

パンデミックに即応し、 現場の負担を抑えながら エビデンスを構築する国際基盤 REMAP-CAPへの参加

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

2021年2月13日 第48回 日本集中治療医学会 学術集会
シンポジウム14 REMAP-CAP

REMAP-CAP 日本Regional Management Committee(地域研究管理委員会) 座長
聖マリアンナ医科大学 救急医学

藤谷 茂樹



第48回日本集中治療医学会学術集会 COI 開示

発表者名： 藤谷 茂樹

| | | | | | | |
|----------------|----|---|---|---|----------|---|
| ① 役員・顧問職 | 有 | ・ | 無 | (| |) |
| ② 株保有 | 有 | ・ | 無 | (| |) |
| ③ 特許権使用料など | 有 | ・ | 無 | (| |) |
| ④ 講演料など | 有 | ・ | 無 | (| |) |
| ⑤ 原稿料など | 有 | ・ | 無 | (| |) |
| ⑥ 研究費 | ③有 | ・ | 無 | (| エーザイ株式会社 |) |
| ⑦ 奨学寄付金（奨励寄付金） | 有 | ・ | 無 | (| |) |
| ⑧ 寄附講座所属 | 有 | ・ | 無 | (| |) |
| ⑨ その他報酬 | 有 | ・ | 無 | (| |) |

本日の演者



Steve Webb
Monash大学教授
(オーストラリア)

集中治療専門の医師
REMAP-CAPの生みの親の一人



John Marshall (予定)
Tronto大学教授
(カナダ)

集中治療専門の医師
REMAP-CAPカナダの事務局長



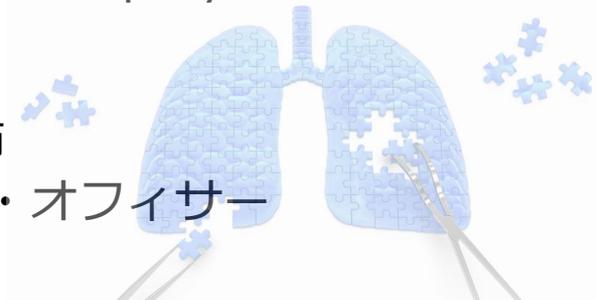
Christopher Seymour
Pittsburgh大学准教授
(アメリカ)

救命救急専門の医師
REMAP-CAP Immune-Modulation 2 (IM2)
Domain 議長代理 (Deputy Chair)



進藤 奈邦子 (予定)
WHO
(スイス)

感染症専門の医師
WHOメディカル・オフィサー





COVID-19を含む市中肺炎 (CAP: community acquired pneumonia) に関する国際共同研究プラットフォーム



11,368

総のべ
登録患者数

10,214

のべ登録患者数
(COVID-19)

31

介入数
(12ドメイン)

6,110

総登録患者数

5,312

登録患者数
(COVID-19)

296

参加施設数

2021年2月5日時点

重症市中肺炎の最適治療を探索する エビデンス構築基盤



問題

特に重症CAPにおいて

CAPの治療戦略は多くのガイドランで示されているがエビデンスが不十分

安全で有効な治療を探索する必要性あり

十分なエビデンス構築のために

複数のランダム化試験を行う必要があるが症例数の確保が困難

結果の公表に時間を要するため研究参加者に恩恵なし

次の 呼吸器ウイルス感染症 パンデミックへの

備えが必要

方策

エビデンスに基づいた 医療の構築

重症CAPの標準治療を提供しつつ信頼できるエビデンスを効率よく蓄積

治療方法の実証と臨床現場への還元

- ・重症CAPは現在でも致死率の高い感染症
- ・適切な抗菌薬、支持療法を選択が予後改善に必要
- ・抗菌薬の選択、マクロライドの使用期間、ステロイド併用、人工呼吸管理等複数の治療法の組み合わせの最適解を得る必要性
- ・新型インフルエンザ等の合併症感染も考慮した治療計画の必要性

パンデミック対策には 効率の良いエビデンス構築基盤が必要



問題

COVID-19から
国民を守るために

公衆衛生的アプローチに加え患者に
安全で有効な治療を
提供しなければならない

流行当初のCOVID-19治療は
「最善の治療努力」
“compassionate care”

