



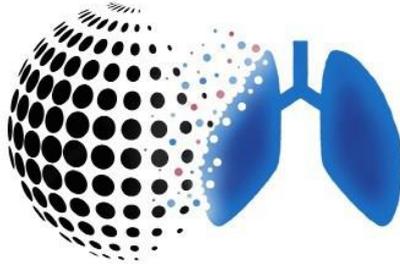
UMC Utrecht



MEDICAL RESEARCH  
INSTITUTE  
OF NEW ZEALAND



CCCTG  
Canadian Critical Care  
Trials Group



## REMAP-CAP

Randomized, Embedded,  
Multifactorial Adaptive Platform  
trial for Community – Acquired  
Pneumonia

# ドメイン特有の付録： COVID-19 専用抗凝固療法

## Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community- Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)

COVID-19 専用抗凝固療法 ドメイン特有の付録 第 3.0 版 (2021 年 2 月 27 日付) 日本語訳第 1 版

NIHR | National Institute  
for Health Research



## まとめ

REMAP-CAP 試験の本ドメインでは、プラットフォームへの登録基準を満たし、COVID-19 感染が疑われるまたは微生物学的検査で確認された被験者を、以下の 3 つの介入のいずれかに無作為に割付ける：

- 従来の低用量血栓塞栓予防療法
- 中等量の血栓塞栓予防療法
- 治療用量の抗凝固療法の継続（「治療的抗凝固療法歴あり」の階層のみ）

本参加施設では、「治療的抗凝固療法歴なし」の階層の患者に対して、本ドメイン内で、以下の介入が選択されている：

- 従来の低用量血栓塞栓予防療法
- 中等量の血栓塞栓予防療法

本参加施設では、「治療的抗凝固療法歴あり」の階層の患者に対して、本ドメイン内で、以下の介入が選択されている：

- 従来の低用量血栓塞栓予防療法
- 中等量の血栓塞栓予防療法
- 治療用量の抗凝固療法の継続

このドメイン特有の付録 (DSA) では、以下の状態および階層を適用する：

階層	パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された被験者 (PISOP)			パンデミックをもたらす感染症が疑われても確定診断されてもいない被験者 (PINSNP)
コアプロトコル文書	REMAP-CAP コアプロトコル + パンデミック関連付録、または REMAP-COVID コアプロトコル			REMAP-CAP コアプロトコル
重症度	中等症	重症		重症
ドメイン固有の階層	該当なし	治療的抗凝固療法 歴なし	治療的抗凝固療法 歴あり	該当なし
本 DSA で規定する介入	対象外	従来の低用量 中等量	従来の低用量 中等量 治療用量の継続	対象外
所管内で承認申請された介入	対象外	<input type="checkbox"/> 従来の低用量 <input type="checkbox"/> 中等量	<input type="checkbox"/> 従来の低用量 <input type="checkbox"/> 中等量 <input type="checkbox"/> 治療用量の継続	対象外
該当施設で提供される介入	病棟	ICU	ICU	ICU
	対象外	対象外	<input type="checkbox"/> 従来の低用量 <input type="checkbox"/> 中等量	<input type="checkbox"/> 従来の低用量 <input type="checkbox"/> 中等量 <input type="checkbox"/> 治療用量の継続

REMAP-CAP 試験 : COVID-19 専用抗凝固療法 ドメインのまとめ	
介入	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 従来の低用量血栓塞栓予防療法</li> <li>● 中等量の血栓塞栓予防療法</li> <li>● 治療用量の抗凝固療法の継続 (「治療的抗凝固療法歴あり」の階層のみ)</li> </ul>
解析単位、階層、重症度	<p>本ドメインは、パンデミック統計モデルにおいてのみ解析される。</p> <p>パンデミック統計モデルは、パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された被験者 (PISOP) の階層に含まれる被験者のみを対象とする。本ドメインでは、無作為化時に患者を「治療的抗凝固療法歴あり」または「治療的抗凝固療法歴なし」に分類するドメイン特有の階層がある。解析単位は登録時の重症度 (重症と定義) と治療的抗凝固療法歴の有無によって定義される。重症度と階層の間での情報の借用を認める。解析に SARS-CoV-2 の階層を適用する場合、SARS-CoV-2 の確定階層から得られた確率を用いて、各重症度のすべての PISOP 被験者に反応適応性無作為化を適用する。また、反応適応性無作為化は、治療的抗凝固療法歴の階層に応じて適用する可能性がある。</p>
治療間の相互作用の評価	抗血小板療法ドメインとの相互作用を評価する。
ネスティング	適用なし
把握時期 (割付状況の把握に関するタイミング)	即時の割付状態の把握と開始を伴う無作為化割付、または判断基準情報の遅延が伴う無作為化割付 (参加に事前の同意が求められる場合)
選択基準	<p>以下の場合、患者は本ドメインに適格となる :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 臨床医により COVID-19 感染が疑われる、または微生物学的検査により確認されている</li> <li>● 上気道もしくは下気道分泌物、またはその両方の SARS-CoV-2 感染症の微生物学的検査が実施されている、または実施する予定である</li> </ul>
ドメイン特有の除外基準	<p>以下のいずれかに該当する患者は、本ドメインから除外する :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 集中治療室 (ICU) 入室から 48 時間以上が経過している。ただし、中等症で他のドメインに割付けられている場合には、ICU での臓器不全サポート開始から 48 時間以上経過していたら除外される。</li> <li>● 治療的抗凝固療法を開始または継続する臨床的適応がある</li> <li>● 抗血小板薬 2 剤併用療法を継続または開始予定である</li> <li>● COVID-19 感染について確定診断されている、または疑われる患者を対象に抗凝固療法を評価する試験に登録している (当該試験のプロトコルに治療割付けの継続が規定されている)</li> <li>● ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) を含む、UFH または LMWH に対する既知の副作用、またはその疑いがある副作用歴がある</li> <li>● 臨床医が、このドメインへの参加が患者にとって最大の利益にならないと判断している</li> </ul> <p>階層別の除外基準 「治療的抗凝固療法歴あり」の階層の患者は、以下に該当する場合、本ドメインか</p>

	<p>ら除外する：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療的抗凝固療法の継続を禁忌とするのに十分な、臨床的または臨床検査結果による出血リスク、またはその両方がある</li> </ul> <p>「治療的抗凝固療法歴なし」の階層の患者は、以下に該当する場合、本ドメインから除外する：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 中等量の血栓塞栓予防療法を禁忌とするのに十分な、臨床的または臨床検査結果による出血リスク、またはその両方がある</li> <li>● 患者が非ヘパリン系抗凝固薬（直接経口抗凝固薬（DOAC）等）の投与を受けており、非ヘパリン系抗凝固薬を中止して、従来 of 低用量血栓塞栓予防療法で代用することが不適切または不可能であると治療を担当する臨床医が判断した場合</li> </ul>
<p>介入特有の除外基準</p>	<p>適用なし</p>
<p>アウトカム指標</p>	<p>REMAP の主要評価項目：REMAP-CAP コアプロトコル + パンデミック関連付録、および REMAP-COVID コアプロトコルを参照のこと。</p> <p>REMAP の副次評価項目：REMAP-CAP コアプロトコル + パンデミック関連付録、および REMAP-COVID コアプロトコルを参照のこと。</p> <p>ドメイン特有の副次評価項目（入院中、登録の 90 日後打ち切り）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 確定診断された深部静脈血栓症</li> <li>● 確定診断された肺塞栓症</li> <li>● 確定診断された虚血性脳血管事象</li> <li>● 無作為割付けから 15 日目の試験終了までの間に輸血された赤血球の総単位数</li> <li>● 急性心筋梗塞</li> <li>● ピークトロポニン値</li> <li>● 大出血</li> <li>● 腸間膜虚血および虚血肢を含むその他の血栓事象</li> <li>● 重篤な有害事象（SAE）（関連するコアプロトコルおよび本 DSA で規定）</li> </ul>

## 目次

1.	略語.....	9
2.	PROTOCOL APPENDIX の構造.....	11
3.	COVID-19 専用抗凝固療法 ドメイン特有の付録 版番号.....	12
3.1.	版履歴.....	12
4.	COVID-19 専用抗凝固療法ドメインのガバナンス.....	12
4.1.	ドメインメンバー.....	12
4.2.	連絡先の詳細.....	13
4.3.	ATTACC 試験および ACTIV-IV プラットフォーム試験との連携.....	13
5.	COVID-19 専用抗凝固療法ドメイン特有のワーキンググループの承認.....	14
6.	背景・根拠.....	14
6.1.	ドメイン定義.....	14
6.2.	ドメイン特有の背景.....	14
6.2.1.	COVID-19 感染症.....	14
6.2.2.	COVID-19 感染症の臨床試験.....	15
6.2.3.	本ドメインの介入戦略.....	15
6.2.4.	静脈血栓予防は COVID-19 感染症ではない入院患者の標準的な治療である.....	15
6.2.5.	COVID-19 感染症入院患者に血栓症はよく認められる.....	16
6.2.6.	COVID-19 感染症患者における血栓性合併症の発症メカニズム.....	17
6.2.7.	COVID-19 感染症患者における抗凝固療法戦略の評価に関する理論的根拠.....	18
6.2.8.	未分画ヘパリン静注.....	23
6.2.9.	低分子ヘパリン.....	23
6.2.10.	未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの安全性.....	23
7.	ドメインの目的.....	24
8.	臨床試験デザイン.....	24
8.1.	対象集団.....	24
8.1.1.	状態 (state).....	25
8.1.2.	ドメイン特有の階層.....	25
8.2.	適格基準.....	25
8.2.1.	ドメイン選択基準.....	25
8.2.2.	ドメイン除外基準.....	25

8.2.3.	階層別のドメイン特有の除外基準 .....	26
8.2.4.	介入の除外基準.....	26
8.2.5.	抗血小板療法ドメインの適格性.....	26
8.3.	介入 .....	26
8.3.1.	抗凝固療法の介入 .....	26
8.3.2.	従来の低用量血栓塞栓予防療法 .....	27
8.3.3.	中等量の静脈血栓塞栓予防療法.....	27
8.3.4.	治療的抗凝固療法の継続.....	28
8.3.5.	試験介入の中止.....	29
8.3.6.	COVID-19 感染症陰性被験者に対する COVID-19 抗凝固戦略 .....	29
8.4.	併用療法 .....	29
8.5.	評価項目 .....	29
8.5.1.	主要評価項目 .....	29
8.5.2.	副次評価項目 .....	29
<b>9.</b>	<b>臨床試験の実施.....</b>	<b>30</b>
9.1.	微生物学検査.....	30
9.2.	ドメイン特有のデータ収集.....	30
9.3.	中止基準 .....	30
9.4.	盲検化.....	31
9.4.1.	盲検化.....	31
9.4.2.	盲検解除 .....	31
<b>10.</b>	<b>統計学的考察 .....</b>	<b>31</b>
10.1.	ドメイン特有の中止基準.....	31
10.2.	解析単位および階層.....	32
10.3.	無作為化の把握時期（割付状況の把握に関するタイミング） .....	33
10.4.	その他のドメインにおける介入との相互作用 .....	33
10.5.	介入のネスティング .....	34
10.6.	優位性、有効性、有害性および劣性に対する閾値の確率.....	34
10.7.	同等性と無益性に対する閾値のオッズ比デルタ .....	34
10.8.	事前分布 .....	34
10.9.	試験後のサブグループ.....	34
<b>11.</b>	<b>倫理的配慮 .....</b>	<b>34</b>

