

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）

2020 年 11 月 20 日改訂版

原文（英語）：

Therapeutics and COVID-19

Living Guideline

20 November 2020

<https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>

1. 要旨：リビングガイドラインとは？

臨床課題：COVID-19 患者の治療における薬剤の役割とは？

対象：臨床家および医療ケアの意思決定者

最新の実践：COVID-19 の現在の治療法は、多数の不確実性を反映して変化している。多くの異なる薬剤の多数のランダム化比較試験（RCT）が実地情報を提供するために進行中である。このバージョンの世界保健機関（WHO）の最新のガイドラインには、レムデシビルに関する新しい情報と推奨事項が含まれている。これには、2020 年 10 月 15 日の WHO SOLIDARITY 試験の結果のプレプリント公開（1）に続き、ヒドロキシクロロキンとロピナビル-リトナビルの結果も報告されている。レムデシビルは、COVID-19 で入院した患者の治療に多く使用されており、すべての利害関係者団体にとって非常に興味深いものである。

推奨事項：パネルは、疾患の重症度に関係なく、COVID-19 の入院患者におけるレムデシビルの使用に対して条件付きの勧告を行った。このガイダンスは、以前のバージョンで公開された推奨事項に追加される。以前のバージョンは、重症で重篤な COVID-19 の患者における全身性コルチコステロイドの強い推奨、および非重症の COVID-19 の患者の全身性コルチコステロイドに対する条件付き推奨がされている。

ガイドライン策定過程：この最新のガイドラインは、WHO の革新的な成果物である。世界的な連携の下、信頼でき進化し続ける COVID-19 ガイダンスを提供し、世界中の政策と実践の場に情報を提供する切迫する必要性から WHO が作成したものだ。WHO は、非営利の Magic Evidence Ecosystem Foundation（MAGIC）と提携して、現在のシステムティックレビューとネットワーク

分析に基づき、COVID-19 薬物治療の最新ガイドンスの方法論的支援と開発および普及を行っている (2)。コンテンツの専門家、臨床医、患者、倫理学者、方法論者からなる国際ガイドライン開発グループ (GDG) は、推奨、査定、開発、評価の格付 (GRADE) アプローチを使用して、信頼できるガイドライン開発の基準に従って推奨を作成した。パネルメンバーの利益相反は確認されなかった。

最新の科学的知見：レムデシビルに関する推奨事項は、COVID-19 で入院した 7,333 人の参加者を対象とした 4 件のランダム化試験のデータを集積したシステマティックレビューとネットワークメタアナリシス (NMA) の結果によって報告された。結果として得られた GRADE エビデンスの要約は、レムデシビルが死亡率に影響を及ぼさない可能性があることを示唆した (オッズ比 0.90、95%信頼区間 [CI] 0.70~1.12；効果の絶対推定値は 1,000 人当たりの死亡数が 10 人減、95%CI は 1,000 人当たりの死亡数が 29 人減~11 人増；確実性の低いエビデンス)；おそらく、パネルによって特定された他の重要な結果には影響がなく、エビデンスの確実性は同様に低いか、非常に低いことが示唆された。パネルは、病気の重症度による死亡率の違いを評価するサブグループ解析の全体としての信頼性は、サブグループの推奨を行うには不十分であると判断した。

推奨事項の理解のために：COVID-19 の入院患者におけるレムデシビルの使用に対するエビデンスから条件付き推奨に移行する際、パネルは、死亡率、人工呼吸器の必要性、臨床的改善までの時間、およびその他の患者にとって重要な結果に対して深刻な影響がないことを示唆するエビデンスを強調した。すべてのアウトカムが、確実性のエビデンスが低いか非常に低いことを考慮して、パネルは、レムデシビルが有益でないことを証明するエビデンスではなく、むしろ、現在入手可能なデータに基づいて、レムデシビルが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はないと結論づけた。パネルは、重大な有害性の可能性が残っている中で、小規模で不確実な有益性を低く評価した。さらに、パネルは、国や医療制度の資源、実現可能性、受容性、公平性などの文脈的要因を検討した。

情報ボックス

COVID-19 の治療法に関するこの最新 WHO ガイドラインには、WHO SOLIDARITY 試験の結果を受け、レムデシビルの使用を条件付きで推奨することになった (1)。ヒドロキシクロロキンとロピナビルの推奨は今後も続く予定である。最新 WHO ガイドラインの最初のバージョン ([2020 年 9 月 2 日公開](#)) は、コルチコステロイドの推奨が行われている。

これは最新ガイドラインであるため、ここに含まれる推奨事項が更新され、COVID-19 の他の治療法に新しい推奨事項が追加される。したがって、ガイドラインは MAGICapp で作成、配布、更新されている。使用者が使いやすく運用しやすいようにすることを目的とした構成や形式にしつつ、動的に更新されるエビデンスと推奨事項に対応している。ガイドライン内の既存の推奨事項を維持しながらも、新しいことに焦点を当てたものとなっている。

ガイドンスの最新バージョンについては、WHO のウェブサイトで参照可能である。また、BMJ 誌でも、ガイドラインの主要なエビデンスの源である最新 NMA とともに、[迅速な推奨](#)

[事項](#)として公開されてる (2)。

公開時 (2020 年 11 月 20 日) に、この推奨事項を報告する最新版の **NMA** が、附録として利用可能になっている (BMJ でピアレビューを受けている間)。また、レムデシビルによる副作用のシステマティックレビューとメタアナリシスもプレプリントとして利用できる (3)。

2. 略語

ALT	アラニンアミノ基転移酵素	MAGIC	マジックエビデンスエコシステム財団
ARDS	急性呼吸促拍症候群	MD	平均差
CI	信頼区間	NMA	ネットワークメタアナリシス
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	PICO	母集団、介入、対照、結果
eGFR	推定糸球体濾過率	RCT	ランダム化比較試験
GDG	ガイドライン作成グループ	SAE	重篤な有害事象
GRADE	推奨事項の評価、開発、評価	WHO	世界保健機関

3. 背景

WHO ダッシュボードによると、2020 年 11 月 11 日の時点で、世界中で 5,000 万人以上が COVID-19 と診断されている (4)。パンデミックはこれまでに 120 万人以上の命を奪っており、世界の多くの地域で症例数が再度増加している。COVID-19 のパンデミック、および研究と誤った情報が爆発的な増加している背景から、新たに明らかになった知見を考慮し、臨床診療のための明確な推奨事項を提供するため、信頼でき、アクセスしやすく、定期的に更新される (最新の) ガイドランスの必要性が浮き彫りになった。

