



Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community- Acquired Pneumonia (REMAP-CAP): コアプロトコル

2019年7月10日付REMAP-CAPコアプロトコル第3版 日本語訳第2版

目次

1. 略語と用語集	7
1.1. 略語.....	7
1.2. 用語集.....	9
2. はじめに	13
2.1. 概要.....	13
2.2. プロトコルの構造.....	14
2.2.1. コアプロトコル	15
2.2.2. ドメイン特有のプロトコル(付録) (DSA).....	16
2.2.3. 地域特有のプロトコル(付録) (RSA)	16
2.2.4. 統計解析付録およびシミュレーションの付録.....	17
2.2.5. パンデミック関連付録.....	17
2.2.6. バージョン履歴.....	18
2.3. 一般の方向けの説明.....	18
2.4. 研究登録	19
2.5. 研究資金	19
3. 研究実施体制	19
3.1. 国際研究運営委員会 (ITSC)	20
3.1.1. 責任.....	21
3.1.2. メンバー.....	21
3.1.3. 連絡先の詳細.....	22
3.2. 地域研究管理委員会 (RMC).....	22
3.2.1. 責任.....	22
3.3. ドメイン特有のワーキンググループ (DSWG).....	22
3.3.1. 責任.....	22
3.3.2. メンバー.....	23
3.4. 国際利益グループ	23
3.4.1. 役割.....	23
3.5. スポンサー	23
3.5.1. スポンサーの役割.....	23
3.5.2. 保険.....	24
4. 国際研究運営委員会の認可	24
5. 背景・根拠	26

5.1. 重症市中肺炎	26
5.1.1. 導入	26
5.1.2. 疫学	27
5.1.3. 重症CAP患者に対する標準ケア	27
5.1.4. 治療ガイドライン	29
5.1.5. ケアやガイドライン遵守のばらつき	29
5.1.6. より良いエビデンスのための満たされていないニーズ	30
5.2. インフルエンザのパンデミックや新興感染症	30
5.3. Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform Trials (REMAP)	30
5.3.1. 臨床エビデンスの創出	30
5.3.2. 研究デザインの基本原則	31
5.3.3. 用語	32
5.3.4. 無作為化および反応適応性無作為化	32
5.3.5. 埋め込み、組み込み “Embedding”	34
5.3.6. 多元的	34
5.3.7. 適応性	35
5.3.8. レジストリ内のREMAPのネスティング “Nesting”	40
5.3.9. プラットフォーム	41
6. 目的	41
6.1. 主要目的	41
6.2. 副次的目的	42
7. 研究デザインの要約	42
7.1. 導入	42
7.2. 用語	43
7.3. 研究の設定及び参加地域	43
7.4. 適格基準	44
7.4.1. REMAP選択基準	45
7.4.2. REMAP除外基準	45
7.4.3. ドメイン特有の適格基準	45
7.5. 介入	46
7.5.1. ドメイン特異的情報	46
7.5.2. 治療の割付および反応適応性無作為化	46
7.5.3. ドメインと介入の適応	47
7.6. 評価項目	48

7.6.1.	主要評価項目	48
7.6.2.	副次評価項目	48
7.7.	バイアスの制御	49
7.7.1.	無作為化	49
7.7.2.	割付の隠蔽化	49
7.7.3.	治療割付の盲検化	50
7.7.4.	転帰判定の盲検化	50
7.7.5.	追跡調査と欠測値	50
7.8.	統計解析の原則	50
7.8.1.	はじめに	50
7.8.2.	導入	51
7.8.3.	対象集団(階層および状態)および治療-治療および治療-階層相互作用の評価の意味	52
7.8.4.	ベイズ統計モデリング	59
7.8.5.	適格性を満たさない被験者の統計的取扱い	62
7.8.6.	介入優位性統計トリガー	63
7.8.7.	介入劣等性の統計的誘因	63
7.8.8.	介入同等性統計トリガー	63
7.8.9.	統計トリガーが得られた場合の手順	64
7.8.10.	報告対象の解析セット	66
7.8.11.	シミュレーションと統計的検出力	67
7.8.12.	モニタリング後のモデルの更新	67
7.9.	他の研究との同時登録	67
7.10.	REMAPと集団または介入が重複している他の研究との協力	68
7.11.	無作為化されない患者のレジストリ	68
7.12.	研究の中止基準	68
8.	研究実施	69
8.1.	参加施設のタイムライン	69
8.1.1.	参加施設での開始	69
8.1.2.	先導的な参加施設	69
8.2.	被験者のタイムラインの要約	70
8.3.	埋め込みを含む被験者の募集	70
8.3.1.	埋め込み“Embedding”	70
8.3.2.	参加施設における被験者募集手順	71

8.4. 治療割付	71
8.5. 介入の提供	71
8.5.1. 研究参加施設における治療の割付とプロトコルの遵守	71
8.6. 割付状況の盲検解除	72
8.7. 被験者の中止基準	72
8.8. 併用治療および併用介入	73
8.9. データ収集	73
8.9.1. データ収集の原則	73
8.9.2. 収集される変数	73
8.9.3. 反応適応性無作為化(RAR)に必要なデータ	75
8.9.4. アウトカム評価の盲検化	76
8.10. データ管理	76
8.10.1. 原資料	76
8.10.2. 秘密保持	76
8.11. 質の保証とモニタリング	76
8.11.1. プロトコル遵守およびデータの完全性を改善するための計画	76
8.11.2. データモニタリング	77
8.12. データ安全性モニタリング委員会	77
8.13. 安全性のモニタリングと報告	78
8.13.1. 原則	78
8.13.2. 定義	78
8.13.3. 重篤な有害事象の報告手順	79
8.13.4. 重篤な事象が研究介入に起因するか	79
8.13.5. 死亡が研究介入や研究参加に起因するか	80
9. ガバナンスと倫理的配慮	80
9.1. 実施医療機関のマネジメント及び研究の調整	80
9.2. 倫理・規制に関する事項	80
9.2.1. 原則	80
9.2.2. 本研究に関連する倫理的事項	80
9.2.3. 承認	82
9.3. プロトコルの修正	82
9.3.1. 修正	82
9.4. 秘密保持	83
9.5. 利益相反に関する公開	83

9.6. 研究後のケア	83
9.7. コミュニケーション	83
9.7.1. 報告	83
9.7.2. 研究結果の公表	83
9.8. 文書化(論文化)に関する方針	84
9.9. データのアクセスと所有権	84
9.9.1. データ所有権	84
9.9.2. データへのアクセス	84
9.10. 同意書	85
10. 参考文献	85

表

表1:CAP患者の死亡率を低下させる可能性のある介入のターゲット	28
表2:デザインの利点に寄与するREMAPの特徴	41

図表

図1:プロトコルの構造	15
図2:REMAP-CAP組織図	20
図3:適応解析	37
図4:REMAPの経時的推移	40
図5:REMAPの構造	43
図6:研究手順	70

1. 略語と用語集

1.1. 略語

ANZ	オーストラリア・ニュージーランド
APACHE	“acute physiology and chronic health evaluation”
ARDS	急性呼吸促迫症候群
BHM	ベイズ階層モデル
CAP	市中肺炎
CIHR	カナダ衛生研究所
CIHR-SPOR	“Canadian Institutes of Health Research Strategy for Patient-Oriented Research”
CRF	症例報告書
DSA	ドメイン特有のプロトコル(付録)
DSMB	データ安全性モニタリング委員会
DSWG	ドメイン特有のワーキンググループ
eCIS	電子臨床情報システム
eCRF	電子症例報告書
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州
FDA	米国食品医薬品局
GCP	医薬品の臨床試験の実施基準
HDU	“High Dependency Unit”
HRC	衛生研究協議会
HRQoL	健康関連の生活の質
ICMJE	医学雑誌編集者国際委員会
ICU	集中治療室
IEIG	国際埋め込み利益グループ
IIG	国際利益グループ
ILTOHEIG	長期予後・医療経済国際利益グループ
IPWG	国際パンデミックワーキンググループ
ISIG	国際統計学利益グループ

ITSC	国際研究運営委員会
ITT	“Intention-To-Treat”
LOS	入院期間
NHMRC	国立保健医療研究評議会
OFFD	臓器不全の認められない日数
P:F Ratio	動脈血酸素分圧と吸入酸素濃度の比
PEEP	呼気終末陽圧
PREPARE	新興・再興感染症流行対策のためのヨーロッパのプラットフォーム
RAR	反応適応性無作為化
REMAP	ランダム化、埋め込み、多元的適応プラットフォーム研究
REMAP-CAP	市中肺炎に対するランダム化、埋め込み、多元的適応プラットフォーム研究
RCC	地域事務局
RCT	無作為化比較試験
RMC	地域研究管理委員会
RSA	地域特有のプロトコル(付属)
SAC	統計解析委員会
SAE	重篤な有害事象
SARS	重症急性呼吸器症候群
SOP	標準作業手順書
VFD	人工呼吸器未実施日数
WG	ワーキンググループ
WHODAS	WHO障害評価面接基準

1.2. 用語集

借用 Borrowingは統計モデル内のプロセスであり、それにより、異なる層で治療効果が類似している場合、ある層での介入の有効性に関するエビデンスは、別の層での事後確率“posterior probability”の推定に寄与する。

コアプロトコル Core Protocolは、研究が実施される場所、研究されるドメインや介入に関係なく、Randomized,Embedded,Multifactorial,Adaptive Platform trial (REMAP)に普遍的なすべての情報を含むプロトコルのモジュールのことである。

ドメイン特有のプロトコル(付録) Domain-Specific Appendix (DSA)はコアプロトコルの付録である。これらの付録は、このREMAPの課題となる研究ドメイン内に組み込まれている(“nested”)介入に関する全ての情報を含むプロトコルのモジュールである。各ドメインには、独自のDomain-Specific Appendix (DSA)が存在する。各DSAに含まれる情報には、そのドメインへの患者の適格性を決定する基準、介入の特徴およびそれらがどのように提供されるか、ならびにコアプロトコルでは扱われていない追加の評価項目およびデータ収集が含まれる。

ドメイン特有のワーキンググループ Domain-Specific Working Group (DSWG)は、研究の管理に関与する小委員会であり、そのメンバーは、現在または提案されている新しいドメインの開発および管理に責任を負う。

ドメイン Domainは、一般的な臨床的分類内で競合する相互代替的な介入から成る特定の研究ドメインのことであり、本プラットフォームにおいては、相互に排他的かつ網羅的である。1つのドメイン内に1つの介入オプションしかない場合、対照群は他のすべての通常の治療となる。ドメイン内に複数の介入が存在する場合、ドメイン内のある介入が標準治療の一部として全ての患者に提供されるかどうかに応じて、比較対象の範囲は、介入なしというオプションがある場合もない場合もある。REMAP内では、すべての患者が、適格性を満たすすべてのドメイン内で、利用可能な介入のうちの1つを受けると割り当てられる。

国際研究運営委員会 International Trial Steering Committee (ITSC)とは、REMAPの管理および実施を全般的に担当し、全ての国・地域および全てのドメインにわたって監督する委員会である。

介入 Interventionは、通常診療範囲内での応用“variation in clinical practice”の対象となる(比較有効性介入)、あるいは臨床現場への導入が提案されている治療(実験的介入)の選択肢であり、REMAPのデザインの中で実験的操作も行われる。REMAPのなかでは、介入には、治療なしという選択肢も含まれる。

モンテカルロシミュレーション Monte-Carlo Simulationsは、確率分布“probability distribution”を得るためにランダムサンプリングを繰り返す計算アルゴリズムである。

様々な「真実」の可能性がある状況下で研究結果を予測する研究デザインのなかで用いられる(例えば、「真の」治療効果が研究の結果として観察されるかどうかの判断を下す際に、特定の研究デザインが役立つか、もしくは妨げとなる手法を検証する)。モンテカルロ法はまた、研究における進行系の解析における最新の事後確率分布“posterior probability distributions”を求めるためにも用いられる。

パンデミック関連付録 Pandemic Appendixには、重度のCAPに至る呼吸器感染症のパンデミック時に起こるコアプロトコルの修正を含む、コアプロトコルに対する付録が記載されている。

プラットフォーム結論 Platform Conclusionは、統計トリガーに達した際に、データ安全性モニタリング委員会(DSMB)+/- 国際研究運営委員会(ITSC)による評価に続いて、優位性、劣性または同等性が実証されたら結論付ける際に記述される。あらゆる状況下で、プラットフォーム結論はREMAP内での結果の実行につながり、ほとんどすべての状況下で、プラットフォーム結論は、プレゼンテーションもしくは文書化(論文化)による結果の公表に直ちにつながる。統計トリガーが優劣に関する場合、統計トリガーに真に達したとDSMBが納得している限り、プラットフォーム結論はほとんどすべての状況下で自動的なものとなる。統計トリガーが同等性に関する場合、DSMBはITSCとともに、その時点でプラットフォーム結論に達せず、例えば、臨床的に重要な副次評価項目に関する結論に達するまで、募集を継続する決定を下す可能性がある。相互作用を評価する必要性の結果として、プラットフォーム結論にすぐには直結しない統計トリガーに達する可能性がある。ただし、優位性または劣性がすでに証明されていれば、REMAPの全患者が優位な介入を受けるか、劣性な介入に曝されないこととなる。

プラットフォーム研究 Platform Trialは、複数の介入を同時に研究する臨床研究の一種である。プラットフォーム研究の一般的な特徴として、ベイズ統計解析を用いた頻繁の適応解析、反応適応性無作為化“Response Adaptive Randomization”(RAR)、事前に定められた層における治療効果の評価、および研究の進展に伴い、回答の得られた研究課題を新たな疑問に置き換えて永続的に行える複数の研究課題の評価が挙げられる。

開示 Public Disclosureとは、プラットフォーム結論に関するプレゼンテーション、文書化(論文化)、またはその両者による医学界への幅広いコミュニケーションを指す。

レジメン Regimenは、REMAP内で被験者が受ける、複数のドメインにまたがる独自の介入組み合わせ(治療薬がないという選択肢も含まれる)から構成される。

地域特有のプロトコル(付録) Region-Specific Appendixは、コアプロトコルの付録である。この付録は、当該国・地域における研究の実施に特有の全ての情報を含む研究プロトコルのモジュールである。各国・地域にはそれぞれ独自のRegional-Specific Appendix (RSA)が存在する。地域とは、一つの地域研究管理委員会(RMC)が責任を負う研究参加施設を有する一つの国または複数の国のまとまりと定義される。

地域研究管理委員会 Regional Management Committeeは、研究管理に関わる小委員会である。RMCのメンバーは、特定の国・地域における研究活動の管理に責任を負う。各RMCの役割、責任、構成は各国・地域のRSAに明記されている。

