



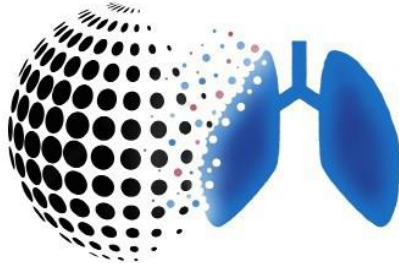
UMC Utrecht



MEDICAL RESEARCH
INSTITUTE
OF NEW ZEALAND



CCCTG
Canadian Critical Care
Trials Group



REM-CAP

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

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

パンデミック関連付録 (REM-COVID)

REM-CAP 試験 パンデミック関連付録 第 2.0 版 (2020 年 5 月 18 日付) 日本語訳第 2 版

まとめ

背景：REMAP-CAP 試験は、重症の市中肺炎(CAP)により集中治療室 (ICU) に入院した患者の治療のさまざまな側面を評価するアダプティブプラットフォーム研究である。公衆衛生に重大な意味を持つパンデミック呼吸器感染症が、ICU 入室を伴う重症の市中肺炎として顕在化すると想定することは妥当である。過去の新興呼吸器感染症のパンデミックおよび局所的なアウトブレイクにより、重症の市中肺炎 (CAP) が発生し ICU への入院を要した¹⁻³。ICU への入院は、病院への初回来院時に入院となる場合もあれば、ICU 以外の病棟やフロアに入院した後に ICU へ移る場合もある。ICU 以外の病棟に入院した患者には、重症 CAP の発現を予防するために介入する機会がある。呼吸器感染症のパンデミックは、細菌よりもウイルスによって引き起こされる可能性はるかに高い。インフルエンザとは異なる試験デザインが求められる可能性がある。なぜなら、インフルエンザウイルスは、周期的だが予測できないパンデミックを引き起こすことが知られているが、コロナウイルスなどの他のウイルスも、パンデミックを引き起こす可能性があるからである。

これまでの新興感染症のパンデミックやアウトブレイクから、最良の治療の指針とするためのエビデンス (できれば無作為化比較試験によるエビデンス) が緊急に必要なことが明らかになっている。しかし、パンデミックの発生時期やその正確な性質が予測できない場合に、このような試験を組織化するには大きな課題が伴う⁴⁻⁶。パンデミックが発生していない時期に被験者を登録するアダプティブプラットフォーム研究として、REMAP-CAP 試験は理想的に位置付けられている。呼吸器系のパンデミックが発生した場合に、既存の潜在的治療法および新しい治療法を評価するために適応する。

呼吸器系のパンデミックの正確な性質を事前に知ることはできない。パンデミック関連付録には、一般的な臨床試験デザインおよび管理に対して考えられる適応化 (パンデミックの性質にかかわらず発生)、ならびにパンデミックの性質に応じた予想される適応化、さらに適応化の実施を決定するプロセスについて記載されている。

またパンデミック関連付録は、別文書である REMAP-COVID コアプロトコルとの整合性を確保している。REMAP-COVID コアプロトコルは、REMAP-CAP コアプロトコルと COVID-19 パンデミックに適用されるパンデミック関連付録の関連要素のみから構成されている。COVID-19 パンデミックの場合、参加施設は REMAP-CAP コアプロトコルとパンデミック関連付録を併用するか、または REMAP-COVID コアプロトコルを利用することができる。これらの文書のセットは、同一の方法およびデータ要件を規定している。いずれかの文書セットを用いた機関から得られたデータは、同じパンデミック統計モデルで解析する。単一施設内では、REMAP-COVID コアプロトコル、または REMAP-CAP コアプロトコルとこのパンデミック関連付録のいずれかを使用しなければならない。

パンデミック関連付録 (PATC) の目的は、パンデミック発生時に適用されるコアプロトコルへの適応化を記載することである。これにはパンデミックが発生していない時期に既に実施されているドメイン、ならびにパンデミック特有のドメインの解析を、パンデミック時にどのように統合するか、などが含まれている。これには、科学的側面だけでなく、ガバナンスおよびロジスティックな側面も含まれている。

目的：パンデミック時の REMAP の主要目的は、パンデミックの主要評価項目で定義されるように、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で、急性疾患により入院した患者に対するアウトカムを改善するための一連の介入の効果を特定することである。

方法：パンデミック時に利用される方法は、コアプロトコルに記載されているが、主要評価項目、適応解析の頻度およびプロセス、感染が疑われる、または確定診断された患者からのデータを対象とする統計モデルを用いてどのドメインを解析するか決定に対して、変更される可能性がある。パンデミック時には、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いない患者、および特定の既存ドメインの患者については、パンデミック発生前から使用されていたコアプロトコルで説明されている統計モデルを用いて、引き続き解析を行う。パンデミックの特性に応じて、パンデミック統計モデル内で、パンデミックが発生していない時期の、1 つまたは複数のドメインを解析する可能性がある。また、感染が疑われる、または確定診断された患者に対して、1 つまたは複数のパンデミック特有のドメインを開始する可能性がある。

説明文：REMAP-CAP 試験は、市中肺炎に対する最善の治療法を検討したグローバル試験である。生命を脅かす呼吸器感染症を引き起こすパンデミックが発生した場合、本臨床試験のいくつかの重要な側面を変更する。変更の目的は、新たな介入の臨床試験への統合、特にパンデミックをもたらす感染症に罹患した患者を対象とした臨床試験内における既存の介入の評価、臨床試験ガバナンスの変更、公衆衛生上の緊急データを提供、などである。これにより、このプラットフォームでは、パンデミック発生時に患者に最適な治療を特定することができる。

目次

1. 略語.....	7
2. PROTOCOL APPENDIX の構造	8
3. パンデミック関連付録の版番号	9
3.1. 版履歴.....	9
4. パンデミック関連付録のガバナンス	9
4.1. パンデミックワーキンググループ	9
4.2. 連絡先の詳細.....	10
5. パンデミックワーキンググループの承認	10
6. 背景・根拠	11
6.1. はじめに	11
6.2. パンデミックに対する研究準備	12
6.2.1. はじめに	12
6.2.2. 事前計画	12
6.2.3. 事前承認	12
6.2.4. 実施.....	13
6.2.5. パンデミック時の REMAP デザインの意義	14
6.2.5.1. 緊急性が求められる重要なエビデンスの創出	14
6.2.5.2. 多元的デザインと相互作用の評価	14
6.2.6. 研究優先順位の設定.....	15
6.3. WHO の承認	16
7. パンデミック時の REMAP-CAP の適応化	16
7.1. 目的.....	16
7.2. 研究設定：ICU の定義および疾患の重症度設定との関係	16
7.3. 適格基準	17
7.4. パンデミックの階層	18
7.4.1. はじめに	18
7.4.2. PAiC および PISOP 階層の有効化および無効化.....	18
7.5. パンデミック統計モデル.....	19
7.5.1. はじめに	19
7.5.2. 臨床試験のパラメーターオプションの事前規定	20
7.5.3. パンデミックモデルにおけるコアプロトコルに規定されたその他の階層の適用	21
7.5.4. PISOP 階層内の階層	21

7.5.5.	PISOP 階層内の重症度.....	22
7.5.6.	パンデミックモデルに組み込まれるドメインと、パンデミックが発生していない時期のモデルから得られる事前分布の使用.....	23
7.5.6.1.	インフルエンザ以外のパンデミックをもたらす病原体.....	23
7.5.6.2.	インフルエンザパンデミック.....	24
7.5.7.	REMAP 以外の利用可能な情報から得られた事前分布の使用.....	25
7.6.	評価項目.....	25
7.6.1.	パンデミック主要評価項目.....	25
7.6.2.	副次評価項目.....	25
7.7.	統計解析の原則.....	26
7.7.1.	適応解析.....	26
7.7.2.	反応適応性無作為化.....	26
7.7.3.	解析単位.....	26
7.7.3.1.	追加階層の適用.....	26
7.7.3.2.	重症度の適用.....	26
7.7.3.3.	治療の組み合わせに関する解析.....	27
7.7.4.	統計トリガーの閾値.....	28
7.7.4.1.	はじめに.....	28
7.7.4.2.	介入の優位性に関する統計トリガー.....	28
7.7.4.3.	介入の有効性に関する統計トリガー.....	28
7.7.4.4.	介入の劣性に関する統計トリガー.....	29
7.7.4.5.	同等性と無益性.....	29
7.7.4.6.	初期のフェーズの介入の統計的閾値.....	29
7.7.5.	統計トリガーが到達された場合の措置.....	30
7.7.6.	プラットフォーム結論達成後の事前規定したサブグループ解析.....	30
7.7.7.	PISOP 階層の閉鎖およびパンデミック時期の統計モデルからパンデミックが発生していない時期の統計モデルへのデータの組み入れ.....	30
7.7.8.	独自の統計モデルによるドメイン.....	30
8.	パンデミックにおけるガバナンス、倫理および運用上の留意事項.....	30
8.1.	パンデミックの階層を有効化する決定.....	30
8.2.	安全性モニタリングおよび報告.....	31
8.3.	データの収集と管理.....	32
8.4.	DSMB の役割.....	33

8.5. 臨床試験結果の連絡	33
8.6. 臨床試験の資金提供	33
8.7. モニタリング	34
9. 参考文献.....	35

図の一覧

図 1. REMAP-CAP の多元的構造	15
図 2. パンデミックが発生していない時期のモデルおよびパンデミックモデルの図	19

1. 略語

CAP	Community-Acquired Pneumonia	市中肺炎
CRF	Case Report Form	症例報告書
DSA	Domain-Specific Appendix	ドメイン特有の付録
DSMB	Data Safety and Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
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
MERS-CoV	Middle-Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus	中東呼吸器症候群コロナウイルス
NAI	Neuraminidase inhibitors	ノイラミニダーゼ阻害薬
PAtC	Pandemic Appendix to the Core Protocol	パンデミック関連付録
PINSNP	Pandemic infection is neither suspected nor proven	パンデミックをもたらす感染症の疑いがなく診断も確定していない患者
PISOP	Pandemic infection is either 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
PWG	Pandemic Working Group	パンデミックワーキンググループ
RAR	Response Adaptive Randomization	反応適応性無作為化
REMAP	Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial	無作為化、埋め込み、多角的適応プラットフォーム研究
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、多角的適応プラットフォーム研究
RCC	Regional Coordinating Center	地域研究調整センター
RCT	Randomized Controlled Trial	無作為化比較試験
RSA	Region Specific Appendix	地域特有の付録
SAC	Statistical Analysis Committee	統計解析委員会
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome	重症急性呼吸器症候群
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、またはその両方の導入（用語集、1.2 節の用語定義に関するコアプロトコル参照）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。

