロイドに関するエビデンスの概要

6つの試験が重篤患者を対象に全身性ステロイドを評価したが、RECOVERY試験では入院中のCOVID-19患者が登録され、サブグループ別の死亡率データが報告された。同じく入院中の患者が登録された小規模なGLUCOCOVID試験では報告されていなかった。パネルは、RECOVERY試験のサブグループ解析の結果を検討し、全身性ステロイドの相対的効果は、無作為化時に受けた呼吸補助のレベルに応じて異なることを示唆した。信頼性の高いサブグループ効果の査読済み基準⁽⁴²⁾に基づき、パネルは、サブグループ効果が十分に信頼性の高いものであり、重症COVID-19と非重症COVID-19に分けて推奨を策定する必要があると判断した。

母集団 — 7つの試験で1,703人の重篤患者のデータがあった。7つの試験のうち最大規模のRECOVERYでは、英国の入院患者6425人が無作為に割り付けられた（2,104人がデキサメタゾン投与群、4,321人が通常治療群に割り付けられた）。無作為化の時点で、16%が侵襲的人工呼吸または体外式膜型人工肺による酸素投与（ECMO）を受けており、60%が酸素のみ（非侵襲的人工呼吸あり、またはなし）を受けており、24%がどちらも受けていなかった⁽¹²⁾。他の6つの小規模試験の死亡率データには、2020年6月9日までに登録された約700人の重篤患者（重篤の定義は試験によって異なる）が含まれており、約5分の4が侵襲的機械換気を受けていたが、ステロイド治療を受ける群と、ステロイド治療を受けない群に無作為に約半数ずつ割り付けられた。重症および非重症のCOVID-19患者については、RECOVERYでは関連するサブグループ別のデータしか得られなかった（重症COVID-19患者3,883人、非重症COVID-19患者1,535人）。1つの試験（GLUCOCOVID、n=63）の死亡率データは、重症COVID-19と非重症COVID-19に分けて報告されていなかったため⁽⁶⁸⁾、パネルはこの試験の機械換気の結果に関するデータのみをレビューした。

介入 — RECOVERYでは、デキサメタゾン6mgを1日1回（経口または静脈内）、最長10日間投与した場合の効果を評価した。他のステロイドの薬物療法は以下の通り。デキサメタゾン1日20mgを5日間投与した後、1日10mgを5日間投与（DEXA-COVID、CoDEX）、ヒドロコルチゾン1日200mgを4～7日間投与した後、1日100mgを2～4日間投与し、その後1日50mgを2～3日間投与（CAPE-COVID）、ヒドロコルチゾン1日200mgを7日間投与（REMAP-CAP）、メチルプレドニゾロン40mgを12時間ごとに5日間投与（Steroids-SARI）、メチルプレドニゾロン40mgを12時間ごとに3日間投与した後、20mgを12時間ごとに3日間投与（GLUCOCOVID）⁽³⁾。試験のうち7つはそれぞれの国で実施されたが（ブラジル、中国、デンマーク、フランス、スペイン）、REMAP-CAPは多国間試験であった（ヨーロッパ14か国、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、サウジアラビ

ア、英国で募集)。

アウトカム — 無作為化後 21 日目の死亡率が報告された 1 試験と、30 日目の死亡率が報告された 1 試験を除いたすべての試験で無作為化後 28 日目の死亡率が報告された。