この最新ガイドラインは、COVID-19 の既存および新規の薬物治療に関する RCT からの新たなエビデンスに対応している。COVID-19 介入に関する 2,800 以上の試験が登録されているか、進行中である (新たなエビデンスに関するセクションを参照) (5)。これらの中には、多くの国で非常に多くの患者を募集し、実用的で適応性のある試験デザインで、国内および国際的な大規模プラットフォーム試験 (例: RECOVERY、WHO SOLIDARITY、DISCOVERY) がある (1、6)。これらのプラットフォーム試験は現在、レムデシビル、コルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル-リトナビルなどの薬剤を調査および報告しており、その他の介入も進行中だ (例: 回復期血漿療法、免疫調節療法)。この急速に進化するエビデンスの展望には、臨床医、患者、政府、省庁、および健康管理者に報告するための信頼できる解釈と迅速な診療ガイドラインが必要である。

3.1 第 2 版ガイドライン策定について

WHO 最新ガイドラインのこの第 2 版は、COVID-19 患者におけるレムデシビルの使用をとりあげている。これは、2020 年 10 月 15 日の WHO SOLIDARITY 試験のプレプリント公表に続き、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

よる治療の結果を報告している (1)。臨床診療におけるこれらの薬剤の役割は不明確なままであり、これまでの試験のエビデンスは限られていた。WHO SOLIDARITY 試験では、11,266 人のランダム化患者（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、通常のケアに 6,331 人）が追加され、治療法が変わる可能性がある (1)。

WHO GDG は、レムデシビルに関する信頼できる推奨事項の作成から始め、ヒドロキシクロロキンとロピナビル-リトナビルに関する推奨を始める予定だ。レムデシビルは、新規モノホスホルアミデートアデノシン類似体プロドラッグであり、代謝されて活性型三リン酸に変わり、RNA ウィルス合成を阻害する。レムデシビルは、SARS-CoV-2 を含むいくつかのウィルスに対して *in vitro* および *in vivo* の抗ウィルス活性を持っている。

レムデシビルは多くの国で広く使用されており、重症または重篤の COVID-19 患者への使用を推奨するガイドラインがいくつかある (7, 8)。

3.2 策定に関わった専門家

方法の項目で詳しく説明されているように、WHO は、臨床コンテンツの専門家 28 人、患者パートナー 4 人、倫理学者 1 人で、臨床委員長 (Michael Jacobs 博士) と方法委員長 (Bram Rochweg 博士) が率いる常設 GDG を招集した。

WHO は、世界の地理的な代表、性別のバランス、適切な技術的および臨床的専門知識を確保するために GDG メンバーを選択した。パネルメンバーの利益相反は確認されなかった。MAGIC は方法論の専門家に、GRADE を含むシステムティックレビューとガイドライン開発のための基準と方法に関する高度な専門知識を提供した。さらに、MAGIC は、使用者が使いやすい形式で最新ガイダンスを開発するためのプロセス ([BMJ Rapid Recommendations](#)) およびプラットフォーム ([MAGICapp](#)) のイノベーションを提供した。方法論の専門家は、推奨事項の策定には関与していなかった。MAGIC はまた、BMJ と協力して、最新 WHO ガイドラインという科学的な出版を同時にする調整をした (9)。

3.3 ガイドラインの使い方

これは WHO の最新ガイドラインである。推奨事項が更新され、ヒドロキシクロロキンやロピナビル-リトナビルなど、COVID-19 の他の治療法に関する新しい推奨事項が追加される (9)。ガイドラインは [MAGICapp](#) で作成、配布、更新されており、使用者に分かりやすく使いやすい形式と構造になっている。必要に応じてガイドライン内で既存の推奨事項を維持しながら、新しいことに焦点を当ててエビデンスと推奨事項の動的な更新に対応する。セクション 4 では、最新ガイドラインプロセスの主要な方法論的側面について概説している。

ガイドラインは次の場所から入手できる；WHO のウェブサイト、オンライン、多層フォーマット (MAGICapp 経由)、PDF 形式、[BMJ Rapid Recommendations](#) および [WHO Academy アプリ](#) (9)。オンライン形式と BMJ によって作成されたインフォグラフィックなどの追加ツールの目的は、忙しい臨床診療でのガイドラインの運用と利用を容易にすることだ。オンラインの多層フォーマットは、現場使用者が最初に推奨事項を見つけてからドリルダウンして、共有意思決定のためのツール（意思決定支援を見つける）など、実際に推奨事項を適用することに関連する裏付けとなるエビデンスやその他の情報を見つけることができるように設計されている。

4. ガイドラインの策定方法

最新 WHO ガイドラインは、信頼できるガイドラインの基準と方法に従って作成され、革新的なプロセスを利用して、推奨事項の動的な更新を効率化している。これらの方法は、ガイドライン作成のための WHO ハンドブックに準拠しており、WHO ガイドラインレビュー委員会 (https://www.who.int/publications/guidelines/guidelines_review_committee/en/) によって事前に承認されたプロトコル（計画提案）に従っている。

関連文書

COVID-19 治療のためのこの最新 WHO ガイダンスは、より広い内容の範囲を持ち、包括的なガイダンスである [COVID-19 の臨床管理：暫定ガイダンス](#) に関連する (10)。公開された最初の WHO 最新ガイダンス [COVID-19 のコルチコステロイド：最新ガイダンス](#) は、関係者に好評で、BMJ と MAGICapp を介して広まった。

時期

このガイダンスは、信頼でき、最新であることを目的としている。新しいエビデンスが COVID-19 治療法の推奨事項の変更に値した場合は大幅に更新され、世界的に広められる。我々は、信頼できるガイドラインの基準と方法 ([WHO ガイドライン開発ハンドブック](#)) を維持しながら、ガイドラインの発展の過程を引き起こす試験から、WHO の公開まで、1 か月以内に改訂する野心的なタイムフレームを目指している。

ここでは、推奨事項の作成と普及において、最新の信頼できるガイダンスの効率と適時性を改善するために採用する段階的なアプローチの概要を説明している。そのために、さまざまな過程が同時に発生した。

段階的アプローチ

ステップ 1：エビデンスの整理、マッピングと統合、エビデンス統合へのきっかけ

経験豊富な情報専門家が、COVID-19 の介入を扱う新しい RCT に関連するすべての情報源を調べ、最新のシステマティックレビューと NMA の文章内で、すべての新しい RCT に関して包括的な監視が毎日継続的に行われている。SOLIDARITY 試験のプレプリントの場合など、実践を変えるエビデンスが特定されると、WHO 治療運営委員会がガイドライン作成プロセスを開始し、ガイダンス支援連携委員会（謝辞を参照）、PICO の開発、および関心のある介入を扱うエビデンス要約の作成を開始する。