本プロトコルには複数のモジュールがあり、コアプロトコル（本臨床試験の概要およびデザインの特徴）、統計解析付録（現行の統計解析計画および解析モデルの詳細）、複数のドメイン特有の付録（DSA）（各ドメインで試験されているすべての介入の詳細）、レジストリの付録、本パンデミック関連付録、および複数の地域特有のプロトコル（付録）（RSA）（地域の管理およびガバナンスの詳細）などから構成される。

コアプロトコルには、試験が実施される国・地域や、検証中のドメインまたは介入に関わらず、試験に共通するすべての情報が含まれている。コアプロトコル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想定される。

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、コアプロトコルには、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削除・追加することにより、時間の経過とともに変化的ことが予測される。DSA の各変更は、別途、承認のための倫理申請が必要となる。

コアプロトコルには、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、国際統計学利益グループ（ISIG）およびデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）からの助言と併せて、国際研究運営委員会（ITSC）の承認を条件とする。

また、コアプロトコルには、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測されるため、試験を実施する特定の地域に特有な情報は含まれていない。試験を実施する各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連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。

3. パンデミック関連付録の版番号

パンデミック関連付録の版番号は、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： パンデミックワーキンググループ承認（2020 年 1 月 31 日）

第 1.1 版： パンデミックワーキンググループ承認（2020 年 2 月 12 日）

第 2.0 版： パンデミックワーキンググループ承認（2020 年 5 月 18 日）

4. パンデミック関連付録のガバナンス

臨床試験実施体制の概要は、コアプロトコルに示されている。コアプロトコルに説明されているとおり、パンデミックワーキンググループ（PWG）が設立され、国際研究運営委員会（ITSC）と連携してパンデミック関連付録（PAiC）に対して責任を有し、パンデミック発生後の運用面について助言するものとする。

4.1. パンデミックワーキンググループ

PWG の責任は、この PAiC を維持および更新し、パンデミック時の PAiC の適用に関して ITSC に助言することである。PWG は、必要に応じて REMAP-CAP の関係者以外の個人および組織と協力する。PWG のメンバー構成については、柔軟に対応する。コアメンバーが記載されているが、必要に応じて適宜メンバーは追加する。

座長： ITSC の座長が、パンデミックワーキンググループの座長を務める。

メンバー： Prof. Derek Angus
Prof. Yaseen Arabi
Prof. Richard Beasley
A/Prof. Scott Berry
Prof. Frank Brunkhorst
Dr. Lennie Derde
Dr. Robert Fowler
Prof. Anthony Gordon
Mr. Cameron Green
Dr. Ed Litton
Prof. John Marshall
Dr. Colin McArthur

A/Prof Bryan McVerry

Dr. Srinivas Murthy

Prof. Alistair Nichol

Ms. Jane Parker

Prof. Kathy Rowan

Prof. Tim Uyeki

Prof. Steve Webb

4.2. 連絡先の詳細

座長 :

Professor Steve Webb

モナッシュ大学公衆衛生予防医学部

疫学および予防医学学科

Level 3, 533 St Kilda Road

Melbourne, Victoria, 3004

オーストラリア

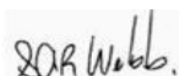
電話番号 : +61 3 9903 0343

電子メール : steven.webb@monash.edu

5. パンデミックワーキンググループの承認

パンデミックワーキンググループは本付録を確認し、REMAP-CAP 試験の正式なパンデミック関連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

2020 年 5 月 18 日

Steve Webb

6. 背景・根拠

6.1. はじめに

公衆衛生に重大な意味を持つパンデミックをもたらす呼吸器感染症が、重症の急性呼吸器疾患および市中肺炎（CAP）を含む生命を脅かす呼吸器感染症として顕在化し、患者は入院（一部患者は ICU 入院）を伴うと想定することは、妥当である。新興呼吸器感染症の過去のパンデミックおよび地域的なアウトブレイクにより、重症 CAP が発生し ICU への入院を要した¹⁻³。呼吸器感染症のパンデミックは、細菌よりもウイルスによって引き起こされる可能性はるかに高く、ウイルスの中でも、インフルエンザウイルスと他のウイルスは区別する必要がある。インフルエンザウイルスは周期的だが予測できないパンデミックを引き起こすことで知られている。コロナウイルスなどの他のウイルスは、パンデミックを引き起こす可能性があり、臨床試験デザインの特徴が異なる可能性がある。

これまでの新興感染症のパンデミックや局所的なアウトブレイクから、最良の治療の指針とするためのエビデンス（できれば無作為化比較試験 [RCT] によるエビデンス）が緊急に必要となることが明らかになっている。しかし、パンデミックの発生時期やその正確な性質が予測できない場合に、このような試験を組織化するには大きな課題が伴う⁴⁻⁶。パンデミックが発生していない時期に被験者を登録するアダプティブプラットフォーム研究として、REMAP-CAP 試験は理想的に位置付けられている。呼吸器系のパンデミックが発生した場合に、既存の治療法および新しい治療法を評価するために適応する。

パンデミック発生時に臨床試験を計画することに伴う課題の 1 つは、感染病原体の正確な性質、臨床的結果、適切な介入（特に病原体に特異的なもの）を事前に確実に知ることができないことである。他にも、最初の感染から生命を脅かす重症の呼吸器感染への臨床的進行の速度は、事前に確実に把握することができないという特徴がある。一部の患者は重症 CAP で受診する可能性がある。一方、他の患者は重症度の低い状態で受診するも、重症の状態に進行するリスクが残っている。入院を必要とするけれども重症度の低い疾患を有する患者は、特に重要な集団である。なぜなら、疾患の早期段階での介入によって生命を脅かす疾患への進行を防ぐことができるからである。また、提案されている治療介入は、治療開始時の疾患重症度のレベルに応じて異なる治療効果をもたらす可能性があり、治療効果が広く異なることも考えられる。そうした状況においても、さまざまなシナリオが想定され、最も適切な研究への対応に関する指示やガイダンスを提供するために使用される。

呼吸器系のパンデミックの原因となる可能性が最も高い病原体は、新型インフルエンザウイルスである。このウイルスは抗原変異を引き起こし⁷、直近のインフルエンザパンデミックは 2009～2010 年に発生した。近年、新型コロナウイルスによる重症市中肺炎のアウトブレイクが発生しており、2003 年には重症急性呼吸器症候群（SARS）、2012 年には中東呼吸器症候群コロナウイルス（MERS-CoV）のアウトブレイクが起きた。SARS-CoV-2 は、2019 年に発生した、肺炎を含む重症の呼吸器疾患（COVID-19）のパンデミックの原因ウイルスである。事前に規定された REMAP-CAP の適応化では、インフルエンザではないパンデミックをもたらす病原体に対して、インフルエンザに対する適応化と区別する必要がある。

6.2. パンデミックに対する研究準備

6.2.1. はじめに

パンデミックへの準備に対する概念的アプローチは、2009 年の A 型インフルエンザ H1N1 パンデミックの発生、SARS および MERS-CoV のアウトブレイク、ジカ熱パンデミック、西アフリカにおけるエボラウイルス疾患のアウトブレイクに大きく影響を受けている⁸。このようなアウトブレイクから得られた幅広い結論としては、質の高い研究が流行の発生率と結果を変化させる可能性があるということ、そしてこのような研究は極めて困難であるということである。なぜなら、そうした研究計画は、流行の確認後に初めて開始されるからである。結論として、研究プロセスの改善に関心がある研究者および組織は、流行に対して、緊急性が求められる研究を促進するための重要な要素として、3つの要素を特定した。これらの要素とは、研究が事前に計画され、事前に承認され、実行されなければならない、ということである^{9,10}。REMAP-CAP 試験および、特に PATc は、これらの前提条件を規定し、パンデミックをもたらす病原体感染により肺炎を伴う重症患者の治療の指針となるための試みである。

世界保健機関（WHO）は、パンデミック時の研究を促進するため、地理的に多様な地域において、アウトブレイクに即座に対応する多施設共同臨床研究ネットワークを確立し強化することを推奨している¹¹。また、パンデミックが発生していない時期にプロトコルの検証を行うことを推奨しており、今後のパンデミック時に情報を収集・配布する臨床研究コンソーシアムの価値を強調している。

6.2.2. 事前計画

事前計画とは、プロトコルが作成されており、さらにプロジェクト管理、スクリーニング、募集、介入の実施、データ収集、データ管理、解析、および報告に関連する臨床試験プロセスがすべて準備されていることを意味する。PATc では、既存の REMAP-CAP プロトコルおよび臨床試験プロセスと併せて、事前計画可能な側面はすべて、計画されていると想定している。

6.2.3. 事前承認

PATc は、事前承認戦略における重要な構成要素である。倫理審査委員会、病院研究ガバナンススタッフ、既存施設および参加候補施設は、本文書を利用することにより、パンデミック発生時に実施する臨床試験プロセスを理解し、承認することができる。パンデミックの性質に応じて、異なる選択肢が必要な場合には、可能な限り事前に規定する。本付録からの予期せぬ重大な逸脱は、修正の対象となり、パンデミック発生時には迅速に対処することが望まれる。コアプロトコルと同様に PATc では、REMAP 内で評価される介入について規定していない。1つまたは複数の研究課題（パンデミックが発生していない時期に既に承認されたドメイン内における課題）は、特にパンデミックをもたらす感染症に起因する肺炎などの重症の呼吸器疾患を有する患者と関連する可能性が高い。PATc を用いることにより、特にパンデミックをもたらす感染症患者におけるこれらの課題に対して、継続的に回答を得ることができる。必要に応じて、パンデミックが発生していない時期に登録された被験者情報から得たベイズ事前確率が使用される。パンデミック時に必要に応じて有効化される「休止状態の

ドメイン」を立ち上げるとともに、パンデミック発生後に 1 つまたは複数の完全に新規のドメインを立ち上げるといった選択肢を保持することが提案されている。これには別途に参加施設の倫理委員会の承認と契約が必要となる。