エビデンスに
基づくものでは
なかった

パンデミックが早期に集結する
重症COVID-19患者が発生しなくなる
保証はない

いつまでも
有効性・安全性が不明の
“compassionate care”
を続けるのか

方策

エビデンスの蓄積

市民が、医療者が、社会全体が、パンデミックと闘っている今こそ、既存のエビデンスに照らして最高水準の治療を提供しつつ、信頼できるエビデンスを効率良く蓄積し、一日も早く、安全で有効な治療を提供しなければならない。

迅速に対応しうる基盤作成

新興・再興感染症の流行は繰り返されている。将来の新興・再興感染症流行に迅速に対応しうる基盤がなければ、国民の健康を守ることができない。その基盤の有効性は、今回のような健康危機を経て、実証されなければならない。

重症市中肺炎およびCOVID-19を含む新興・再興感染症に対する
臨床研究プラットフォーム

- **R**andomized (ランダム化)
- **E**MBEDDING(通常診療への組み込み)
- **M**ultifactorial(同時進行する複数のドメイン)
- **A**daptive(柔軟性)
- **P**latform(パンデミックや新たな臨床疑問に即応可能な基盤)

REMAP CAP

● CONTINUOUS ● OPTIMIZED ● EFFICIENT

This video was created under the EU H2020 research and innovation programme grant agreement No. [101003589]