11.1.	データ安全性モニタリング委員会 .....	34
11.2.	予想されるドメイン特有の有害事象.....	35
11.3.	ドメイン特有の同意に関する課題 .....	35
<b>12.</b>	<b>ガバナンスに関する課題.....</b>	<b>35</b>
12.1.	ドメインの資金 .....	35
12.2.	ドメインの介入および評価基準への資金提供 .....	35
12.3.	ドメイン特有の利益申告 .....	36
<b>13.</b>	<b>参考文献 .....</b>	<b>37</b>
<b>14.</b>	<b>補足資料 1. 抗凝固薬の投与表.....</b>	<b>41</b>
14.1.	エノキサパリン .....	41
14.2.	ダルテパリン .....	44
14.3.	チンザパリン.....	44
14.4.	未分画ヘパリン .....	44

## 1. 略語

ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸窮迫症候群
CCP	Clinical Characterization Protocol	臨床特性評価プロトコル
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
DSA	Domain-Specific Appendix	ドメイン特有の付録
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固症候群
DSMB	Data Safety and Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
DSWG	Domain-Specific Working Group	ドメイン特有のワーキンググループ
HIT	Heparin Induced Thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
HTE	Heterogeneity of Treatment Effect	治療効果の不均一性
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ISIG	International Statistics Interest Group	国際統計学利益グループ
ITSC	International Trial Steering Committee	国際研究運営委員会
LMWH	Low Molecular Weight Heparin	低分子ヘパリン
LSVT	Local Standard Venous Thromboprophylaxis	各施設による静脈血栓塞栓予防療法
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus	中東呼吸器症候群コロナウイルス
mpRCT	Multi-platform RCT	マルチプラットフォーム無作為化比

		較試験
PAtC	Pandemic Appendix to the Core Protocol	パンデミック関連付録
PE	Pulmonary Embolus	肺塞栓
PISOP	Pandemic infection is suspected or proven	パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された患者
RCT	Randomized controlled trial	無作為化比較試験
REMAP-CAP	Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia	市中肺炎に対する無作為化、埋め込み、多元的適応プラットフォーム研究
RSA	Region-Specific Appendix	地域特有の付録
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SARS	Serious Acute Respiratory Syndrome	重症急性呼吸窮迫症候群
UFH	Unfractionated heparin	未分画ヘパリン
VTE	Venous Thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

## 2. PROTOCOL APPENDIX の構造

本プロトコルの構造は、従来の試験と異なり適応性が高く、「モジュール式」プロトコルデザインを用いて、これらの適応の記述がよりよく理解され、規定されている。全ての適応は事前に規定されているが、プロトコルの構造は、例えば、新しいドメインや介入、又はその両方の導入（これらの用語の定義については用語集、Core Protocol の 1.2 章参照）や新たな実施地域における試験の開始など、時間の経過とともに試験が進化していくように設計されている。

プロトコルには、複数のモジュールがあり Core Protocol（研究の概要とデザインの特徴）、Statistical Analysis Appendix（現行の統計解析計画およびモデルの詳細）および Simulations Appendix（REMAP の現行のシミュレーションの詳細）、複数の Domain-Specific Appendices（DSA）（各ドメインで現在研究されている全ての介入の詳細）、複数の Regions-Specific Appendices（RSA）（地域の管理とガバナンスの詳細）で構成される。

Core Protocol には、試験が実施される国・地域や、検証中のドメインや介入にかかわらず、試験に共通する全ての情報が含まれている。Core Protocol は改訂される可能性があるが、そのような改訂は稀であると予想される。

研究の適応性の一つとして、ドメインおよび介入は時間の経過とともに変化するため、Core Protocol には、各ドメイン内の介入に関する情報は含まれていない。各ドメイン内の介入に関する情報は、DSA でカバーされている。これらの付録は、あるレベルでは既存のドメイン内のオプションを削除・追加し、別のレベルではドメイン全体を削除・追加することにより、時間の経過とともに変化することが予想される。DSA の各変更は、審査のために関連する倫理委員会に提出される。

Core Protocol には、解析モデルはドメインおよび介入の適応に応じて時間の経過とともに変化するため、統計解析やシミュレーションに関する詳細な情報は含まれていないが、この情報は統計解析とシミュレーションの付録に含まれている。これらの付録は、試験の適応が生じるにつれて、時間の経過とともに変更されることが予想される。各変更は、International Statistics Interest Group（ISIG）および Data Safety and Monitoring Board（DSMB）からの助言と併せて、International Trial Steering Committee（ITSC）の承認を条件とする。

また、Core Protocol には、試験に参加する場所も時間の経過とともに増加することが予想されるため、試験を実施する特定の地域に特有の情報は含まれていない。試験を実施する各国・地域に特有の情報は、RSA に記載されている。これには、地域の管理、ガバナンス、倫理的および規制的側面に関する情報が含まれる。各地域内では、その地域の RSA およびその後の修正のみが、当該地域の倫理審査のために提出することが計画されている。

関連する Core Protocol（REMAP-CAP Core Protocol +/-パンデミック関連付録または

REMAP-COVID Core Protocol)、DSA、RSA、統計解析付録の最新バージョンは、Protocol Summary および研究ウェブサイト ([www.remapcap.org](http://www.remapcap.org)) に掲載されている。

### 3. COVID-19 専用抗凝固療法 ドメイン特有の付録 版番号

COVID-19 専用抗凝固療法 ドメイン特有の付録の版番号は、本文書のヘッダーおよび表紙に記載されている。

#### 3.1. 版履歴

第 1.0 版 : COVID-19 専用抗凝固療法ドメイン特有のワーキンググループ (DSWG) 承認 (2020 年 4 月 20 日)

第 2.0 版 : COVID-19 専用抗凝固療法 DSWG 承認 (2020 年 6 月 24 日)

第 3.0 版 : COVID-19 専用抗凝固療法 DSWG 承認 (2021 年 2 月 27 日)

### 4. COVID-19 専用抗凝固療法ドメインのガバナンス

#### 4.1. ドメインメンバー

座長 : Dr. Ryan Zarychanski

副座長 : Dr. Charlotte Bradbury (第 3.0 版修正を主導)

メンバー : Prof. Derek Angus  
Dr. Diptesh Aryal  
Dr. Scott Berry  
Dr. Shailesh Bihari  
Prof. Marc Carrier  
Prof. Dean Fergusson  
Prof. Robert Fowler  
Dr. Ewan Goligher  
Prof. Anthony Gordon  
A/Prof. Christopher Horvat  
Prof. David Huang  
Prof. Beverley Hunt  
Dr Deva Jayakumar  
Prof. Anand Kumar  
Prof. Mike Laffan

Dr. Patrick Lawler  
Dr. Sylvain Lothar  
Dr. Colin McArthur  
A/Prof. Bryan McVerry  
Prof. John Marshall  
Prof. Saskia Middeldorp  
Dr. Zoe McQuilten  
A/Prof. Matthew Neal  
Prof. Alistair Nichol  
Prof. Sid Patanwala  
A/Prof. Christopher Seymour  
Prof. Roger Schutgens  
Prof. Simon Stanworth  
Dr. Alexis Turgeon  
Prof. Steve Webb

#### 4.2. 連絡先の詳細

座長 : Dr. Ryan Zarychanski

ON4005 – 675 McDermot Ave

Winnipeg, Manitoba, Canada.R3M 3M6

電子メール : [rzarychanski@cancercare.mb.ca](mailto:rzarychanski@cancercare.mb.ca)

電話番号 : +1 (204) 899 4288

#### 4.3. ATTACC 試験および ACTIV-IV プラットフォーム試験との連携

ATTACC と ACTIV-IV の両試験は、COVID-19 患者における抗凝固療法の治療効果を評価する研究である。ATTACC および ACTIV-IV (入院患者対象) と本ドメインの主導研究者は重複している。ATTACC および ACTIV-IV は、解析方法に関して事前に規定した計画を含め、本ドメインの過去版と補完するよう設計されている。本ドメイン、ATTACC、ACTIV-IV からのデータを、REMAP-CAP 試験のパンデミック統計モデルとは別の統計モデルに組み込まれる可能性がある。ATTACC および ACTIV-IV のプロトコル、ガバナンスおよびデータ管理は REMAP-CAP 試験とは異なるが、REMAP-CAP の DSMB は、ATTACC 試験も担当する。ACTIV-IV は、独立した別の DSMB をおく。この 3 つの

研究は、このマルチプラットフォーム無作為化比較試験を効果的に形成するために、主要評価項目に関する中間データを Berry Consultants に提供する。主要評価項目に関連して事前に定義された中止規定に合意することで、有効性または無益性に基づいて研究結論を導く。

## 5. COVID-19 専用抗凝固療法ドメイン特有のワーキンググループの承認

COVID-19 専用抗凝固療法ドメイン特有のワーキンググループは本付録を確認し、REMAP-CAP 試験の正式な COVID-19 専用抗凝固療法ドメイン特有の付録として承認した。グループを代表して署名する。

座長



日付 2021 年 2 月 27 日

Dr. Ryan Zarychanski

## 6. 背景・根拠

### 6.1. ドメイン定義

REMAP-CAP 内において、COVID-19 感染が疑われる、または確定診断された急性疾患の患者を対象として、異なる抗凝固戦略の有効性を比較するドメインである。

### 6.2. ドメイン特有の背景

#### 6.2.1. COVID-19 感染症

COVID-19 感染症は、SARS-CoV-2 と命名された新型コロナウイルスによって引き起こされる。2019 年 12 月に中国の武漢で原因不明の重症肺炎患者の集団が確認され、COVID-19 感染症が初めて報告された。SARS-CoV-2 は瞬く間に世界中に広がり、世界保健機関 (WHO) は 2020 年 3 月に COVID-19 感染症をパンデミックと宣言した (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>)。SARS-CoV-2 による疾病スペクトラムは、無症状の感染から、重度の肺炎、呼吸困難、多臓器不全、死亡にまで及ぶ。COVID-19 感染症で入院した患者のかなりの割合が、集中治療室 (ICU) での臓器不全サポートを必要とし、そのような患者の院内死亡率は高くなっている (Tan et al., 2021)。初期に推奨される臨床管理は、必要に応じた臓器不全サポートを含む支持療法と、合併症の予防である。早急に有効な治療法が求められている。WHO は「臨床試験向けの抗 COVID-19 治療薬は、承認された無作為化対照比較試験においてのみ使用すべきである」と勧告している (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel->

cov.pdf)。

### 6.2.2. COVID-19 感染症の臨床試験

観察データでは系統的バイアスのリスクがあるため、治療効果を確実に判断することはできない (Califf et al., 2020)。COVID-19 感染症の有効な治療法を特定するための臨床試験が必要であり、多くの試験が進行中である。パンデミックの初期に、WHO は試験デザインと候補治療法の優先順位付けの両方に関するガイダンスを発表した。WHO は当初、試験デザインに対して COVID-19 感染症の患者に対する有効性が証明された治療法がないことを指摘していた。そのため、推奨される「標準治療」の比較対照は、COVID-19 の感染とそれに伴う免疫反応、その他の合併症に対して有効であると考えられる薬剤を投与しない対照群とした (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330694/WHO-HEORDBlueprintnCoV-2020.4-eng.pdf?ua=1>)。COVID-19 感染症に有効な治療法が明らかになれば、臨床試験の内外を問わず、有効性が証明された薬剤を使用するように「標準治療」が変更され続けることが予想される。REMAP-CAP では、COVID-19 感染症患者を様々な領域の治療的介入に無作為に割り付ける。現在研究されている治療介入と研究されていない治療介入、およびドメインに関する最新の情報は [www.remapcap.org](http://www.remapcap.org) 参照。