臨床試験デザインの一環としてこの戦略は、パンデミックにおいて迅速に開始される研究に対して、倫理的、臨床的および法的に容認可能なメカニズムを提示する。

PA_tC の倫理的承認には、さらに 2 つの側面が関連する。1 つ目は、REMAP-CAP の既存ドメインまたはパンデミック特有のドメインには、そのドメイン内で治療法を規定しない介入が含まれる可能性がある点である（コアプロトコルには、すべての追加的な標準治療は、担当医が治療を決定することにより提供されることが明記されている）。さまざまな治療に対して重症患者の反応が予測不能であることが証明されているので、これは臨床的にも倫理的にも適切である。治療が有害な結果をもたらしたり¹²、代替のアウトカム指標が被験者主体の(patient-centered)転帰改善に対して信頼できる指標ではなかったという多くの事例がある。そのため、被験者が積極的な介入を受ける方が良いという仮定はない。

2 つ目は、REMAP 内で反応適応性無作為化（RAR）を適用する対応力に関する点である。コアプロトコルに記載されているように、RAR では、優れている確率が高いドメイン内の介入に割付けられる被験者の割合が増加し、統計的信頼性が高まるにつれてその割合が増加する。パンデミック時に REMAP-CAP に参加している被験者は、介入の相対的な有効性に関する情報（未公表で、REMAP-CAP に参加していない被験者には利用不可な情報）からメリットを得る可能性がある。コアプロトコルに説明されているとおり、REMAP 内で優れていることが確認された介入は、100%に等しい RAR の割合を適用の上実施される。十分なデータが蓄積され、運用が実行可能になったらすぐに、パンデミック患者に対して RAR を実施する。

6.2.4. 実施

REMAP-CAP は、複数の地域研究調整センターの支援を受けて、南半球および北半球の国々で、パンデミックが発生していない時期に募集を行う予定である。この研究活動は、パンデミックが発生していない時期に、参加施設、参加施設の研修、プロジェクト管理、データ管理、解析プロセス、および臨床試験のガバナンスが機能し、実践されるようにする。さらに、臨床試験介入の適格性に関するプロセスおよび実施は、埋め込みに対して最適化されている。これにより、見込まれる臨床試験プロセスについて、パンデミック時に相当な負担となると考えられる臨床ケアの提供に対して、混乱を最小限に留めることが可能となる。既に広く使用されている症例報告書（CRF）が、パンデミック時にも継続して使用される予定である。

6.2.5. パンデミック時の REMAP デザインの意義

6.2.5.1. 緊急性が求められる重要なエビデンスの創出

パンデミックは、短期間、おそらく数ヶ月という短い期間に、多数の人々を感染させる可能性がある。頻度論的統計手法を用いた従来の臨床試験では固定された症例数が必要であり、募集が完了するまで臨床試験結果を解析することが制限される。症例数の設定には治療効果の大きさの推定が必要であり、治療効果の大きさの設定で行われる仮定は、しばしば不正確であることが知られている^{13,14}。治療効果の大きさを過大に推定する頻度論的試験は、有効な結論に達することなく終了する可能性がある。一方で、治療効果の大きさを過小に推定する頻度論的試験では、治療が推定よりもさらに有効であるという、緊急性を要する情報の提供が遅れる。

REMAP-CAP では、ベイズ統計手法を利用しており、適応解析を頻繁に実施することができる。治療介入の有効性に関する、緊急性が求められる情報が不必要に遅れないようにすることができる。REMAP のデザインは、治療効果の大きさに関する試験前の推定を必要とせず、可能な限り速やかにエビデンスを広めることができるため、パンデミックに特に適している。さらに、パンデミック期間中の臨床試験進行に応じて、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）は、適応解析からの情報にアクセスすることができる。この情報は、プラットフォーム結論として報告される閾値に達しない情報で、公衆衛生に関連する情報である可能性がある。これらの情報は、実施中の臨床試験の科学的妥当性を損なうことなく、必要に応じて公衆衛生当局および同一または類似した介入を評価する他の臨床試験の DSMB と共有することができる。

6.2.5.2. 多元的デザインと相互作用の評価

複数の介入があり、それぞれがアウトカムに独立した影響を及ぼす可能性がある場合、REMAP の多元的性質により、連続的または別々の並行試験ではなく、これらの介入を同時に評価することができる（図 1 参照）。このデザイン特性は効率化に寄与し、緊急性が求められるパンデミック時に、より迅速に臨床的エビデンスを創出すると期待されている。

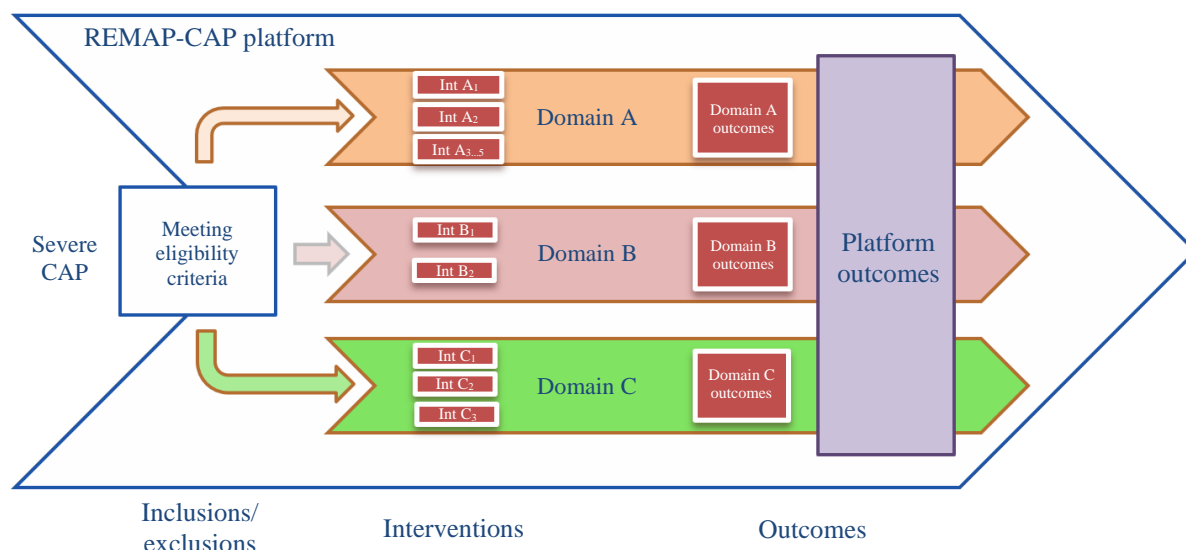


図 1. REMAP-CAP の多元的構造

さらに、事前に規定されている場合、REMAP-CAP で使用される統計モデルを用いて、REMAP のパンデミック構成要素内の他の治療の割付けに依存する介入の治療効果を推定することができる。例えば、免疫調節のための介入の有効性は、病原体の増殖または複製の阻害に有効な薬剤の併用に依存すると考えるのが妥当である。単一の治療ドメインのみを評価する従来の試験では、この種の治療間の相互作用を特定することができないため、これらの被験者に対する最良の全体的な治療戦略を特定することはできない。

6.2.6. 研究優先順位の設定

2017 年、WHO は新型インフルエンザによって引き起こされるパンデミックに対する研究優先事項について、概要を示した。これらの優先事項は以下のとおりである：

- 重症患者を対象としたオセルタミビルやその他のノイラミニダーゼ阻害薬（NAI）による経験的治療の有効性に関する研究。季節性インフルエンザおよびパンデミックインフルエンザを対象としたプラセボ対照試験などを含む
- 抗ウイルス活性を高め、臨床アウトカムを改善するための、NAI 単独療法の代替戦略の検討
- 副腎皮質ステロイドおよびマクロライドを含む重症インフルエンザの免疫調節戦略に関する研究
- インフルエンザに関連する、多くの側面での支持療法の有効性に関する質の高いデータの収集
- より多くの患者（重症患者を含む）において、重症疾患および関連合併症を引き起こし、それらを臨床アウトカムと関連づけるウイルス学的因子（複製部位、持続期間およびウイルス量レベルなど）についての役割評価

REMAP-CAP はこれらの要件をすべて満たすことはできないが、インフルエンザに有効な抗ウイルス療法、免疫調節戦略、支持療法のさまざまな側面の評価には適している¹⁵。インフルエンザでは

ない病原体による、あらゆるパンデミックについても、同一または同様の研究課題が存在する。REMAP-CAP はこのシナリオにおいても同様に対応能力がある。

6.3. WHO の承認

REMAP-CAP は、WHO によりパンデミック特別研究 Pandemic Special Study に指定されている。この指定では、上述のように、パンデミックが宣言された際の重要な問いへの回答を支援する役割が課されている。この指定により、臨床試験結果の知識の解釈について、世界中で迅速に実施するため、政策立案者や公衆衛生当局と直接共有することができる。これにより、パンデミック宣言時に REMAP-CAP から得られた結果を効率的かつ透明性の高い方法で解釈し、感染患者に利益をもたらすことができる。

7. パンデミック時の REMAP-CAP の適応化

本 PATC は、パンデミック発生時にコアプロトコルを補足するもので、パンデミック終了時の無効化を含める。パンデミック関連付録の運用に関する決定は、PWG の助言を受けて ITSC が行う（8.1 節参照）。本付録には、コアプロトコルについてすべての可能性のある適応化を記載する。特に明記されていない限り、コアプロトコルに含まれる他のすべての点は、引き続き有効となる。選択された運用上の特徴を明確にした上で、PATC を有効化するように DSMB に助言する。

7.1. 目的

パンデミック時の REMAP の主要目的は、パンデミックの主要評価項目で定義されるように、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で、急性疾患により入院した成人患者に対するアウトカムを改善するための一連の介入の効果を特定することである。