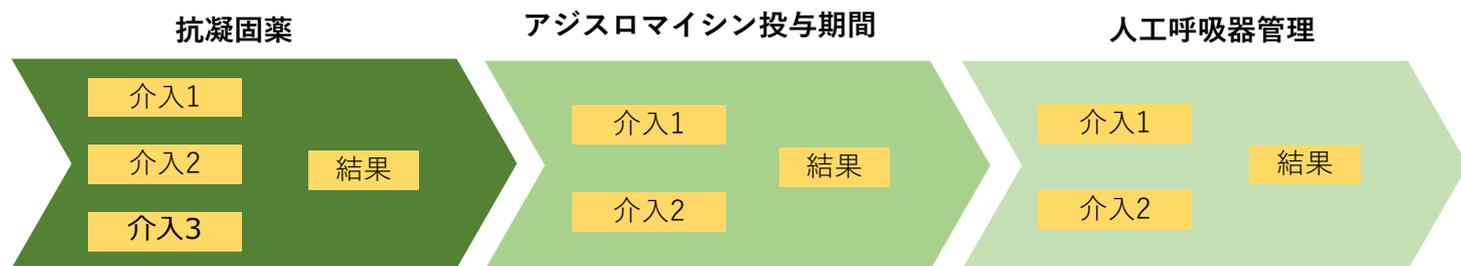
臨床研究の大切さは、私たちの中に刻まれているのです

REMAP-CAPの特徴

Multifactorial (多元的) デザイン



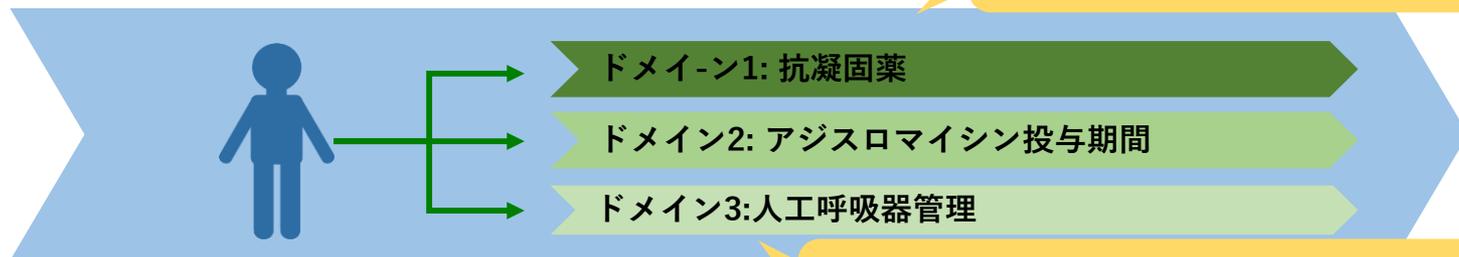
従来の研究デザイン | 複数のランダム化比較試験



治療カテゴリ毎に別のRCTを実施する。時間と費用がかかり、臨床現場の負担が大きい。

REMAP | Multifactorial (多元的) デザイン

プラットフォームは無期限に運用される
ドメインは入れ替わる



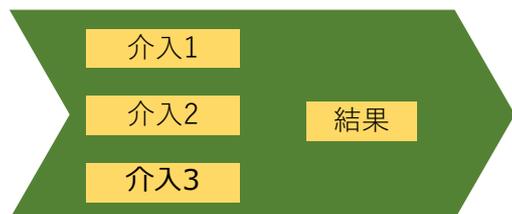
単一の患者が
複数のドメインそれぞれについて
ランダム化される

複数のRCTに相当するデータを同時に収集
→より効率的

各病院にとってRCTの“one-stop solution”となりうる
(RCT乱立による現場の疲弊を防ぐ)

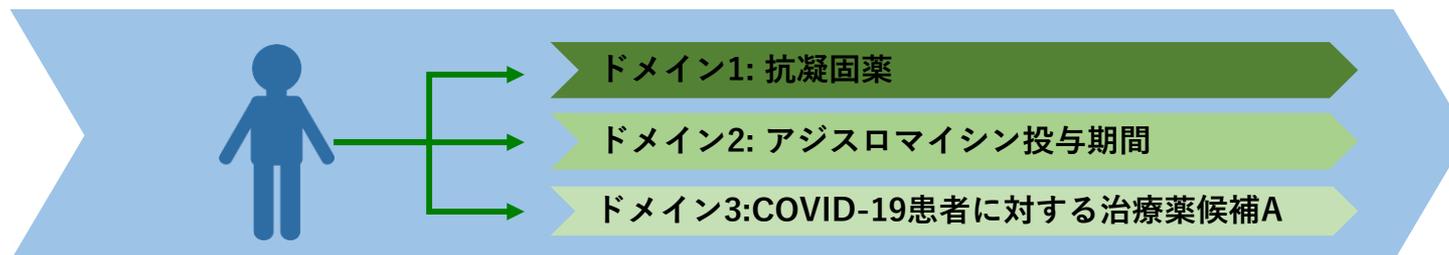
従来の研究デザイン | 新規のRCTを立ち上げ

COVID-19患者に対する治療薬候補A



費用と時間がかかり、リスクが大きい

REMAP | 既存の研究基盤にドメインを追加



パンデミック等に即応

REMAP-CAPの特徴

アダプティブデザイン：反応適応性ランダム化

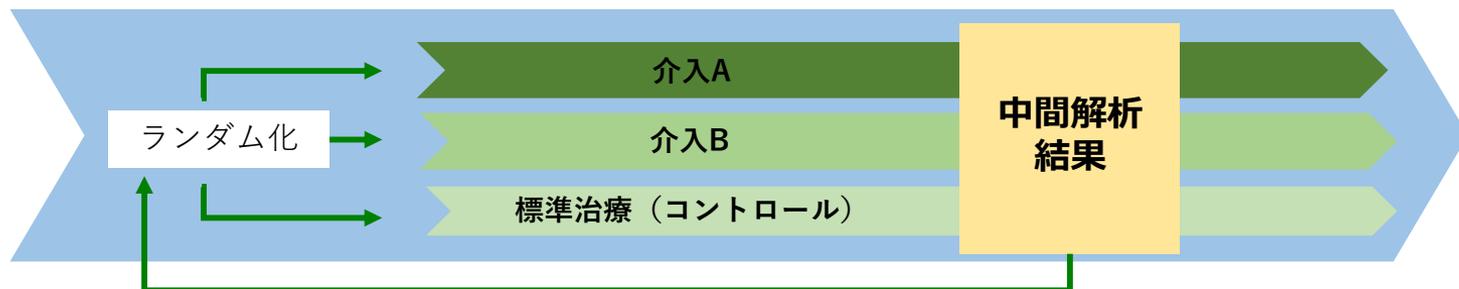


従来の研究デザイン | 固定比率のランダム化



各介入への割付確率は不変
→患者はRCT参加により不利益??