COVID-19 感染症患者は、病期や進行度、重症度によって治療効果が異なることが認識されている (Recovery Collaborative Group et al., 2020)。そのため治療法は、重症患者、入院しているが重症ではない患者、COVID-19 感染症を発症しているが入院していない患者など、あらかじめ定義された患者群で独立して評価されるべきである。重症患者に対する介入試験では、試験結果が、既知の疾患メカニズムによる作用機序から予測された結果と異なることがよくある (Landoni et al., 2015, Webb, 2015)。この観察結果は、重症ではない患者からの結果 (良いものも悪いものもいずれも) を、必ずしも外挿する必要がないという重要性を強調している。また、重症度によって異なる疾患メカニズムが適応される可能性と、これが特定の介入の有益な効果と有害な効果のバランスに影響を及ぼす可能性があり、重症度に合わせた治療効果を推定することの重要性が強調されている。

### 6.2.3. 本ドメインの介入戦略

本ドメインでは、COVID-19 感染症が疑われるまたは確定診断された急性疾患の患者に対して、さまざまな戦略がもたらす可能性を検討する。

どの段階においても、有害性を示すエビデンスまたは有効性欠如の決定的なエビデンスが本ドメインに規定された 1 つまたは複数の介入に認められた場合、ITSC は DSWG の助言に従い、プラットフォーム結論の公表前にその介入を排除することができる。このような状況が発生した場合、公開ドメインのエビデンスに重要性を持たせるために、その介入に関連する結果の発表および公表を行う。

### 6.2.4. 静脈血栓予防は COVID-19 感染症ではない入院患者の標準的な治療である

COVID-19 感染症ではない入院患者に対して、静脈血栓予防は標準的な治療法である。

COVID-19 感染症ではない入院患者、特に移動能力が低下している患者に対しては、VTE を予防するために何らかの薬理学的な抗凝固血栓予防を行うことが長年の臨床慣習となっている。国内および国際的なガイドライン (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>, <https://www.sign.ac.uk/media/1060/sign122.pdf>, <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/2/22/3198/16115/American-Society-ofHematology-2018-guidelines-for>) でも強調されているように、最も一般的であるヘパリンを用いた従来の低用量血栓予防を日常的に行うことで、入院患者の罹患率、死亡率、医療コストを削減できるというエビデンスがある。その結果、禁忌でない入院患者のほぼ全員に、最も頻繁にヘパリンを用いた血栓予防が行われている。

#### 6.2.5. COVID-19 感染症入院患者に血栓症はよく認められる

COVID-19 感染症の入院患者は、従来の低用量血栓予防を行っているにも関わらず、血栓性合併症のリスクが高い (Spyropoulos et al., 2020, Bikdeli et al., 2020a, Helms et al., 2020, Klok et al., 2020, Bilaloglu et al., 2020, Al-Samkari et al., 2020)。血栓症リスクが最も高いのは、重症の COVID-19 感染症を発症した ICU 入室患者である。COVID-19 感染症に関連した血栓症の合併症は多様であり、静脈系では肺塞栓症 (PE) などの VTE、動脈系では虚血性心疾患や脳卒中、腸間膜虚血、末梢血管虚血、臓器機能障害の原因となる微小血管循環・体循環では血液濾過回路での凝固などが報告されている。微小血管の損傷、活性化、炎症、血栓症は、重症の COVID-19 感染症に認められるウイルス性肺炎や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の中心的な原因となる (Perlman and Dandekar, 2005, Blondonnet et al., 2016)。COVID-19 感染症で死亡した患者の剖検や組織検査では、肺血管系の大血管および小血管に広範な血栓症が認められている (Buja et al., 2020, Menter et al., 2020, Wichmann et al., 2020, Lax et al., 2020)。COVID-19 感染症患者の剖検における多臓器血栓症の特徴は、巨核球と血小板・フィブリン血栓である (Rapkiewicz et al., 2020)。現在では、血栓症が COVID-19 感染症患者の臨床的悪化と死亡の主要な要因であり、急性肺障害の根底には血管障害があることが広く認識されている。

複数の研究で、COVID-19 感染症の入院患者における血栓症の発生率が調べられている。例えば、米国で行われた多施設共同レトロスペクティブ研究では、144 名の重症患者を含む 400 名の COVID-19 感染症入院患者における、凝固・血栓性合併症の発生率と重症度が報告されている (Al-Samkari et al., 2020)。これらの患者は、主に標準容量の予防的ヘパリンによる抗凝固療法を受けていたが、血栓性合併症の全体的な発生率は 9.5% (95%CI 6.8~12.8%) と報告された。出血および大出血の発生率はそれぞれ 4.8% (95%CI 2.9~7.3%)、2.3% (95%CI 1.0~4.2%) であった。血栓性合併症の発生率は、ICU で治療を受けている COVID-19 感染症患者で高くなっている。従来の低用量血栓予防を行った場合、VTE イベントは約 30% (PE が最多)、動脈系イベントは 4% 発生する

(Klok et al., 2020, Helms et al., 2020)。また、ICU 入室患者の血栓症の発生率 (25%) は、患者が血栓予防を日常的に受けていない中国でも同様に報告されている (Cui et al., 2020)。血栓予防を日常的に行っている英国で ICU 入室 COVID-19 感染症重症患者のデータでは、明らかな血栓発生率は 43% (n=81/187) で、最も多い部位は PE (22.5%)、重篤な動脈血栓イベントは 13%、大出血は 5%であった (Shah et al., 2020)。2つの研究において血栓性合併症は、これまでに COVID-19 感染症ではない感染性 ARDS で ICU 入室患者にて観察された 6~8%よりもはるかに高かったと報告されている (Helms et al., 2020, Poissy et al., 2020)。

心血管疾患、糖尿病、高血圧の基礎疾患は、COVID-19 感染症に関連する死亡率の明確な危険因子である (Zhou et al., 2020)。動脈血栓性イベントの発生率について、COVID-19 感染症の入院患者 3334 名を対象とした米国の大規模コホート研究 (Bilaloglu et al., 2020) のデータでは、血栓性合併症は全患者の 16%、ICU で治療を受けた患者の 29.4%に発生したと報告されている。このコホート研究では、急性心筋梗塞 (AMI) が最も一般的な血栓性イベントであり、全体で 8.9%、ICU コホートで 13.9%に発生した。全死亡率は 24.5%で、血栓性イベントの発生と死亡率には関連性が認められた(43.2% vs 21.0%;  $P < .001$ )。

急性心筋障害 (トロポニン > 正常値上限の 99 パーセントル) は COVID-19 感染症の一般的な特徴であり、予後不良と関連している (Shi et al., 2020a, Shi et al., 2020b)。心筋障害の根本的なメカニズムには、心筋細胞や冠動脈内皮細胞への ACE2 を介した直接的な感染が含まれ、その結果、冠動脈や微小血管の血栓症や心筋炎が生じる。トロポニン-I の上昇と不整脈は、いずれも予後不良と関連している (Guo et al., 2020)。COVID-19 感染症の入院患者 416 名のうち、約 20%に心筋梗塞が認められ、心筋梗塞は腎不全を含む合併症のリスクを高め、死亡率も 3.4 倍になるとされている (Shi et al., 2020b)。

COVID-19 感染症患者は、腸間膜虚血、末梢血管虚血、脳卒中などの他の動脈血管イベントのリスクも高くなる。中国・武漢のコホートでは、脳卒中が 2.8% (214 名中 6 名、男性 41%、平均年齢 53 歳) に発生した (Mao et al., 2020)。ニューヨークでは、2020 年 3 月 23 日~4 月 7 日までの 2 週間で、50 歳以下の計 5 名の患者が大血管系の脳梗塞の新規発症を呈した。この 5 名の患者全員に COVID-19 感染の陽性反応が出ている。比較すると、過去 12 か月間、2 週間ごとに平均して 0.73 名の 50 歳未満の大血管系の脳梗塞患者を同施設で治療している (Oxley et al., 2020)。重度の COVID-19 感染症患者では、手足の指の虚血性損傷も報告されている (Li et al., 2020)。

#### 6.2.6. COVID-19 感染症患者における血栓性合併症の発症メカニズム

ウイルスが ACE2 を介して血管内皮に直接感染し、その結果、損傷、活性化、局所的な血管の炎症が起こる (Varga et al., 2020, Escher et al., 2020, Goshua et al., 2020,

O'Sullivan et al., 2020)。また、COVID-19 感染症には深刻な炎症反応によって引き起こされる凝固系亢進もあり、これは感染症、がん、炎症性疾患などで体調を崩した患者によくみられる急性期反応を強くしたものである。凝固亢進性の変化には、高レベルのフィブリノーゲン、第Ⅷ因子、ファンウィリブランド因子、D-ダイマー、血小板活性化、繊維素溶解障害、アンチトロンビンの低下、抗リン脂質抗体などがある (Helms et al., 2020, Shah et al., 2020, Panigada et al., 2020, Ranucci et al., 2020, Tang et al., 2020b, Hasan Ali et al., 2020, Amezcua-Guerra et al., 2020, Zhang et al., 2020)。

COVID-19 感染症患者の血液を分析すると、正常範囲を超えた明らかな血栓性変化が認められ、著しく凝固性の高いトロンボエラストグラフィの痕跡があり、「正常」と考えられる範囲を超えている (Panigada et al., 2020)。凝固検査パラメーターの異常は、転帰の悪化と強く関連しており、様々なエビデンスが血栓促進状態が転帰の悪化と因果関係があることを示唆している。複数の大規模なケースシリーズにおいて、D-ダイマーの上昇は、ARDS の発症および死亡への高リスクとして関連している (Wu and McGoogan, 2020, Zhou et al., 2020)。しかし、COVID-19 感染症患者の大部分で、D-ダイマーの上昇は、低フィブリノーゲンレベルや血小板減少、プロトロンビン時間の延長とは関連していない (Panigada et al., 2020, Shah et al., 2020)。よって、微小血管血栓症は認められても、COVID-19 感染症の凝固障害が播種性血管内凝固症候群 (DIC) を伴うことは極めてまれである。

## 6.2.7. COVID-19 感染症患者における抗凝固療法戦略の評価に関する理論的根拠

### 6.2.7.1. 導入

血栓性合併症は、COVID-19 感染症に関連した多数の死亡者や生存者の罹患の原因となる、潜在的に予防可能なものであることを考えると、より集中的な抗血栓薬の予防戦略は、臨床的な転帰を改善する可能性がある。

血栓症予防のための臨床戦略は、抗凝固療法と抗血小板療法の 2 つが主流である。抗凝固療法は一般的に VTE の予防に、抗血小板薬は動脈血管イベントの予防に用いられる。また、急性冠症候群のように、出血リスクは高まるものの、抗凝固療法と抗血小板薬の併用が相乗的な効果を発揮する臨床症状もある。

### 6.2.7.2. 血栓性合併症予防のための現在の治療ガイドライン

COVID-19 感染症で入院した患者に特化した血栓予防ガイドラインが数多く発表されている。全てのガイドラインは、明確な禁忌がない限り血栓予防を推奨しているが、投与量を含めた血栓予防の推奨方法が大きく異なる (表 1)。大きく分けて 2 つの戦略があり、1 つは従来 of 低用量血栓予防と呼ばれる戦略で、COVID-19 に感染していない患者に使用されるものと同じ低用量の抗凝固薬を投与する。もう 1 つは中等量と呼ばれる戦略で、低用量の約 2 倍 (治療量の約半分) を投与するものである。COVID-19 に感染し