副次目的は、追加的な評価項目（世界保健機関が開発した評価項目、および採用したコアとなるアウトカムセットを含む）に関する一連の介入の効果を明らかにすることである。

7.2. 研究設定：ICU の定義および疾患の重症度設定との関係

パンデミックが発生していない時期に、REMAP は ICU に入院した患者のみを募集し、ICU への入院と臓器不全に対するサポート治療の提供を組み合わせ、重症度と適格性を定義した。パンデミック時には、ICU 入室と疾患重症度との関係に影響を及ぼすいくつかの要因がある。第一に、すべての重症患者の治療に対して、利用可能な ICU ベッドが不十分である可能性がある。その結果、通常は ICU レベルのケアを提供しない場所で、高度な臓器サポートが行われる可能性がある。パンデミック時には、そのような場所は、re-purposed ICU（仮施設での ICU）と呼ばれる。しかし、re-purposed ICU は、非侵襲的人工呼吸換気などの形態の臓器サポートを提供できる通常の病棟と区別する必要がある。パンデミック時には、患者の救急部門から病棟または ICU（または re-purposed ICU）への移送が大幅に遅れることが考えられる。ICU 入院が認められた救急科の患者は、ICU 入室とみなされる。病棟への入院が認められた救急科の患者は、病棟への入院とみなされる。第二に、重症ではな

い患者でも、疾患重症度に関連しない理由で ICU での治療を受ける可能性があり、感染予防管理に関連する目的のための一人部屋の使用などが考えられる。これは、入院と退院の両方に影響する可能性がある。第三に、臓器不全のサポートが提供される閾値は、感染対策によって影響を受ける可能性がある。例えば、患者治療を行っているスタッフの感染症罹患リスクを懸念して、何らかの形の呼吸補助が保留される可能性がある。

これらの問題を最小限に抑えるため、パンデミック発生時には、ICU レベルのケアの提供が、重症度の主要な決定要因となる。ICU レベルのケアは、ケアが提供される物理的な場所と併せて解釈する。重症度の判定では、臓器不全のサポートの保留について、本来なら提供されるはずであったものとして、考慮に入れることができる。パンデミックの階層（以下を参照）が有効化されている医療機関において、ICU の定義が求められる場合、コアプロトコルに規定された 1 つまたは複数の臓器不全のサポート（非侵襲的人工呼吸換気、侵襲的人工呼吸換気、および昇圧薬使用）を提供できるようにするために、仮施設として利用された病院内のエリアは、ICU の定義を満たす。そのような状況では、患者が集中治療の提供に関する訓練を受けた専門医の治療を受けていることが望ましいが、必須要件ではない。非侵襲的人工呼吸換気（高流量鼻カニューラによる酸素療法を含む）をパンデミック時にも提供し続けている呼吸器病棟または他の病棟は、集中治療の提供について訓練を受けた専門家の治療を患者が受けていない場合には、一般に ICU の定義を満たさない。

一部の DSA では、ICU 入室から始まる一定時間内のみ登録を許可するよう除外基準が適用されている。上記の理由から、持続的な臓器不全のサポートの提供から始まる一定の時間、同じ期間により、運用することも可能である。

7.3. 適格基準

プラットフォームレベルの適格基準は、公表されている症例の定義に対応させるため、CAP に関する ATS/IDSA ガイドラインなどのガイドラインに規定された基準と整合させるため¹⁶、または登録に使用されるオンライン適格性システムに対する必要な修正に対応させるために、必要に応じて修正される可能性がある。これまでの市中での感染流行において、院内での感染伝播は多く報告されている。市中感染、または臓器不全の基準またはその両方の要件の緩和が、適切な場合がある。この点に関して、本付録の第 2.0 版では、臓器不全のサポート基準を修正し、これらの基準がプラットフォームレベルの適格基準として適用されないようにした。そのため、臓器不全のサポート基準にかかわらず、医療機関への入院中または ICU 入院中の患者をプラットフォームへ登録することが認められた。臓器不全の要件の削除と関連して、肺炎の基準を満たす患者の要件を、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の患者と置き換えることができる。適格基準の変更はすべて、パンデミック階層にある患者にのみ適用される（7.4 節参照）。

したがって、修正されたプラットフォームレベルの選択および除外基準は以下のとおりである：

REMAP-CAP におけるパンデミック関連への参加に適格となるためには、患者は以下の基準を満たさなければならない：

1. パンデミックをもたらす感染が疑われる、または確定診断された急性疾患により入院した成人患者

以下の基準のいずれかに該当する可能性のある患者は、本臨床試験の対象から除外する：

1. 患者の死期が差し迫り、24 時間以内に不可避であると考えられ、かつ、患者、正式な代理人、または臨床医のいずれかが、完全な積極的治療を受け入れない
2. 今日または明日退院する予定である患者
3. パンデミックをもたらす感染が疑われる、または確定診断された急性疾患の症状で入院して 14 日より長く経過している(15 日以上)
4. 過去 90 日以内に本 REMAP に参加している

プラットフォームレベルの適格基準の拡大は、ICU または病棟に入院した患者に適用される。さまざまな臨床チームの関与に関連して、病棟への入院患者に対して利用するドメイン／介入は、ICU への入院患者のドメイン／介入と同一である必要も、異なる必要もない。

7.4. パンデミックの階層

7.4.1. はじめに

コアプロトコルに説明されているとおり、事前に規定された REMAP の階層は、パンデミックをもたらす感染が疑われる、または確定診断の有無に基づくものである。これは、パンデミックが発生していない時期に、「活動的でない階層」として維持され、パンデミック時に有効化される可能性がある。これは 2 つの排他的な階層カテゴリーで構成される。すなわち、ベースライン時におけるパンデミックをもたらす感染症は疑われても確定診断されてもいない被験者（PINSNP）と、パンデミックをもたらす感染が疑われる、または確定診断された被験者（PISOP）、から構成される。PAAtC が有効化されていない期間、すなわちパンデミックが発生していない時期には、すべての被験者が PINSNP に分類される。

7.4.2. PAAtC および PISOP 階層の有効化および無効化

パンデミックが発生した場合（8.1 節参照）、PISOP の階層を 2 段階のプロセスで有効化する。1 番目のステップとして、ITSC がプラットフォームの PISOP 階層の開始を決定する。2 番目のステップは、参加施設ごとの PISOP 階層の有効化であり、参加施設と地域研究調整センター（RCC）の両者の合意が必要となる。これにより、地域にパンデミックをもたらす感染症が生じた場合、PISOP に対する募集を開始している参加施設にのみパンデミックをもたらす感染症に対する活動に差が生じる。階層はいつの時点でも開始することが可能であり、24 時間未満の準備期間により、いつでも利用可能となることが求められる。PISOP 階層への被験者登録は、参加施設ごとに停止することができるが、パンデミックが既に継続していないと考えられる場合、ITSC がすべての参加施設の PISOP 階層を停止することができる。REMAP は、PISOP 階層の被験者に新しい独立した統計モデルを適用

する。このモデルは、必要に応じて、パンデミック前に PINSNP 階層の被験者から得られた事前分布を利用することができる。

なお、パンデミックの階層が開始されている参加施設において、PINSNP 階層の被験者の REMAP への継続的な募集が、REMAP により認められる。例えば、インフルエンザパンデミック時には、PINSNP には、非パンデミックのインフルエンザであることが確認されている感染症の被験者が含まれる。パンデミック時には、PINSNP 階層の被験者は、パンデミックが発生していない時期のモデル（下記参照）を用いた解析を継続する。そのため、PINSNP の被験者には、パンデミックが発生していない時期に含めた被験者と、パンデミック時に含めた被験者の 2 つのカテゴリーがある。両カテゴリーの被験者は、すべての有効なドメインに対し、パンデミックが発生していない時期のモデルの解析対象となる。

PISOP の階層の開始または閉鎖と同時に、参加施設に対する PA_tC は有効化または無効化される。PA_tC の倫理上およびガバナンス上の承認前にパンデミックが発生した場合、PISOP の階層はコアプロトコルの承認を用いて有効化することが可能で、PA_tC は倫理委員会等の承認が得られ次第有効化される。

7.5. パンデミック統計モデル

7.5.1. はじめに

パンデミック時に有効となり、PISOP 被験者（PISOP 被験者のドメインの一部またはすべて）のみを含むモデルは、**パンデミックモデル(*pandemic model*)**と呼ばれる。パンデミック前（およびパンデミック後）に有効であるモデルは、パンデミック時に PINSNP 被験者が含まれ、一部のドメインでは一部の PISOP 被験者が含まれる可能性があるが、**パンデミックが発生していない時期のモデル(*interpandemic model*)**と呼ばれる（[図 2](#) 参照）。

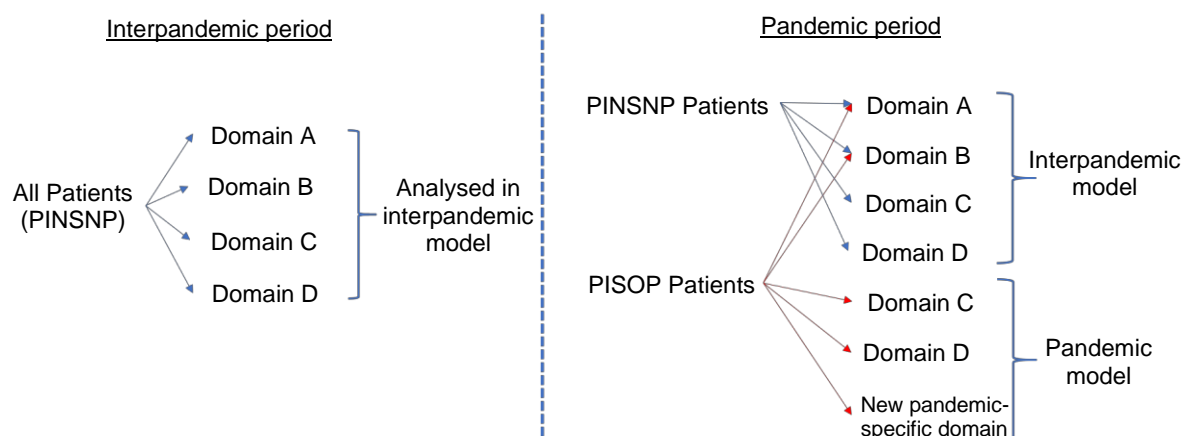


図 2. パンデミックが発生していない時期のモデルおよびパンデミックモデルの図

パンデミックモデルは、PISOP 被験者のみに使用され、ITSC が選択したドメインのみに使用される。PISOP 被験者は、異なるドメインにおいて、パンデミックモデルおよびパンデミックが発生し