ランダム化、埋め込み、多元的適応プラットフォーム研究 REMAP Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trialは、日常臨床に関連する質問を対象としたプラットフォーム研究の一種であり、臨床診療業務に研究を埋め込む(“embedding”)ことに大きく依存している。他のプラットフォーム研究と同様に、焦点は特定の介入ではなく、特定の疾患または状態に置かれており、永続的に施行し、新しい質問を連続的に追加することができる。

反応適応性無作為化 Response Adaptive Randomizationは、集積された研究データの解析を用いて、ドメイン内で各介入にランダム化される将来の患者の割合を決定する動的プロセスである。

状態 Stateとは、REMAP内の患者の特性によって定義される、相互に排他的で網羅的な一連のカテゴリのことであり、REMAPに参加する間、1人の患者に対して経時的に異なる時点で変化する(すなわち、状態は動的であり得る)。状態は、ドメインへの適格性を判断するために使用され、登録時以降に起こる適格性を判断することも含まれる。状態はベイズ統計モデル内の相加的な変量として用いられる。

統計解析委員会 Statistical Analysis Committeeは、研究において事前に計画された適応を実施する責任を負う。この作業は、一般に、各適応解析で所定の統計モデルを実行し、DSMBにこの結果を提供することからなる。SACは研究の小委員会ではなく、通常、統計解析を行う組織によって雇用された個人から構成され、ガバナンスの観点からDSMBの監督下にある。

統計モデル *Statistical Model*は、REMAP内で評価されているレジメンおよび介入の優位性、劣性または同等性の事後確率を推定するために用いられる計算アルゴリズムである。

統計トリガー *Statistical Trigger* REMAP内では、1つのドメインにおいて2つ以上の介入が評価され、介入の優位性、劣性または同等性を決定するために統計トリガーが用いられる。統計トリガーは、REMAPの解析に用いた統計モデルが、ドメイン内の1つ以上の介入について優位性、劣性、または同等性を判断する閾値を越えた場合に発生する。統計トリガーは1つの階層に適用されるが、同じ適応解析において、同じ介入に対して複数の階層で到達することがある。

階層 *Strata*は、相互に排他的で網羅的な一連のカテゴリーで構成され、REMAP内の患者のベースライン特性によって定義される。この場合、介入の相対的効果は異なる可能性がある。これらのおそらく異なる効果は、統計モデル、無作為化の確率、およびプラットフォーム結論に反映される。階層を定義する基準は、患者登録時または登録前に存在していなければならない。

解析単位 *Unit-of-analysis*とは、特定のドメインにおける統計モデル内で一緒に解析される患者群のことである。解析単位は、そのドメインである割付状態を受けた全ての患者、または1つ以上の階層によって決定される、ある割付状態を受けた患者のサブグループであり得る。ドメイン内では、反応適応性無作為化は解析単位に含まれる。

2. はじめに

2.1. 概要

背景: 集中治療室(ICU)への入院を必要とする重症市中肺炎(CAP)は、実質的な死亡率と関連する。ICUで治療を受ける全ての重症肺炎患者は、複数の異なる治療を組み合わせたケアを受ける。これらの治療の多くについては、現在様々な選択肢が利用可能である。例えば、肺炎の一般的な原因微生物に対して活性を示すいくつかの抗菌薬が存在するが、ある特定の1つの抗菌薬戦略が最良か、あるいはすべての適切な抗菌薬戦略が同程度の有効性を有するかどうかは不明である。臨床医が重症市中肺炎患者に用いるすべての治療のうち、比較有効性を判定するために無作為化比較試験で検証されているのはごく少数である。その結果、提供される標準的な治療は、国によっても国内でも異なる。肺炎治療の有効性を評価するための現在の一般的な臨床試験の方法は、2つの治療選択肢(同じ治療手段に関する2つの選択肢で両者とも一般的に使用されている、または、新しい治療の有効性が知られていない場合、無治療またはプラセボに対する新しい治療)を比較する。このアプローチを用いると、一連の異なる臨床試験において全ての治療選択肢を研究するのは長い時間を要する。さらに、従来の研究デザインでは、複数の治療選択肢における相互作用を評価することは不可能である。

目的: 本REMAPの主要目的は、ICUに入院する重症市中肺炎患者に対して、90日後の全死因死亡率によって定義される転帰を改善するための一連の介入の効果を評価することである。

方法: この研究では、プラットフォーム研究の一種であるREMAPとして知られるデザインを用いて、ICUに入院する重症市中肺炎の成人患者を登録する。このREMAP内で、適格性を満たす被験者は1つ以上のドメインの各々で1つの介入を受けるように無作為割付される(ドメインは、1つ以上の選択肢、すなわち介入、を含む治療のカテゴリーであり、各介入選択肢は相互に排他的である)。主要評価項目は90日後の全死因死亡率である。また、一般的な評価項目とドメイン特異的な副次評価項目の両者が存在する。

従来の研究では、あらかじめ定められた症例数が得られるまで登録を継続し、得られた時点で登録が終了し、研究データを解析して結果を得る。差が検出されるか、検出されないという結果が考えられる。しかし、統計的検定の結論が「差がない」場合には、これは真に意味のある「差がない」か、または結果が不確定であるか(すなわち、より多くの患者が登録されていれば、臨床的に重要な差が検出された可能性がある)である可能性がある。

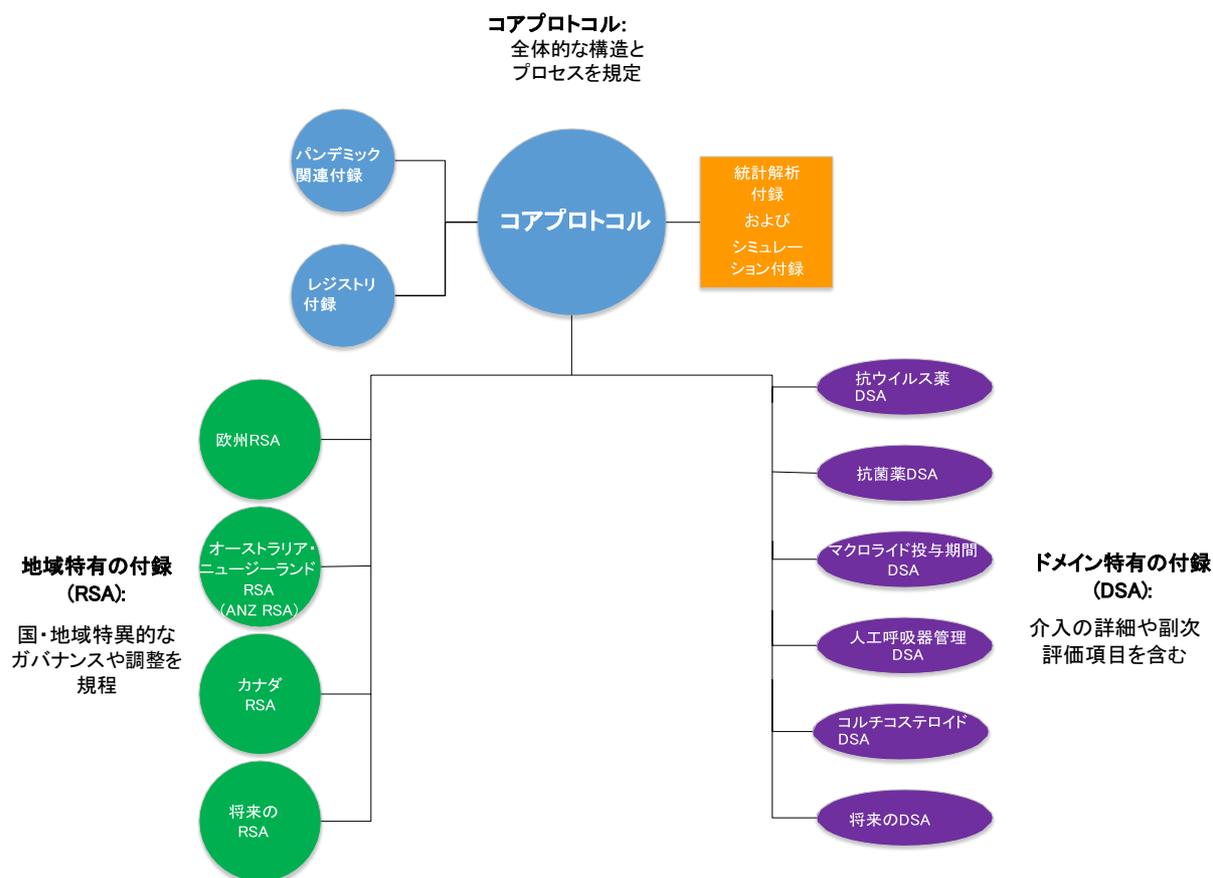
従来の試験と比較して、このREMAPでは、適応のためのあらかじめ定められた基準に依存する適

応デザインが用いられている。すなわち、不確定な結果を回避する；十分なデータが集積された場合に質問に対する答えを結論付ける(あらかじめ定められた症例数に到達した時点でなく)；あらかじめ定められた患者のサブグループにおける治療選択肢の効果を評価する；有益である可能性が高い治療に患者が無作為化割付される可能性を高めるために既に集積されたデータを利用する；多元的で複数の臨床的疑問を同時に評価する；当初の臨床的疑問の解答が得られるのに伴い、新たな疑問に置換しながら永続的(または少なくともオープンエンド)である；異なるドメインにおける介入間の相互作用を評価する。ベイズ統計手法を用いて、ドメイン内での介入の優位性、劣性、または同等性を確立する。優位であると判断された介入は、進行中のREMAP内で標準治療として組み込まれる。劣ると判定された介入は中止される。開始時には限られた数の治療および治療ドメインが指定されているが、このREMAPは今後も他の治療を評価し続ける予定である。さらに、新興・再興呼吸器病原体(典型的には重症市中肺炎として現れる)の流行において、このREMAPは最も関連性のある治療選択肢を評価するために適応される。REMAP内で評価される各新規治療は、事前に倫理審査に提出される。

2.2. プロトコルの構造

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、新たなドメイン(治療介入群)や介入、又はその両方の導入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。プロトコルの構造を図1に示す。

図1:プロトコルの構造



プロトコルには、コアプロトコル、パンデミック関連付録、複数のDSA、複数のRSA、および統計解析付録からなる複数のモジュールがある。パンデミック関連付録は、経時的に追加される。シミュレーションの付録は、運用文書として定期的に更新される。

2.2.1. コアプロトコル

コアプロトコルには、研究が実施される国・地域、検証中のドメインや介入にかかわらず、研究に共通するすべての情報が含まれる。コアプロトコルは改訂される可能性もあるが、そのような改訂は稀であると予想される。コアプロトコルには以下のような構造がある:

- 重症市中肺炎研究の背景と根拠
- 研究アプローチの背景と根拠
- 研究デザイン: 研究の設定、REMAPの適格性を規定する基準、試験治療の割付、階層(本用語の定義については用語集を参照)、介入の適用の原則、研究のエンドポイント、バイアスを制御する方法、統計解析の原則、研究中止の基準

- 研究の実施: 募集方法、施設におけるタイムライン、提供される介入、データ収集、データ管理、被験者の安全管理
- 全体的/国際的な研究のガバナンス構造と倫理的配慮

2.2.2. ドメイン特有のプロトコル(付録)(DSA)

DSAには、REMAPの主題となる介入に関するすべての情報が含まれており、それらはドメイン内にネストされて“nested”いる。そのため、コアプロトコルには、REMAP内で評価される介入に関する情報は含まれておらず、むしろ、この研究において、ドメイン内で複数の異なる介入が存在する枠組みが示されている。新たなDSAの作成のたびに、または既存のDSAに1つ以上の介入を追加するたびに、倫理申請が行われる。DSAは、既存のドメイン内での介入の削除および追加、ならびにドメイン全体の削除および追加により、経時的に変化することが予想される。各DSAは、以下の構造をもつ。

- ドメイン内の介入に関する背景
- 患者のそのドメインへの適格性を決定する基準
- 介入の特徴および介入の方法
- ドメイン固有かつコアプロトコルから追加的な評価項目とデータ収集
- ドメイン特有の倫理的問題
- ドメインの管理組織

2.2.3. 地域特有のプロトコル(付録)(RSA)

REMAPは、複数の異なる国・地域で実施される国際共同研究である。RSAには、特定の国・地域における研究実施に特有のREMAPに関する全ての情報が含まれている。これにより、他の国・地域におけるコアプロトコルの大幅な改訂を必要とせず国・地域を追加したり、各国・地域に変更を加えたりすることが可能となる。各国・地域において、関連する倫理委員会へ提出される文書は、コアプロトコル、DSA、その地域のRSAから構成される。各RSAは、以下の構造を有する。

- 国・地域の特定
- 国・地域内の研究管理及び運営の組織
- ドメインおよび介入の利用可能性に関する情報
- データ管理および無作為化手順

- 国・地域特有の倫理的問題

ある地域における一つ以上の下位の地域(例えば、ヨーロッパ内における一つの国、又はある国内の州、又は領域)に適用される情報があり、この情報をプロトコルに組み込む必要がある場合には、この情報はRSAに含められる。特に指定がない限り、RSAはその国・地域内のすべての場所に適用される。

2.2.4. 統計解析付録およびシミュレーションの付録

統計解析付録には、治療効果や治療間の相互作用を報告するためにどのように統計解析を実施するか、さらにRARについて詳細に記載される。統計解析付録は、あるドメインに新たな介入が追加される場合、または新たなドメインが追加される場合に修正されるが、介入が劣性のためにあるドメインから削除される場合には更新されない。

シミュレーションの付録は、異なるドメインにおけるアウトカム、治療効果、介入間の相互作用に関する一連の妥当な仮定にわたって、REMAPの動作特性を記述かつ理解するために実施されるモンテカルロシミュレーションの結果を含む運用文書である。これらのシミュレーションを用いて、研究の統計的検出力(タイプIIエラー)、タイプIエラーの可能性が評価される。研究が適応する“adapt”につれて、例えば新たな介入の導入に伴い、研究のシミュレーションが更新され、シミュレーションの付録が改訂される。シミュレーションの付録は正式なプロトコルの一部ではなく、必要に応じて更新されるプロトコル文書に、シミュレーションの付録からの結論が含められる。シミュレーションの付録は、研究ホームページで常に確認することが出来る。

2.2.5. パンデミック関連付録

パンデミック関連付録には、市中肺炎を引き起こす重度急性呼吸器感染症のパンデミック時に、REMAPの中核要素がどのように修正されるかに関する情報が掲載されている。パンデミック関連付録は、以下の構造を有する。

- パンデミックによって引き起こされる重症市中肺炎を研究する背景と根拠
- パンデミック関連付録のアクティブ化“activation”を決定する手順
- パンデミック時の研究デザインの適応方法(研究の設定、治療の割付、階層、評価項目、統計解析の原則、パンデミック解消後にプラットフォームがどのように再設定されるか、に関する1つ以上の変更を含む)