ていない患者では、低用量の有効性が確立されている。COVID-19 感染症の臨床現場およびガイドラインにおける中等量の採用は、質の高いエビデンスに基づくものではないが、特に重症患者において従来の低用量の血栓予防にも関わらず血栓症が多発しているという観察データに基づいている。このように、これらのガイドラインは質の高い無作為化エビデンスではなく、専門家のコンセンサスと観察データに基づいている。質の高いエビデンスがないため、ガイドラインのばらつきも診療のばらつきも生じている。英国といくつかの国では、COVID-19 重症患者に対しては中等量の投与が一般的となっている。アメリカなど他の国では、従来の低用量投与が行われている。ガイドラインでは推奨されていないが、一部の施設では治療用量の抗凝固療法を日常的に採用していたため、本ドメインの第 2.0 版に参加していない施設もある。

表 1. 2021 年 1 月時点で発表されている COVID-19 感染予防に関する論文のまとめ

組織	COVID-19 感染症重症患者 (ICU)	COVID-19 感染症中等症患者 (病棟)
British Thoracic Society (brit-thoracic.org.uk)	従来の低用量血栓予防法 一部の患者では、より高用量の LMWH を検討  D-ダイマーはリスクを示す可能性がある	特に議論されていない
International Society on Thrombosis and Haemostasis PMID : 32459046	出血リスクを考慮した上での従来の低用量血栓予防法  中等量の LMWH を検討 (パネルの 50%)	出血リスクを考慮した上での従来の低用量血栓予防法  中等量の LMWH を検討 (パネルの 30%)
American College of Chest Physicians PMID: 32502594	従来の低用量血栓予防は、中等量または高用量の血栓予防よりも好ましい	入院中のみ従来の低用量血栓予防
Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group PMID: 32311448	従来の低用量血栓予防法 中等量、治療用量を推奨するには十分な	従来の低用量血栓予防法 中等量、治療用量を推奨するには十分な

	データがない	データがない
Faculty of Intensive Care Medicine (icmanaesthesiacovid-19.org)	LMWH を中等量以上 投与	従来の低用量 LMWH 投与  D-ダイマーのみで LMWH の投与量を決 定してはならない
American society of Haematology (hematology.org/covid-19/covid-19-and- vteanticoagulation)	従来の低用量血栓予 防法	従来の低用量血栓予 防法
NICE <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng186/chapter/Ratios">https://www.nice.org.uk/guidance/ng186/chapter/Ratios</a>	中等量の LMWH 投与 を検討	従来の低用量 LMWH 投与
WHO COVID-10 Clinical management guidelines <a href="https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO2019-nCoV-c">https://www.who.int/publications-detail- redirect/WHO2019-nCoV-c</a>	従来の低用量血栓予 防法	従来の低用量血栓予 防法

### 6.2.7.3. ルーチンでの治療的抗凝固療法の臨床試験結果

許容できる出血プロフィールとともに利益が得られる可能性を報告した観察研究 (Paranjpe et al., 2020, Tang et al., 2020b, Tang et al., 2020a) や、ヘパリンが SARS-CoV-2 ウイルスの ACE2 受容体への結合を阻害する可能性 (Vicenzi et al., 2004, Lang et al., 2011) (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.29.971093v1>) を報告した研究も踏まえ、REMAP-CAP プラットフォーム研究では ATTACC 試験および ACTIV-4a 試験と共同で、ヘパリンを用いた治療用量の抗凝固療法の治療効果を、施設での標準的な静脈血栓塞栓予防療法と比較して評価した。このマルチプラットフォーム RCT (mpRCT) に組み込まれている REMAP-CAP のプロトコルは、本ドメインの前バージョンである第 2.0 版であった。この mpRCT では、2020 年 12 月と 2021 年 1 月に事前指定された統計的トリガーが発生した。これらの統計的トリガーが発生した結果はパブリックドメイン (www.remapcap.org) に公開されており、本ドメインの執筆時点では、査読および出版のために提出する準備段階である。本ドメインの第 2.0 版から第 3.0 版への移行は、mpRCT で報告された結果に基づいて行われている。REMAP-CAP プラットフォーム研究では、異なる抗血小板薬の治療効果の評価も行っており、このドメインは継続中である。

mpRCT では、適格な患者を各施設による静脈血栓塞栓予防療法 (LSVT) またはヘパリンによる治療的抗凝固療法に無作為に割り付けた。mpRCT では、重症患者、中等症

患者、d-ダイマーが正常値上限の 2 倍未満の患者、d-ダイマーが正常値上限の 2 倍以上の患者の治療効果を別々に評価することができた。各施設による標準的な静脈血栓予防療法の介入において許容される抗凝固療法の強さの範囲は、低用量および中等量が含まれていた (6.2.7.で概説)。

2020 年 12 月 18 日、データ安全性モニタリング委員会 (DSMB) の勧告に基づき、治療的抗凝固療法と各施設の標準静脈血栓予防療法との間の無作為化が中止された。この勧告は、重症例において LSVT と比較した治療的抗凝固療法の無益性を示す事前統計トリガーが発生したことに基づいている。最新の解析では、重症例において治療的抗凝固療法が LSVT と比較して劣る可能性が高く (事後確率=0.89)、平均オッズ比=0.87 (95%信頼区間 0.70~1.08) となった。1 以下のオッズ比は、院内死亡率と生存者の臓器不全サポート期間の複合である、パンデミック専用の主要評価項目に関して、より悪い結果を示している。

無益性、それも劣性の可能性が高い、と確認されたのは予想外の結果であった。上述のように、LSVT 介入において抗凝固薬の投与強度に幅があることが認められた。低用量と中等量のどちらを投与するかは、治療を担当する臨床医が判断し、同じ参加施設の患者間でもばらつきがあった。治療的抗凝固療法と各施設の標準静脈血栓予防療法を比較した試験という観点からは、このような対照介入の選択は適切であったが、各施設の標準静脈血栓予防療法の介入の中にはばらつきがあり、重症患者の予防に使用する場合、最適な抗凝固療法の投与強度について臨床的な不確実性が残されている。

2021 年 1 月 21 日、DSMB は中等症患者の抗凝固療法ドメインへのエントリー停止を推奨した。これらの患者において、治療用量ヘパリンは、D-ダイマー低値の階層と D-ダイマー高値の階層の両方で標準治療の血栓予防と比較して優位性を示す事前規定統計閾値に達した。D-ダイマー低値の階層における優位性の可能性 (オッズ比が 1 より大きい) は 0.997、D-ダイマーが高値の階層では 0.991 であった。これは、D-ダイマー低値の階層、D-ダイマー高値の階層、D-ダイマー欠測の階層の平均オッズ比がそれぞれ 1.57、1.53、1.51 に相当した。中等症では、重症で観察されたものとは逆の治療効果である。mpRCT の 3 つの研究プロトコルでは、中等症で登録された被験者が重症に進行した場合、治療期間中は抗凝固療法を継続することが定められていた。

重症度が異なる場合に異なる治療効果が観察された理由はいくつか考えられる。説明可能な理由の 1 つに、重症度による治療効果の不均一性 (HTE) である (Iwashyna et al., 2015)。この治療効果の違いが生じるメカニズムを提示していないが、観察された結果は HTE と一致している。HTE の可能性は、中等症と重症で治療効果を別々に推定する研究デザインの理論的根拠であり、HTE は重症 COVID-19 感染症患者に有効な他の治療法でも観察されている (Recovery Collaborative Group et al., 2020)。もう 1 つの可能性として、重症と中等症における LSVT コントロール介入の違いに関するものである。中等症で LSVT に無作為化割付された被験者のほとんどが従来の低用量を受けていたのに

対し、重症で LSVT に無作為化割付された被験者では中等量が多かったようである。少なくとも重症で登録された被験者では、血栓性合併症を予防するには中等量で十分であり、高用量では更なる有益性が伴わずにリスクが増加する可能性がある。

低用量と中等量を比較し結果が発表されている RCT が 1 つあるが、本ドメイン修正案の執筆時点では論文化されていない (Bikdeli et al., 2020b)。イランで実施された INSPIRATION 試験では、重症患者が募集された。この試験では低用量と比較して中等量投与の有益性はないと報告されているが、報告された信頼区間は臨床的に関連した有益性を排除するものではなく、中等量投与として選択された用量は mpRCT の LSVT 介入を含む標準治療で最も一般的に使用されている低用量の 1 日 2 回投与レジメンではなく、高用量の 1 日 1 回投与であった。また、非無作為化データではあるが、COVID-19 感染症重症患者において、中等量のヘパリンが転帰を改善することを示唆する論文がいくつかある。これらのデータは、従来の低用量と比較して、中等量のヘパリンは大出血率を増加させることなく血栓率を減少させることを示唆している (Tacquard et al., 2021, Atallah et al., 2021)。従って、COVID-19 感染症重症患者におけるヘパリンの至適投与量はまだ確立されていない。

REMAP-CAP の研究者は、以下のような結論を出している：

- COVID-19 感染症で入院し、重症ではない患者 (REMAP-CAP の中等症に相当) に対しては、抗凝固療法が広く採用される可能性がある。しかし、このような患者では、患者が重症になった場合の適切な抗凝固療法戦略にかなりの不確実性がある。抗凝固療法の継続を規定した mpRCT プロトコルでは有効性が報告されているが、mpRCT 重症プラットフォーム研究の結論から、ICU でサポートを受けている患者では、抗凝固療法の開始が有害である可能性が高いという独立したエビデンスがある。従って、重症患者の最適な治療戦略が、全量の治療的抗凝固療法の継続か、漸減か、漸減の場合には従来の低用量と中等量のどちらにすべきか、については不確実性がある。
- ICU でサポートを受けている患者 (REMAP-CAP の重症に相当) で、治療的抗凝固療法歴がない場合には治療的抗凝固療法を行うべきではないというエビデンスがあるが、患者に低用量 (従来) または中等量の血栓予防を行うべきかどうかは不明確である。

本ドメイン第 3.0 版では、治療用量のヘパリンを投与されたことのない重症患者において、従来の低用量の血栓予防と中等量の血栓予防を比較するドメインへと適応し、治療用量のヘパリンを投与されたことのある患者において、治療用量の抗凝固療法の継続と従来の低用量および中等量の血栓予防への漸減を比較している。

#### 6.2.8. 未分画ヘパリン静注

UFH は天然のグリコサミノグリカンであり、アンチトロンビンを活性化することにより、第 Xa 因子および第 IIa 因子の不活性化だけでなく、第 IXa 因子、第 XIa 因子および第 XIIa 因子にも作用することにより抗凝固作用を発揮する (Gans, 1975)。その大きさ、活性、薬物動態にばらつきがあるため、抗凝固作用は病院で注意深くモニタリングする必要がある。UFH の糖鎖の長さや分子量は多様であり、5,000 ダルトンから 4 万ダルトン以上のものがある。

#### 6.2.9. 低分子ヘパリン

LMWH は、平均すると UFH の糖鎖より短く、平均分子量は 8,000 ダルトン未満である。LMWH は、高分子ヘパリンの分画または脱重合を含むさまざまな方法で得られる。LMWH は、第 II 因子 (トロンビン) に対する作用と比較して、第 X 因子を通じてその大半の抗凝固作用を発揮する。