特定の推奨事項を作成または更新するための誘因は、以下に基づいている。

- 実践を変える可能性
- 質の高いエビデンスを統合した最新のシステマティックレビューを伝えるための治療法に関する十分な RCT データ、そして
- 世界中の人との関連性

ステップ 2：ガイドライン作成グループの招集

事前に選定された専門家パネル（謝辞を参照）は、2 週間にわたって 5 回開催された。2020 年 10

月 13 日に開催された最初の会議では、GRADE 方法論の基本が検討された。PICO の質問と関心のあるサブグループの作成、エビデンスの確実性の評価、患者の価値観と嗜好の組み込み、患者にとって重要なアウトカムの優先順位付けなどが含まれていた。2020 年 10 月 20 日に開催された第 2 回会議では、この特定の質問に対するアウトカムの優先順位付け、PICO、および事前に指定されたサブグループが最終決定された。2020 年 10 月 23 日に開催された第 3 回会議では、個々の研究調査員と生物統計学者との質疑応答が行われた。SOLIDARITY (Ana Maria Henao Restrepo 博士と Richard Peto 博士) ACTT-1 (Drs Lori Dodd 博士と John Beigel 博士) と RECOVERY (Peter Horby 博士と Jonathan Emberson 博士)。2020 年 10 月 27 日に開催された第 4 回会議では、事前に指定されたサブグループ解析を含むエビデンスの要約が GDG パネルに示され、予備的な推奨事項が起草された。2020 年 11 月 5 日に、追加で 5 回目の会議が開催され、事後のサブグループ解析を検討し、評価と推奨度、および推奨事項に関する最終的な審議が行われた。

ステップ 3：エビデンスの統合

WHO 治療運営委員会の要請に応じて、ガイダンス支援運営委員会による調整を受けて、最新システマティックレビュー/NMA チームは、独立したシステマティックレビューを行い、介入の利点と害を調べる準備ができていた。システマティックレビューチームは学際的であり、システマティックレビューの専門家、臨床専門家、臨床疫学者、大学院生、生物統計学者で構成されている。チームは、GRADE 方法論と、特に NMA におけるエビデンスの確実性の評価に関する専門知識を持っている。NMA チームは、NMA を指導するために、最初の 2 回の GDG 会議からの審議によって、特にパネルから優先順位が付けられたアウトカムとサブグループに焦点を当てて報告を受けた。4 回目の会議の後、NMA チームは、ベイズアプローチとメタ回帰を使用した事後サブグループ解析を続行した。これは、最後のパネル会議でパネルに示された。

ステップ 4：最終的な推奨事項

GRADE アプローチは、エビデンスの確実性を確立し、推奨の方向性と強さの両方を確立するための枠組みを提供した。コンセンサスが得られなかった場合に備えて最初に事前投票手順が確立されたが、これらの手順はパネル間でコンセンサスに達したこの推奨事項には必要なかった。

次の重要な要素を使用して、透明性があり信頼できる推奨事項を策定した。

- 構造化されたエビデンスの要約（例：調査結果表の GRADE 要約）による、全ての患者にとって重要な結果に対する絶対的な利益と害
- エビデンスの質/確実性
- 患者の価値観と嗜好
- 資源およびその他の考慮事項（実現可能性、適用可能性、公平性の考慮事項を含む）
- 各アウトカムには、調査結果の表の要約に示されているように、エビデンスの確実性の尺度とともに、効果の推定値と信頼区間がある。そのようなデータが利用できない場合は、説明の要約が提供される。
- 推奨事項は、GRADE で定義されているように、条件付き推奨または強い推奨のいずれかとして評価される。パネルメンバーがエビデンスの評価または推奨度に関して同意しない場合、WHO は確立された方法に従って投票を適用する。

ステップ 5：外部および内部レビュー

WHO ガイドラインは、事前に指定された外部査読者によって査読され（謝辞を参照）、WHO 出

版査読委員会によって承認された。

5. 科学的エビデンス

この項目では、GDG パネルがレムデシビルの推奨を行う際に、要求、使用した情報の概要を説明する。

有益と有害事象：患者にとっての重要な結果に関するレムデシビルの相対的効果

GDG パネルは、勧告で扱われるべき重要なクリニカルクエスションに基づいて、COVID-19 の薬物治療の RCT の最新 NMA の更新を要求した。GDG メンバーは、患者の視点に立って、アウトカム（1 [重要ではない] から 9 [重要] までの評価）に優先順位を付けた（表 1）。パネルの質問は、PICO 形式を使用して構成された（推奨事項のエビデンスプロファイルを参照）。

表 1. 患者の観点からのパネルアウトカムの評価

結果	平均	標準偏差	範囲
28 日で死亡	9.0	0.0	9-9
侵襲的機械換気の必要性	8.4	0.8	7-9
侵襲的機械換気の持続時間	7.7	1.0	5-9
臨床的改善までの時間	7.2	1.5	4-9
薬の中止につながる深刻な副作用	7.1	1.4	4-9
症状が消失するまでの時間	6.6	1.5	3-9
酸素投与の期間	6.6	1.3	5-9
入院期間	6.4	1.3	3-8
肝炎（肝酵素の上昇）	5.3	1.8	2-9
ウイルス排出までの期間	4.9	2.4	2-9
嘔気/嘔吐	4.5	1.7	2-9
下痢	4.3	1.5	2-8

注：1：重要ではない、9：非常に重要。

7,333 人の参加者による 4 つの試験（1、11-13）に基づいて、NMA は患者にとって重要な結果に関する効果の相対的な推定値を提供した（表 2）。注目すべきことに、含まれている研究のいずれも、19 歳未満の小児または青年は登録していなかった。

表 2. レムデシビルの推奨を報告する試験とその特徴の要約

試験	N	国	平均年齢 (歳)	重症度 (WHO 基準に 基づき)	% IMV (ベースライ ンと比較)	治療 (容量及び期間)	結果
Biegel (ACTT-1)	1,063	米国, ヨーロッパ, アジア	58.9	非重症 (11.3%) 重症 ^a (88.7%)	44.1%	レムデシビル IV (10 日ごとに 100 mg/day)	- 死亡率 - 有害事象 - 臨床的改善までの時間
Spinner (SIMPLE MODERATE)*	596	米国, ヨーロッパ, アジア	56-58	非重症 (100%)	0%	レムデシビル IV (初日 200 mg, その後 4 日又は 9 日間 100 mg)	- 死亡率 - 臨床的改善までの時間 - 入院期間 - 機械的換気 - 有害事象
Pan (SOLIDARITY)	5,451	全世界	< 50 35% 50-70 47% > 70 18%	非重症 (24%) 重症 ^b (67%) 重篤 (9%)	8.9%	レムデシビル IV (初日 200 mg, その後 100 mg 2-10 日間)	- 死亡率 - 機械的換気
Wang	237	中国	65	重症 ^c (100%)	16.1%	レムデシビル IV (100 mg/day を 10 日間)	- 死亡率 - 機械的換気 - 有害事象 - ウイルスクリアランス - 入院期間 - 人工呼吸の期間 - 臨床的改善までの時間