2.2.6. バージョン履歴

Version1: 2016年11月20日付ITSCにより承認

Version1.1: 2017年4月10日付ITSCにより承認

Version2: 2017年12月12日付ITSCにより承認

Version2.1: 2019年3月26日付ITSCにより承認

Version3: 2019年7月10日付ITSCにより承認

2.3. 一般の方向けの説明

肺に及ぶ感染、すなわち肺炎は、ICUに入室する一般的な理由の一つです。重症肺炎は、体に酸素を供給する肺の機能不全だけでなく、感染に対する制御不能な免疫反応による他臓器の機能不全にも関連しています。

重症肺炎の患者さんは、感染症を治療するための薬(抗菌薬)、免疫系を修飾する可能性のある薬(免疫調整薬)、人工呼吸器といった不全臓器を補助するための支持療法(臓器補助)や、重症疾患の合併症予防やその治療など、日常的に複数の治療を同時に受けます。治療には、広く用いられていて、安全かつ有効であると考えられている、または知られている、多くの選択肢がありますが、どの選択肢が最良であるかは知られていません。このREMAPという研究は、各カテゴリーの治療における最良の治療、例えば、最良の抗菌薬、最良の免疫調整薬、および最善の臓器補助の方法を見つけることを目的としています。

従来臨床試験では、選択された患者は典型的には1つまたは2つから、1つの治療を受けるように割り付けられます。この研究は、無作為化(ランダム化)、埋め込み、多元子的、適応的、そしてプラットフォーム(「REMAP」)という点で、従来臨床研究とは異なります(Angus,2015)。この種の研究では、通常診療でのその場その場の治療の決定を「ランダム化」治療の割付に置き換え(「埋め込み」)、多くの代替治療を検証します(「多元子的」)。治療はランダムに割付られますが、患者さんは、事前の研究データから得られた統計モデルによって最も有効な治療である可能性が高いことが示されている治療に優先的に割付られます。研究は、事前に定義した重症肺炎患者のカテゴリーに対する最良の治療パッケージを進行的に決定できるよう、それぞれの治療の有効性の疑問に答えるのに十分なデータが集積されたらすぐに、また、時間経過を経て研究されている治療を変更することで、「適応」していきます。最適な治療が同定されたら、それは、その後のREMAP内の全て

の適格性を満たす患者にルーチンに提供されます。REMAPはまた、重症肺炎をもたらす肺の感染症を引き起こす新興・再興感染症の大流行(パンデミック)時、関連する介入手段を研究するために適応できるよう設計されています。

2.4. 研究登録

これは複数の国・地域で実施される単一の研究であるが、少なくともClinicalTrials.govに登録される。登録番号はNCT02735707である。

Universal Trial NumberはU1111-1189-1653である。

2.5. 研究資金

開始時、本研究は以下から資金援助を受けた。

新興・再興感染症流行対策のためのヨーロッパのプラットフォーム(PREPARE) コンソーシアムはEUに資金提供を受けている(FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1、助成番号602525)。コンソーシアム内で、この研究は約4000人の患者の募集に資金を提供する。

オーストラリアでは、国立保健医療研究評議会(NHMRC)により、この研究で2000人の患者を募集するため、AUD 4,413,145ドルの資金提供を受けている(APP1101719)。

ニュージーランドでは、衛生研究協議会(HRC)により、この研究で800人の患者を募集するため、NZD 4,814,924ドルの資金提供を受けている(16/631)。

カナダでは、カナダ衛生研究所(CIHR) Strategy for Patient-Oriented Research (CIHR-SPOR) 革新的臨床研究プログラム助成金により、この研究で300人の患者を募集するため、CAD1,497,200ドルの資金提供を受けている(No.158584)。

他の地域や国においても研究資金獲得が行われている。

3. 研究実施体制

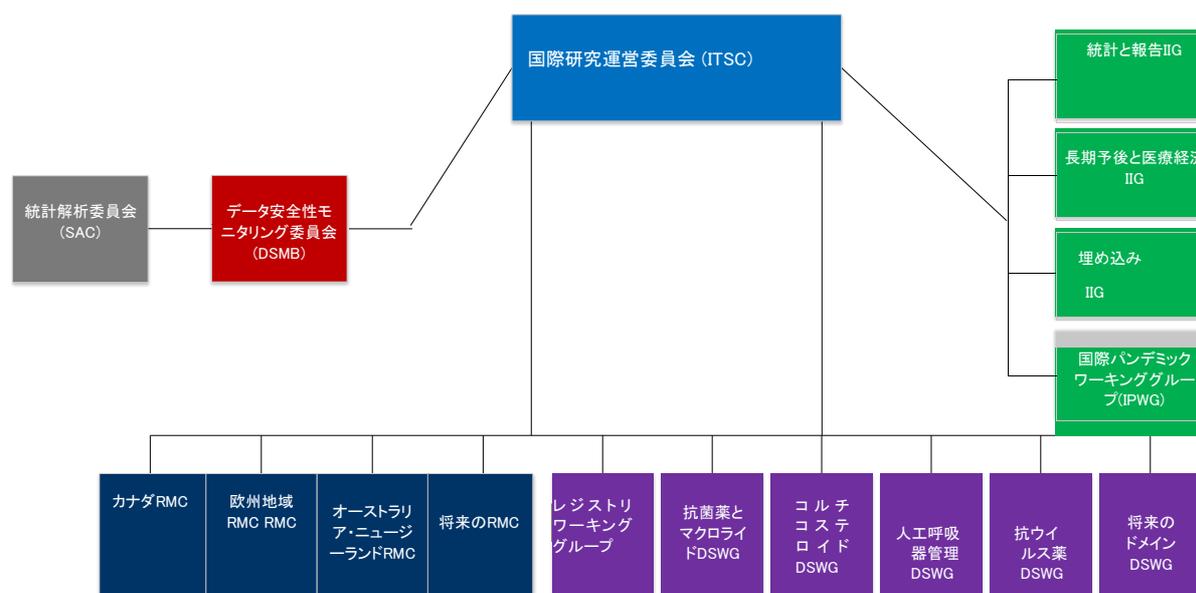
研究の実施体制は、研究に参加している国・地域からの代表、研究の実施及び統計解析に関する技術及び専門知識の存在、肺炎及び評価されている介入に関する知識を含む複数の要因を考慮に入れて、研究のあらゆる側面を適切に管理できるように計画されている。実施体制は、複数の国・地域による運営、複数の資金提供団体およびスポンサーによる支援、さらなる国・地域および資金提供団体の追加ならびに評価されるドメインや介入の変更に伴う発展を可能にし、

REMAPの効果的な運営および戦略的管理が提供できるようにデザインされている。

ITSCは、研究のデザインと実施について全体的な責任を負う。各参加国・地域には、当該国・地域における研究の実施に主たる責任を負うRMCがある。グローバルレベルのドメイン特有のワーキンググループ (DSWG)は、各ドメイン(または関連するいくつかのドメイン)に対して存在し、各ドメインのデザインと監督に責任を持つ。研究結果の統計解析、埋め込み、医療経済解析に関するREMAPの特定の側面について議論し、発展させることができるように、グローバルレベルの利益グループが存在する。

REMAP-CAPの組織図を図2に示す。

図2: REMAP-CAP組織図



3.1. 国際研究運営委員会 (ITSC)

ITSCは、研究を最初に考案し、デザインした研究責任医師(Foundationメンバー)および資金援助を受け、活動的な各国・地域の代表者で構成される。ITSCの目的は、全体的なデザイン、ドメイン特有の専門知識、国・地域特有の専門知識に関する理論的および実践的な経験と知識の両者を有することである。そのため、ITSCには、臨床研究実施者、生物統計学者、国・地域の主導研究者、ドメインの主導研究者、国・地域のプロジェクトマネージャーが含まれ、研究コーディネーターを1人は含めなければならない。

3.1.1. 責任

ITSCは以下に対する責任を負う。

- コアプロトコルの作成・改訂
- REMAPへの新しい国・地域の募集・承認
- DSMBとのリエゾン（プラットフォーム結論に関する決定を含む）
- 新規ドメイン、あるドメイン内での新規介入、またはその両者の優先順位付けを含む、REMAPへのドメインやネストされた介入の検討・承認
- REMAPを含むプラットフォーム研究のデータ共有や報告などの問題に関する医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)を含む学術界との連絡
- DSWGとの連携による、ドメインの結果の解析・報告
- DSWGから提出される結果報告の原稿の承認
- パンデミック時のREMAPの調整
- REMAPの研究資金獲得
- REMAPの戦略的方向性の決定

3.1.2. メンバー

ITSCは、資金提供された各国・地域から最低3名の研究者、各国・地域のプロジェクトマネージャー、Berry Consultantsから最低1名の研究者、最低1名の研究コーディネーター、各DSWGの部門長により構成される。ITSCの運用は、ITSCが必要に応じて開発・変更するToR “Terms of Reference”によって規定される。ITSCのメンバーは以下の通りである:

Professor Derek Angus, Chair Corticosteroid DSWG and Foundation member

Ms. Wilma van Bentum-Puijk, European (EU) Project Manager

Dr. Scott Berry, President and Senior Statistical Scientist of Berry Consultants, and Foundation member

Ms. Zahra Bhimani, Canadian Project Manager

Professor Marc Bonten, European Executive Director, Chair European RMC, and PREPARE Work Package 5 co-lead (specific issues)

Professor Frank Brunkhorst, member EU RMC

Professor Allen Cheng, Chair Antibiotic Domain and Macrolide Duration DSWG

Professor Menno De Jong, member Antiviral DSWG

Dr. Lennie Derde, European Coordinating Investigator, PREPARE Work Package 5 co-lead (specific issues)

Professor Herman Goossens, Principal Investigator for PREPARE

Professor Anthony Gordon, member EU RMC

Mr. Cameron Green, Global Project Manager

Professor Roger Lewis, Foundation member

Dr. Ed Litton, member Australian and New Zealand (ANZ) RMC

Professor John Marshall, Canadian Executive Director

Dr. Colin McArthur, ANZ Deputy Executive Director and Chair Registry WG
Dr. Shay McGuinness, Chair ANZ RMC
Associate Professor Srinivas Murthy, Canadian Deputy Executive Director and Chair Antiviral DSWG
Professor Alistair Nichol, Chair Ventilation DSWG
Associate Professor Rachael Parke, member ANZ RMC
Ms. Jane Parker, Australian Project Manager
Professor Kathy Rowan, member EU RMC
Ms. Anne Turner, New Zealand Project Manager
Professor Steve Webb, ANZ Executive Director and Foundation member

3.1.3. 連絡先の詳細

ITSCの事務局機能は、RCCの間をローテートする。

3.2. 地域研究管理委員会 (RMC)

各国・地域におけるREMAPの運営は、その該当国・地域のRMCによって行われ、その構成は各RSAに掲載されているメンバーシップを有する各国・地域の研究者によって決定される。RMC間の相互参加が強く奨励される。

3.2.1. 責任

各RMCは以下に対する責任を負う。

- 当該国・地域のRSAの作成・改訂
- 当該国・地域の参加施設の特定と管理
- 当該国・地域の資金獲得
- 当該国・地域の資金提供団体との連絡
- 当該国・地域に対する介入とドメインの実現可能性と持続性の検討
- 当該国・地域のスポンサーとの連絡
- 当該国・地域の無作為化及びデータ管理のためのシステムの管理

3.3. ドメイン特有のワーキンググループ (DSWG)

現在進行中のおよび将来的に計画されるドメイン(または関連する一連のドメイン)は、DSWGによって実施される。

3.3.1. 責任

各DSWGは以下に対する責任を負う:

- DSAの作成・改訂

- ドメイン内での新たな介入の提案や開発
- ITSCと連携したドメインからの結果解析と報告
- REMAPの実施に適切に貢献することを要件にした、ドメインを支援するための研究費獲得

3.3.2. メンバー

各DSWGのメンバーは該当するDSAに定められ、国際的に広く影響力を持ち、ドメインの内容に関する知識や、研究の実施やデザインの専門知識を提供する個人で構成される。

3.4. 国際利益グループ

以下の国際利益グループ(IIG)が研究に貢献する:

- REMAP-CAP国際統計利益グループ (ISIG)
- REMAP-CAP国際埋め込み利益グループ (IEIG)
- REMAP-CAP長期予後・医療経済利益グループ (ILTOHEIG)
- REMAP-CAP国際パンデミックワーキンググループ (IPWG)

3.4.1. 役割

国際利益グループの役割は、研究のデザインと実施、ならびにREMAPを含むプラットフォーム研究の実施、解析、報告に関する学術的側面の進捗について、ITSCおよびDSWGに助言を提供することである。

3.5. スポンサー

研究参加に関連して:

- 欧州各国のスポンサーはUniversity Medical Center Utrechtである
- オーストラリアのスポンサーはMonash Universityである
- ニュージーランドのスポンサーはMedical Research Institute of New Zealandである
- カナダのスポンサーはUnity Health Torontoである

3.5.1. スポンサーの役割

各地域におけるスポンサーの役割は、各RSAに明記されている。

3.5.2. 保険

保険の提供は、各RSAIに明記される。

4. 国際研究運営委員会の認可

ITSCは、本付録を読み、REMAP-CAPと題する研究の正式なコアプロトコルとして承認する。

ITSCの以下メンバーより署名

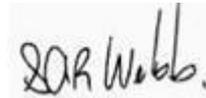
EU Executive Director _____

Marc Bonten



ANZ Executive Director _____

Steve Webb



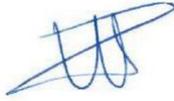
ANZ Deputy Director
Colin McArthur



ITSC Member
Derek Angus



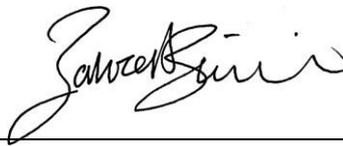
ITSC Member
Wilma van Bentum-Puijk



ITSC Member
Scott Berry



ITSC Member
Zahra Bhimani



ITSC Member
Frank Brunkhorst



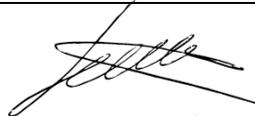
ITSC Member
Allen Cheng



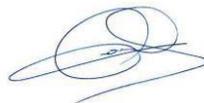
ITSC Member
Menno De Jong



ITSC Member
Lennie Derde



ITSC Member
Herman Goossens



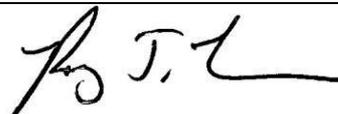
ITSC Member
Anthony Gordon



ITSC Member
Cameron Green



ITSC Member
Roger Lewis



ITSC Member
Ed Litton



ITSC Member
John Marshall



ITSC Member
Shay McGuinness



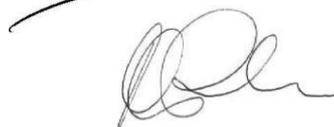
ITSC Member
Srinivas Murthy



ITSC Member
Alistair Nichol



ITSC Member
Rachael Parke



ITSC Member
Jane Parker



ITSC Member
Kathy Rowan



ITSC Member
Anne Turner



5. 背景・根拠

5.1. 重症市中肺炎

5.1.1. 導入

本節では、コアプロトコルの中で、重症市中肺炎患者の管理のための疫学、原因、治療カテゴリー、エビデンスベースに関する背景を示す。REMAP内で患者を無作為化する特定の介入の根拠に関す