REMAP | 反応適応性ランダム化



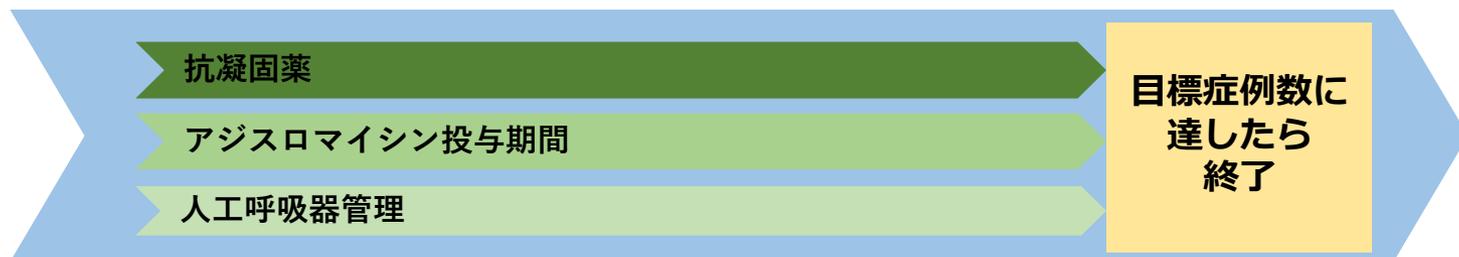
随時の蓄積データに基づき、より有望な治療に高い確率で割付
→(1)試験参加により、患者は最善の治療を受ける確率が高まる→試験参加の心理的障壁を軽減
(2)候補治療が複数におよぶ場合に、早期に有効な治療法を同定