注: IMV – 侵襲的機械換気。 IV – 静脈内投与; N – 番号; NR (報告されていません); Sx – 症状。

特に明記されていない限りは、WHO の定義に基づく重症度基準による: ^a 室内気で SpO₂ <94% または呼吸数 > 24 回/分で重症と定義; ^b 酸素投与が必要で重症と定義; ^c 室空気で SpO₂ <94% で重度と定義

* SIMPLE SEVERE (14) にはプラセボと通常ケアの群がなかったため、SIMPLE MODERATE のみが分析に含まれた。

サブグループの解析

GDG パネルは、年齢（小児 対 成人 対 高齢者を考慮）、病気の重症度（非重症 対 重症 対 重篤な COVID-19 — 詳細については 7.1 提言のサブグループ解析を参照）、およびレムデシビル療法の期間（5 日対 5 日以上）に基づくサブグループ解析を要求した。GDG は、症状の発症から治療の開始までの時間、および併用薬（特にコルチコステロイド）を含む他の潜在的な関心のあるサブグループについて議論したが、これらの分析は個々の参加者データへのアクセスなしでは不可能であると認識した。この最後の点から、パネルは、通常の治療はセンター、地域間で様々であり、時間とともに発展する可能性があることを認識した。ただし、すべてのデータが RCT からのものであることを考えると、通常治療を構成する別介入手段の併用は、介入群および通常治療群に割り付けられた研究患者間でバランスを取る必要がある。

パネルの要請に続いて、NMA チームは、サブグループ解析を行い、必ず行うべき明確な推奨事項と言えるほどのものがサブグループごとにもし存在するならば確認できるように、交互作用評価を行った。含まれている試験の入手可能なデータからはサブグループ解析は病気の重症度と死亡率の結果についてのみ行えた。このサブグループ解析は、3 つの WHO 重症度定義に基づく変量効果頻度論的分析を使用して実行された。変量効果として研究を使用したメタ回帰を組み込んだ事後ベイズ分析も実行された。この後者のアプローチには、研究内の違いをより正確に説明できるという利点があるが、一度に比較できるのは 2 つのサブグループのみである。パネルは、ICEMAN ツールを組み込んだ事前に指定された枠組みを使用して、サブグループの調査結果の信頼性を評価した (15)。

基礎リスクの予測（COVID-19 患者の予後に関して）：絶対効果推定値の示唆

ガイドラインの推奨事項を報告したエビデンスの要約においては、すべての患者にとって重要なアウトカムに関する通常の治療と比較したレムデシビルの予想される絶対効果を報告し、各アウトカムに対するエビデンスの確実性を明確に判断した。治療の絶対効果は、NMA から得られた効果の相対的推定値（リスク比、オッズ比など）と組み合わせた予後（すなわち、基礎リスク推定値）によって報告される。

WHO SOLIDARITY 試験 (1) の対照群は、多種多様な国と地理的地域において抽出され、死亡率と機械的換気のアウトカムにとって基礎リスク推定を行うための最も関連性のあるエビデンスを表すものとして GDG パネルによって特定された。WHO SOLIDARITY 試験を選択した理由は、世界の人々の全体的な予後を反映するため、予後は WHO ガイドラインの推奨事項が作成される理由となるものである。研究デザインを考慮して、GDG は、他のアウトカムについて、含まれる研究全体で通常の治療に割り付けられたすべての患者の中央値または平均を使用することが、基礎リスクの最も信頼できる推定値として良いと判断した。

価値観と嗜好

COVID-19 薬物治療の決定を、患者の経験や価値観、嗜好に沿って選択することについては、GDG が有益なシステマティックレビューを構築できるほどには十分な出版データはなかった。したがって、GDG は、治療の利点、害、負担とその後の治療の好みのバランスを慎重に取った後、十分な情報に基づいた患者が何を評価するかについてを、独自の判断に基づいて行っていた。GDG に

は、COVID-19 を経験した 4 人の患者代表が含まれていた。

GDG は、以下の価値観と嗜好が、十分な情報を与えられた典型患者を代表することに同意した。

- 死亡率は患者にとって最も重要なアウトカムであり、次に機械的換気の必要性和期間、臨床的改善までの時間、および重大な介入関連の有害事象が次点にある。
- ほとんどの患者は、エビデンスが上記のアウトカムへの影響に関して高い不確実性を残した薬の使用に消極的である。治療効果が例え存在する場合でも小さく、重大な危害の可能性が残っていることを示唆するエビデンスがある場合に特にそうであった。
- その代わり、利益が大きく、利害の両方に関する不確実性が少ない状況では、より多くの患者が介入を選択する傾向がある。

ただし、GDG は、価値観と嗜好が異なる可能性があることを認めた。特に身体的基础状態が致命的な問題を有している場合、治療のうち、エビデンスによって利益が完全に否定されていないと言うのならば、その治療を使いたいと考える患者もいるだろう。一方で、介入を選択する前に、利益を生む可能性に高い閾値を持っている人もいる。GDG は個々の患者の視点に焦点を合わせたが、実現可能性、受容性、公平性、およびコストが重要な考慮事項である母集団の視点も考慮した。

6. 推奨事項の適用について

COVID-19 治療のガイドラインは、COVID-19 の入院患者に適用される。一部の薬剤（コルチコステロイドなど）では、COVID-19 感染症の重症度に基づいて推奨事項が異なる場合がある。GDG は、WHO COVID-19 感染症の重症度分類（以下を参照）から適合した、臨床指標に基づく WHO 重症度定義を使用することにした（10）。これらの定義は、患者のサブグループの定義を、医療機関受診に依拠せずに行う。インフォグラフィックは、これら 3 つの疾患重症度グループと実際に適用する主要な特性を示している。

重篤患者：急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、敗血症、敗血症性ショックや（侵襲的または非侵襲的）機械的人工呼吸、昇圧剤療法などの生命維持療法の提供を通常必要とするその他の状態という基準によって定義される。