る詳細な情報は、対応するDSAに記載される。研究は永続的であることを意図しているため、背景情報に変更された場合には、プロトコル文書の適切な改訂が定期的に行われるが、主にDSAの改訂となることが予想される。

5.1.2. 疫学

市中肺炎 (CAP)は、直近の入院歴がなく、定期通院もない人における、肺の急性感染症である。(Musher and Thorner,2014) 広範囲の微生物が肺炎を引き起こす可能性があり、同定される原因の大多数は細菌とウイルスである。重症CAPとは、生命への直接の脅威となるほどの重度の肺炎と定義される。先進国では、重症CAP患者はしばしばICUまたはHigh Dependency Unit(HDU)に入院する。以下、本プロトコルでは、HDU、Critical Care Units、Intensive Treatment Unitsなどの重症患者に特化したケアを提供するユニットをICUとする。入院基準は様々だが、ICUまたはHDUへの入院は、重症CAPの運用上の定義として使用できる。

CAPは世界的に重大な健康問題、かつ、感染による死因として一般的であり、2012年には310万人が死亡しているとされ、4番目に多い死因である。これらの死亡のほとんどは低・中所得国で発生している。(Bjerre et al.,2009, Musher et al.,2013, Singanayagam et al.,2009) 先進国ではCAP患者の約半数が入院せずに治療に成功している。(Almirall et al.,2000) 入院患者のうち、10～20%前後はICUに入院する。(Alvarez-Lerma and Torres,2004, Ewig et al.,2011) ICU入室を伴うCAPの罹患率は、人口1000人あたり年間約0.4例である。(Finfer et al.,2004) CAPでICUに入院した患者のうち、致命率は20～50%と報告されている。(AlvarezLerma and Torres,2004, Leroy et al.,1995, Sligl and Marrie,2013) 低・中所得国では、CAP、細気管支炎、気管支炎の重複症候群は公衆衛生上の大きな問題であり、世界で最も重要な障害調整生存年数(DALY)の原因であり、3番目に重要な死因となっている。(World Health Organization,2008)

5.1.3. 重症CAP患者に対する標準ケア

重症CAPでICUに入院した患者は全員、複数の治療法を受け、これらの治療法の多くは同時に行われる。

これらの治療法は、以下のカテゴリーに分類される。

- 基礎にある感染症の治療(抗菌薬および抗ウイルス薬を含む);
- 感染に対する宿主の免疫応答を調節するコルチコステロイドなどの薬剤使用
- 不全臓器の支持療法や重篤な疾患の合併症の予防や治療に用いられる治療 (表1)。

経験的な抗微生物薬の選択は、一般に、微生物学的原因が確立される前になされる。なぜなら、検体の採取から微生物学的検査の結果が得られるまでに遅れが生じ、また、微生物学的検査

は、特に抗微生物薬開始後に検体を採取する場合、感度を欠くためである。肺炎の診断が最初に行われた時点で、迅速に抗微生物薬を開始することが推奨されている。(Musher and Thorner,2014)

不全臓器を支持し、重度の合併症を予防・治療する一般的な治療法の例としては、酸素療法、侵襲的および非侵襲的人工呼吸管理、静脈内輸液、血管作動薬、透析、栄養の提供、鎮静、理学療法、利尿薬、胃酸産生の抑制、静脈血栓塞栓症を予防するための機械的または薬理的介入などがある。具体的に併用する支持療法は、個々の患者に起こる臓器不全の程度に左右される。(Dellinger et al.,2013)

表1:CAP患者の死亡率を低下させる可能性のある介入のターゲット

介入のターゲット	例
病原体の根絶	抗菌薬(薬剤、経路、量) 抗ウイルス薬(薬剤、経路、量) 微生物学的診断戦略
宿主免疫応答の調節	コルチコステロイド マクロライド系
不全臓器の支持療法 および合併症の予防 に関する療法	肺換気戦略および呼吸サルベージ手段(体外式膜型人工肺、腹臥位など) 腎代替療法 強心薬/昇圧剤 輸液戦略

栄養
リハビリ
鎮静
静脈血栓症予防
ストレス潰瘍予防

5.1.4. 治療ガイドライン

重症CAP患者のケアに関連する複数のガイドラインが発表されている。(Eccles et al.,2014, Lim et al.,2009, Mandell et al.,2007, Wiersinga et al.,2012, Wilkinson and Woodhead,2004, Woodhead et al.,2011) これらのガイドラインは、一般的に、重症度の評価、診断評価、経験的およびガイド下抗微生物薬に関連する推奨事項に焦点があてられている。Surviving Sepsis Campaignからのガイドラインは、重症CAP患者の支持療法の多くの側面に言及している。(Dellingerら、2013)

重症CAPによる公衆衛生への実質的な影響の大きさと、治療指針となるエビデンスの質の低さは、対照的な状況である。質の高い無作為化比較試験(RCT)のエビデンスによって支持される治療推奨の数は、欧州ガイドライン(Eccles et al.,2014, Lim et al.,2009, Woodhead et al.,2011)において44のうちの4、米国ガイドライン(Mandell et al.,2007)において43のうちの11、およびSurviving Sepsis Campaign Guidelinesにおいて93のうちの7となっている。(Rhodesら、2017) 限られたエビデンスの結果として、国際的なガイドライン間に多くの不一致や完全な矛盾さえある。

5.1.5. ケアやガイドライン遵守のばらつき

いくつかの観察研究で、ケアやガイドライン遵守にばらつき、例えば、ガイドラインで推奨されている抗菌薬が患者の40%から75%に投与されていることが報告されている。(Bodi et al.,2005, Frei et al.,2010, Lee et al.,2014, Shorr et al.,2006) これらの研究や他の研究でも、ガイドラインで推奨されている抗菌薬を投与された患者の臨床転帰が良好であることが報告されている。(McCabe et al.,2009, Mortensen et al.,2004, Mortensen et al.,2005) しかし、ガイドライン推奨事項の遵守が直接的に因果関係があるのか、それとも、一般的に、それがより良質なケアの代替アウトカムなのかは依然として不明である。

また、一回低換気量の使用、蘇生輸液の種類、貧血に対する輸血の閾値など、重症CAP患者に対する多くの支持療法に対する遵守率のばらつきが広く報告されている。(Bellani et al.,2016, Finfer et al.,2010, Blood Observational Study Investigators of Anzics-Clinical Trials Group et al.,2010, Cecconi et al.,2015)

5.1.6. より良いエビデンスのための満たされていないニーズ

重症CAP患者に対する最適な治療法を見出すためのより良いエビデンスに対する満たされていないニーズには、多くの因子が寄与している。重症CAPは一般的な疾患で、致命率は高く、現在のエビデンスは限られていることと、既存の標準治療にはかなりのばらつきがあるというエビデンスがある。これらの要因が、既存の臨床現場における様々な治療選択肢のインパクトおよび転帰を改善するための新たな介入候補のタイムリーかつ効果的な評価に対してのより質の高いエビデンスが必要であるという強い根拠である。

5.2. インフルエンザのパンデミックや新興感染症

既知の(例えば、インフルエンザ)または未知のウイルス(例えば、重症急性呼吸器症候群(SARS)のアウトブレイク)によって引き起こされる重症CAPのパンデミックは、ICUへの入院を必要とする患者における重症CAPの病原体スペクトラムを急激に変える可能性がある。このため、経験的治療プロトコルまたは診断手順、あるいはその両方の適応が必要となる。当然のことながら、パンデミックの出現時にはそのような疾患の医学的管理のためのエビデンス基盤はなく、多くの医学的決定は、類似臨床症候群の治療から得られるエビデンスの転用を伴う専門家の意見に基づくと考えられる。パンデミックまたは地域的なアウトブレイクの際に、最も効果的な治療アプローチに関するエビデンスが生み出されるという満たされないニーズが存在する。

さらに、アウトブレイク時に患者の転帰に影響を与えるためには、その期間中にエビデンスを創出しなければならない。結果、このようなエビデンスは迅速に作成、普及、実施できるものでなければならない。呼吸器感染症のパンデミックに関するより詳細な背景情報は、臨床研究に伴う課題とともに、パンデミック関連付録に概説されている。

5.3. *Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform Trials (REMAP)*

5.3.1. 臨床エビデンスの創出

Angusは、臨床試験を実施する際の障壁として、広すぎるあるいは狭すぎる集団からのデータによる一般化の問題、異なる種類の既存の治療を比較する際の均衡の問題、結果を実臨床に反映させる際の遅れなど、臨床的エビデンスを生み出す際に直面するいくつかの問題に注目した。

(Angus,2015) REMAPは、共通のプラットフォームによる効率性によって、これらの多くの問題に対処する戦略を提供しており、幅広い参加・登録を可能にしつつ、サブグループ間で治療効果の不均一性を検討する能力を保持している。REMAPは主に、標準ケアの範囲内で(新規または実験的治療法の検証は除外されないが)、対象となる疾患の治療選択肢の評価に焦点を当てており、通常臨床現場に研究を組み込む“embedding”ことよって行われる。この点に関して、REMAPは、治療におけるランダムなばらつきを、治療選択のランダム化(無作為化)に置換し、異なる既存の治療選択肢の比較有効性について因果関係を構築することを可能にしている。RARを用いることにより、アウトカムデータの蓄積に基づいて割付比を経時的に変化させることが可能となり、被験者にとって良好な転帰となる可能性を最も広げる。ICUの日々の活動の中にこのようなプラットフォームを埋め込むことで、「自己学習」システムとして、容易にその結果を臨床現場へ応用することができる。そのため、包理的で“embedded”自動化された継続的な質改善“quality improvement”プログラムとしても機能する。肺炎に対するREMAPの最後の利点として、新たな呼吸器感染症が出現した場合、迅速にエビデンスを生み出すために適応できることがあげられ、新たな感染症アウトブレイクにおける従来の研究でみられた遅れを回避できる。(Burns et al.,2011)

5.3.2. 研究デザインの基本原則

REMAPは、一連の治療選択肢を可能な限り効率的に評価するために、新たな、革新的な適応デザインおよび統計手法を用いる。REMAPの広範な目的は、対象疾患に対する最適な治療の組み合わせを見出し、継続的に更新することである。REMAP内で検証される一連の治療は、現在使用されているか、または将来開発されるか、対象疾患で使用されるかまたは使用される可能性がある全ての治療を対象とする。このデザインは、可能な限り迅速に治療選択肢を評価するため、利用可能な症例数に対する効率を最大限に高める。REMAPは、定義されたサブグループ(階層)において異なる治療効果を同定し、複数の臨床的疑問に同時に対応し、治療選択肢間の相互作用を評価することができる。プラットフォーム全体を通して、被験者は、可能な限り効果的な治療を受けることができる。(Angus,2015, Berry et al.,2015, Carey and Winer,2016, Harrington and Parmigiani,2016, Park et al.,2016, Rugo et al.,2016)

従来のRCT(すなわち、非プラットフォーム研究)では、研究デザイン時に多くのことが仮定される。これらの仮定には、治療効果の妥当な大きさ、主要評価項目の発生率、計画された症例数、研究対象となる(典型的には少数の)治療、および併用する治療選択肢によって治療効果が影響されないという仮定が含まれる。これらの仮定は、研究が募集を完了し解析されるまで保持される。

(Barker et al.,2009, Berry,2012, Connor et al.,2013) 従来のRCTに登録されている被験者は、試験が完了するまで結果が得られないため、試験により集積された知識から利益を得ることができない。REMAPでは、仮定が研究の効率に及ぼす影響を最小限に抑えるために5つのアプローチを用

い、また被験者への利益を最大化する。(Angus,2015, Berry et al.,2015, Aikman et al.,2013, Carey and Winer,2016, Harrington and Parmigiani,2016, Park et al.,2016, Rugo et al.,2016)

これらのデザイン上の特徴は、:

- ベイズ統計手法を用いた頻繁な適応解析
- 反応適応性無作為化 (RAR)
- 事前に設定したサブグループ(階層)における異なる治療効果の評価
- 特定の介入-介入相互作用の評価
- 複数の介入の、並行、さらには連続した検証

これにより、事前に症例数が設定されない「永続的な研究」となり、その目的はREMAPの生涯にわたって最善の治療を見出し、継続的に更新することとなる。タイプI及びタイプIIエラーのリスクを含む研究デザインの課題は、研究前のモンテカルロシミュレーションの広範な実施、研究デザインの修正、及び繰り返される再シミュレーションにより、最適化される。デザイン上の特徴及び本研究の統計解析の適用に関する手段は、本プロトコルの方法の節(第7節)で概説される。

以下の節では、REMAPのデザイン上の特徴に関するそれぞれの背景、根拠、潜在的な利点について述べる(5.3.4節)。

5.3.3. 用語

特定の用語集を用いて、REMAP内で評価される治療及び集団、並びに、研究デザイン及び統計解析に関する他の側面を分類する。詳細な用語集は1.2節に記載されている。下記の用語に関する定義や説明は用語集を参照すること:ドメイン“domain”、介入“intervention”、レジメン“regimen”、階層“stratum”、状態“state”、統計トリガー“Statistical Trigger”、プラットフォーム結論“Platform Conclusion”、開示“Public Disclosure”。

5.3.4. 無作為化および反応適応性無作為化

この研究では、被験者を1つ以上の介入に無作為に割り付け、各介入をドメイン内にネスト“nest”する。この点に関して、プラットフォーム研究は、無作為化が因果関係証明の基礎となるという点で、他のRCTと変わらない。

しかしながら、従来のRCTとは異なり、ドメイン内で利用可能な各介入に無作為化される被験者の割合は固定されない。むしろ、この研究にはRARが適用される。RARは、各介入に対して重み付けされた確率を用いた無作為化割付を用い、重み付けされた確率は、それ以前に研究に参加した同様の被験者が各特定の介入から利益を得たか得なかったかの程度に比例する。(Angus,2015, Berry,2012, Connor et al.,2013, Aikman et al.,2013, Carey and Winer,2016, Harrington and

Parmigiani,2016, Park et al.,2016, Rugo et al.,2016) RARは、各特定の階層の被験者が、その階層内でより良好な結果をもたらしている介入に対してより高い確率で無作為化を行う。新たなドメインの開始時、または新たな介入がドメインに追加された場合、すべての新たな介入の無作為化の割合は一定で、RARを適用することでその割合は変化するが、十分な症例数が集積されるまでRARによって調整される割合の過度のばらつきを回避しながら、治療効果に関する不確実性が考慮される。