REMAP-CAPの特徴

アダプティブデザイン：中間解析による試験終了の判断

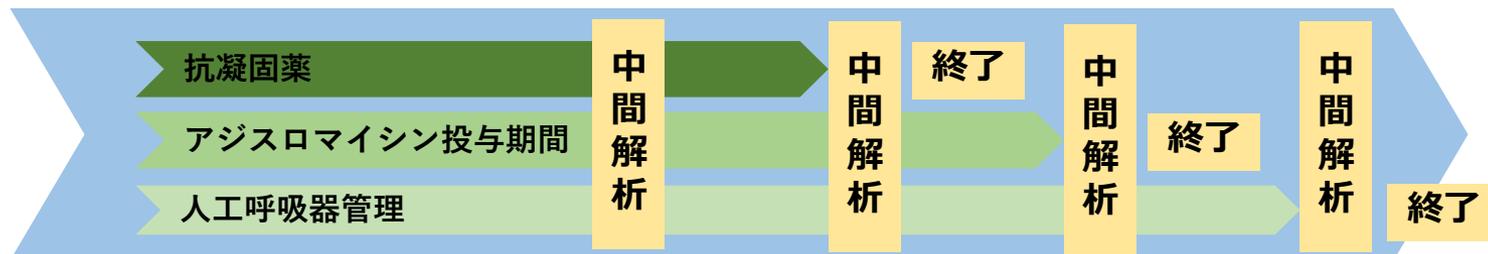


従来の研究デザイン | 症例数の事前設定



中間解析で結論が明らかでも最後まで症例収集→無駄が生じうる
逆に、終了時に「傾向があるが有意差はない」といった場合も

REMAP | 中間解析による試験終了の判断

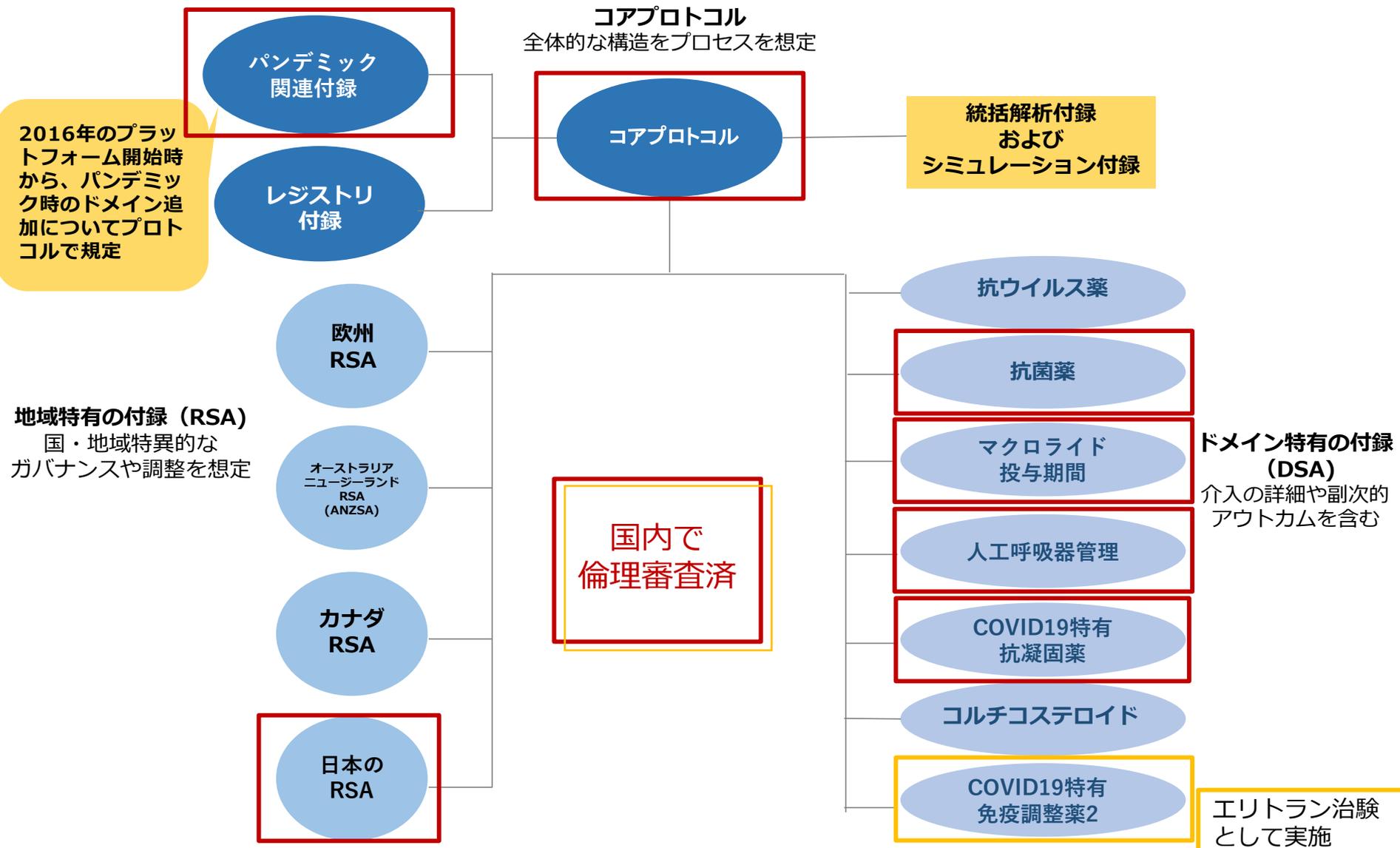


一定数の症例登録ごとに、
各ドメインの介入の有効性と無益性の確度を推定し、
継続/終了を判断
→事前の知識が乏しくても柔軟に対応

- **Primary endpointの変更** (30日の観察)
- **中等症患者を対象に追加**
- **COVID-19対応ドメイン** (新規ドメインと、既存における階層を含む)
 - マクロライド (免疫調整目的)
 - ステロイド
 - 抗ウイルス薬 (ロピナビル・リトナビル、
ハイドロキシクロロキン、これらの組み合わせ)
 - 免疫調整療法1 (IF- β 1a、IL1Rアゴニスト、
トシリズマブ、サリルマブ)
 - 回復期血清
 - 抗凝固療法 (治療量の低分子量ヘパリン、
治療量の未分画ヘパリン)
 - 高用量ビタミンC
 - シンバスタチン
 - 抗血小板療法 (アスピリン、クロピドグレル、
プラスグレル、チカグレロール)
 - ACE2RAS調整療法
 - 免疫調整療法2 (TLR阻害薬エリトランおよび
アプレミラスト)
- **公衆衛生当局との連携の明記**