重症患者：次のいずれかによって定義される。

- 室内気の酸素飽和度<90%。
- 成人および 5 歳以上の小児における呼吸数>30 回/分。2 ヶ月未満の小児では 60 回/分以上。2~11 か月の小児で 50 以上。1~5 歳の小児では 40 以上。
- 重度の呼吸困難の兆候（補助筋の使用、文章の形で発声できないこと、小児では、非常に重度の胸壁の陥没、呻吟、中枢性チアノーゼ、またはその他の一般的な危険な兆候の存在）。

軽症患者：重症または重篤な COVID-19 の基準を満たさないこととして定義される。

注意事項：パネルは、重症の COVID-19 を定義するための 90% の酸素飽和度閾値は恣意的であるため、どの患者に全身性コルチコステロイドを提供すべきかを決定するために使用する場合は慎重に解釈する必要があることを喚起した。たとえば、臨床医は自らの判断で、低酸素飽和度が重症度の兆候であるか、慢性肺疾患のある患者にとっては正常域であるか、といった決定する必要がある。同様に、ルームエアで 90~94% を下回る酸素飽和度は異常であり（肺が正常な患者の場合）、患者の状態が悪くなっていく傾向にある場合、重篤な疾患の初期兆候である可能性がある。一般的に、疑わしい点がある場合、委員会は、病気を重症と見なすことを提案した。



人口

この推奨事項は、次の特性を持つ人々にのみ適用される：



病気の重症度



Reproduced from the BMJ Rapid Recommendations (copyright managed by MAGIC).

非公式日本語訳：WHO 神戸センター / Unofficial Japanese translation prepared by WHO Kobe Centre

7. 治療に関する推奨事項

7.1 レムデシビル

病気の重症度に関係なく、COVID-19 の入院患者

条件付き推奨

標準治療に加えてレムデシビルを投与しないことを勧める

意思決定に資するエビデンス

有益事象と有害事象

通常のケアだけと比較して、おそらく利益がないか、ほとんど違いがない

GDG 委員会により、レムデシ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したというエビデンスがないことが分かった。しかし、これらのアウトカム、特に死亡率に関する確実性が低いというエビデンスは、レムデシビルが効果がないことを証明するものではなく、むしろ、患者にとって重要なアウトカムを改善することを確認するための十分なエビデンスがないということである。

試験からの重篤な有害事象 (SAE) のリスク増加のエビデンスはなかった。ただし、SAE は一般的に過少報告されており、大規模な RCT であってもまれな事象を見逃す可能性があるため、さらなる市販後調査が必要である。

サブグループ解析は、レムデシビル治療が重篤な患者の死亡率を増加させ、非重症および重症疾患の死亡率を低下させる可能性があることを示した。パネルは、このサブグループ効果 (ICEMAN ツールを使用して評価) の全体的な信頼性は、サブグループに対する推奨を行うには不十分であると判断した。含まれている研究におけるバイアスのリスクと不精確さによって引き起こされた、レムデシビルの利点と害に関する全体的な確実性の低いエビデンスも判断に影響した。

エビデンスの確実性

低

エビデンスは、4 つの RCT のリンクされたシステマティックレビューとネットワークメタアナリシスに基づいている。さまざまな重症度の COVID-19 で入院した 7,333 人の患者からのデータを貯めて、関心のあるアウトカムをガイドラインパネルにさまざまに報告する。パネルは、主にバイアスのリスクと不精確さ (重要な利益または害を除外しない広い信頼区間) によって引き起こされる、利益と害にわたるすべての患者にとって重要な結果に関する効果の推定値で確実性が低いことに同意した。ウイルスクリアランスとせん妄についても、エビデンスの確実性は非常に低かった。

嗜好と価値観
かなりの変動が予想される、又は不確実

合意された価値観と嗜好（エビデンスのセクションを参照）を適用して、GDG は、エビデンスが死亡率やその他の優先される結果への影響に関して高い不確実性を残していることを考えると、ほとんどの患者がレムデシビルの使用に消極的であると推測した。特に、レムデシビルの有益な効果が存在する場合でもそれが小さい可能性が高く、重大な危害の可能性が残っているためである。しかし、パネルは、価値観と嗜好は異なる可能性があり、エビデンスが利益の可能性を排除していないことを考えると、レムデシビルの使用を選択する患者と臨床医がいることを認めた。

リソース確保、実行可能性、公平性その他の検討事項
重要な問題、または調査されていない潜在的な問題

新規治療は通常、重要なアウトカムの益において、レムデシビルで現在利用可能なものよりも高い確実性であるエビデンスを必要とし、費用効果分析によって可能な限りサポートされることが好ましい。この情報がない場合、GDG は機会費用についての懸念と、重度の COVID-19 で最善の支持療法またはコルチコステロイドの使用に対する注意と資源を引き離すべきでないという考えを表明した。現在、レムデシビルは静脈内経路でのみ投与されており、世界的な利用可能性は現在限られていることが指摘された。

使用する正当性

COVID-19 患者に対するレムデシビルの使用に対するエビデンスから判断し、条件付き推奨に移行する際、パネルは、死亡率、機械的換気の必要性、症状からの回復、およびその他の患者にとって重要なアウトカムに影響がない可能性があるというエビデンスを強調した。確実性は低い、患者の価値観と嗜好の予想される変動性、および資源の考慮事項、来院のしやすさ、実現可能性、健康の公平性への影響などの他の文脈上の要因にも言及した（「P.12 意思決定に資するエビデンス」のこれらの要因の要約を参照）。

重要なことであるが、これらの結果のエビデンスの確実性が低いことを考えると、パネルは、レムデシビルに利益がないことを証明していないと結論付けた。むしろ、現在入手可能なデータに基づくと、レムデシビルが患者にとって重要なアウトカムを改善するという証拠はない。特に関連する費用と資源への影響を考えると、新薬で取られるべき方法と一致させた場合に、パネルは、有効性の証拠を示す役割を果たすべきだと感じた。現在利用可能なデータによって確立されていないのであるから。パネルは、少なくとも含まれている試験から、レムデシビルを投与されている患者における SAE のリスク増加の証拠はなかったことに言及した。SAE は一般的に過少報告されており、大規模な RCT であってもまれな事象が見逃されるため、これを確認するにはさらなる市販後調査が必要である。