#### 6.2.10. 未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの安全性

UFH および LMWH は抗凝固薬であるため、大出血および臨床的に重要な少量の出血を伴う。治療的抗凝固療法は、重症患者および病棟患者の両方を含むさまざまな患者集団において広範に検討されており、良好な安全性データが得られている。治療的抗凝固療法は、静脈血栓塞栓性疾患、急性冠症候群の治療、および心房細動患者における脳卒中予防として入院患者に一般的に用いられている (Tiryaki et al., 2011)。未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの投与および管理について、臨床医は精通している。これらの薬剤による治療的抗凝固療法を受けている患者の大出血のリスクは、潜在的なリスクおよび曝露期間にもよるが、概ね 1~5% である (Mismetti et al., 2005, Petersen et al., 2004, Crowther and Warkentin, 2008)。

COVID-19 感染症で入院した患者では、臨床的に顕在化した出血は、確認された血栓症よりも少ない。ボストンで行われた 429 名の患者を対象とした研究では、大出血 (WHO グレード 3~4) の発生率は 2.3% (95%CI、1.0~4.2)、100 名週あたり 1.96 名 (Al-Samkari et al., 2020) であり、発生率は 5.6% (95%CI、2.4~10.7)、100 名週あたり 3.46 名であったのに対し、血栓症の発生率は 9.5% であった (事実上、すべての患者が従来の低用量またはより高用量のヘパリンを投与されていた)。大出血は、1 件を除き、すべてが重症患者で発生していた。Helms らは、重症 COVID-19 感染症コホート研究 (70%が予防用量ヘパリン投与、30%が治療用量投与) を特に評価し、大出血の発生率は 2.3% と報告した (Helms et al., 2020)。別の研究では、COVID-19 感染症重症患者を対象に血栓性および出血性合併症を評価し、大多数が標準治療の血栓予防薬 (予防的用量または中等量投与) を使用しており、血栓性合併症の発生率が 43% であるのに対し、全体の出血率は 8%、大出血は 5% であることが示された (Shah et al., 2020)。

一般的な内科-外科の ICU 患者に LMWH および UFH を投与した場合のヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の発症率は、約 0.3~0.6% である (Protect Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group et al., 2011)。HIT の発症率は、UFH 投与患者と比較して、低分子ヘパリン投与患者の方が有意に低かった (RR : 0.22、95%CI : 0.06~0.84) (Junqueira et al., 2017)。HIT の一般的な発症率は 0.2~0.5% であり、予防的投与を受けている患者 (0.1% 未満) と比較して、UFH の治療用量を受けている患者 (0.79%) の方が高い発症率である (Creekmore et al., 2006, Smythe et al., 2007)。

## 7. ドメインの目的

本ドメインの目的は、パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された急性疾患を有する患者に対するさまざまな抗凝固戦略の有効性を明らかにすることである。

関連するコアプロトコルに規定された主要評価項目の発症率は、割付けられた抗凝固戦略に応じて異なると考えられる。利用する介入は、以下のとおりである：

- 従来の低用量血栓塞栓予防療法
- 中等量の血栓塞栓予防療法
- 治療的抗凝固療法の継続 (「治療的抗凝固療法歴あり」の階層のみ)

われわれは、SARS-CoV-2 感染が確定診断されているか否かによって、異なる抗凝固療法戦略の治療効果が異なるという仮説を立てた。

われわれは、異なる抗凝固治療戦略は、治療的抗凝固療法歴の有無によって異なるという仮説を立てた。

われわれは、抗凝固戦略の違いによる治療効果は、抗血小板療法ドメインでの割付状況によって異なるという仮説を立てた。これは、抗凝固療法ドメインと、抗血小板療法ドメインにおける介入間に、治療ごとの相互作用があるということである。

## 8. 臨床試験デザイン

本ドメインは、REMAP-CAP 試験の一環として実施される。治療割付けは、コアプロトコルに記載されているように、反応適応性無作為化に基づいて実施する。

### 8.1. 対象集団

REMAP 試験では、COVID-19 感染が疑われる、または確定診断された急性疾患を有する患者で、ICU も含めて病院に入院した患者を登録する。

#### 8.1.1. 状態(state)

本ドメインは、パンデミック感染が疑われる、または確定診断された急性疾患を有し重症の患者が対照である。

### 8.1.2. ドメイン特有の階層

ドメイン特有の階層は、本ドメインの評価時に重症の患者に適用される。

#### 8.1.2.1. 治療用量の抗凝固療法を受けている階層「治療的抗凝固療法歴あり」

COVID-19 感染症の治療のためにヘパリンによる治療的抗凝固療法を受けている重症患者は「治療的抗凝固療法歴あり」の階層に分類される。

#### 8.1.2.2. 治療用量の抗凝固療法を受けたことがない階層「治療的抗凝固療法歴なし」

COVID-19 感染症の治療のためにヘパリンによる治療的抗凝固療法を受けていない重症患者は「治療的抗凝固療法歴なし」の階層に分類される。

## 8.2. 適格基準

患者は、REMAP-CAP Core Protocol + Pandemic Appendix または REMAP-COVID Core Protocol で規定されたプラットフォームレベルの選択基準を全て満たし、除外基準に抵触しない場合に、このドメインの対象となる。REMAP の対象となる患者は、この COVID-19 専用の Therapeutic Anticoagulation Domain から除外される条件を有することある。

### 8.2.1. ドメイン選択基準

以下の場合、患者は本ドメインに適格となる：

- 臨床医により COVID-19 感染が疑われる、または微生物学的検査により確認されている（すなわち PISOP 階層）
- 上気道もしくは下気道分泌物、またはその両方の SARS-CoV-2 感染症の微生物学的検査が実施されている、または実施する予定である

### 8.2.2. ドメイン除外基準

以下のいずれかに該当する患者は、本ドメインから除外する：

- ICU 入室から 48 時間以上が経過している。ただし、中等症として他のドメインに割付けられている場合には、ICU での臓器不全サポート開始から 48 時間以上経過していたら除外される。
- 治療的抗凝固療法を開始または継続する臨床的適応がある
- 抗血小板薬 2 剤併用療法を継続または開始予定である
- COVID-19 感染について確定診断されている、または疑われる患者を対象に治療的抗凝固療法を評価する試験に登録している（当該試験のプロトコルに治療割付けの継続が規定されている）
- ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を含む、UFH または LMWH に対する既知の

副作用、またはその疑いがある副作用歴がある

- 臨床医が、このドメインへの参加が患者にとって最大の利益にならないと判断している

### 8.2.3. 階層別のドメイン特有の除外基準

「治療的抗凝固療法歴あり」の階層患者は、以下に該当する場合、本ドメインから除外する：

- ヘパリンによる治療的抗凝固療法の継続を禁忌とするのに十分な、臨床的または検査結果による出血リスク、またはその両方がある

「治療的抗凝固療法歴なし」の階層患者は、以下に該当する場合、本ドメインから除外する：

- 中等量の血栓塞栓予防療法を禁忌とするのに十分な、臨床的または臨床検査結果による出血リスク、またはその両方がある
- 患者が非ヘパリン系凝固薬（直接経口抗凝固薬（DOAC）等）の投与を受けており、非ヘパリン系抗凝固薬を中止して、従来の低用量血栓塞栓予防療法への置換が不適切または不可能であると治療を担当する臨床医が判断した場合

### 8.2.4. 介入の除外基準

なし。

### 8.2.5. 抗血小板療法ドメインの適格性

「治療的抗凝固療法歴あり」の階層の適格患者は、年齢が 75 歳以上の場合、抗血小板療法ドメインから除外される。

「治療的抗凝固療法歴なし」の階層の適格患者は、年齢に関係なく抗血小板療法ドメインの対象となる。

## 8.3. 介入

### 8.3.1. 抗凝固療法の介入

被験者は、非盲検試験による以下の戦略のいずれかに無作為に割付けられる。割付状況が把握された時点で、ただちに介入を開始する。

- 従来の低用量血栓塞栓予防療法
- 中等量の血栓塞栓予防療法
- 治療用量の抗凝固療法の継続（「治療的抗凝固療法歴あり」の階層のみ）

「治療的抗凝固療法歴あり」の階層では、ヘパリンを用いた治療的抗凝固療法を継続する群と、血栓予防の強度を 2 段階に分けて実施する群に無作為化割付される。「治療

的抗凝固療法歴あり」の階層では、参加施設は少なくとも 2 つの介入に参加しなければならない。参加施設には、2 つのドメイン特有の階層のいずれか一方のみ、または両方に参加するという選択肢がある。

### 8.3.2. 従来の低用量血栓塞栓予防療法

低用量の血栓予防薬は、無作為化後 14 日間または退院までのいずれか早い方まで投与する。投与量は補足資料 1 の投与量表に従うこと。推定クレアチニン・クリアランス (CrCl) が 30mL/min 以上の被験者には、UFH よりも LMWH が望ましい。推定クレアチニン・クリアランス (CrCl) が 30mL/min 未満の被験者については、補足資料 1 の投与量に記載されている選択肢を参照する。14 日後または退院後の血栓予防に関する決定は、臨床医が判断する。

#### 8.3.2.1. 従来の低用量血栓塞栓予防療法に無作為化された被験者における治療的抗凝固療法の使用

治療的抗凝固療法の臨床的適応となった被験者は、臨床医がこの治療を開始することができる。このような適応症には、確定診断された深部静脈血栓症、確定診断された PE、急性冠症候群、全身性の塞栓、間欠的血液透析、または腎代替療法のための全身性治療的抗凝固療法が含まれるが、これらに限定されない。腎代替療法のためには全身性治療的抗凝固療法の代替が励行され、それにはクエン酸、ヘパリンプライミングおよび低用量ヘパリン投与（測定可能な治療的抗凝固療法ではなく）が含まれる。中等量の血栓塞栓予防療法の投与はプロトコルからの逸脱である。

### 8.3.3. 中等量の血栓塞栓予防療法

中等量の血栓予防薬は、無作為化後 14 日間または退院までのいずれか早い方まで投与する。投与量は補足資料 1 の投与量表に従うこと。CrCl が 30mL/min 以上の被験者には、UFH よりも LMWH が望ましい。CrCl が 30mL/min 未満の被験者については、補足資料 1 の投与量に記載されている選択肢を参照する。14 日後または退院後の血栓予防に関する決定は、臨床医が判断する。出血の合併症がない場合の、従来の低用量血栓塞栓予防療法の投与はプロトコルからの逸脱である。

#### 8.3.3.1. 中等量の血栓塞栓予防療法に無作為化された被験者における治療的抗凝固療法の使用

治療的抗凝固療法の臨床的適応となった被験者は、臨床医がこの治療を開始することができる。このような適応には、確定診断された深部静脈血栓症、確定診断された PE、急性冠症候群、全身性の塞栓、間欠的血液濾過、または腎代替療法のための全身性治療的抗凝固療法が含まれるが、これらに限定されない。腎代替療法のためには全身性治療的抗凝固療法の代替が励行され、それには局所クエン酸、ヘパリンプライミングおよび

低用量ヘパリン投与（測定可能な治療的抗凝固療法ではなく）が推奨される。

#### 8.3.4. 治療的抗凝固療法の継続

被験者には、急性 VTE 治療のための各施設の慣例に従い、全身の抗凝固状態を達成するために、被験者に UFH を点滴静注するか、または LMWH を、無作為化後 14 日間または退院までの間のいずれか早い方の期間投与する。臨床医の判断で、いずれかの薬剤を使用し、同一被験者について UFH と LMWH の間で切り替えることができる。14 日後または退院後の血栓予防や抗凝固療法に関する決定は、臨床医が判断する。