感染症危機に即応する
プラットフォームの価値が
実証された

REMAP-CAPプロトコルの構造



日本で提供されるドメイン（2021年2月現在）

患者 Patient (P)

COVID-19確定の成人症例

介入 Intervention (I)

多領域（ドメイン）にわたり
アダプティブデザインでランダム化

コントロール Control (C)

ドメイン毎にコントロール群

結果 Outcome (O)

死亡, 臓器不全のサポートを必要としな
かった日数からなる複合評価項目

抗凝固薬

- ・ 標準的な深部血栓予防用量
- ・ 未分画ヘパリン治療用量

マクロライド

- ・ アジスロマイシン 3-5日
- ・ アジスロマイシン 14日

人工呼吸器

- ・ プロトコルに基づく設定
- ・ 主治医判断に基づく設定

免疫調整薬

- ・ エリトラン（TLR阻害薬）
- ・ プラセボ

施設参加の2形態



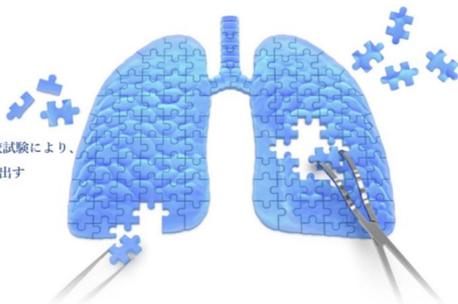
| ドメイン | 免疫調整薬2ドメイン (IM2ドメイン) | 免疫調整薬2ドメイン以外 (非IM2ドメイン) |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 法的位置付け | 医師主導治験 (特定臨床研究ではない) | 医師主導臨床試験 (非治験) |
| 施設における倫理審査 | 必要 | 必要 |
| 事務負担 | 比較的大きい | 比較的軽い |
| 研究協力費支払い | あり | なし |
| 参加者（患者）への保険提供 | あり | なし |
| 患者像 | 中等症 | 中等症～重症 |
| 施設あたり登録症例数（目安） | 年間10症例以上 | 年間4症例以上 |
| 国内の予定施設数と症例数 (2021年春から2年間) | 10施設 (136症例) | 10施設 (72症例) |

近い将来、単一施設がIM2ドメインと非IM2ドメインの両方に同時参加可能となる見込みです。
詳細についてはREMAP-CAP日本ウェブサイト (remapcap.jp) を通じて事務局にお問い合わせください。

REMAP-CAP

A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia

REMAP-CAPは、同時進行する複数のランダム化比較試験により、COVID-19を含む市中肺炎の最適な治療法を迅速に見出す大規模な国際的研究プラットフォームです。



REMAP-CAP

ホーム REMAP-CAPとは 参加・登録状況 参加検討中の施設の方へ **参加施設の方へ** お知らせ お問い合わせ English

日本語プロトコル等

HOME / 日本語プロトコル等

- REMAP-CAPコアプロトコル
- 「アダプティブデザインを用いた 新興・再興感染症対応国際多施設ランダム化比較試験と重症呼吸器感染症に対する臨床研究体制の基盤構築」研究計画書
- 患者同意書
- 聖マリアンナ医科大学学生命倫理委員会 承認書
- REMAP-CAP マクロライド投与期間ドメイン
- REMAP-CAP 抗菌薬ドメイン
- REMAP-CAP ハンデミック関連付録

REMAP-CAPのこれまでの成果



Original Investigation | Caring for the Critically Ill Patient

FREE

September 2, 2020

Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19

The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial

The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators

Article Information

JAMA. 2020;324(13):1317-1329. doi:10.1001/jama.2020.17022



Replying to @remap_cap

Also, lopinavir/ritonavir is no longer available for randomization, after a declaration of futility (OR of 0.67, with a 99.9% probability of futility) [...]