サブグループの解析

パネルは、さまざまなレベルの疾患重症度の患者にわたる潜在的なサブグループ効果を慎重に検討し、重篤患者の死亡率が増加する可能性と、非重症および重症疾患の死亡率が減少する可能性を示唆した。この分析では、重篤な病気は、侵襲的または非侵襲的な換気を必要とすること、重症の病気は、酸素療法を必要とするもの（ただし、重篤な病気の基準を満たしていない）、その他の非重症として定義された。ネーザルハイフローを必要とする患者は、割合が少なく、重症（SOLIDARITY）または重篤（ACTT-1、Wang）のいずれかとして特徴づけられた。分析は、異なる重症度にわたる研究内のサブグループ比較に焦点を合わせたため、重症でない COVID-19 の患者のみを登録している SIMPLE-MODERATE 試験は、サブグループ分析に含めることができなかった。パネルは、変量効果の頻度論的分析と、変量効果として研究を使用したメタ回帰を組み込んだ事後ベイズ分析の両方の結果を査読した。

GDG パネルは、病気の重症度による死亡率の違いを評価するサブグループ解析の信頼性は、サブグループへの推奨を行うには不十分であると判断した。この決定に影響を与える重要な要因には、治験責任医師によるサブグループ効果の先験的な仮説の方向性の欠如、サブグループの発見に対する既存の裏付けとなる証拠がほとんど、又は全くないこと、及び関心のあるサブグループを調べるために使用される比較的恣意的なカットポイントが含まれる。バイアスのリスクと不精確さによって引き起こされた、レムデシビル利益と害に関する全体的な低い確実性のエビデンスも、判断の根拠となった。パネルは、レムデシビルに対する条件付きの推奨とは別として、特に特定のサブグループの患者により確実性の高いエビデンスを提供することを目的として、レムデシビルを評価する RCT へのさらなる登録を支持することを強調しました。

パネルは、小児や高齢者を含む患者の他の重要なサブグループの分析を事前に要求したが、これらのグループに詳細に対応するデータはなかった。含まれている RCT はいずれも小児を登録しておらず、高齢者は試験に含まれていたが、その結果は個別に報告されていなかった。また、小児向けのレムデシビルに関する薬物動態的データ、および安全性に関するデータもない。これをふまえると、小児へのこの勧告の適用可能性は現在不確かである。

実践的情報提供

GDG は、COVID-19 の入院患者の治療にレムデシビルを使用することに対して条件付きの推奨を行った。レムデシビルの投与を検討する場合、肝臓（ALT>ベースラインで正常の 5 倍以上）または腎機能障害（eGFR <30mL/分）のある患者にはその使用が禁忌であることに注意する必要がある。現在まで、静脈内投与のみが可能であり、入手可能性は比較的限られている。

PICO

対象者： COVID-19 の患者（すべての疾患の重症度）

介入： レムデシビル+通常の治療

対照群： 通常の治療

アウトカム 時間枠	調査結果と測定	絶対効果の推定		エビデンスの確実性 (エビデンスの質)	簡素な要約
		標準治療	レムデシビル		
死亡率	オッズ比: 0.90 (95% CI 0.70 - 1.12) 4 試験の 7333 人の患者 のデータに基づく	106 1,000 あたり	96 1,000 あたり	低 深刻なバイアスのリス クと不精確さのため	レムデシビルはおそ らく死亡率に影響を 与えない
		差異: 1,000 あたり 10 少ない (95% CI 29 減 - 11 増)			
機械的換気	オッズ比: 0.89 (95% CI 0.76 - 1.03) 4 試験の 6549 人の患者 のデータに基づく	105 1,000 あたり	95 1,000 あたり	低 深刻なバイアスのリス クと深刻な不精確 さのため	レムデシビルはおそ らく機械的換気に影 響を与えない
		差異: 1,000 あたり 10 少ない (95% CI 23 減 - 3 増)			
中止につながる重 篤な有害事象	オッズ比: 1.00 (95% CI 0.37 - 3.83) 3 試験の 1894 人の患者 のデータに基づく	15 1,000 あたり	15 1,000 あたり	低 非常に深刻な不精確 さのため	レムデシビルはおそ らく中止につながる ような重篤な有害事 象に影響を与えない
		差異: 1,000 あたり 0 少ない (95% CI 9 減 - 40 増)			
7 日でのウイルス クリアランス	オッズ比: 1.06 (95% CI 0.06 - 17.56) 1 試験の 196 人の患者 のデータに基づく	483 1,000 あたり	498 1,000 あたり	非常に低い 非常に深刻な不精確 さのため	ウイルスクリアラン スに関するレミデシ ビルの効果は不明
		差異: 1,000 あたり 15 多い (95% CI 430 減 - 460 増)			
急性肝障害	オッズ比: 0.85 (95% CI 0.51 - 1.41) 2 試験の 1281 人の患者 のデータに基づく	56 1,000 あたり	48 1,000 あたり	低 深刻な不正確さと深 刻な非直接性のため	レムデシビルはおそ らく急性肝障害に影 響を与えない
		差異: 1,000 あたり 8 少ない (95% CI 27 減 - 21 増)			
せん妄	オッズ比: 1.22 (95% CI 0.48 - 3.11) 1 試験の 1048 人の患者 のデータに基づく	16 1,000 あたり	19 1,000 あたり	非常に低い 深刻な不精確さと深 刻な非直接性のため	せん妄に対するレミ デシビルの効果は不 明
		差異: 1,000 あたり 3 多い (95% CI 8 減 - 32 増)			
臨床的改善までの 時間	測定者: スケール: 低 い方が良い 1 試験の 1882 人の患者 のデータに基づく	11.0 日平均	9.0 日平均	低 深刻な不精確さと深 刻な非直接性のため	レムデシビルは臨床 的改善までの時間 におそらく影響を与 えない
		差異: 平均偏差 2.0 減 (95% CI 4.2 減 - 0.9 増)			
入院期間	測定者: スケール: 低 い方が良い 3 試験の 1882 人の患者 のデータに基づく	12.8 日平均	12.3 日平均	低 深刻な不精確さと深 刻な間接性のため	レムデシビルはおそ らく入院期間に影響 を与えない
		差異: 平均偏差 0.5 減 (95% CI 3.3 減 - 2.3 増)			
換気の持続時間	測定者: スケール: 低 い方が良い 2 試験の 440 人の患者 のデータに基づく	14.7 日平均	13.4 日平均	低 非常に深刻な不精確 さのため	レムデシビルはおそ らく換気の持続時間 に影響を与えない
		差異: 平均偏差 1.3 減 (95% CI 4.1 減 - 1.5 増)			

出典: Siemieniuk et al., 2020 (2).