##### 8.3.4.1. 治療的用量の未分画ヘパリン

UFH を使用する場合、施設の方針、および VTE（急性冠症候群ではない）の治療に使用されるガイドラインに従って、UFH の開始、投与、およびモニタリングを行う。通常、aPTT の目標値は、参加施設の基準値上限の 1.5~2.5 倍とする。代わりに、治療的抗 Xa 値（急性 VTE 治療の目標値）は、施設の診療基準に基づいて設定することができる。UFH を使用する場合、上記の範囲の aPTT 目標または抗 Xa 値を規定した施設の方針が利用可能であることが要件となる。初回ローディング用量投与のリスク評価に基づき、臨床医の判断で UFH の初回ボラス投与を控えることができる。

##### 8.3.4.2. 治療的用量の低分子ヘパリン

LMWH を使用する場合、施設の方針、および VTE（血栓塞栓予防の用量ではない）の治療に関連する診療およびガイドラインに従って、LMWH の開始、投与、およびモニタリングを行う。選択する用量は、被験者の測定体重または推定体重に基づくこと。腎機能障害に対する調整は、補足資料 1 の投与量表に従うこと。

##### 8.3.4.3. 治療的抗凝固療法の期間

治療的抗凝固療法の実施期間は、14 日間とする。14 日より前に退院する被験者については、退院前に治療的抗凝固療法を中止すること。治療的抗凝固療法を、ICU 退室時に臨床医の判断で 14 日前に中止してもよい。臨床的に重大な出血性合併症がない場合、被験者が侵襲的人工呼吸管理を受けて 14 日以内の治療用量抗凝固療法中止はプロトコルの逸脱である。

14 日後、血栓塞栓予防療法および抗凝固療法に関する決定は、臨床医が判断する。

#### 8.3.5. 試験介入の中止

臨床的に重大な出血またはその他の合併症が認められ、臨床医が投与中止の根拠になると判断した場合は、割り付けられた抗凝固療法を中止してもよい。臨床医が適切と判断した場合は、割り付けられた抗凝固療法を投与してもよい。

HIT の発現が検査により確認された場合は、治療の割付けに関わらず、UFH または

LMWH を再開せずに中止しなければならない。この場合、臨床的に必要であれば、許容できる代替薬を使用する。HIT の発現が検査により確認された場合は、SAE とする。

試験介入を中止することが被験者にとって最善であると判断された場合、臨床医はいつでも試験介入を中止することができる。外科的処置やその他の処置のための一時的な中断は、中断時間が 24 時間以内であればプロトコルからの逸脱ではない。

臨床的に重大な出血による試験介入の一時的または永続的な中止は、プロトコルからの逸脱ではない。

#### 8.3.6. COVID-19 感染症陰性被験者に対する COVID-19 抗凝固戦略

COVID-19 感染が疑われ、本ドメインに割付けられたが、その後 COVID-19 感染の検査が陰性であった被験者では、臨床医の判断で標準治療に変更することができる。この決定では、既知または疑いのある COVID-19 感染の重症被験者集団の地域における罹患率および COVID-19 感染の検査感度を考慮に入れるべきである。

### 8.4. 併用療法

血小板機能を抑制する薬剤や抗凝固薬の新規投与開始は、急性冠症候群、虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作などの臨床的適応が認められる場合、または本プラットフォームの別のドメインで血小板機能を抑制する薬剤が規定されている場合を除き、許容されない。血小板機能を抑制する薬剤を常備薬として服用している被験者は、継続投与可能である。

プラットフォーム内での割付けによって規定されていない他のすべての治療は、臨床医によって決定される。

### 8.5. 評価項目

#### 8.5.1. 主要評価項目

本ドメインの主要評価項目は、REMAP-CAP コアプロトコル + パンデミック関連付録、または REMAP-COVID コアプロトコルに規定されている主要転帰である。

#### 8.5.2. 副次評価項目

すべての副次評価項目は、REMAP-CAP コアプロトコル + パンデミック関連付録、または REMAP-COVID コアプロトコルに規定されている。

ドメイン特有の副次評価項目（無作為化以降、初回入院期間、登録から 90 日後に打ち切り）は以下のとおりである：

- 確定診断された深部静脈血栓症
- 確定診断された肺塞栓症
- 確定診断された虚血性脳血管事象

- 無作為割付けから 15 日目の試験終了までの間に輸血された赤血球の総単位数
- 確定診断された急性心筋梗塞
- 無作為割付けから 15 日目の臨床試験終了時までのピークトロポニン値
- 大出血
- 腸間膜虚血および虚血肢を含む、確定診断されたその他の血栓事象
- コアプロトコルおよび本 DSA で以下に定義された SAE

## 9. 臨床試験の実施

### 9.1. 微生物学検査

臨床診療の指針とするための微生物学的検査（細菌およびウイルス検査を含む）を施設の標準手順に従って実施する。これらの検査の結果を収集するが、本プロトコルでは追加検査は規定しない。

また、本ドメインの参加施設は、ISARIC により確立された、COVID-19 患者を対象とした臨床特性評価プロトコル（CCP）への参加が奨励される（<https://isaric.tghn.org/CCP/>）。本プロトコルは、COVID-19 の感染患者からの生体試料採取について規定している。CCP に登録されている患者から採取した検体は、REMAP-CAP の研究責任医師が、本ドメインでの割付けに関連して宿主または病原体の生物学的な側面を評価するために利用することができる。これらの施設における倫理委員会の承認および患者からの CCP 実施の同意は、別途取得する。

### 9.2. ドメイン特有のデータ収集

追加のドメイン特有データを収集する。

- D-ダイマーを含む凝固指標のベースライン値
- 抗凝固薬の投与
- 血小板機能を抑制する薬剤の投与
- 赤血球の輸血
- ピークトロポニン値
- 急性心筋梗塞（第 4 版国際定義を使用）
- 大出血（国際血栓止血学会の定義を使用）
- 腸間膜虚血、虚血肢、およびその他の凝固系イベント

### 9.3. 中止基準

REMAP-CAP 試験参加の中止基準については、関連するコアプロトコルを参照すること。

## 9.4. 盲検化

### 9.4.1. 盲検化

すべての薬剤は、非盲検下で投与する。

### 9.4.2. 盲検解除

関連なし。

## 10. 統計学的考察

### 10.1. ドメイン特有の中止基準

本ドメインは、中等症および重症が別々のプラットフォーム結論に達したため修正された。今回の修正では、新しく 3 つの介入を設定した。これらの介入のうちの 2 つは、本ドメイン第 2.0 版で「各施設の標準的な静脈血栓塞栓予防」として設定した介入の範囲内である。3 つ目の介入はヘパリンによる治療用量の抗凝固療法の継続であり、この介入は、既にヘパリンによる治療用量の抗凝固療法を開始していた被験者にのみ適用されるため、本ドメイン第 2.0 版で「治療的抗凝固療法」として設定した介入とは別のものである。

従来の低用量および中等量の血栓予防の介入は、前版の「各施設の標準的血栓塞栓予防」の介入の範囲内ではあるが、独立した新しい介入として考えられる。同様に、治療的抗凝固療法の継続は、前版の治療から独立した新しい介入として考えられる。前版の「各施設の標準的血栓塞栓予防」の介入と、これらの新しい介入との関連性に関するモデルは作成しない。

本ドメイン第 3.0 版が承認された施設では中等症の被験者募集は行われませんが、以前に中等症の状態でエントリー済みの被験者の分析は継続する。

以下のプラットフォーム結論が、「治療的抗凝固療法歴あり」の階層において、または、抗血小板療法ドメインと組み合わせにおいて、可能性がある。

- 介入の優位性
- 介入の劣性
- 無益性
  - 治療的抗凝固療法の継続と、従来の低用量血栓予防、中等量の血栓予防またはその両方との比較
  - 従来の低用量の血栓予防と中等量の血栓予防との比較
- 抗凝固療法ドメインの介入と抗血小板療法ドメインの介入の組み合わせが、両ドメインで可能な他のすべての組み合わせと比較して優れている
- 有効性

- 従来の低用量血栓予防に対して中等量血栓予防との比較
- 従来の低用量の血栓予防に対して治療的抗凝固療法の継続との比較
- 抗凝固療法ドメインの中等量の血栓予防と抗血小板療法ドメインの介入との組み合わせと、低用量の血栓予防と抗血小板療法ドメインの抗血小板薬の介入なしとの組み合わせとの比較
- 抗凝固療法ドメインの治療的抗凝固療法の継続と抗血小板療法ドメインの介入との組み合わせと、低用量の血栓予防と抗血小板療法ドメインの抗血小板薬の介入なしとの組み合わせとの比較
- 有害性に関して、抗凝固療法ドメインの介入と抗血小板療法ドメインの介入との組み合わせと、抗凝固療法ドメインの他の介入と抗血小板療法ドメインの抗血小板薬の介入なしの組み合わせとの比較

以下のブラットフォーム結論は、抗血小板療法ドメインと組み合わせて治療的抗凝固療法を受けたことがない階層において検討される。

- 介入の優位性
- 抗凝固療法ドメインのいずれかの介入と、抗血小板療法ドメインのいずれかの介入の組み合わせが、両ドメインの全ての組み合わせ可能な介入と比較して優れている
- 従来の低用量血栓予防と比較した中等量血栓予防の無益性
- 有効性
  - 従来の低用量血栓予防に対して中等量血栓予防との比較
  - 抗凝固療法ドメインの中等量の血栓予防薬と抗血小板療法ドメインの介入を組み合わせた場合、低用量の血栓予防薬と抗血小板薬の介入なしとの比較
  - 抗凝固療法ドメインの介入と抗血小板療法ドメインの介入との組み合わせを、抗凝固療法ドメインの他の介入と抗血小板療法ドメインの抗血小板薬の介入なしの組み合わせとの比較
- 抗凝固療法ドメインの介入と抗血小板療法ドメインの介入を組み合わせた場合の有害性を、抗凝固療法ドメインの他の介入と抗血小板療法ドメインの抗血小板薬の介入なしとの組み合わせとの比較

他のすべての点において、本ドメインの中止規則は、関連するコアプロトコルに記載された規則に従う。

## 10.2. 解析単位および階層

本ドメインは、パンデミック統計モデルにおいてのみ解析され、パンデミックをもたらす感染症が疑われる、または確定診断された被験者の階層のみが対象となる。これは、REMAP-CAP パンデミック関連付録に規定され、この内容は REMAP-COVID コアプロト

コルに規定される適格基準と一致している。本階層内では、解析単位は登録時の重症度（重症と定義されたもの）によって定義される。

また、解析単位は、治療的抗凝固療法歴の有無によって定義され、SARS-CoV-2 感染によっても定義される可能性がある。階層の間での情報の借用を認める。解析に SARS-CoV-2 の階層を適用する場合、SARS-CoV-2 を確定診断した階層から得られた確率を用いて、すべての PISOP 被験者に反応適応性無作為化を適用する。無作為化の割合は、各階層内で開始時にバランスを取る。

プラットフォーム結論の時点で、無作為化されたすべての被験者、微生物学的検査によって COVID-19 感染が確認された被験者、微生物学的検査では COVID-19 感染が検出または分離されなかった被験者、検査が実施されていない被験者について、結果を報告する。

ショックの階層はパンデミック統計モデルで適用されないため、本ドメインの解析単位には含まれない。

インフルエンザの階層は、本ドメインの解析単位に含まれない。

### 10.3. 無作為化の把握時期（割付状況の把握に関するタイミング）

割付状況の把握と介入の実施のタイミングは、即時の割付状態の把握と開始を伴う無作為化割付、または本ドメインに参加するための事前の同意が求められる場合は判断基準情報の遅延が伴う無作為化割付と規定されている（関連するコアプロトコルを参照）。