8:51 PM · Nov 19, 2020 · Twitter for Android

8 Retweets 34 Likes



medRxiv

THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES



BMJ Yale

HOME | ABOUT | SUBMIT | NEWS & NOTES | ALERTS / RSS

Search Advanced Search

[View current version of this article](#)

[Comment on this paper](#)

Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report

The REMAP-CAP Investigators, Anthony C. Gordon, Paul R. Mouncey, Farah Al-Beidh, Kathryn M. Rowan, Alistair D. Nichol, Yaseen M. Arabi, Djillali Annane, Abi Beane, Wilma van Bentum-Puijk, Lindsay R. Berry, Zahra Bhimani, Marc J.M. Bonten, Charlotte A. Bradbury, Frank M. Brunkhorst, Adrian Buzgau, Allen C. Cheng, Michelle A. Detry, Eamon J. Duffy, Lise J. Estcourt, Mark Fitzgerald, Herman Goossens, Roshan Haniffa, Alisa M. Higgins, Thomas E. Hills, Christopher M. Horvat, Francois Lamontagne, Patrick R. Lawler, Helen L. Leavis, Kelsey M. Linstrum, Edward Litton, Elizabeth Lorenzi, John C. Marshall, Florian B. Mayr, Danny McAuley, Anna McGlothlin, Shay P. McGuinness, Bryan J. McVerry, Stephanie K. Montgomery, Susan C. Morpeth, Srinivas Murthy, Katrina Orr, Rachael L. Parke, Jane C. Parker, Asad E. Patanwala, Ville Pettilä, Emma Rademaker, Marlene S. Santos, Christina T. Saunders, Christopher W. Seymour, Manu Shankar-Hari, Wendy I. Sligl, Alexis F. Turgeon, Anne M. Turner, Frank L. van de Veerdonk, Ryan Zarychanski, Cameron Green, Roger J. Lewis, Derek C. Angus, Colin J. McArthur, Scott Berry, Steve A. Webb, Lennie P.G. Derde

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>

This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.

Abstract

Full Text

Info/History

Metrics

Preview PDF

Previous

Next

Posted January 07, 2021.

Download PDF

Author Declarations

Supplementary Material

Data/Code

Email

Share

Citation Tools

Tweet

いいね! 539

COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv

Subject Area

Intensive Care and Critical Care Medicine

Subject Areas

Senior Advisory Committee (SAC)

所属・職位

西田 修

日本集中治療医学会理事長

舘田 一博

日本感染症学会理事長

大曲 貴夫

国際感染症センター センター長
国立国際医療研究センター病院

Regional Management Committee (RMC)

所属・職位

藤谷 茂樹

聖マリアンナ医科大学救急・教授

一原 直昭

東京大学医療品質評価学講座・特任助教

加藤 英明

横浜市立大学附属病院感染制御部・講師

鎌田 一宏

福島県立医科大学 会津医療センター・特任准教授

國島 広之

聖マリアンナ医科大学感染症学・教授

斎藤 浩輝

聖マリアンナ医科大学西部病院救急医学・講師

神代 和明

京都大学医学研究科医療疫学分野・客員研究員

新谷 歩

大阪市立大学医療統計学教室・教授

中園 健一

聖マリアンナ医科大学西部病院薬剤部・係長

本田 仁

多摩総合医療センター感染症科・医長

牧野 淳

横須賀市立うわまち病院集中治療科・部長心得

**REMAP-CAPの日本での参加は、
日本集中治療医学会感染管理委員会から発案され、
Japanese Intensive Care Research Group(JICRG)・学会主導共同研究推進会議
においても学会としても共同研究を推進・サポートしていく方針が確認された**

ご施設のリソースに合わせた形でのご参加をお待ちしております。
ウェブサイト(remapcap.jp)からお気軽にお問い合わせください。



[ホーム](#) [REMAP-CAPとは](#) [参加・登録状況](#) [参加検討中の施設の方へ](#) [参加施設の方へ](#) [お知らせ](#) [お問い合わせ](#) [English](#)

REMAP-CAP

A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive
Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia

REMAP-CAPは、同時進行する複数のランダム化比較試験により、
COVID-19を含む市中肺炎の最適な治療法を迅速に見出す
大規模な国際的研究プラットフォームです。