RARの主な利点は、より優れた治療法がより迅速に評価プロセスを通過し、その結果、研究効率が向上することである。(Berry,2012, Connor et al.,2013) プラットフォームは、我々が最終的に注視する治療、すなわち最も効果的な治療について、より迅速に「学ぶ」。さらに、データが集まるにつれて、新たに無作為化された被験者は、利益を得る介入を受けやすくなる。(Berry,2012, Connor et al.,2013, Meurer et al.,2012, Angus,2015, Carey and Winer,2016, Harrington and Parmigiani,2016, Park et al.,2016, Rugo et al.,2016) これは、科学と、継続的な医療の質向上(“quality improvement”と学習する医療システムの倫理的な融合といえる。(Institute of Medicine,2013) 少なくともいくつかの介入が他の介入よりも優位であると仮定すると、研究集団内の総死亡率は、固定された無作為化割合による総死亡率よりも低くなる。また、予期せぬ死亡率の増加が見られることのある、重症患者を組み入れる研究の倫理的配慮や(Dellinger et al.2013)、研究中に有益となりそうな治療の実施が見込まれるパンデミック時の研究実施に関連する。REMAP-CAPを支えるシミュレーションでは、特定の介入が実際に他の介入よりも優位である場合には、RARの使用は、症例数が少なくすむだけでなく、有効性の低い治療に曝露される被験者やそれに伴う死亡を減らしつつ、優位性を検知する可能性を高めると示されている。

RARには潜在的な欠点がある。研究参加施設および研究者は、RARの割合について盲検化される。1つ目の欠点は、盲検化せずに提供される介入については、治療を行う臨床医がRARの割合について推論を導くことができ、その結果、REMAPで検証されている介入の中間的な(その時点での)位置づけについて推察できる可能性があることである。

これにより、臨床医が、あるドメイン内で被験者を登録せず、より良好な結果を導きうる治療を研究外で直接行うという影響を含め、有害な結果をもたらす可能性がある。しかし、この潜在的な懸念を軽減する要因は多数ある。一つ目は、固定化された割付割合とRARから導き出される割付のパターンを逐一区別することは困難でありうることである。二つ目は、極端な割付割合は用いられないこと(ただし、統計トリガーには達しているがプラットフォーム結論には達していない場合は後述)である。最後に、多くの状況において、チームによる管理とは、個々の臨床医が各参加施設で研究に登録される全被験者のごく一部しか直接観察しないことを意味することである。RARのもう一つの欠点は、特定の割付ルールの下で、統計的検出力が低下しうる点である。この懸念は、研究

前のシミュレーションを行い、異なる割付ルールの効果を検証することで軽減される。

さらに、各ドメイン内に複数の介入を有する複数のドメインを含むREMAPは、一般に、RARを用いることで、より高い検出力を有する。最後に、劣性の介入への曝露のオッズを最小限に抑えるためにRARルールを設定することで、研究デザインは臨床診療への埋め込み“embedding”を動機づけ、それによってより迅速な募集につながる。

各ドメイン内で、RARは、2つ以上の介入を受ける適格性を満たす被験者に対して実施される。被験者が1つのドメインにおいて1つの選択肢のみに適格である場合、その選択肢が被験者に割り付けられる治療となる。このような状況では、可能な限り(治療する臨床医でなく)プラットフォームが治療割付を行うという、主に埋め込みの有効性を高めるプロセスを提供するために治療割付は行われる。

5.3.5. 埋め込み、組み込み “Embedding”

研究は、すべての適格性を満たす被験者が認識され、登録された場合に最も効率的である。適格な被験者全員の登録を達成することは、新しい知識が生み出されるスピードを速め、内적および外的妥当性を最大限にし、ベッドサイドでの複雑さを最小限にする(すべての患者が研究対象患者であるため、研究参加患者と研究非参加患者を区別する必要がない)。日常の臨床業務において、非常に厳密に研究実施プロセスをネスト“nest”したり、埋め込んだり“embed”するために、多くの戦略が活用される。異なる研究参加施設での異なる臨床プロセスを考慮しながら、埋め込みを達成するための戦略の有効性は、評価され、更新され、参加施設と共有される。可能な限り、研究治療の割付は電子的にカスタマイズされたオーダーセットに統合され、各施設での併用療法の標準的ケアも含め、患者ケア提供時点で実施される。これにより、臨床スタッフは、患者ケアの多くの側面でプロトコル化されたオーダーシートを用いて彼らの典型的なワークフローに従い、研究によって割り当てられた介入への遵守を高めるのに役立つ。埋め込みの意義は、募集が四六時中起こり、患者ケアを担当する通常の医療スタッフに依存するという点である。

可能な場合には、スクリーニングと研究参加募集を強化し、被験者の「指示セット」(REMAP内の割付によって決定される指示を含む)を明記するために、電子カルテを利用する。REMAPのスクリーニングと募集は研究スタッフによって行われるが、募集は研究スタッフ(通常、日中しかいない)に依存しない。募集促進および介入実施の信頼性に加え、さらなる利点は、実施中のREMAP内で研究の結果を迅速に反映することができる点で、その結果、全ての被験者が優位と結論付けられた治療を受け、REMAP内で継続的にその治療選択に割付られるということである。

5.3.6. 多元的

この研究が複数の治療ドメインで無作為化されている場合は、多元的であると言う。ドメインの数

は、いつでも、REMAP内での評価に適切で適用可能な介入と、シミュレーションの実施によって決定される可能な統計的検出力との組み合わせによって決定される。このREMAPは、参加施設の数と被験者登録の速度が経時的に増加するにつれて、次第にドメインの数を増加させる予定である。ベイズモデルでは、各レジメン内での治療効果すなわち優位性、劣性、同等性を評価するが、その後、その介入が含まれるすべてのレジメンにわたって各介入の効果を離すことにより、各介入の独立した効果が評価される。複数のドメイン内の介入を並行して評価することで、研究の効率を大幅に高めることができる。

この研究が多元的であることのさらなる利点は、異なるドメインにおける選択された介入間の相互作用を評価できる点である。事前に規定されている場合には、臨床的妥当性に基づいて、統計モデルは異なるドメインで介入間に相互作用があるかどうかを評価する。相互作用が疑われない場合は、事前の統計モデルの一部としては評価されない。

REMAP内の被験者は、典型的には、複数のドメインに対して治療の割付を受けるが、併用療法に関する意思決定は、他のドメインの治療を行う臨床医によってなされる。REMAP内の無作為化による評価の候補となる介入を評価するため、観察的研究手法を用いて、他のケアのドメインにおける治療決定が記録、解析されることがある。

5.3.7. 適応性

5.3.7.1. 頻繁な適応解析

ベイズの事後確率分布のMarkov Chain Monte Carlo(MCMC)推定値を用いて、ベイズ統計手法を用いた頻繁な適応解析が行われる。この研究では、評価される介入の有効性に関する結論に達するために、あらかじめ定められた一連の規則を利用する。研究が、被験者のデータを蓄積する際に含まれる情報にどのように「適応」するかを決定するのは、これらの事前に規定された規則による。つまり、ある研究がとることのできる「経路」はプロトコルの中であらかじめ定められているが、その研究がとる実際の経路は、集積されたデータによって決められる。このような適応は、統計的な効率を実質的に改善する。

5.3.7.2. 結論に達するためのデータ解析

以下のような研究実施構造と一連の流れが、データが集積、解析され、結論に達するために用いられる。本文書は、あらかじめ定められた解析結果の解釈に関するルールを定めている。これらの規則には、ドメイン内で介入の優位性、劣性または同等性を達成するための確率に関する事前に定められた閾値レベルが含まれる。各適応解析において、SACは、研究の統計モデルから

得られた1つ以上の確率閾値が超過しているかどうかを評価する。モデルが1つ以上の優位性、劣性、または同等性を示している場合、これを統計トリガーと呼ぶ。任意の適応解析で、1つ以上の階層において統計トリガーに到達しうる。

統計トリガーの発生は、SACによって直ちに研究DSMBに伝達される。DSMBは、統計トリガーがプラットフォーム結論につながるかどうかを決定する主たる責任を負う。プラットフォーム結論の宣言により、無作為化の選択肢から劣性の介入が削除されるか、介入が優位であると宣言された場合には他のすべての介入が削除される。プラットフォーム結論は、結果のプレゼンテーションおよび論文文化による結果の迅速な周知を担当するITSCに伝達される。

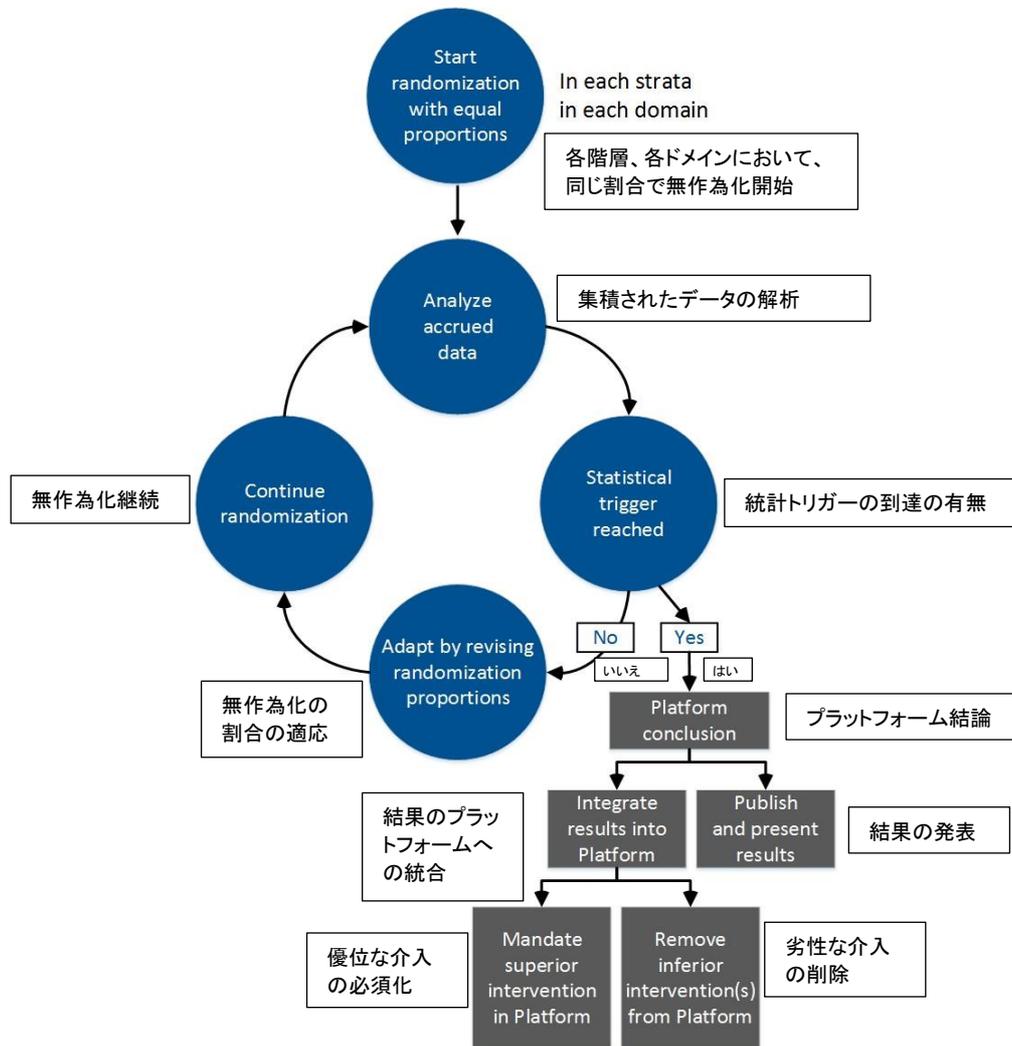
優位性、劣性に関する統計トリガーからプラットフォーム結論に到達するアルゴリズムは、同等性によって生じる統計トリガーとは異なる。統計トリガーが優劣である場合、統計トリガーが妥当性をもって充足されていることにDSMBが満足した際にこの結果をプラットフォーム結論として宣言するというのが、一般的な立ち位置である。この状況の唯一の例外は、異なるドメインにおける治療間の潜在的な相互作用を評価する必要がある場合である。この状況では、無作為化スケジュールが調整される(すべての被験者が優位性の示された介入を受けるか、1つ以上の劣性の介入が削除される)が、相互作用の評価が完了するまで開示 Public Disclosureは遅れる可能性がある。

統計トリガーが同等性によるものである場合、DSMBは臨床的に重要な副次評価項目を評価する。主要および副次評価項目の両者に関する結果が、ITSCに伝達される。

DSMBは、ITSCと共同で、同等性についてプラットフォーム結論を宣言することもあれば、例えば、臨床的に重要な副次的評価項目に関して結論に達することを可能にするため、同等性の範囲を狭めるための追加の集積をするため(例えば、医療経済的問題が関連している場合)、または相互作用の評価を可能にするため、(その時点で統計トリガー上は)「同等性」の介入への募集および無作為化を継続することを選択することもある。

各適応解析の経路ととりうる流れを図3に示す。

図3:適応解析



5.3.7.3. 確率の閾値

このREMAPでは、あらかじめ定められた規則は、どのような適応解析においても、介入がそのドメイン内で最良の介入である事後確率が0.99以上であれば「優位」と、ドメイン内で最良の介入である確率が0.01未満であれば「劣性」と宣言される。主要評価項目の割合の変化に関して、事後確率が0.90以上の可能性で、事前に設定した範囲に収まる場合、2つの要因の間で介入の同等性が宣言される。

5.3.7.4. 階層内および階層間の解析

頻繁な適応解析では、主要評価項目を1層以上の階層内で評価する。明記されていれば、各階層の統計モデルは、隣接する階層からの情報を「借用する」‘borrow’ことができ、一つ、複数、あるいは全ての階層で、統計トリガーの宣言につながる。

どの程度情報の借用“borrowing”が生じるかは、あらかじめ定められたモデルの構造と、階層間の治療効果の統計的な一致の程度に依存する。治療効果が階層間で異なる場合、借用は少ない。階層の評価を行えることは、相反する効果を含め、異なる階層において異なる治療効果の可能性のある介入にとって特に重要である。(Dellinger et al.,2013, Finfer et al.,2004, The Acute Respiratory Distress Syndrome Network,2000) 従来の研究デザインでは、サブグループ間で異なる治療効果が相殺される可能性があり、このことは転帰に全般的な差がないと報告している研究の一つの解釈である。階層は異なるドメインにより異なる可能性があり、経時的に階層は変わりうる(研究実施計画書の改訂と併せて)。