### 10.4. その他のドメインにおける介入との相互作用

以下のドメインとは事前の相互作用が考えられ、本ドメインの解析に使用する統計モデルに組み込まれる。

- 抗血小板療法ドメイン

抗血小板療法ドメインと抗凝固療法ドメイン間には意味のある相互作用が認められる可能性が高い。そのため、これらのドメイン間の相互作用の事前分布はより広いサポート、より大きな標準偏差を持つ事前分布に基づく。抗凝固療法ドメインと抗血小板療法ドメイン間の各相互作用に関して、平均 0、標準偏差 0.33 の事前分布が選択される。

他の全ドメインとの相互作用は評価不可もしくは可能性がないと考えられ、本ドメインの解析に使用する統計モデルには組み込まない。

今後作成される新たなドメインとの相互作用が認められる場合には、新たなドメインの DSA で本ドメインとの相互作用を規定する。

## 10.5. 介入のネスティング

本ドメインにネスティングはない。

## 10.6. 優位性、有効性、有害性および劣性に対する閾値の確率

優位性、有効性、有害性、劣性の統計ドリガー閾値確率は、関連するコアプロトコルに記載された規則に従う。

## 10.7. 同等性と無益性に対する閾値のオッズ比デルタ

本ドメインで、同等性のプラットフォーム結論は初期においては評価しない。同等性に対して関連するコアプロトコルに規定されたオッズ比デルタと同一の値を、無益性についても使用する。これは、治療的抗凝固療法と中等量の血栓予防の継続を、従来の低用量の血栓予防と比較した場合の無益性に関する片側解析に適用する。

平均オッズ比が 1 に近い、または 1 を超える無益性が認められた場合でも、副次評価項目の解析と組み合わせて同等性の閾値を使用し、ドメインとして募集を継続することができる。これは DSMB からの助言と併せた ITSC の決定である。

## 10.8. 事前分布

本ドメインは、主要な効果に関して情報が無い状況での事前分布により開始される。

## 10.9. 試験後のサブグループ

ドメイン特有の事後サブグループは、ドメイン内の 1 つまたは複数の介入の結論を得た後の解析に使用する。事前想定される、対象となる被験者のサブグループは以下のとおりである：

- ショックの階層
- ベースライン時の侵襲的人工呼吸器管理の有無
- ベースライン時のトロポニン値
- ベースライン時の抗血小板薬の使用
- 他のドメインとの、すべての評価可能な治療ごとの交互作用

## 11. 倫理的配慮

### 11.1. データ安全性モニタリング委員会

DSMB は、主要評価項目に関して、さまざまな介入の優位性、有効性、劣性、または無益性が認められると認識する必要がある。

DSMB は、本ドメインの解析の公衆衛生における意義だけでなく、臨床的意義も考慮に入れるべきである。また DSMB は、関連する国際および国内の公衆衛生当局と、結果について協議する権限が与えられ、広範な地域社会へ迅速に結果を浸透させることを目

標とする。

安全性の副次アウトカムは DSMB に報告する。DSMB は、必要に応じて、これらのアウトカムに関する追加解析を要求する権限を有する。

### 11.2. 予想されるドメイン特有の有害事象

介入に割付けられた被験者については、以下のいずれかの事象が発現した場合、SAE として報告する。

- 検査結果により確定したヘパリン起因性血小板減少症

その他の SAE は、施設の研究責任医師の意見により、その事象が試験介入または試験参加の結果として生じたことが合理的である場合にのみ報告する（関連コアプロトコルを参照）。

### 11.3. ドメイン特有の同意に関する課題

従来の低用量と中等量は、COVID-19 感染が疑われる、または確定診断された患者に対して、日常診療で使用されている。臨床医は、参加が患者にとって最大の利益にならないと考える場合、かつ適切な臨床的理由により本ドメインから患者を除外するため安全性基準が適用される場合において、個々の患者を登録しないことを選択できる。

参加施設で利用可能であり、許容可能で標準治療の範囲であるとみなされるすべての介入について、これらの介入の評価に必要とされる時間を考慮すると、同意する能力がない患者の試験参加は、同意の免除または何らかの方法で事後の同意を得る形が望ましい。

パンデミック時には、感染患者の親族が訪問できない可能性がある。このような状況では、電子的および電話連絡を含む代替的な同意確認方法が、適切な倫理審査機関によって認められているとおり、プラットフォームの本ドメイン（およびその他のドメイン）への参加に対する同意確認方法として認められることがある。

## 12. ガバナンスに関する課題

### 12.1. ドメインの資金

REMAP-CAP 試験の資金源は、コアプロトコル 2.5 節に明記されている。本ドメインには、追加のドメイン特有の資金提供は受けていないが、本ドメインの存続期間中に、資金源を問わずこのような資金を受ける可能性がある。

### 12.2. ドメインの介入および評価基準への資金提供

抗凝固薬はすべて、参加施設が提供する。本ドメインで規定されたすべての薬剤の費用は、安価であることが知られている。

### 12.3. ドメイン特有の利益申告

REMAP-CAP 試験に関与するすべての研究責任医師は、REMAP-CAP ウェブサイト上で利益に関するレジストリを維持する。この情報は定期的に更新され、臨床試験のウェブサイトで公開される。

### 13. 参考文献

- Chen et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* Jan 29-2020.
- ANASTASE-RAVION, S., BLONDIN, C., CHOLLEY, B., HAEFFNER-CAVAILLON, N., CASTELLOT, J. J. & LETOURNEUR, D. 2003. Heparin inhibits lipopolysaccharide (LPS) binding to leukocytes and LPS-induced cytokine production. *J Biomed Mater Res A*, 66, 376-84.
- CORNET, A. D., SMIT, E. G., BEISHUIZEN, A. & GROENEVELD, A. B. 2007. The role of heparin and allied compounds in the treatment of sepsis. *Thromb Haemost*, 98, 579-86.
- CREEKMORE, F. M., ODERDA, G. M., PENDLETON, R. C. & BRIXNER, D. I. 2006. Incidence and economic implications of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients receiving prophylaxis for venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*, 26, 1438-45.
- CROWTHER, M. A. & WARKENTIN, T. E. 2008. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*, 111, 4871-9.
- DE STOPPELAAR, S. F., VAN 'T VEER, C. & VAN DER POLL, T. 2014. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost*, 112, 666-77.
- DOLOVICH, L. R., GINSBERG, J. S., DOUKETIS, J. D., HOLBROOK, A. M. & CHEAH, G. 2000. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*, 160, 181-8.
- DU TOIT, H. J., COETZEE, A. R. & CHALTON, D. O. 1991. Heparin treatment in thrombin-induced disseminated intravascular coagulation in the baboon. *Crit Care Med*, 19, 1195-200.
- FAN, Y., JIANG, M., GONG, D. & ZOU, C. 2016. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*, 6, 25984.
- GANS, H. 1975. Mechanism of heparin protection in endotoxin shock. *Surgery*, 77, 602-6.
- GROUP, P. I. F. T. C. C. T., THE, A., NEW ZEALAND INTENSIVE CARE SOCIETY CLINICAL TRIALS, G., COOK, D., MEADE, M., GUYATT, G., WALTER, S., HEELS-ANSELL, D., WARKENTIN, T. E., ZYTARUK, N., CROWTHER, M., GEERTS, W., COOPER, D. J., VALLANCE, S., QUSHMAQ, I., ROCHA, M., BERWANGER, O. & VLAHAKIS, N. E. 2011. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*, 364, 1305-14.
- GUO, T., FAN, Y., CHEN, M., WU, X., ZHANG, L., HE, T., WANG, H., WAN, J., WANG, X. & LU, Z. 2020. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*.
- HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., ZHANG, L., FAN, G., XU, J., GU, X., CHENG, Z., YU, T., XIA, J., WEI, Y., WU, W., XIE, X., YIN, W., LI, H., LIU, M., XIAO, Y., GAO, H., GUO, L., XIE, J., WANG, G., JIANG, R., GAO, Z., JIN, Q., WANG, J. & CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*.
- INCIARDI, R. M., LUPI, L., ZACCONE, G., ITALIA, L., RAFFO, M., TOMASONI, D., CANI, D. S., CERINI, M., FARINA, D., GAVAZZI, E., MAROLDI, R., ADAMO, M., AMMIRATI, E., SINAGRA, G., LOMBARDI, C. M. & METRA, M. 2020. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*.

- JUNQUEIRA, D. R., ZORZELA, L. M. & PERINI, E. 2017. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD007557.
- KLOK, F. A., KRUIP, M., VAN DER MEER, N. J. M., ARBOUS, M. S., GOMMERS, D., KANT, K. M., KAPTEIN, F. H. J., VAN PAASSEN, J., STALS, M. A. M., HUISMAN, M. V. & ENDEMAN, H. 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*.
- LANDONI, G., COMIS, M., CONTE, M., FINCO, G., MUCCHETTI, M., PATERNOSTER, G., PISANO, A., RUGGERI, L., ALVARO, G., ANGELONE, M., BERGONZI, P. C., BOCCHINO, S., BORGHI, G., BOVE, T., BUSCAGLIA, G., CABRINI, L., CALLEGHER, L., CARAMELLI, F., COLOMBO, S., CORNO, L., DEL SARTO, P., FELTRACCO, P., FORTI, A., GANZAROLI, M., GRECO, M., GUARRACINO, F., LEMBO, R., LOBREGGIO, R., MERONI, R., MONACO, F., MUSU, M., PALA, G., PASIN, L., PIERI, M., PISARRA, S., PONTICELLI, G., ROASIO, A., SANTINI, F., SILVETTI, S., SZEKELY, A., ZAMBON, M., ZUCCHETTI, M. C., ZANGRILLO, A. & BELLOMO, R. 2015. Mortality in Multicenter Critical Care Trials: An Analysis of Interventions With a Significant Effect. *Crit Care Med*, 43, 1559-68.
- LANG, J., YANG, N., DENG, J., LIU, K., YANG, P., ZHANG, G. & JIANG, C. 2011. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PLoS One*, 6, e23710.
- LAUZIER, F., ARNOLD, D. M., RABBAT, C., HEELS-ANSELL, D., ZARYCHANSKI, R., DODEK, P., ASHLEY, B. J., ALBERT, M., KHWAJA, K., OSTERMANN, M., SKROBIK, Y., FOWLER, R., MCINTYRE, L., NATES, J. L., KARACHI, T., LOPES, R. D., ZYTARUK, N., FINFER, S., CROWTHER, M. & COOK, D. 2013. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. *Intensive Care Med*, 39, 2135-43.
- LEE, A. Y. Y., KAMPHUISEN, P. W., MEYER, G., BAUERSACHS, R., JANAS, M. S., JARNER, M. F., KHORANA, A. A. & INVESTIGATORS, C. 2015. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314, 677-686.
- LEVER, R., HOULT, J. R. & PAGE, C. P. 2000. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br J Pharmacol*, 129, 533-40.
- LI, M., GUO, Q. & HU, W. 2019. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 173, 48-56.
- LI, T., LU, H. & ZHANG, W. 2020. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*, 9, 687-690.
- LIPPI, G. & PLEBANI, M. 2020. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*.
- LIU, X., LIU, X., XU, Y., XU, Z., HUANG, Y., CHEN, S., LI, S., LIU, D., LIN, Z. & LI, Y. 2020. Ventilatory Ratio in Hypercapnic Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 Associated ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*.
- MISMETTI, P., QUENET, S., LEVINE, M., MERLI, G., DECOUSUS, H., DEROBERT, E. & LAPORTE, S. 2005. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest*, 128, 2203-10.
- MOULARD, M., LORTAT-JACOB, H., MONDOR, I., ROCA, G., WYATT, R., SODROSKI, J., ZHAO, L., OLSON, W., KWONG, P. D. & SATTENTAU, Q. J. 2000. Selective interactions of polyanions with basic surfaces on human immunodeficiency virus type 1 gp120. *J Virol*, 74, 1948-60.