アウトカム時間枠	研究結果と測定値	絶対効果の推定値		エビデンスの確実性 (エビデンスの質)	テキスト形式の要点
		標準治療	ステロイド		
死亡率 28日	相対リスク 1.22 (CI 95% 0.93 - 1.61) 1つの研究における1,535人の患者のデータに基づく。 フォローアップ：28日	176/1,000 差異：1,000人あたり39人増 (CI 95% 12人減 - 107人増)	215/1,000	低い 重大なバイアスリスクがあるため。重大な不精確さがあるため ¹	全身性ステロイドによって、非重症 COVID-19患者の28日死亡率リスクが上昇するかもしれない。
侵襲的人工呼吸器の必要性 28日	相対リスク 0.74 (CI 95% 0.59 - 0.93) 2つの研究における5,481人の患者のデータに基づく。 フォローアップ：28日	116/1,000 差異：1,000人あたり30人減 (CI 95% 48人減 - 8人減)	86/1,000	中程度 重大なバイアスリスクがあるため ²	全身性ステロイドにより、人工呼吸の必要性はおそらく減少する。
入院期間	1つの研究における6,425人の患者のデータに基づく。 フォローアップ：NR	13 差異：1人減	12	低い 重大な偏りのリスクがあるため、重大な不精確さがあるため ³	ステロイドの使用により、入院期間が大幅に短縮されるかもしれない
消化管出血	相対リスク 1.06 (CI 95% 0.85 - 1.33) 30の研究における5,403人の患者のデータに基づく。	48/1,000 差異：1,000人あたり3人増 (CI 95% 7人減 - 16人増)	51/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁴	ステロイドによって、消化管出血のリスクが上昇しないかもしれない。
重複感染	相対リスク 1.01 (CI 95% 0.9 - 1.13) 32の研究における6,027人の患者のデータに基づく。	186/1,000 差異：1,000人あたり2人増 (CI 95% 19人減 - 24人増)	188/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁵	ステロイドによって、重複感染のリスクが上昇しないかもしれない。
高血糖	相対リスク 1.16 (CI 95% 1.08 - 1.25) 24の研究における8,938人の患者のデータに基づく。	286/1,000 差異：1,000人あたり46人増 (CI 95% 23人増 - 72人増)	332/1,000	中程度 重大な非直接性のため ⁶	ステロイドによって、高血糖のリスクがおそらく上昇する。
高ナトリウム血症	相対リスク 1.64 (CI 95% 1.32 - 2.03) 6つの研究における5,015人の患者のデータに基づく。	40/1,000 差異：1,000人あたり26人増 (CI 95% 13人増 - 41人増)	66/1,000	中程度 重大な非直接性のため ⁷	ステロイドによって、高ナトリウム血症のリスクがおそらく上昇する。
神経筋障害	相対リスク 1.09 (CI 95% 0.86 - 1.39) 8つの研究における6,358人の患者のデータに基づく。	69/1,000 差異：1,000人あたり6人増 (CI 95% 10人減 - 27人増)	75/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁸	ステロイドによって、神経筋障害のリスクが上昇しないかもしれない
精神神経系への影響	相対リスク 0.81 (CI 95% 0.41 - 1.63) 7つの研究の1,813人の患者のデータに基づく。	35/1,000 差異：1,000人あたり7人以下 (CI 95% 21人減 - 22人増)	28/1,000	低い 重大な非直接性があるため。重大な不精確さがあるため ⁹	ステロイドによって、精神神経系への影響のリスクが上昇しないかもしれない。
入院期間	測定単位：日 低値の方が良い 根拠データ： 1つの研究における6,425人の患者（無作為化比較）	13日 CI 95%	12日	低い 重大なバイアスリスクがあるため。重大な不精確さがあるため ¹⁰	ステロイドの使用によって、入院期間が大幅に短縮されるかもしれない。

1. バイアスリスク重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大。出版バイアス：重大ではない。
2. バイアスリスク：重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大ではない。出版バイアス：重大ではない。
3. バイアスリスク重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大。信頼区間には利益が含まれない。出版バイアス：重大ではない。
4. 非一貫性：重大ではない。非直接性：重大。不精確：重大。出版バイアス：重大ではない。
5. 非一貫性：重大ではない。非直接性：重大。不精確：重大。出版バイアス：重大ではない。
6. 非直接性：重大。
7. 非直接性：重大。
8. 非直接性：重大。不精確：重大。
9. 非直接性：重大。不精確：重大。
10. バイアスリスク：重大。盲検化の欠如。非一貫性：重大ではない。非直接性：重大ではない。不精確：重大。信頼区間には利益が含まれない。出版バイアス：重大ではない。

8. 不明な点、新たなエビデンス、今後の研究について

イベルメクチン

最も重要なアウトカムの推定値の確実性が非常に低いことから、GDG は、臨床治療の一部としての使用を推奨する前に、この薬剤を検討するさらなる質の高い臨床試験が不可欠であると考えた。これには、入院患者と外来患者の両方を対象とした RCT や、疾患の重症度が異なる患者を対象とした RCT、異なる投与レジメンの RCT などが含まれる。これらの研究では、死亡率、生活の質、入院の必要性、侵襲的人工呼吸の必要性、臨床的改善または症状改善までの時間など、患者にとって重要なアウトカムに重点が置かれるべきである。また、COVID-19 患者におけるイベルメクチンの潜在的な有害性をより明確化することも重要と思われる。

ヒドロキシクロロキン

不確実性は残るものの、疾患の重症度や場所を問わず一貫した試験結果が得られていることから、これ以上研究を進めても、最も重要なアウトカム（死亡率、人工呼吸）においてヒドロキシクロロキンは効果を発揮する患者サブグループが見つかる可能性は低いであろうと GDG 有識者は考えた。

ロピナビル／リトナビル

不確実性は残るものの、疾患の重症度や場所を問わず一貫した試験結果が得られていることから、これ以上研究を進めても、最も重要なアウトカム（死亡率、人工呼吸）においてロピナビル／リトナビルが効果を発揮する患者サブグループが見つかる可能性は低いであろうと GDG パネルは考えた。

ステロイドとその効果

- COVID-19 生存者の長期死亡率と機能的転帰。
- 非重症 COVID-19 患者（低酸素血症を伴わない肺炎）。
- 新規免疫調整剤など、COVID-19 の追加治療と併用した場合のアウトカム。これらと全身性ステロイドとの相互作用を確認することがますます重要になるであろう。重症・重篤 COVID-19 に対するすべての治験薬（レムデシビルを含む）は、全身性ステロイドとの比較、または全身性ステロイドとの併用と全身性ステロイド単独との比較で評価されるべきである。
- 免疫とその後の感染症のリスク。28 日後の死亡リスクに影響する可能性がある。
- ステロイド製剤、投与量、薬剤投与開始の最適なタイミングの違いによるアウトカム。

© World Health Organization 2021. Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA 3.0 IGO licence.

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.1