ていない時期のモデルの両方の対象となる可能性があるが、各被験者のモデルに対する寄与は、各ドメインに関して相互排他的とする。ITSC がパンデミック時に選択するドメインとしては、パンデミックをもたらす感染症の場合に異なる治療効果が想定される、またはアウトカムについて迅速に情報を得る必要がある、あるいはその両方に該当するドメインを選択する。プラットフォームレベルの登録基準の拡張は、パンデミックが発生していない時期のモデル内でのみ解析されるドメインには適用されない。2つの別々の統計モデルを適用した結果、治療間の交互作用は、同じモデルに属するドメインについてのみ評価される。2つのモデルを使用する主な利点は以下のとおりである：

- パンデミックモデルが別の主要評価項目を設定する場合に、異なるモデルが必要となる
- このプラットフォームは、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 CAP 患者の募集を継続することができる
- 適切な場合には、パンデミックモデルの開始時に事前分布を用いることができる
- 統計トリガーの適切な閾値を修正できる
- パンデミックモデル内には、パンデミックに関連するドメインのみが含まれる

パンデミックが発生していない時期には、人工呼吸器管理ドメインなどのいくつかのドメインが設定されていることが想定され、これらのドメインでは別のドメイン特有の統計モデルを使用する。なおパンデミックが発生していない時期には、このようなドメインは、パンデミックが発生していない時期の統計モデルには含まれない。パンデミック時には、これらのドメインは、ドメイン特有の統計モデルを用いた評価が継続される。またパンデミック時には、パンデミックモデルがパンデミックが発生していない時期のモデルから変更されるのと同様に、ドメイン特有の統計モデルの動作特性も修正される可能性がある。例えば、PISOP 被験者は、修正された主要評価項目を用いてパンデミック時専用のドメイン特有の統計モデルにより解析され、パンデミックが発生していない時期に得られた事前分布を適用する。

7.5.2. 臨床試験のパラメーターオプションの事前規定

呼吸器系のパンデミックには、事前に予測できない多くの臨床的特徴がある。臨床試験デザインおよび統計解析に関連するいくつかのパラメーターについては、本付録では多くのオプションを事前に規定する。パンデミック発生時には、これらのオプションが選択され、実際の修正が行われる。本付録には、利用可能なオプションの中から選択の指針となる原則に関するガイダンスが記載されている。多くの場合、デフォルトとなる計画されたオプションが提示される。臨床試験デザインの限定的な側面に関して柔軟性を持たせることにより、パンデミックの特性に合わせて臨床試験の特徴を調整することができる。これらの決定については、ITSC が PWG の助言を得て決定の責任を負う。これらの決定は運用上の決定とみなされ、特に明記されていない限り（5.3.4）、パンデミックモデルを用いた最初の適応解析の実施前に決定される。また、本付録に事前に規定されたオプションの範囲内でのみ決定される。DSMB から助言されない限り、選択されたパラメーターをパンデミック時に何らかの方法で修正することは意図していない。選択された臨床試験パラメーターは臨床試験ウェブサ

イト上に公開され、参加施設および関連する倫理委員会に対して、PISOP 階層の最初の適応解析前に、更新して提供される。これらのパラメーターは、「動作特性」と呼ばれる文書に規定され、同文書は、REMAP-CAP コアプロトコルおよび REMAP-COVID コアプロトコルの両方に必要な範囲で適用される。また、新ドメインの規定が、ドメイン間の相互作用評価の規定など、既存のドメインに影響を与える可能性があることが認識されている。この状況では、既存のドメインの DSA が必ずしも直ちに修正されるとは限らないため、最も新しく承認または修正された DSA が、2 つのドメイン間の相互関係を規定する役割を果たす。

7.5.3. パンデミックモデルにおけるコアプロトコルに規定されたその他の階層の適用

ショックの階層は、PISOP の階層に適用する。デフォルトの設定では、ショックの階層は PISOP の階層に適用されない。

新型インフルエンザによりパンデミックが発生した場合、既存のインフルエンザの階層は、パンデミックモデルには適用されない。PINSNP 被験者については、「インフルエンザ感染」階層が引き続き適用され、非パンデミックインフルエンザ株の感染被験者と「インフルエンザ非感染」階層の被験者を区別するために使用される。PISOP およびインフルエンザ感染階層に含まれる被験者は、相互排他とする。インフルエンザ感染階層は、ベースライン時に非パンデミックインフルエンザ株による感染が確定した被験者にのみ適用されると想定される。インフルエンザが疑われるけれども適格性判定時に株を特定する診断検査結果を確認できなかった被験者は、PISOP 階層（階層が有効である参加施設において）に割付けられる。

7.5.4. PISOP 階層内の階層

PISOP の階層内で適用される階層は、パンデミックをもたらす感染症の確認状況であり、パンデミックをもたらす病原体の微生物学的検査結果に基づいて、感染の有無という 2 つのカテゴリーで定義される。パンデミックをもたらす感染症が臨床的に疑われ、検査を受けていない、または結果が不明な被験者は、陽性とみなされる。

微生物学的検査の利用可能性および解釈は、パンデミック時に変更される可能性があり、運用文書を用いて、さまざまな検査の解釈方法を規定する。なお、パンデミックをもたらす感染症の確認状況は、パンデミックをもたらす病原体の最終検査結果によって定義される。検査には、登録後に採取した検体で、登録時のパンデミックをもたらす感染症の感染状況を反映していると推測できる検体の解析を含む。

パンデミックをもたらす病原体に対する微生物学的検査の感度は、パンデミック発生時またはパンデミック期間にも不明である可能性がある¹⁷。パンデミックモデルの初期解析は、パンデミック確認状況の階層を適用せずに実施されることが予想されるが、これは、重症患者に対する診断検査の動作特性について十分な信頼性がある場合には適用される。パンデミック確認状況の階層が適用される場合、パンデミックをもたらす感染症が確認された被験者から得られた結果を用いて、PISOP 階層内のパンデミック特有ドメインの治療割付けを受けた被験者に対する RAR 割合が決定される。情報の

借用については、コアプロトコルに記載された方法（ガンマ = 0.15）を用いて、パンデミックをもたらす感染症が確認された階層とパンデミックに感染していない階層との間で許容される。

適格基準を修正して疾患重症度の範囲を拡大した場合、現在の重症度と拡大された疾患重症度を区別するために、疾患重症度に関連した 2 つ以上の重症度を PISOP 階層内で適用しても良いこととする。

7.5.5. PISOP 階層内の重症度

コアプロトコルでは、一連の相互排他的および網羅的カテゴリーとして「重症度」を定義する。重症度は、REMAP における被験者特性によって定義され、1 人の被験者について、REMAP 参加期間中の異なる時点で、経時的に変化することが認められる（すなわち、動的である）。パンデミック時には、PISOP 階層の被験者に対してのみ、疾患の重症度に応じて、2 つ以上の重症度を定義することができる。重症度のデフォルトの分類は、以下の 2 つに分類される：

- 重症の状態。ICU で臓器不全のサポートを受けたことにより定義される
- 中等症の状態。定義は、
 - ICU に入院していない、または
 - ICU に入院したが、臓器不全のサポートは受けていない

被験者を重症と判定する臓器不全のサポートは、以前にプラットフォームへの適格性を規定した内容と一致する（すなわち、重症の状態は以前のプラットフォーム適格基準と合致）。これらの基準は、以下のとおりである：

- 侵襲的人工呼吸管理を受けている
- 非侵襲的人工呼吸管理（30 リットル/分以上の高流量、および 40%以上の吸入酸素濃度の高流量鼻カニューラ(HFNC)を含む）を受けている
- 昇圧薬、強心薬またはその両方の投与を受けている

重症度が定義されている場合、ドメインまたはドメイン内で選択された介入の適格性は、重症度に応じて規定される場合がある。そのため、1 つのドメインで、1 つまたは複数の重症度が用いられる可能性がある。1 つのドメインに 2 つ以上の重症度が用いられる場合、そのドメインで利用可能な介入は、各重症度で異なることが許容される。重症度を統計モデル内で使用して、解析単位を定義することもできる。1 つまたは複数の重症度で独立して、プラットフォーム結論を公表する。なお、重症度間での情報の借用は許容される。

患者が REMAP 内で適格であると考えられる期間に、1 名の患者が重症度間を 1 回または複数回移動することができる。1 つまたは複数のドメインに対する適格性を評価するため、その評価時の重症度は「即時的」なものとする。過去に非侵襲的人工呼吸換気、昇圧剤または強心薬、あるいはその両方の投与を受けたことがあるが、評価時にそのいずれの治療も受けていない被験者は、中等症の状態とみなされる。ICU で侵襲的人工呼吸管理を受けた結果重症の状態にあった被験者は、適格性の評価

のために中等症の状態として再度加わることはできない。重症の状態にあるときに REMAP で割付けを受けた被験者は、以降に中等症の状態の割付けを受けることはできない。割付の開示や同意の取得などの臨床試験関連のプロセスで、最初の適格性評価と被験者の割付の把握との間に時間的ギャップが生じる場合、被験者が解析される重症度は、割付けの把握時ではなく、評価時の重症度とする。

中等症の状態に登録されている被験者が、追加ドメインでの適格性の再評価において重症の状態に進行した場合、この期間中に蓄積された新たな微生物学的情報が得られる可能性がある。これによって、パンデミックをもたらず感染症が疑われる被験者に、再評価の時点でパンデミックをもたらず感染症が除外される情報が確認される可能性がある。このような状況では、被験者は中等症の状態を組み入れられたパンデミックモデルで解析され、重症の状態の新たなドメイン（パンデミックが発生していない時期のモデルで評価されるドメインを含む）に登録することができない。なお、両方の重症度で登録された被験者については、他の経時変化するベースライン変数が、それぞれの登録の間に变化した可能性がある。このような被験者については、中等症の状態、さらに重症の状態でのそれぞれの登録に関連して、経時変化する可能性のあるベースライン変数を収集する。