8. 不明な点、新たなエビデンス、今後の研究について

COVID-19 治療法のガイドラインの推奨事項は、患者にとって重要なすべての結果に対する治療効果に関して不確実性が残っていることを示している。COVID-19 患者の予後と価値観および嗜好に関するより良いエビデンスも必要である。ここでは、GDG によって特定されたレムデシビル の主要な不確実性の概要を説明し、最新ガイドラインの最初のバージョンのコルチコステロイド の不確実性に追加する。これらの不確実性は、将来の研究に情報を与える可能性がある。つまり、政策と実践に情報を提供するための、より関連性と信頼性の高いエビデンスの作成である。また、COVID-19 の試験の急速に変化する状況における新たなエビデンスについて概説する。

現在取り組まれている不明な点と今後の研究が必要な機会について

レムデシビルとその影響：

- 関心のある重要なアウトカム、特に機械的換気の必要性、機械的換気の期間、入院期間など、リソースの割り当てに影響を与えるアウトカム
- 特定のサブグループ、たとえば、さまざまな重症度、病気の発症からのさまざまな時間(日)、小児と高齢者、妊婦、治療期間など
- 拡張したエンドポイントでの死亡率や長期的な生活の質などの長期的なアウトカム
- 長期的な安全性とまれだが重要な副作用
- 症状の負担などの患者から報告されたアウトカム
- コルチコステロイドなどの他の薬剤と組み合わせて使用した場合のアウトカム
- ウイルス排出、ウイルスクリアランス、患者の感染力への影響

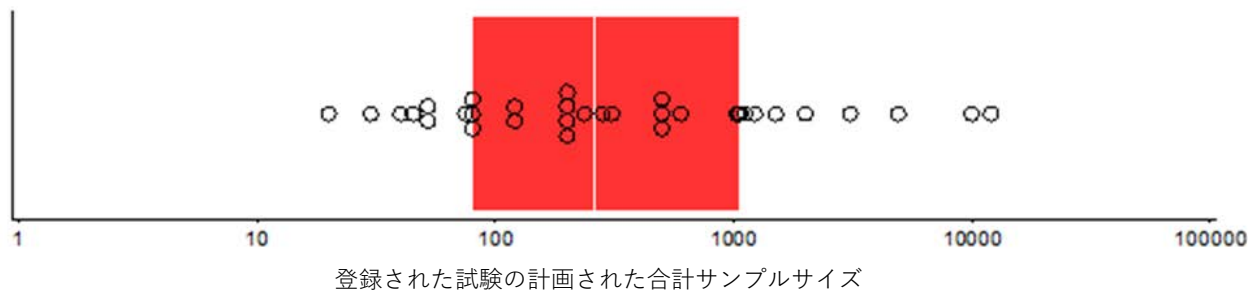
新たなエビデンス

COVID-19 介入に関する計画された進行中の研究の前例のない量 (2020 年 11 月 1 日現在 2801 の RCT) から、より信頼性が高く関連性のあるエビデンスが政策と実践に情報を与えるために現れることを意味する (5)。COVID-19 治療薬の登録済みおよび進行中の試験の概要は、[感染症データ観測所から、COVID-19 臨床試験登録](#) (5) のシステムティックレビューおよび WHO ウェブサイト (<https://www.covid-nma.com/dataviz/>) を通じて入手できる。

これらの研究のほとんどは小規模で方法論の質が変動するが、多くの大規模な国際プラットフォーム試験 (例: RECOVERY、SOLIDARITY、DISCOVERY) は、多くの潜在的な治療選択の確固たるエビデンスを提供するためにより適切に装備されている (1)。そのような試験はまた、上で概説された不確実性によって例示される、新しい洞察に基づいて、それらの設計、採用戦略、および介入の選択を適応させることができる。

レムデシビルについては、36 件の試験が登録され、6 件が完了している。これらの試験の計画されたサンプルサイズの中央値 (25、75 パーセンタイル) は 260 (80、1,062) です (図 1)。登録されたすべての試験の詳細は、[BMJ で発表された COVID-19 治療薬に関する WHO 最新ガイドライン](#) の補足表 1 にある (9)。

図 1. レムデシビルのランダム化比較試験のサンプルサイズ



謝辞

このガイダンスは、非営利財団 [Magic Evidence Ecosystem Foundation \(MAGIC\)](#) と共同で作成された。WHO は、MAGIC、the BMJ、McMaster University, Canada をはじめとする、本ガイダンス発行に協力頂いた以下の全ての組織と方々に感謝の意を表する。

This guidance was developed in collaboration with the non-profit [Magic Evidence Ecosystem Foundation \(MAGIC\)](#), which provided methodologic support to develop and disseminate living guidance for COVID-19 drug treatments. The WHO would like to thank the collaborative efforts of all those involved to make this process rapid, efficient, trustworthy and transparent, including extensive in-kind support from MAGIC and their partner the BMJ to develop and disseminate this living guidance for COVID-19 drug treatments, based on a living systematic review and network analysis from investigators at McMaster University, Canada.

WHO Therapeutics Steering Committee

The committee includes representatives from various WHO departments at headquarters and the regions and has been approved by the WHO Director of the Country Readiness Department and the WHO Chief Scientist. The WHO Secretariat meets on a regular basis to discuss when to trigger guideline updates based on evidence updates from the WHO rapid review team, and other sources of evidence and selects the members of the **Guideline Development Group (GDG)** for living guidance.

Janet V Diaz (Lead, Clinical Team for COVID-19 Response, Health Emergencies Programme, Geneva); John Appiah (Lead, case management, WHO Regional Office for Africa); Lisa Askie (Quality Assurance of Norms and Standards Department); Silvia Bertagnolio (Communicable and Noncommunicable Diseases Division/Clinical Team for COVID-19 Response); Nedret Emiroglu (Country Readiness Strengthening, Health Emergencies Department); John Grove (Quality Assurance of Norms and Standards Department); Rok Ho Kim (Quality Assurance of Norms and Standards Department); Chiori Kodama (Regional Office for the Eastern Mediterranean/Health Emergencies Programme); Gary Kuniyoshi (WHO Regional Office for the Western Pacific/Health Emergencies Programme); Lorenzo Moja (Health Products Policy and Standards Department); Olufemi Oladapo (Sexual and Reproductive Health and Research Department); Dina Pfeifer (WHO Regional Office for Europe/Health Emergencies Programme); Jacobus Preller (Clinical Team for COVID-19 Response); Pryanka Relan (Integrated Health Services Department/Clinical Team for COVID-19 Response); Ludovic Reveiz (Evidence and Intelligence for Action in Health Department, Incident Management Systems for COVID-19, Pan American Health Organization); Soumya Swaminathan (Office of Chief Scientist); Wilson Were (Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing Department); Pushpa Wijesinghe (Lead, case management, Regional Office for South-East Asia). Supporting project officer: Jacqueline Lee Endt (Health Care Readiness Unit, Health Emergencies Department).