プラットフォームの結論が一つの階層内で達成された場合、その階層内での無作為化は中止されるが、他の階層での無作為化は継続される。1つの階層におけるプラットフォーム結論は、隣接する階層からの「借用」に依存している可能性があり、1つの階層内でのみの解析では異なる結果が得られる可能性がある。しかし、プラットフォーム結論は、それが隣接する階層からの借用に依存しているならば、まだ妥当であるとみなされ、それがどの程度、借用に依存しているかを含めて報告され、公表される。

5.3.7.5. 適応解析の頻度

適応解析は頻繁に行われ、その頻度は症例数にほぼ比例し、大部分は自動プロセスである。頻度は、データの蓄積から急速に学習することを目的とロジスティック面での需要とのバランスをとるかたちで決定される。このプロセスは独立したDSMBによって監督されるが、DSMBは、研究のアルゴリズムが倫理的、安全性又は科学的観点からもはや受け入れられない場合を除き、デザインの決定を行わない。DSMBは、ITSCとともに、プラットフォーム結論に到達したかどうか、介入またはドメインの終了を決定するにあたり(開示と併せて)、1つ以上の問題を考慮することがある。すなわ

ち、臨床的に重要な評価項目を追加評価したり、潜在的な相互作用を評価するために無作為化を継続する意義や、新たなドメインまたは介入を導入しないということに伴う機会費用といった問題である。

5.3.7.6. 適応解析の利点

適応解析アプローチの主な利点は、症例登録が目標症例数に達した場合ではなく、結論を裏付けるのに十分な情報がある場合に結論に達することである。このアプローチにより、適切な症例数で可能な限り迅速に結果を得ることができる。また、優位性、劣性、同等性のいずれかが結論づけられるまで無作為化を継続することにより、不十分な“indeterminate”結果を回避する。

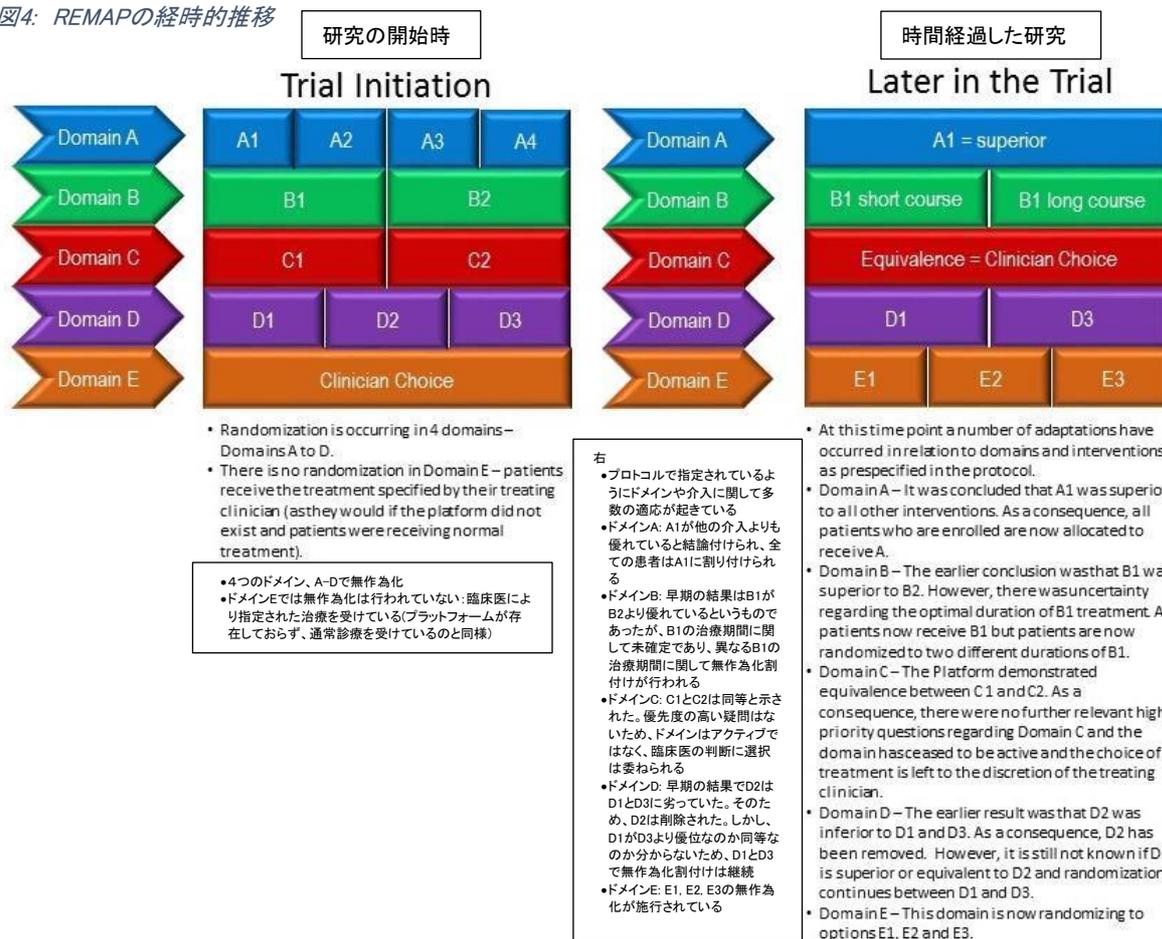
(Barker et al.,2009, Berry,2012, Connor et al.,2013, Meurer et al.,2012, Carey and Winer,2016, Harrington and Parmigiani,2016, Park et al.,2016, Rugo et al.,2016) さらなる利点は、このような結果の公開がプラットフォームの実施を妨げないことである。単一のREMAPでは、複数の別々の研究のアプローチの下で一般的に起こるであろう「開始と停止」期間の必要性はない。これらの「ダウンタイム」期間は非常に広範囲にわたり、多くの不利益を伴う。第一に、ほぼ同一の治療プロトコルが適切な開発および承認プロセスを経るたびに、多くの重複努力を要する。第二に、臨床研究ユニットは一定のインフラを維持しなければならず、被験者が登録されていない時期に維持するための費用や、またはインフラを解体した場合、再生するための費用は高額となりえる。第三に、ダウンタイムは、科学的知識の生成を遅らせる、もう一つの単純な寄与因子である。治療が有効か無効かにかかわらず、大部分の被験者は早期に集積された知識から利益を得られる。最後に、研究が「go live (始まる)」前に、必然的に立ち上げが遅れることは、パンデミックのような重要な時期に、効果的な研究を行う可能性を妨げることになりえる。

5.3.7.7. REMAP内の新しいドメインや介入の入れ替え

REMAPは「永続的」であることが意図されている。ITSCは、到達したプラットフォーム結論と併せて、どのような新しい質問がREMAPに導入されるかを決定する責任を負う。これには、1つ以上の新しい介入をドメインに追加すること、または1つ以上の新しいドメインを追加することが含まれる。REMAPでは、症例数は固定されておらず、むしろ利用可能なサンプルを最大限に使用し、同じ資金投資に対してより多くの質問を行える可能性がある。(Barker et al.,2009, Berry,2012, Connor et al.,2013, Meurer et al.,2012, Aikman et al.,2013, Bhatt and Mehta,2016, Park et al.,2016) プラットフォーム研究の期間に関する唯一の限界は、進行中の資金の利用可能性、評価するための新しい介入の利用可能性、および疾患が公衆衛生上の問題であり続けることである。REMAPを担当するITSCは、REMAPに徐々に導入される新たな介入およびドメインの選択を特定し、優先順位を付けるための適切なプロセスを開発する。

REMAP内のドメインと介入がどのように経時的に進化するかを図4に示す。

図4: REMAPの経時的推移



5.3.8. レジストリ内のREMAPのネ스팅“Nesting”

REMAPは、REMAP登録基準を満たした全被験者、または拡大された登録基準を満たしたが、何らかの理由で無作為化されなかった全被験者において、レジストリの記録情報(典型的には、研究事例報告書(CRF)のサブセット)を用いて、レジストリ内でネストすることができる。適格性を満たすが無作為化割付けされていない被験者から得られた情報は、結果の外的妥当性の評価および募集の最適化に有用である。無作為化および非無作為化された被験者でも、すべての被験者が受けた非無作為化治療の評価は、提供されるケアの種類を同定するのに用いられ、REMAP内での無作為化による評価に優先すべき介入に活かされる。(Byrne and Kastrati, 2013) 研究のデザイン上の特徴及び各デザイン上の特徴に関連する概念上の利点を表2に要約する。

もしレジストリの要素が含まれる場合、レジストリの運営は、研究のレジストリの側面にのみ適用されるDSAに明記される。

5.3.9. プラットフォーム

プラットフォーム研究では、複数の潜在的な治療法を同時に評価する。ここでは、各介入の効果を単独で正確に評価するのではなく、疾患に対する最善の治療法を見つけることに焦点を当てている。(Angus,2015, Berry et al.,2015, Bhatt and Mehta,2016, Carey and Winer,2016, Park et al.,2016, Rugo et al.,2016, Harrington and Parmigiani,2016) そのため、典型的な、焦点が限定されたフェーズIIIのRCTと比し、実際の臨床ケアと目標が合致している。REMAPの構成要素、設計の特徴はすべて以前に使用されており、妥当性が認められている。REMAPにとって革新的で新規性があるのは、フェーズIII評価に活用できる単一プラットフォーム内でこれらデザイン上の特徴のすべてを組み合わせたこと、および日常的な臨床ケアの中に研究を統合する埋め込みを用いたことである。

表2: デザインの利点に寄与するREMAPの特徴

	情報の効率的な利用	被験者の安全性	研究のダウンタイムの回避	研究と治療の融合	最適な疾患管理の決定	自己学習型医療システム
多元的	■		■	■	■	
反応適応性無作為化	■	■		■		■
埋め込み				■		■
頻繁な適応解析	■	■			■	■
階層の解析	■	■			■	
相互作用の評価		■			■	
新たな介入の切り替え	■		■		■	

6. 目的

6.1. 主要目的

このREMAPの主要目的は、ICUに入院している重症CAPの成人患者に対して、90日後の全死因死亡率として定義されている転帰を改善するための一連の介入の効果を同定することである。

6.2. 副次的目的

副次的目的は、ICUに入室している重症CAPの成人患者に対して、ICU死亡率、ICU入室期間(LOS)、入院期間(LOS)、28日でセンサー“censor”(統計学における「打ち切り」)される人工呼吸器未実施日数(VFD)、28日でセンサーされる臓器不全の認められない日数(OFFD)、特定のドメインで指定される他の評価項目、および実行可能であるかDSAで明記されている場合、6か月後の生存率、EQ5Dを用いて6か月後に評価した健康関連のQOL(HRQoL)およびWHODASを用いて6か月後に評価した障害を明らかにすることである。

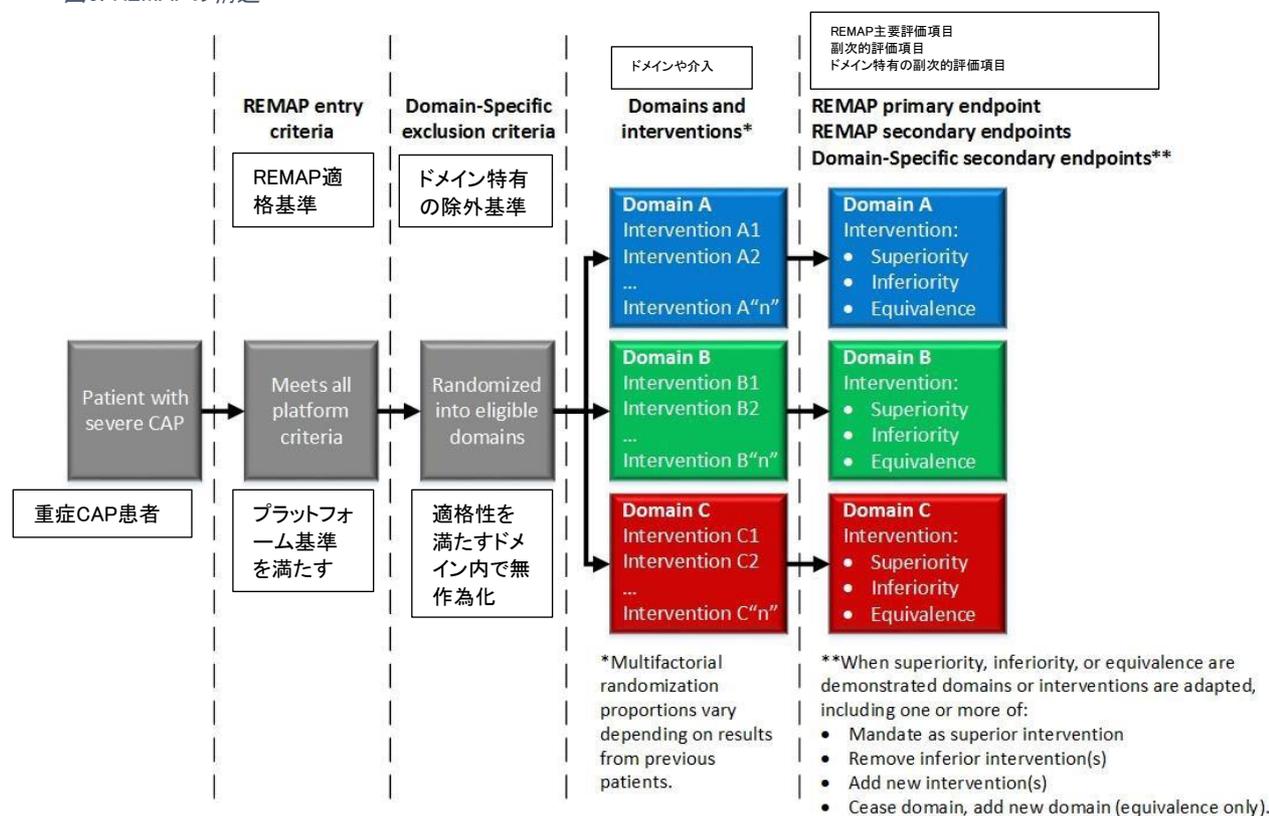
7. 研究デザインの要約

7.1. 導入

REMAPは、主要評価項目を90日後の全死因死亡率とし、多くのドメインで多くの介入を検証することを目的としている。頻繁な適応解析を実施し、ある介入が、それが比較されている1つ以上の他の介入と優位性、劣性、または同等性を、ドメイン内で判定する。ベイズ統計手法を用いて、優位性、劣性、または同等性を評価するとともに、各ドメイン内の適応性無作為化戦略を検討する。異なるドメインにおける介入間の相互作用が予想される場合には、統計モデルによりそのような相互作用の評価を可能にする。統計モデルがそのような相互作用を評価する場合、モデルはそのような相互作用の相対的な可能性を考慮することができるが、相互作用が生物学的に起こりにくい場合には、事前確率はおそらく低い。各ドメイン内の各介入は、前向きに定義された相互排他的な被験者の階層(サブグループ)内で評価されるが、他の階層におけるその介入効果の解析のために、1つの階層からの情報を使用する(「借用する」“borrowing”)ことができる。特定の階層に対して劣性であることが判明した介入は、その階層での使用から除外され、その後、通常はREMAP全体から削除され、新たな介入またはドメイン、またはその両者を導入することが可能になる。RARアルゴリズムを用いて、より良好な成績が得られていると思われる介入に被験者を優先的に無作為化割付する。タイプエラー、特定の差を検出する検出力、同等性の提示、ならびに広範な動作特性を検証するため広範なシミュレーションが行われ、REMAPへの新たな介入またはドメイン、あるいはその両者の導入を考慮しながら、さらなるシミュレーションを実施することが計画されている。すべての主要な解析にはITT(intention-to-treat)の原則が用いられる。