7.5.6. パンデミックモデルに組み込まれるドメインと、パンデミックが発生していない時期のモデルから得られる事前分布の使用

パンデミックモデルに組み込まれるドメインは、PWG の助言を受けて、ITSC がパンデミック発生時に決定する。必要に応じて、PATC の有効化後に実施される最初の適応解析の前に、パンデミックが発生していない時期のモデル（パンデミック前に REMAP に登録された被験者で構成される）から得られた事前分布を適用することができる。事前分布を適用する場合、統計解析委員会（SAC）が実施する。SAC は、頻繁に行われる適応解析をレビューする（また、これらの結果を DSMB に定期的に連絡する）。これは、ITSC またはその他の研究責任医師が事前分布の内容を知らされない状態で行う。ITSC は、事前分布が適用される影響の程度、および発生する新規データと組み合わせるとどの程度迅速に事前分布が適用されるかについて規定する。事前分布の重み付けを規定するコーディングは、SAC とは別の統計家が実施し、適応解析の結果は盲検化する。ドメインの選択および事前分布の使用に関しては、以下の原則を適用する。

7.5.6.1. インフルエンザ以外のパンデミックをもたらず病原体

パンデミックをもたらず病原体がインフルエンザではない場合、以下のドメインをパンデミックモデルに含める予定である：

- 副腎皮質ステロイドドメイン（事前分布を適用しない）
- マクロライド投与期間ドメイン（事前分布を適用しない）
- パンデミックをもたらず病原体に対して、適切な新規ドメイン（事前分布を適用しない）

抗インフルエンザウイルス薬ドメイン（抗インフルエンザ活性を有する抗ウイルス薬のみを含む）

は、パンデミックモデルには適用されない。ベースライン時にインフルエンザが疑われ、パンデミックをもたらす感染症が疑われた被験者が、インフルエンザドメイン（パンデミックが発生していない時期のモデルにより評価）および、その他のドメイン（パンデミックモデルにより評価）に登録される可能性があることに注意が必要となる。パンデミックモデルにおいて抗菌薬ドメインを評価することは想定されていないが、パンデミックが細菌によって引き起こされた場合には、これを修正することができる。このような状況では、パンデミックをもたらす病原体に対して活性があることが知られている抗菌薬のみが、PISOP 階層の被験者に対して抗菌薬ドメイン内で利用可能となる。

7.5.6.2. インフルエンザパンデミック

パンデミックをもたらす病原体がインフルエンザである場合、以下のドメインをパンデミックモデルに含める予定である：

- 副腎皮質ステロイドドメイン。現在のインフルエンザ感染階層から得られた事前分布を使用する
- 抗ウイルス薬ドメイン。インフルエンザ陽性階層から得られた事前分布を使用する。ただしパンデミックインフルエンザ株の耐性プロファイルのため臨床的に不適切な抗ウイルス薬の介入は除外する。パンデミックインフルエンザ株が感受性を示す抗ウイルス薬がない場合、抗ウイルスドメインは PISOP 階層には適用されない。パンデミック時に、抗ウイルス薬ドメインの抗ウイルス薬に対して、パンデミックインフルエンザ株が耐性を獲得した場合、これらの薬剤は、影響を受けた参加施設ではそのドメインから除外する
- マクロライド投与期間ドメイン。パンデミックが発生していない時期のモデルにおけるマクロライド投与期間ドメインの解析単位から得られた事前分布を使用する
- 必要に応じて、事前分布を適用しない新規ドメイン

パンデミック時には、臓器不全のサポートに関連する他の多数のドメインが有効である可能性がある。またパンデミック時には、酸素飽和度や血行動態の標的などのドメインの有効化を維持することが予想される。デフォルトの計画では、パンデミック時には、PISOP 階層および PINSNP 階層の被験者がこれらのドメインの適格性を満たし、割付けられる。さらに、パンデミックが発生していない時期のモデルで解析され、統計トリガーおよびプラットフォーム結論について引き続き解析される。パンデミックをもたらす感染症に感染した被験者は、パンデミックが発生していない時期のモデルに規定されたように、RAR に従って重み付けされたドメインの治療を割付けられる。これは、パンデミック時にも継続して更新される。

人工呼吸管理ドメインは、そのドメインにのみ適用される統計モデルを利用しており、パンデミック時にも継続すると考えられる。必要に応じて、パンデミックの階層をこのドメインに適用することができる。その場合、PISOP の階層は事前分布を適用する。

パンデミック時に開始された新規ドメインは、倫理委員会に提出され、開始前の承認を必要とする。

7.5.7. REMAP 以外の利用可能な情報から得られた事前分布の使用

デフォルトの設定では、REMAP と関係のない情報から得られた事前分布は利用しない。ただし、適切であれば、質の高いエビデンスに基づいて、事前分布を適用しても良いこととする。事前分布の適用に関する決定は ITSC に委ねられており、関連する外部の利害関係者との協議、DSMB、および事前分布使用の考えられる影響に対しての適切な統計学的助言を必要とする。

7.6. 評価項目

7.6.1. パンデミック主要評価項目

PISOP 階層の被験者の特定ドメインは、別の統計モデルを用いて解析し、この主要評価項目は「パンデミック主要評価項目」と呼ばれる。デフォルトのパンデミック主要評価項目は順序尺度であり、急性期入院中の死亡と、被験者が生存しており 21 日目の臨床試験終了時までの ICU 入院期間内において、臓器不全のサポートを必要としなかった全日数および一部日数から構成される複合評価項目である。急性期入院からの退院前に死亡したすべての被験者は、21 日目の前後にかかわらず、マイナス 1 日としてコード化する。ICU 入院中に臓器不全のサポートを受けたことがないすべての被験者を 22 としてコード化する。21 日目以降の退院までの間に死亡した被験者は、次回の適応解析時に更新される。急性期入院から退院後の、21 日目より前の全日数および一部日数は、ICU に入院しなかったものとして算定する。急性期入院から最初の退院と、21 日目までの期間に再入院（新たな ICU 入院を含む）した場合は、主要評価項目の対象としない。

適切な場合には、臨床的要因、生物学的要因、さらに運用上の要因を考慮して、PA_TC の有効化、またはパンデミック統計モデルを用いた最初の間解析前のいずれかの時点で、代替のパンデミックの主要評価項目を規定することができる。その他の考えられる主要評価項目には、代替の追跡期間を用いた生存日数および ICU 入院外の生存日数、または ICU 入院に基づく代替の複合評価項目の使用などが含まれる。パンデミック主要評価項目は、RAR のための適応解析、および統計トリガーのために使用される。

主要評価項目に時系列のアウトカム指標が含まれている場合、被験者は異なる時点で 1 つまたは複数のドメインに割付けられる（被験者が中等症の状態では 1 つまたは複数のドメインに割付けられ、さらに重症の状態では 1 つまたは複数のドメインに割付けられる場合）。観察期間は割付けの時点から始まり、登録時の重症度によって、同じ被験者が異なるドメインで異なる値となる可能性がある。この状況については、各重症度には別々の統計モデルがあるため対応可能である。被験者がいる重症度で 2 つ以上のドメインに適格である場合、1 回の時点でのみ割付けを行うことができる。すなわち、同じ重症度で異なるドメインに、複数回にわたり割付けを行うことはできない。

7.6.2. 副次評価項目

コアプロトコルおよび有効な DSA に規定されているすべての副次評価項目は、継続して有効である。コアプロトコルに規定された主要評価項目（90 日目における全死因死亡率）は、PISOP 階層における副次評価項目である。

7.7. 統計解析の原則

7.7.1. 適応解析

適応解析は、パンデミック時には、より頻繁に、さまざまな頻度で実施される可能性がある。パンデミックモデルおよび人工呼吸管理モデルの PISOP 階層における解析では、必要に応じて欠測データを補完するモデリングを用いて、利用可能なすべての被験者からのデータを使用する。適応解析は、PISOP 階層および PINSNP 階層に対して、異なる頻度で実施することがある。

7.7.2. 反応適応性無作為化

PISOP 被験者について、パンデミックモデルを用いて解析されるドメインの RAR 割合は、パンデミックモデルから算出され、パンデミックが発生していない時期のモデルを用いて解析されるドメインの RAR 割合は、パンデミックが発生していない時期のモデルから算出される。PINSNP 被験者については、すべての適格ドメインの RAR 割合は、パンデミックが発生していない時期のモデルから算出される。

可能であれば、参加施設が不均衡な RAR 割合で開始できる選択肢が許容される。パンデミック時には、参加施設が不均衡な RAR 割合を開始時に選択できるようにすることで、参加施設の均衡に関連する問題を緩和する可能性がある。実施できるかどうかは、ロジスティック上の実行可能性と、関連性への悪影響を除外するための評価に左右される。

PISOP 階層内で、5 つ以上の介入を伴うドメインについてのみ、RAR の最小割合は 10%未満に下げることができるが、5%未満に下げることができない。

7.7.3. 解析単位

7.7.3.1. 追加階層の適用

PISOP 階層内の被験者は、微生物学的検査によってパンデミックをもたらす感染症が確定されるかどうかによって、さらに層別化される可能性がある。追加の階層を適用し、これを DSA で規定することができる。これらの階層のいずれかまたはすべてを利用して、ドメインまたはドメイン内の介入に対する適格性を決定することができる。これらの階層は、パンデミック統計モデルにおける解析単位の定義にも使用できる。

7.7.3.2. 重症度の適用

最初の登録時の重症度は、適格性の判定、解析単位の定義、またはその両方に使用することができる。統計モデルで規定されている場合、介入の治療効果は重症度によって異なることが認められる。すべての治療と重症度の交互作用について、ベイズ階層モデル（BHM）を使用する。BHM では、重症度で異なる治療効果に対して、超パラメーターによる事前分布が使用される。超パラメーターによる事前分布、すなわちガンマ分布の標準偏差は、重症度間の治療効果の差のばらつきに対するモデリングの開始推定値である。デフォルトの差の開始推定値は、ゼロとする。ガンマパラメーターは、介入の治療効果が重症度間で異なることが認められる範囲に影響する。モデルの開始時に、ガンマパラ