The WHO Therapeutics Steering Committee is fully responsible for decisions about guidance production and convening the GDG.

We would like to acknowledge the **Guidance Support Collaboration Committee** which provided the coordination

between WHO and MAGIC to allow the rapid development of the WHO guidance and its dissemination: Thomas Agoritsas (MAGIC, University Hospitals, Geneva); Janet Diaz (WHO), Fiona Godlee (British Medical Journal); Gordon Guyatt (McMaster University, Canada); Navjoyt Ladher (British Medical Journal); François Lamontagne (Université de Sherbrooke, Canada); Srinivas Murthy (University of British Columbia, Canada); Bram Rochweg (McMaster University, Canada), Per Olav Vandvik (MAGIC, University of Oslo).

Guideline Development Group (GDG)

Wagdy Amin (Ministry of Health and Population, Egypt); Frederique Bausch (Geneva University Hospital, Switzerland); Erlina Burhan (Infection Division Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia); Maurizio Cecconi (Humanitas Research Hospital Milan, Italy) Duncan Chanda (Adult Infectious Disease Centre, University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia); Vu Quoc Dat (Department of Infectious Diseases, Hanoi Medical University, Viet Nam); Bin Du (Peking Union Medical College Hospital); Heike Geduld (Emergency Medicine, Stellenbosch University, South Africa); Patrick Gee (patient panel member, United States of America); Madiha Hashimi (Ziauddin University Karachi, Pakistan); Manai Hela (Emergency Medical Service Tunis, Tunisia); Sushil Kumar Kabra (All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India); Seema Kanda (patient panel member, Ontario, Canada); Leticia Kawano-Dourado (Research Institute, Hospital do Coração, São Paulo, Brazil); Yae-Jean Kim (Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea); Niranjana Kissoon (Department of Paediatrics and Emergency Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada); Arthur Kwizera (Makerere College of Health Sciences, Kampala, Uganda); Imelda Mahaka (patient panel member, Pangaea Harare, Zimbabwe); Greta Mino (Alcivar Hospital, Guayaquil, Ecuador); Emmanuel Nsutebu (Sheikh Shakhboub Medical City, Abu Dhabi); Natalia Pshenichnaya (Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia); Nida Qadir (Pulmonary and Critical Care Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, USA); Saniya Sabzwari (Aga Khan University Karachi, Pakistan); Rohit Sarin (National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, New Delhi, India); Michael Sharland (St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London); Yinzong Shen (Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai, China); Joao Paulo Souza (University of São Paulo Brazil); Shalini Sri Ranganathan (University of Colombo, Sri Lanka); Sebastian Ugarte (Faculty of Medicine Andres Bello University, Indisa Clinic, Santiago, Chile); Sridhar Venkatapuram (King's College, London); Dubula Vuyiseka (patient panel member, University of Stellenbosch, South Africa); Ananda Wijewickrama (Ministry of Health Sri Lanka).

Methods Chair: Bram Rochweg (McMaster University).

Clinical Chair: Michael Jacobs (Royal Free London NHS Foundation Trust).

Methods resource persons: Arnav Agarwal (University of Toronto, Canada); Thomas Agoritsas (University Hospitals, Geneva, Switzerland); Romina Brignardello-Peterson (McMaster University, Canada); Gordon Guyatt (McMaster University, Canada); George Tomlinson (University Health Network Toronto, Canada); Per Olav Vandvik (MAGIC, University of Oslo Norway), Linan Zeng (West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; McMaster University, Canada).

NMA team: Arnav Agarwal, Thomas Agoritsas, Jessica J Bartoszko, Romina Brignardello-Petersen, Derek K Chu, Rachel Couban, Andrea Darzi, Tahira Devji, Bo Fang, Carmen Fang, Signe Agnes Flottorp, Farid Foroutan, Long Ge, Gordon H Guyatt, Mi Ah Han, Diane Heels-Ansdell, Kimia Honarmand, Liangying Hou, Xiaorong Hou, Quazi Ibrahim, Ariel Izcovich, Elena Kum, Francois Lamontagne, Qin Liu, Mark Loeb, Maura Marcucci, Shelley L McLeod, Sharhazad Motaghi, Srinivas Murthy, Reem A Mustafa, John D Neary, Hector Pardo-Hernandez, Anila Qasim, Gabriel Rada, Irbaz Bin Riaz, Bram Rochweg, Behnam Sadeghirad, Nigar Sekercioglu, Lulu Sheng, Reed AC Siemieniuk, Ashwini Sreekanta, Charlotte Switzer, Britta Tendal, Lehana Thabane, George Tomlinson, Tari Turner, Per O Vandvik, Robin WM Vernooij, Andrés Viteri-García, Ying Wang, Liang Yao, Zhikang Ye, Dena Zeraatkar.

Special thanks to the study investigators for joining the Q&A session and providing additional data as requested to strengthen the analysis:

ACTT-1: John Biegel; Lori Dodd (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda).

SOLIDARITY: Sir Richard Peto (Nuffield Department of Population Health, University of Oxford); Ana Maria Henao Restrepo (Health Emergencies Preparedness and Response, WHO).

RECOVERY: Jonathan Emberson; Peter Horby (University of Oxford).

Special thanks to the external reviewers for their insights: Yaseen Arabi (King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Saudi Arabia); Richard Kojan (The Alliance for International Medical Action); Bhargavir Rao (Médecins Sans Frontières).

Main editors: Dr Michael Jacobs and Dr Bram Rochwerf (GDG co-chairs).

参考資料

1. WHO SOLIDARITY Trial Consortium, Pan H, Peto R, Karim Q, Alejandria M, Henao-Restrepo AM et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020.
2. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020;370 m2980.
3. Izcovich A, Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, L Ge, Zeraatkar D, Kum E et al. Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized trials. [In peer review.] BMJ Open. 20 November 2020. Preprint available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.16.20232876v1>
4. WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. Maguire BJ, Guérin PJ. A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations [version 1; peer review: 2 approved]. Wellcome Open Res. 2020;5(60).
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. NEJM. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
7. Rochwerf B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. BMJ. 2020;370 m2924.
8. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2020.
9. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020;370 m3379.
10. WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020.
11. Beigel JH, Tomashek LE, Dodd, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report. NEJM. 2020;383:1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
12. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Viladomiu AS et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. JAMA. 2020;324(11):1048-1057.
13. 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;395:1569-78.
14. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. NEJM. 2020;383:1827-37.
15. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ. 2020;192(32):E901-E906.

© World Health Organization 2020. Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA 3.0 IGO licence.

WHO reference number: WHO/2019-nCov/remdesivir/2020.1