REMAPの主要な構造を図5に概説する。

図5: REMAPの構造



7.2. 用語

特定の用語集を用いて、プラットフォーム研究の中で評価される治療及び集団、並びに研究デザイン及び統計解析の他の側面を分類する。詳細な用語集はセクション1.2に記載されている。ドメイン、介入、レジメン、階層、状態、統計トリガー、プラットフォーム結論、開示の用語の定義と説明については、用語集を参照されたい。これらの特定の用語の定義および意味のもと、以下の節は理解できる。

7.3. 研究の設定及び参加地域

この研究では、ICUに入院する患者を募集する。ICUとは、ICU(またはHDU)と認識され、少なくとも非侵襲的機械換気と血管作動性薬剤の継続投与を提供できる場所と定義される。RMCとの合意により、ICUの定義には、患者が集中治療専門医(intensivist)のケアを受けているが、資源の制限により、ICUで発生するような迅速なケアの提供が妨げられる可能性のある一般病棟も含まれることがある。研究は複数の国・地域で実施される予定である。地域とは、一つのRMCが責任を負う研究参加施設を有する国または国の集まりと定義される。RMCが責任を負う国や国々、ならびに各地域に特有の研究実施のあらゆる側面については、RSAIに記載される。

参加ICUは、関心を示す事とともに、ICUの病床数、重症CAPの年間入院数、研究活動を支援するために利用可能な資源、研究者主導の多施設研究を実施する実績など事前に定められた基準に基づいて、RMCが選択する。

現在のドメインは:

- ヨーロッパ: 4000人の被験者の登録を支援するため、EU FP7助成金(FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1、助成番号602525)からの資金提供を受けている。この資金は2021年に終了する。
- オーストラリアとニュージーランド: オーストラリアでは、このプロジェクトはNHMRCプロジェクト Grant (APP1101719)から資金提供を受け、2000人の被験者の登録を支援している。この資金提供は2021年12月に中止されるが、一部の延長は可能である。ニュージーランドでは、800人の被験者の登録を支援するため、このプロジェクトはHRCプログラム Grant (16/631)から資金提供を受けている。この資金は2021年11月に終了する。
- カナダ: カナダでは、このプロジェクトはCIHR助成金(158584)の資金を受けており、300人の被験者の登録を支援している。この資金は2022年に終了する。

他の場所で資金を確保できる場合には、追加の地域を追加する予定である。REMAPはできるだけ多くの場所で活性があることが望ましい。地域数、参加施設数の上限はない。

7.4. 適格基準

REMAPの適格基準は2つのレベルで適用される。1つのレベルは、REMAP内に無作為化割付の適格性を決定する選択基準と除外基準があることである。もう1つのレベルは、REMAP内の組み入れに適格であれば、ドメインのレベルに特異的な追加基準、典型的には除外基準が適用されることである。患者は、次の場合、ドメイン内に含めることに適格である:

- すべてのREMAP選択基準を満たす
- REMAP除外基準にいずれも抵触しない
- ドメイン特異的な基準を満たす

そのため、ドメインに適格であるための重要な「選択基準」は、患者がREMAPに適格であることである。無作為化割付による介入を受けていない患者がレジストリに組み入れられる基準は、REMAPの登録基準よりも広い可能性がある(すなわち、レジストリに適格な患者のサブセットのみがREMAP内で無作為化割付に適格である)。

7.4.1. REMAP選択基準

本研究への参加に適格であるためには、患者は以下の基準の両方を満たさなければならない。

1. 入院後48時間以内に急性重症CAPのためICUに入室した成人患者
 - a. 下気道感染(例えば、呼吸困難の急性発症、咳嗽、胸膜炎症状)と一致する症状または徴候、またはその両方 かつ
 - b. 感染性起源の新規発症浸潤影の画像診断(既存の病変を有する患者では、新たな浸潤影の出現)
2. ICU入室後48時間までに、以下の臓器支持療法を1つ以上受けること:
 - a. 非侵襲的または侵襲的換気補助;
 - b. 昇圧剤または強心薬、あるいはその両方の点滴静注

7.4.2. REMAP除外基準

潜在的に適格な患者のうち、以下のいずれかの基準を満たす場合は、本研究への参加から除外する:

1. 医療関連肺炎
 - a. この疾患に先立ち、過去30日以内にあらゆる医療施設への入院歴がある
 - b. 介護施設または長期療養施設の入所者
2. 次の24時間以内に死亡が差し迫っており、避けられないと判断され、患者、代理意思決定者または臨床医の1人以上により積極的治療を行わないことが決定している
3. 過去90日以内にこのREMAPへの参加歴がある

7.4.3. ドメイン特有の適格基準

各ドメインは、追加のドメイン特有の適格基準、典型的には除外基準が存在しうる。選択基準と除外基準の組み合わせの可能性もある。REMAP全体レベルでの適格基準を満たす患者は、その参加施設で進められているすべてのドメインへの登録について評価される。研究に登録された被験者は、登録されたドメイン数に相当する数のREMAP特異的な介入を受ける。各DSAには、ドメインに特有の適格基準が追加で示されている。

被験者が1つのドメイン内の1つ以上の介入に対する除外基準を有するが、そのドメイン内に被験者が適格である介入が少なくとも2つある場合、被験者が適格である介入の1つを受けるように無作為に割り付けられる。

7.5. 介入

7.5.1. ドメイン特異的情報

研究内で実施される介入の背景、根拠、および方法に関する情報はすべてDSAに記載されている。ドメイン内の介入の最小数は2であり、最大数は統計的検出力によってのみ制限される。各RMCは、その地域の参加施設に提供されるドメイン内で利用可能となる介入を選択するが、その国・地域で利用可能かつ実行可能な全ての介入が参加施設に提供されるべきであるというのが通常である。個々の参加施設は、施設で利用可能なドメイン内の介入を選択するが、通常は利用可能なすべての介入を選択する。無作為化のプログラムは、各参加施設で許可されている治療のみ割付を行う。これにより、例えば認可の理由から、必ずしもすべての地域で利用できるとは限らない介入をREMAPに含めることができる。比較有効性研究において、これはまた、参加施設が通常または妥当な治療の範囲内にある介入を決定することを可能にする。しかしながら、ドメインの実行可能性は、少なくとも1つの介入が全ての地域で利用可能であり、大部分の参加施設で利用可能である事に依存している。このレベルの「つながり」は、研究結果の解析に用いられる統計モデルの妥当性に必要である。

7.5.2. 治療の割付および反応適応性無作為化

治療状態の無作為化割付は、因果関係に関するすべての評価の基礎を成す。RARを用いて、利用可能な各介入に無作為に割り付けられる被験者の割合が変化する。無作為化はレジメンレベルで行われ、レジメンとは各ドメインから1つの介入を選択することである。特定のレジメンを受ける被験者の割合は、蓄積されるデータよりそのレジメンが最適なレジメンであると考慮した際に、その確率によって決定される重み付けによって決定される。RARにより、被験者はより高い確率で、より良好な成績を示している介入に無作為化割付されることになる。

RARによって規定される割合は、登録時から90日間のフォローアップを完了した被験者における主要評価項目の解析によってのみ決定される。転帰は90日より前に判明することもあるが(入院中の死亡)、これらの代替の事象が起こる時期は異なる可能性がある。RARの割合を決める解析モデルに含める被験者をこのように限定することで、90日間のフォローアップ中に異なるタイミングで異なる事象が起こることによる潜在的なバイアスを回避できる。同じ統計モデルが、REMAPの結果解析と無作為化の割合決定に用いられる。

RARの重み付けは、各特定のレジメンが各階層内の可能性のあるすべてのレジメンのなかで最も効果的な確率を反映している。レジメンが最適である確率は、推定される一点のアウトカムの差だけでなく、その推定値周辺の不確実性も反映する。新しいドメインの開始時には、各介入に割り当てられる被験者の割合は均衡している(すなわち、全ての介入が同じ割合を有する)。その後、最

初、およびその後のすべての適応解析時に、RARの割合が更新される。ドメインの開始時のように症例数が小さい場合、信頼できる(確率)範囲が広いため、無作為化の割合はすべてのレジメン間でバランスが取れている状態に近いままである(すなわち、無作為化の重み付けは弱く、配分はバランスが取れている状態に近い)。新たな介入が既存のドメインに追加されると、バランスのとれた無作為化から始まり、無作為化の重み付けは適応解析ごとに更新されるが、新たな介入の症例数が集まるまでは弱いままとなる。

データが蓄積され、症例数が増えるにつれて、ある介入が最適なレジメンの一部である確率が高くなる一方で優位性を確立するほど高くない場合には、無作為化の割合に上限が設けられる。これは、介入がオープンラベルで提供され、極端な比率が、被験者を募集する臨床医が個々の介入またはレジメンの有効性について推論を導き出すリスクにさらされるためである。

いくつかのドメインは、2つ以上の介入を有する可能性があり、被験者または施設レベルの特性により1つのドメイン内の1つ以上の介入がある被験者には適切でない可能性がある(例えば、介入の1つに対する既知の不耐性、または介入を提供するために必要な機械が利用できない)。被験者が1つ以上の介入を受けることができないが、まだ2つ以上の利用可能な介入がある場合でも、無作為化割付はRARを用いて実施される。しかしながら、利用できない介入は「遮断“blocked”」され、残りのRAR割合は、利用できない割合の合計を1から減じた値で除して計算され、利用可能な介入に適用される。

統計モデルの詳細な説明およびRARの適用については、統計解析付録に概説されている。

7.5.3. ドメインと介入の適応

このREMAPの生涯にわたって、パンデミック発生時に動き出す予定のドメインも含めて、開始されるドメインに新たな介入が加わったり、新たなドメインが始まることが予想される。既存のドメイン内の介入の追加や新たなドメインの創出は、ITSCによって策定された一連の優先順位および偶発事態に従って考慮され、既存または新たな臨床的ニーズや、REMAP内で十分な統計的検出力があるかに依存する。新たな介入およびドメインはすべて、開始前に関連する倫理委員会および規制当局の承認を要する。

介入が優位であると特定され、導入するのに適した新たな介入がないドメインは、REMAP内のドメインとして継続されるが、すべての被験者が優位な介入を受けるように割付られる。劣性であると同定された介入は、(新たな介入への)置換の有無にかかわらず、ドメインから削除される。すべての介入が同等性を有することが確認された場合、ITSCは、ドメインの停止、もしくはより小さな差異の検証目的でドメインの継続といった選択肢を検討する。

プラットフォーム結論の宣言の結果として起こる適応の実施・実践は、一部の場所での介入の利用可能性のために制限される可能性がある。例えば、ライセンスまたは参加施設特有の理由により優位な介入が利用できない場合、その優位な介入が利用可能な施設でのみ全ての劣性の選択肢が削除される。残りの介入への無作為化は、これらの施設で優位な介入が利用可能になるまで、継続される可能性が高い。

7.6. 評価項目

このREMAPの主要評価項目は、すべてのドメインに適用される。すべてのドメインに適用される副次評価項目は、以下の本コアプロトコルに記載される。個々のドメインに特有の副次評価項目は、関連するDSAに記載される。主要評価項目(すなわち、RARに用いられる評価項目)は、パンデミック時に修正される可能性があり、パンデミック関連付録に概説する。

7.6.1. 主要評価項目

全ドメインの主要評価項目は、90日後の全死因死亡率である。

7.6.2. 副次評価項目

すべてのドメインにおいて、一般的な一連の副次評価項目が評価される。DSA内で、ドメイン特有の追加の副次評価項目が指定される。いくつかのドメイン特有の副次的評価項目は、「主要なドメイン特有の評価項目」「Key Domain-Specific Endpoints」と明記され、介入の全体的な有効性を判断する上で、主要評価項目と併せて解釈されるものもある。

研究全般の副次評価項目は、

ICUの転帰:

- 90日目に打ち切り(センサー)となるICU死亡率;
- 90日目に打ち切りとなるICU滞在期間(LOS);
- 28日目に打ち切りとなる人工呼吸器未実施日数(VFD);
- 28日目に打ち切りとなる臓器不全の認められない日数(OFFD);
- 28日目に打ち切りとなる挿管された被験者のうち気管切開を受けた被験者の割合;

人工呼吸器未実施日数および臓器不全の認められない日数は、被験者が人工呼吸管理を受けていない、または臓器不全がない日数をカウントすることにより算出される。登録が発生した入院中に被験者が死亡した場合、VFDまたはOFFDの数はゼロに設定される。被験者が生存退院した場合、90日で打ち切り(センサー)となる残りの日数が、人工呼吸器未実施日数または臓器不全の認められない日数としてカウントされる。

病院の転帰:

- 登録90日目に打ち切りとなる病院入院期間(LOS);
- 退院時の目的地(在宅、リハビリテーション病院、介護施設または長期療養施設、または他の急性期病院);
- 登録後90日間の初回入院中のICUへの再入院;

指標となる入院は、入院前に被験者が居住していた場所以上の高いレベルの医療ケアを提供する、あらゆる医療施設または居住レベルに被験者が入院・入所している間は、継続しているものと定義される。(Huang et al.,2016) この定義はICU関連の研究でよく用いられる。登録から90日後に医療施設に入院している被験者は、生存とコード化される。

90日目の全死因死亡率は、すべての地域で収集される。追加アウトカムは、可能であれば、DSAまたはRSAで義務付けられることがあり、中央研究スタッフまたは参加施設スタッフによって収集され、以下から構成される:

- 登録から6ヵ月後の生存率(実施可能な場合は、関連する地域RSAを参照のこと)
- EQ5D-5Lを用いた登録後6ヵ月時点のHRQoL(実施可能な場合は、関連する地域RSAを参照のこと)
- WHODAS2.0、12項目の手段を用いて登録から6ヵ月後に測定した障害状態(実施可能な場合は、関連する地域RSAを参照のこと)