- NAVARESE, E. P., ANDREOTTI, F., KOLODZIEJCZAK, M., SCHULZE, V., WOLFF, G., DIAS, S., CLAESSEN, B., BROUWER, M., TARANTINI, G., ILICETO, S., BROCKMEYER, M., KOWALEWSKI, M., LIN, Y., EIKELBOOM, J., MUSUMECI, G., LEE, L., LIP, G. Y., VALGIMIGLI, M., BERTI, S. & KELM, M. 2015. Comparative efficacy and safety of anticoagulant strategies for acute coronary syndromes. Comprehensive network meta-analysis of 42 randomised trials involving 117,353 patients. *Thromb Haemost*, 114, 933-44.
- PETERSEN, J. L., MAHAFFEY, K. W., HASSELBLAD, V., ANTMAN, E. M., COHEN, M., GOODMAN, S. G., LANGER, A., BLAZING, M. A., LE-MOIGNE-AMRANI, A., DE LEMOS, J. A., NESSEL, C. C., HARRINGTON, R. A., FERGUSON, J. J., BRAUNWALD, E. & CALIFF, R. M. 2004. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*, 292, 89-96.
- POLDERMAN, K. H. & GIRBES, A. R. 2004. Drug intervention trials in sepsis: divergent results. *Lancet*, 363, 1721-3.
- SMYTHE, M. A., KOERBER, J. M. & MATTSON, J. C. 2007. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest*, 131, 1644-9.
- TANG, N., BAI, H., CHEN, X., GONG, J., LI, D. & SUN, Z. 2020a. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*.
- TANG, N., LI, D., WANG, X. & SUN, Z. 2020b. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18, 844-847.
- TIRYAKI, F., NUTESCU, E. A., HENNENFENT, J. A., KARAGEANES, A. M., KOESTERER, L. J., LAMBERT, B. L. & SCHUMOCK, G. T. 2011. Anticoagulation therapy for hospitalized patients: patterns of use, compliance with national guidelines, and performance on quality measures. *Am J Health Syst Pharm*, 68, 1239-44.
- VICENZI, E., CANDUCCI, F., PINNA, D., MANCINI, N., CARLETTI, S., LAZZARIN, A., BORDIGNON, C., POLI, G. & CLEMENTI, M. 2004. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg Infect Dis*, 10, 413-8.
- WANG, D., HU, B., HU, C., ZHU, F., LIU, X., ZHANG, J., WANG, B., XIANG, H., CHENG, Z., XIONG, Y., ZHAO, Y., LI, Y., WANG, X. & PENG, Z. 2020a. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.
- WANG, L., HE, W. B., YU, X. M., LIU, H. F., ZHOU, W. J. & JIANG, H. 2020b. [Prognostic value of myocardial injury in patients with COVID-19]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 56, E009.
- WEBB, S. A. 2015. Putting Critical Care Medicine on Trial. *Crit Care Med*, 43, 1767-8.
- WILDHAGEN, K. C., GARCIA DE FRUTOS, P., REUTELINGSPERGER, C. P., SCHRIJVER, R., ARESTE, C., ORTEGA-GOMEZ, A., DECKERS, N. M., HEMKER, H. C., SOEHNLEIN, O. & NICOLAES, G. A. 2014. Nonanticoagulant heparin prevents histone-mediated cytotoxicity in vitro and improves survival in sepsis. *Blood*, 123, 1098-101.
- WU, A., HINDS, C. J. & THIEMERMANN, C. 2004. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock*, 21, 210-21.
- WU, C., CHEN, X., CAI, Y., XIA, J., ZHOU, X., XU, S., HUANG, H., ZHANG, L., ZHOU, X., DU, C., ZHANG, Y., SONG, J., WANG, S., CHAO, Y., YANG, Z., XU, J., ZHOU, X., CHEN, D., XIONG, W., XU, L., ZHOU, F., JIANG, J., BAI, C., ZHENG, J. & SONG, Y. 2020. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*.

- WU, Z. & MCGOOGAN, J. M. 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*.
- ZARYCHANSKI, R., DOUCETTE, S., FERGUSSON, D., ROBERTS, D., HOUSTON, D. S., SHARMA, S., GULATI, H. & KUMAR, A. 2008. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock. *Crit Care Med*, 36, 2973-9.
- ZHANG, H., PENNINGER, J. M., LI, Y., ZHONG, N. & SLUTSKY, A. S. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*, 46, 586-590.
- ZHOU, F., YU, T., DU, R., FAN, G., LIU, Y., LIU, Z., XIANG, J., WANG, Y., SONG, B., GU, X., GUAN, L., WEI, Y., LI, H., WU, X., XU, J., TU, S., ZHANG, Y., CHEN, H. & CAO, B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395, 1054-1062.

## 14. 補足資料 1. 抗凝固薬の投与表

### 14.1. エノキサパリン

体重	腎機能 (CrCl<20mL/min の場合は UFH ま たは抗 Xa 薬のモ ニタリングを検 討) ※	エノキサパリン 皮下注 従来の低用量	エノキサパリン 皮下注 中等量	エノキサパリン 皮下注 治療量 (投与量の端数 処理を含め、急 性 VTE の投与は 各施設の対応方 法に従える)
50kg 未満	CrCl <30ml/min	0.25mg/kg を 1 日 1 回	0.5mg/kg を 1 日 1 回	1 日 1 回 1mg/kg
50kg 未満	CrCl ≥30ml/min	20mg 1 日 1 回	40mg 1 日 1 回	1mg/kg を 1 日 2 回 もしくは 1.5mg/kg を 1 日 1 回
50~100kg	CrCl <30ml/min	20mg 1 日 1 回	0.5mg/kg を 1 日 1 回	1 日 1 回 1mg/kg
50~100kg	CrCl ≥30ml/min	40mg 1 日 1 回	40mg 1 日 2 回	1mg/kg を 1 日 2 回 もしくは 1.5mg/kg を 1 日 1 回
101~150kg	CrCl <30ml/min	40mg 1 日 1 回	0.5mg/kg を 1 日 1 回	1 日 1 回 1mg/kg
101~150kg	CrCl ≥30ml/min	40mg 1 日 2 回	60mg 1 日 2 回	1mg/kg を 1 日 2 回 もしくは 1.5mg/kg を 1 日 1 回
150kg 超過	CrCl <30ml/min	60mg 1 日 1 回	0.5mg/kg を 1 日 1 回	1 日 1 回 1mg/kg
150kg 超過	CrCl ≥30ml/min	60mg 1 日 2 回	80mg 1 日 2 回	1mg/kg を 1 日 2 回 もしくは 1.5mg/kg を 1 日 1 回

※腎不全や肥満においては抗 Xa 値を確認し、ヘパリンの蓄積が示唆された場合には投与量を減らすことが可能

## 14.2. ダルテパリン

体重	腎機能 (CrCl<20mL/min の場合は UFH ま たは抗 Xa 薬のモ ニタリングを検 討) ※	ダルテパリン 皮下注 従来の低用量	ダルテパリン 皮下注 中等量	ダルテパリン 皮下注 治療量 (投与量の端数 処理を含め、急 性 VTE の投与は 各施設の対応方 法に従える)
50kg 未満	CrCl <30ml/min	1250 単位 1 日 1 回	2500 単位 1 日 1 回	100 単位/kg 1 日 1 回
50kg 未満	CrCl ≥30ml/min	2500 単位 1 日 1 回	2500 単位を 1 日 2 回	100 単位/kg を 1 日 2 回または 200 単位/kg を 1 日 1 回の いずれか
50~120kg	CrCl <30ml/min	2500 単位 1 日 1 回	5000 単位 1 日 1 回	100 単位/kg 1 日 1 回
50~120kg	CrCl ≥30ml/min	5000 単位 1 日 1 回	5000 単位を 1 日 2 回	100 単位/kg を 1 日 2 回または 200 単位/kg を 1 日 1 回の いずれか
121~150kg	CrCl <30ml/min	5000 単位 1 日 1 回	7500 単位 1 日 1 回	100 単位/kg 1 日 1 回
121~150kg	CrCl ≥30ml/min	7500 単位 1 日 1 回	7500 単位を 1 日 2 回	100 単位/kg を 1 日 2 回または 200 単位/kg を 1 日 1 回の いずれか
150kg 超過	CrCl <30ml/min	7500 単位 1 日 1 回	5000 単位を 1 日 2 回	100 単位/kg 1 日 1 回
150kg 超過	CrCl ≥30ml/min	5000 単位を 1 日 2 回	10,000 単位を 1 日 2 回	100 単位/kg を 1 日 2 回または 200 単位/kg を 1 日 1 回の いずれか

※腎不全や肥満においては抗 Xa 値を確認し、ヘパリンの蓄積が示唆された場合には投与量を減らすことが可能

### 14.3. チンザパリン

体重	腎機能 (CrCl<20mL/min の場合は UFH ま たは抗 Xa 薬のモ ニタリングを検 討) ※	チンザパリン 皮下注 従来の低用量	チンザパリン 皮下注 中等量	チンザパリン 皮下注 治療量 (投与量の端数 処理を含め、急 性 VTE の投与は 各施設の対応方 法に従える)
50kg 未満	CrCl ≥20ml/min	2500 単位 1 日 1 回	2500 単位を 1 日 2 回	175 単位/kg を 1 日 1 回
50~90kg	CrCl ≥20ml/min	3500 単位 1 日 1 回	3500 単位を 1 日 2 回	175 単位/kg を 1 日 1 回
90~120kg	CrCl ≥20ml/min	4500 単位 1 日 1 回	4500 単位を 1 日 2 回	175 単位/kg を 1 日 1 回
121~150kg	CrCl ≥20ml/min	7000*単位 1 日 1 回	7000*単位を 1 日 2 回	175 単位/kg を 1 日 1 回
150kg 超過	CrCl ≥20ml/min	9,000^単位 1 日 1 回	9,000^単位を 1 日 2 回	175 単位/kg を 1 日 1 回

※腎不全や肥満においては抗 Xa 値を確認し、ヘパリンの蓄積が示唆された場合には投与量を減らすことが可能

\*8000 単位まで許容可能

^10,000 単位まで許容可能

#### 14.4. 未分画ヘパリン

推定 CrCl が 30mL/min より上の場合は、LMWH が望ましい。

体重	未分画ヘパリン皮下注 従来の低用量	未分画ヘパリン皮下注 中等量
50kg 未満	2500 単位を 1 日 2 回	5000 単位を 1 日 2 回
50~120kg	5000 単位を 1 日 2 回	7500 単位を 1 日 2 回 *
121~150kg	7500 単位を 1 日 2 回	10,000 単位を 1 日 2 回
150kg 超過	10,000 単位を 1 日 2 回	15,000 単位を 1 日 2 回

\*7500 単位を 1 日 3 回まで許容可能

治療的抗凝固療法に未分画ヘパリンを使用する場合、急性 VTE 治療に関する各施設の手順に従い、aPTT または抗 Xa 値より投与量を調整しながら静脈内注射で投与する。