メーターを、ドメインと重症度の各ペアに対して設定する必要がある。

REMAP では、ドメインと重症度の各ペアのガンマパラメーターの規定に関して、3 つの選択肢のみが許可されている。1 番目として、ガンマをゼロに設定することができる。この効果は、介入の治療効果が特定の重症度間で比例的であると想定されることである。解析単位は重症度により細分化されない。ドメインのすべての重症度についてガンマがゼロに設定されている場合、解析単位はそのドメインに無作為化されたすべての被験者となる。2 番目として、正反対に、ガンマは無限大に設定できる。この場合、治療効果は、各重症度（重症度間の情報の借用なし）で個別かつ独立して評価される。3 番目として、ガンマはゼロから無限大までの間の定義された数に設定できる。このパラメーター値は、ドメインと重症度のペアごとに変更することはできず、グローバル REMAP の値が選択されている。このガンマの規定値は、異なる重症度における治療効果の差の分散に制約を与えるが、これにより、そのモデルが 1 つまたは複数の隣接する重症度に登録された被験者から情報の借用を行うことによって、ある重症度に登録された被験者の治療効果を推定することができる。情報の借用は蓄積されたデータで裏づけられる範囲で行うが、ガンマの設定は情報の借用の量やどの程度迅速に情報の借用が可能かに影響する。選択されたガンマ値は、同等性または優位性を想定するベースライン時のシナリオにおいて、タイプ I エラーとタイプ II エラーの間の妥協点を得るためのシミュレーションによって決定される。ガンマ値がパンデミック統計モデルで規定されている場合、この REMAP ではガンマ値を 0.15 とする。

定義された重症度で登録された被験者は、臨床経過が進行し、新しい重症度になる可能性がある。ある重症度から別の重症度へ進行することが、1 つまたは複数のドメインについての適格性へのトリガーとなる可能性がある。この状況が発生し、重症度の変化によって新たな解析単位が定義される場合、RAR 割合は各重症度で異なる可能性がある。この状況では、その被験者の重症度に関連する複数の RAR 割合を適用する。これに関連して、最初の重症度における 1 つまたは複数のドメインに対する無作為化は、その重症度に適用される RAR 割合を用いる。被験者が新たな重症度に入っていく 1 つまたは複数のドメインに対する以降の無作為化では、その重症度に適応される RAR 割合を使用する。新たな重症度が開始されると、そのドメインの新たな重症度に対して、有効な RAR 割合を決定するための十分な症例数が得られない可能性がある。このような状況では、RAR 割合を均衡させるか、隣接の重症度からの RAR 割合を適用する（DSA で別途規定されていない限り）。

解析単位を定義するために重症度が使用される場合に適用される RAR 割合は、その重症度のドメインに割付けられているすべての被験者から算出する。被験者が異なる重症度で異なるドメインの介入に以前に割付けられていたかどうかは関係しない。

7.7.3.3. 治療の組み合わせに関する解析

DSA で別途規定されていない限り、プラットフォーム内で評価中の治療の組み合わせについて、プラットフォーム結論を得ることができる。これは、ドメイン内の介入、および異なるドメインの介入に適用される。したがって、プラットフォーム結論として以下のことについて報告できる：異なるドメインの介入間の相互作用、2 つ以上の積極的介入の治療効果は、無治療（標準治療）介入とは異なること。あるドメインに 2 種類以上の治療法が含まれ、それぞれが無治療の対照に対して階乘的に

割付けられる場合（すなわち n 個の治療に対するはい／いいの $N \times N$ 表）、そのドメインは $N \times N$ の階乗として解析される。このように解析を構造化することで、モデルは各治療の有効性についてより迅速に学習し、介入の割付けに共通する治療曝露を認識することができる。

7.7.4. 統計トリガーの閾値

7.7.4.1. はじめに

コアプロトコルには、優位性、劣性および同等性に適用される統計トリガーの閾値が規定されている。PISOP 被験者の場合、パンデミック時に、統計トリガーに対する異なる閾値が適用される可能性がある。統計的閾値を変更する決定は、パンデミックモデルの最初の適応解析の前に、ITSC が行う。異なるドメインに対して、異なる閾値を適用する可能性がある。また、閾値は、優位性と比較して劣性については厳格でないなど、非対称であると規定することができる。閾値を修正するかどうかを検討する際に ITSC が考慮する因子には、評価対象の介入が、比較の上で有効な選択肢（すなわち、標準治療の一環として利用可能で、プラットフォーム外で利用可能な介入）であるかどうか、あるいは安全性およびリスクプロファイルが不確実な実験的介入でありプラットフォーム内でのみ利用可能かどうか、などが含まれる。

統計トリガーの閾値に関するすべての決定は、参加施設に通知され、臨床試験ウェブサイト上に公開される。いったん規定された閾値は、DSMB が推奨しない限り、修正することはできない。デフォルトの閾値の概要を以下の節に示す。

7.7.4.2. 介入の優位性に関する統計トリガー

適応解析において、単一の介入が最適なレジメンに含まれる事後確率が 0.99 以上である場合、その解析単位の当該介入は、その対象集団のドメインの他のすべての介入よりも優れているとみなされる。

DSMB が優位性に関してプラットフォーム結論の公表を行うと、100% の RAR が適用される（7.6.4 節参照）。100% の RAR の実施後、プラットフォーム結論の妥当性に関して懸念がある場合には、権限を与えられた DSMB が、事後確率の更新および評価を継続する。

7.7.4.3. 介入の有効性に関する統計トリガー

活性のない対照介入が含まれる（または含まれた）ドメインについては、その他の介入の有効性に対する統計トリガーを決定することができる。適応解析において、単一の介入が活性のない対照の介入より優位である事後確率が 0.99 以上である場合、その解析単位の当該介入は、その対象集団のドメインで有効であるとみなされる。また、適応解析において、単一の介入が活性のない対照の介入と比較して有害である確率が 90% を超える場合、その解析単位の当該介入は、その対象集団のドメインで有害であるとみなされる。

DSMB による有効性に関するプラットフォーム結論の公表は、いかなる措置にもつながらない可能性があるが、活性のない介入が除外された後に措置が行われる可能性がある。このプラットフォーム

ム結論は、数学的には、2つの介入を持つ単一のドメインにおける優位性を同時にもたらず。現在無作為化されている活性のない対照による介入の有効性を判定する場合、活性のない対照を除外して、RAR をゼロに設定する。一方で、有害に関するプラットフォーム結論を公表すると、開示とともに、その解析単位のプラットフォームからその介入が除外される。

7.7.4.4. 介入の劣性に関する統計トリガー

適応解析において、単一の介入が最適なレジメンに含まれる事後確率が 0.01 未満である場合、その解析単位の当該介入は、その対象集団のドメインの他の介入よりも劣性であるとみなされる。0.01 の閾値は、劣性の算出（単位数から 1 を引いた値で割って算出）に使用できる解析単位の数の関数として小さくなっていく。特に、そのドメインで活性のない治療と規定された介入と比較して、有効な介入が評価された場合、非対称的な劣性の統計トリガーを設定することができる。

7.7.4.5. 同等性と無益性

PISOP 階層に対して選択された異なる評価項目の同等性の限界（デルタ値）は、選択した評価項目のデルタ値の臨床的影響に応じて変更することができる。選択した主要評価項目に対する臨床的に類似した効果を選択するために、コアプロトコルのデフォルトのデルタ値を使用する。死亡率、もしくは 21 日間の ICU 入院、または臓器サポート未実施日数に関する評価項目を選択した場合、比例オッズの同等性デルタ値は 20%がデフォルトとなる。

あるいは、DSA が主要評価項目に関して無益性の限界（デルタ値）を規定することもある。パンデミックの主要評価項目については、介入に対するデフォルトの無益性の限界を、20%以上のオッズ比の改善に対して事後確率 0.05 未満として設定する。この規則は片側の同等性範囲に対応する。

7.7.4.6. 初期のフェーズの介入の統計的閾値

パンデミック時には、開発の初期段階にある複数の介入候補を試験する必要があり、プラットフォーム内で維持されることが最も有望な介入を特定する。このような介入は、プラットフォーム内での維持および拡大のための「休止および再開」の基準に対して、募集の固定後に評価することができる。介入の維持および拡大に関するデフォルトの閾値は、事後確率 0.5 以上とし、オッズ比で 30%以上のベネフィットがあるものとする。

7.7.5. 統計トリガーが到達された場合の措置

統計トリガーが到達された場合に発生する措置は、コアプロトコルに規定されている。公衆衛生、もしく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の臨床管理に関連するプラットフォーム結論が得られた時点で、DSMB および ITSC は、開示または結果の公表前に、関連する公衆衛生当局と直接連絡を取る権限を与えられる。

7.7.6. プラットフォーム結論達成後の事前規定したサブグループ解析

プラットフォーム結論が各 DSA で説明された後に、事前に規定されたサブグループ解析を実施する。DSA がパンデミックの階層に関連するサブグループ解析を規定していない場合、PISOP の階層が有効な状態であれば、サブグループ解析が認められる。

7.7.7. PISOP 階層の閉鎖およびパンデミック時期の統計モデルからパンデミックが発生していない時期の統計モデルへのデータの組み入れ

ITSC は、PISOP 階層を閉鎖または一時停止することが許可されている。この時点で、パンデミックモデル内の新規被験者の評価は中止する。PISOP 階層の恒久的な閉鎖の後、パンデミックモデル内で PISOP 階層の被験者について解析されたドメインに関連する情報を、パンデミックが発生していない時期のモデルに追加する。適切であれば、被験者が PISOP 階層に登録されたことを反映させるために、共変量または階層の状態を保持する。

7.7.8. 独自の統計モデルによるドメイン

独自の統計モデルによるドメイン（人工呼吸器管理ドメインなど想定）は、別の統計モデルを用いて解析が継続される予定である。このようなドメインに PISOP 階層を適用した場合、パンデミック版の別のモデルが開始され、PISOP 階層の被験者のみが登録される。このモデルではパンデミックの主要評価項目を利用し、前のモデルから得られた事前分布を用いる。独自のモデルを用いて、パンデミックの主要評価項目とは異なる評価項目を適用するために、運用上の決定を下すことができる。

8. パンデミックにおけるガバナンス、倫理および運用上の留意事項

8.1. パンデミックの階層を有効化する決定

ITSC が、パンデミック階層の開始を決定する。パンデミックの階層の有効化を決定する際には、ITSC は、WHO によるパンデミック宣言および地域のパンデミック準備コンソーシアムによるパンデミックの有効化に関する決定を考慮すべきであるが、これに依存するものではない。

開始の決定は、運用文書として RCC および参加施設に通知される。各 RCC は、実施施設が PISOP 階層に対して有効化された日付の記録を維持する。

8.2. 安全性モニタリングおよび報告

パンデミックが発生していない時期には、プラットフォームは、重症 CAP に対して臨床的に広く使用されており、介入の安全性プロファイルが十分に説明されている介入について、単独または主な介入として評価する。パンデミック時には、プラットフォームは、適用外で利用される治療薬、または臨床試験薬を評価することができる。このような治療薬には、重症患者に使用される場合も含めて確立された安全性プロファイルがない可能性がある。介入について安全性プロファイルが確立されているとみなされない場合、その旨を DSA に明記する。この種の介入については、以下に示すように、より具体的またはより詳細な SAE 報告が必要であり、その内容はコアプロトコルに規定されている。

これには特に注目すべき有害事象（AESI）が含まれる場合がある。特定の介入に起因する可能性がある SAE は、各 DSA の副次評価項目に含まれるが、当該ドメインに登録された被験者についてのみ記録される。介入治療のために、より詳細な SAE または AE/AESI の報告が必要な場合、関連する DSA に追加の安全性報告要件を規定し、当該ドメインに登録されている被験者についてのみ記録する。このような場合には、以下の取り決めに適用する。

SAE フォームを提出する際、現地参加施設の研究責任医師は、その SAE が本臨床試験の 1 つまたは複数の臨床試験介入に起因するかどうかを判断する必要がある。現地の研究責任医師は、研究介入と SAE（重篤な副作用(Serious Adverse Drug Reaction, SADR)）との間の直接的な関連性について、可能性がある possible、ほぼ確実である probable、確実である certain、のいずれかを評価する。

地域／国のプロジェクトマネージャーは、SAE フォームの完全性をレビューし、欠落データがあれば臨床試験実施機関に問い合わせる。臨床試験実施機関は知り得た時点で早急に、予備的な SAE 報告書を提出する。追跡情報は後から得られる可能性があると考えられる。

地域の総括研究責任医師または医学的資格を有する被指名者は、SAE をレビューし、予測可能性および因果関係の評価する。地域の総括研究責任医師または代理人は、参加施設の予測可能性および因果関係の評価を引き下げることにはできない。以下の要件が規定されている。

- 地域のスポンサーは、SAE が報告されてから 24 時間以内に SAE を認識することが求められる
- すべての SAE について、消失または臨床試験終了（臨床試験終了の方が早い場合）まで、追跡調査する必要がある
- SAE は、各国の規制要件に従って、関連する倫理委員会および規制当局に報告する

すべての地域から収集したすべての SAE について、REMAP-CAP 研究責任医師および DSMB が合意した間隔で、DSMB に報告する。これは評価対象の特定の介入によって、異なる可能性がある。DSMB は、特定の介入に関する安全性データに対して、追加の専門家による審査を要請することがある。

治療薬が製薬会社から供給されている場合は、企業に対して安全性データの報告を求めることがあ

る。この報告の詳細は、個別の安全性情報交換契約（SDEA）に記載される。

毎年、REMAP-CAP の全地域のすべての SAE データを含む開発時定期的安全性最新報告（DSUR）を作成し、必要に応じて関連する規制当局に提出する。これは、SDEA の一環として、製薬会社と共有することができる。

SAE が予測できないものであり（これまでに製品概要／臨床試験薬概要書／プロトコルに記載されていないもの）、臨床試験薬と関連があると判断された場合は、未知・重篤な副作用疑い（SUSAR）とみなされる。このような場合には、SAE の取扱いに関する上記の手順に加えて、以下の手順も実施する。

- 各地域のスポンサーまたは指名された者は、関連する規制当局および倫理委員会に SUSAR を通知する
- 死亡または生命を脅かす SUSAR は、スポンサー（または指名された者）が当該事象を知り得たときから 7 日間以内に、上述の機関に報告する。さらに関連する情報を収集し、可能な限り速やかに追跡調査報告書を作成し、その後 8 日間以内に提出する

死亡に至らない、または生命を脅かすものではない SUSAR は、スポンサー（または指名された者）が当該事象を知り得た時点から 15 日以内、または各国の規制要件に従って報告する。さらに関連情報をできる限り早急に提供する必要がある。地域／国のプロジェクトマネージャーは、SUSAR が発生したことをすべての参加施設のすべての研究責任医師に通知する。また、REMAP-CAP DSMB に対して SUSAR が発生したことを通知する。

被験者を健康上または安全上の差し迫った危険から守るために、規制機関から事前に許可を得ることなく、適切な緊急安全措置を講じる必要がある場合がある。このような事態が発生した場合、規制当局に対して、そのような措置が講じられたことおよびその理由を、可能な限り速やかに、いずれの場合も 3 日以内に、大幅な修正という形で通知しなければならない。

報告された SAE は、最新版の国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化する。コーディングには下層語を用いる。基本語および主要な器官別大分類を記載する。治療群別のすべての SAE のまとめには、以下を含める：

- 1 件以上の重篤な有害事象(SAE)が発現した被験者の数および割合（器官別大分類および基本語別）
- 臨床試験治療との関連性別（関連あり、関連なし）の SAE の件数（器官別大分類および基本語別）

8.3. データの収集と管理

パンデミックにより、REMAP-CAP に参加する施設の臨床的な業務量が大幅に増加する可能性がある。このことは、患者ケアの重要性と同様に、REMAP-CAP 管理者によって認識されている。特に適応解析に必要な変数に関して、同時期にデータを収集することの重要性を臨床試験実施機関に強調する。RCC は、医療制度、公衆衛生当局、および資金提供機関への要請を含め、可能な限り臨床

試験実施機関を支援し、臨床試験実施機関が適時かつ完全なデータ収集を維持できるように資源を提供するよう努める。

8.4. DSMB の役割

パンデミックにおいては、パンデミック時の臨床エビデンスの公衆衛生上の重要性を考慮しながら、DSMB の役割を修正する。パンデミック時に綱領の要件を満たすため、DSMB は、患者の健康とプラットフォームの科学的妥当性に加えて、公衆衛生の問題を考慮する必要がある。統計トリガーについて修正した閾値の設定に関して、DSMB の原則的な見解を ITSC から得ることができる。

PISOP の階層が有効な期間において、DSMB は公衆衛生当局、規制当局、または同じもしくは同様の介入を評価している研究の DSMB と、現行の国際基準を考慮しながら結果や適応解析の解釈に関する連絡を取り合うことも認められている。DSMB が外部のグループと連絡を取る場合、そのような連絡があったことを ITSC に通知できるが、その連絡の内容は DSMB と関連するグループとの間で機密性を維持することができる。DSMB は、統計トリガーの閾値に達していない事後確率の開示を行うことを ITSC に勧告することができる。

パンデミック時には DSMB の業務量が大きくなる可能性があり、DSMB の要請があった場合は、ITSC は追加メンバーを指名する。

8.5. 臨床試験結果の連絡

パンデミック時に発生する公衆衛生に関連するプラットフォーム結論が得られた場合、可能な限り速やかに発表または公表する。なお、ベースラインの重症度および副次評価項目を報告するための追加作業は、結果の発表および公表の前に実施する必要がある。

8.6. 臨床試験の資金提供

本臨床試験は現在、コアプロトコルに記載されているとおり、資金提供を受けている。

パンデミックが発生していない時期およびパンデミック期間において、活動（パンデミックが発生していない時期に発生すると想定される量を上回る活動）に対して資源を提供するために、追加の資金が求められる。追加資源に対して可能性のある提供者としては、医療制度、製薬会社、公衆衛生当局、現地および国際的な研究資金提供機関などがある。

コアプロトコルの節には、「本臨床試験は営利団体との契約を締結しない。ただし、契約書の他の条項において、『すべてのデータが当該臨床試験によって所有され、営利団体はデータにアクセスする権限を有さない』と明記されている場合は除く」と記されている。本条項は、営利団体によるデータへのアクセスが許可されていないことを示すものと解釈されるべきではない。商業的パートナーと臨床試験スポンサーの両者が合意した場合、例えばデータのアクセスへのライセンス供与によって、このようなアクセスは認められる。

8.7. モニタリング

パンデミック時には、ロジスティック上の理由により、参加施設のモニタリングが遅れる可能性があることが認識されている。モニタリングの運用計画は、パンデミックに特有の問題を反映させるために更新される場合がある。コアプロトコルに記載されているとおり、DSMB はモニタリングのレベルおよびプラットフォーム結論の検討時間を考慮する。必要に応じて、非パンデミックのモニタリング計画に従ってモニタリングされていないデータの寄与について、プラットフォーム結論を開示する中で通知する。

9. 参考文献

1. Investigators AI, Webb SA, Pettila V, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; **361**(20): 1925-34.
2. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology* 2015; **12**: 222.
3. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; **349**(25): 2431-41.
4. Cook D, Burns K, Finfer S, et al. Clinical research ethics for critically ill patients: a pandemic proposal. *Crit Care Med* 2010; **38**(4 Suppl): e138-42.
5. In FGHNC. InFACT: a global critical care research response to H1N1. *Lancet* 2010; **375**(9708): 11-3.
6. Rojek AM, Horby PW. Modernising epidemic science: enabling patient-centred research during epidemics. *BMC Med* 2016; **14**(1): 212.
7. Uyeki TM, Katz JM, Jernigan DB. Novel influenza A viruses and pandemic threats. *Lancet* 2017; **389**(10085): 2172-4.
8. Gates B. Innovation for Pandemics. *N Engl J Med* 2018; **378**(22): 2057-60.
9. Lurie N, Manolio T, Patterson AP, Collins F, Frieden T. Research as a part of public health emergency response. *N Engl J Med* 2013; **368**(13): 1251-5.
10. Gabriel LE, Webb SA. Preparing ICUs for pandemics. *Curr Opin Crit Care* 2013; **19**(5): 467-73.
11. Pandemic Influenza Risk Management: Geneva; 2017.
12. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(6): 757-67.
13. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet* 2005; **365**(9467): 1348-53.
14. Aberegg SK, Richards DR, O'Brien JM. Delta inflation: a bias in the design of randomized controlled trials in critical care medicine. *Crit Care* 2010; **14**(2): R77.
15. Uyeki TM, Fowler RA, Fischer WA, 2nd. Gaps in the Clinical Management of Influenza: A Century Since the 1918 Pandemic. *JAMA* 2018; **320**(8): 755-6.
16. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200**(7): e45-e67.
17. Iwasenko JM, Cretikos M, Paterson DL, et al. Enhanced diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 influenza infection using molecular and serological testing in intensive care unit patients with suspected influenza. *Clin Infect Dis* 2010; **51**(1): 70-2.