7.7. バイアスの制御

7.7.1. 無作為化

無作為化は、中央のコンピューターベースの無作為化プログラムを用いて、パスワードで守られ、安全なウェブサイトを通して実施する。無作為化は被験者レベルで行い、選択基準および除外基準を実施するために必要なデータが安全な無作為化ウェブサイトに入力された後に実施される。RARは、コンピュータ化された無作為化プロセスの一部として中央で行われる。参加施設は割付の状態を受け、無作為化の比率は知らされない。各国・地域は、その国・地域の参加施設がアクセスする独自のコンピューターベースの無作為化プログラムを保持するが、RARの割合はSACによって決定され、RARの割合を更新する各地域の無作為化プログラムの管理者に毎月提供される。

7.7.2. 割付の隠蔽化

割付の隠蔽化は、研究実施医療機関から離れた中央無作為化を用いて維持される。

7.7.3. 治療割付の盲検化

REMAP内の通常の設定では、無作為化により決定された治療がオープンラベルで提供される。しかし、治療状態の盲検化はREMAPの範囲内では除外されない。必要であれば、介入の盲検化に関する詳細はDSAに明記される。

7.7.4. 転帰判定の盲検化

90日後に打ち切り(センサー)となる全死因死亡率の主要評価項目は、診断バイアスの影響を受けない。可能な限り、割付状態を知らされていない研究管理担当者が退院後にフォローアップを実施する。

7.7.5. 追跡調査と欠測値

国・地域の研究管理担当者は、データ、照会事項、修正事項の適時な確認を実施する。質管理のチェック時に見つかる一般的な誤りはすべての研究参加施設にフィードバックされる。研究参加施設をチェックするデータ管理センターの研究担当者は、割付を知らされない。

論理的な整合性規則を含むオンライン・データ入力や、明確で包括的なデータ・ディクショナリによって欠損データは最小限にされる。主要評価項目やRARのベイズモデルに必要な数値が欠損している場合には、利用可能なデータを用いてそれらが欠損値補完(impute)されうる。例えば、階層または状態が欠落している場合は、利用可能な変数および各階層または状態の相対的な有病率に関する事前分布に基づいて、欠損値補完される。主要評価項目の値は補完されない。追加の詳細は統計解析付録に記載されている。

7.8. 統計解析の原則

7.8.1. はじめに

本プロトコルの本節の目的は、REMAP内のデータ解析に用いる統計手法を紹介、要約することである。本節は、統計解析付録に記載されている情報の一部と重複するが、本節では、ベイズ統計のトレーニングを必ずしも受けていないが一般的な臨床試験デザインおよび古典的な頻度解析手法を理解している個人がアクセスできるようにすることを意図している。この節の解釈には、用語集に定義が記載されている特定の用語の意味に対する理解も要する(1.2節参照)。

REMAPデザインの根幹となる適応ベイズデータ解析法の正式な記述は、観察データを条件とした事後分布のベイズ計算に精通していることを前提としており、統計解析付録に掲載されている。統計手法の記述として各々が適切な読者に役立つよう、これら2つの節の間にはいくつかの重複がある。

7.8.2. 導入

REMAP内では、あるドメイン内の2つ以上の介入を評価し、逐次ベイズ統計解析を用いて、新たなアウトカム情報を取り入れ、主要エンドポイントに関して、ある介入が優位であるか、1つ以上の介入が他のすべての介入と比較して劣性であるか、または1つ以上の介入のペアが同等であるかを判断する。適格である各ドメインからの1つの介入によって構成される一連の介入がすべての被験者に割り当てられる。被験者が割り付けられる介入の組み合わせはレジメンとして構成され、そのレジメンは研究で利用可能な治療群である。被験者は、1つ以上の階層によって定義される異なる集団において、メンバーシップによって分類される。ドメインでの解析単位は、そのドメイン内での介入の治療効果が統計モデルにおいて変化しうる、1つ以上の階層や状態によって定義される最も詳細なレベルである。また、各ドメインの適格性を決定する基準によって被験者を分類する。

このREMAPにおける因果関係性は、死亡リスクに影響を及ぼす可能性のある登録被験者の不均一性を調整するために、地域、国、期間、年齢、および疾患の重症度を組み込んだあらかじめ指定された統計モデルを用いた解析によって決定される。これらのモデルには、被験者に割り当てられた各介入を表す変数および異なるドメインにおける介入間の潜在的な相互作用が組み込まれている。ドメイン内の各介入の有効性は、どの階層においても変化しないか、またはREMAP内の異なる階層の1つまたは複数において変化する可能性があるとしてモデル化される。ドメイン内での各介入の有効性がおそらく変動するとしてモデル化される場合には、階層間の情報の借用 borrowing が認められる。モデル化される解析単位は、母集団全体を含む場合もあれば(すなわち、階層ごとの分類が適用されない場合)、1つ以上の階層によって定義される場合もある。解析単位と、階層間での情報の借用が行われるかどうかは、ドメインごとにあらかじめ指定されている。各解析において、現行の統計モデルが用いられ、前のバージョンのモデルが用いられていた際に登録された被験者が含まれる可能性がある。現行のモデルは、SACによって保持されている取り扱い文書に記述されている。特に指定のない限り(8.12節参照)、モデルの修正及び修正の実施にはITSCの承認が必要であり、研究実施計画書の改訂を必要としない。

主要評価項目に関して、ある介入の優位性、劣性、または同等性のいずれかについて、モデルがあらかじめ定義された閾値に達した場合、これを統計トリガーと呼ぶ。任意の適応解析において、すべての被験者または1つ以上の階層について統計トリガーに到達することができ、DSMBによって直ちにレビューされる。統計トリガーがDSMBによって確認された場合、モデルに寄与する変数のモニタリングが完了した被験者の割合の評価を含むデータ、エビデンスの全体性、その問いに関して結論に達しない明確な理由が存在するかどうか(7.8.9節参照)、の徹底的なレビューに基づき、統計トリガーに至った結果はプラットフォーム結論と明記される。プラットフォーム結論の宣言は、そのドメイン内で利用可能な介入の適切な修正と、結果の開示 Public Disclosureにつながる。

統計トリガーは数学的閾値と考えることができ、プラットフォーム結論は、ドメイン内の1つ以上の介入に関する決定である。

7.8.3. 対象集団(階層および状態)および治療-治療および治療-階層相互作用の評価の意味

7.8.3.1. 導入

臨床試験では、潜在的な様々な被験者レベルの共変数がある。共変数は、研究期間を通して変化しない人口統計学的な変数(すなわち、年齢又は性別)や、経時的に変化する疾患の重症度又は経過を表す変数(すなわち、登録時及び登録後の疾患経過中の他の時点で評価する)の可能性があり、このREMAPでは、これらの潜在的に時間変動のある共変数のサブセットに対して2つの特別な役割がある。

一つ目に、登録時に決定された共変数で、治療の効果が異なる可能性があるもの(“differential effect”)と研究デザインで同定されたもの(すなわち、介入が共変数の異なるレベルに対して異なる有効性を有する可能性があるもの)を階層“Strata”と呼ぶ。階層は、モデル内のドメインの解析単位を定義するために使用される。階層はプラットフォーム研究で認識されている一要素である。

二つ目に、このREMAP内では、対象集団または対象疾病の状態“state”(一部の被験者には登録時に存在する可能性、他の被験者には登録後に起こる可能性、さらには別の被験者には決して起こらない可能性)に関連するドメインを研究することに関心がある。この対象疾病の状態は、階層を定義するために用いられていたかもしれないものと同じ共変数によって認識される(ただし、そうでなくてもよい)。この点に関して、「状態」という概念は、あるドメインによって評価され、REMAP内で解析される対象集団を定義する特徴を持つ被験者を定義するために用いられ、その特徴は登録時に存在するかもしれないし、登録後に発生するかもしれない。状態はまた、モデル内のドメインに対する解析単位を定義するために使用されることもある。

登録時以降、ある状態になった結果としてあるドメインに適切となった被験者の解析を統計的に適切に扱うためには、登録後にその状態になる可能性が、その状態になる前の時点で開始された介入の実施を規定した、他のドメインの割付状況に影響された可能性があることを考慮に入れたモデルを使用する必要がある。

この「状態」を含めるためのプラットフォーム研究のデザインの進化は、以前に実施されたプラットフォーム研究では考慮されなかった新たな進化である。

7.8.3.2. 階層

様々なレベルの変数に対して異なる治療効果の可能性を説明できるようにするベイズ統計モデル内で、解析単位として使用できる共変数を、REMAPにおいて階層と呼ぶ。共変数は、治療効果の解析のほか、別々のRARを定義するために、相互排他的に、かつ網羅的に分類される。階層を定義する基準は、登録時または登録前に存在する特性に基づく。

階層の最も単純な構造は単一の二値階層変数であり、REMAPの被験者を2つの階層に分ける。順序変数である単一の階層変数、または二つ(またはそれ以上)の二値変数または順序変数でそれらの組合せが1つの階層を規定するもの(すなわち、N個の二値変数がある場合には2のN乗の階層がある)のように、より複雑な工夫が可能である。

階層を規定する変数の数およびREMAP内の階層の数は、シミュレーションによって決定されるように、そのような決定が統計的検出力に及ぼす影響に依存して変化し得る。階層のモデル化は、いくつかのドメインに対しては異なる効果を仮定しないかもしれない。これは2つの方法で起こりうる。第一に、階層構造があるドメインの適格基準を定義するときである。第二に、単一の解析単位内で2つ以上の階層が組み合わされる場合(すなわち、解析単位は2つ以上の階層からなる)である。解析単位が利用可能なすべての階層よりも少ない場合、実施される解析は、共通の解析単位内で統合された階層間で治療効果が変わらないと仮定する。RARはモデルに従って適用される。したがって、RARは、解析単位が単一の階層を構成するか、2つ以上の階層を構成するかにかかわらず、解析単位を構成する被験者に適用される。

パンデミックの発生など、あらかじめ定義された状況下でアクティブになる、通常時はアクティブでない階層または「眠っている」階層として維持される階層変数が設定されうる。この状況では、パンデミックが発生していない時“inter-pandemic period”には、すべての被験者が非パンデミックに分類されるが、パンデミック時には、パンデミック感染が証明されているか疑われている被験者と、パンデミック感染が証明されていないか疑われていない被験者との区別がなされる。

結果の決定およびRARのために使用される先験的に定義された階層は、REMAPの生涯の間に、情報が蓄積されるにつれて変更されることがあり、また、これが生じた場合には、コアプロトコルおよびDSAの一方または両者の改訂をもたらす。階層の変更前に登録された被験者のデータを用いて、新しい階層がモデルに組み込まれる最初のモデルに当てはめる事前分布を決定する。

7.8.3.3. 階層ごとの治療の相互作用:階層間の情報の借用

統計モデルに明記されている場合、介入の治療効果は異なる階層間で変化させることができる。ベイズ階層モデル(BHM)は、全ての治療-階層相互作用に使用される。BHMでは、階層ごとに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を使用する。超パラメーターによる事前分布の

標準偏差、ガンマは、階層間の治療効果の差の大きさの変動に関するモデル化の最初推定値である。初期設定では、差の初期推定値はゼロである。ガンマパラメータは、様々な介入の治療効果をどの程度階層間で変化させることを許容するかに影響する。モデルの開始時には、各ドメイン-階層のペアに対してガンマパラメータを設定しなければならない。

このREMAPでは、各ドメイン-階層のペアのガンマパラメータの指定に関して、三つのオプションのみが存在する。一つ目は、ガンマをゼロに設定することである。この効果は、ある介入の治療効果は特定の階層間で異なることを許容しないことである。解析単位は、階層変数に従って細分化されない。あるドメインのすべての層についてガンマをゼロに設定した場合、解析単位はそのドメインで無作為化されたすべての被験者となる。二つ目は、逆の極端な場合として、ガンマを無限大に設定することである。この場合、治療効果は各階層で別々に、独立して評価される(階層間の情報の借用 borrowingは行わない)。三つ目は、ガンマを、ゼロから無限大の間の規定された数に設定することである。このパラメータ値は、異なるドメイン-階層ペアに対して変化させることはできず、一つのREMAP全体での値が選択される。この指定されたガンマの値は、異なる階層における治療効果の差の分散に制約を加えるが、モデルは他の層から情報を借りることによって、ある層における治療効果を推定することができる。情報の借用は、蓄積されたデータによってサポートされる程度に起こるが、ガンマの設定は、情報の借用の量や、情報の借用がどのくらい速く起こるかに影響する。選択されたガンマの値は、シミュレーションによって、同等性または優位性のいずれかを仮定したベースラインのシナリオにおけるタイプIとタイプIIのエラーのバランスを鑑みて決定されている。モデルの中でガンマの値が指定される場合、このREMAPではガンマの値は0.15となる。

ガンマの規格は、モデルにおける解析単位と、借用の程度を決定する。各ドメイン-階層ペアにおいて、解析単位は、すべての患者(ガンマ=ゼロ)、情報の借用を伴う各階層(ガンマ=0.15)、または各階層別(ガンマ=無限大)とすることができる。

設定されるガンマ、すなわち各ドメイン-階層ペアに対する解析単位は、各DSAで指定される。

7.8.3.4. 階層別解析対象集団、登録時期、階層のメンバーシップの時期に関する情報

階層を定義する基準は、登録時または登録前に存在しなければならないことが既に明記されている。場合によっては、階層のメンバーシップを決定するために必要な情報が登録時以降に入手可能になることもあれば、登録後に得られた情報が疾患の生物学的な理解につながり、登録時に基準を満たしていたと仮定することが妥当となることもある。この状況は、登録後まで微生物学的検査の結果が得られない特定の病原体に関する状態“status”、または登録後まで検査されるサンプルが採取されない場合に適用される。

この場合、無作為化の時点でその基準(診断)が疑われるか証明されている被験者においては無作為化を可能とする。特定の病原体による感染の可能性に関して、無作為割付時に感染が疑われるか証明されていれば、割付を実施するのに十分とする。感染が疑われる被験者については、階層内のメンバーシップは最終的な検査結果によって決定されるが、感染が疑われたが検査されなかった被験者は陽性として解析される。1つ以上の階層についてプラットフォーム結論に達した場合は、介入を受けたが後に陰性であることが判明した感染疑い症例についても解析が行われる。階層間の情報借用が認められるか否かはDSAに明記される。

7.8.3.5. 状態

状態とは、治療の過程で変化する可能性のある被験者の臨床状態のことである。REMAP内の異なる状態は、研究の異なる時期における異なるドメインに対する被験者の適格性の可能性について判断する際に用いられる。状態とは、被験者の特性によって定義される、相互に排他的な一連のカテゴリのことであり、1人の被験者がREMAPに参加する間に、異なる時点で変化するという点で動的である。

REMAP内の状態に関する変数の数および状態の数は、シミュレーションによって決定されるように、そのような決定が統計的検出力に及ぼす影響に依存して変化し得る。同じ状態が1つ以上のドメインによって共有されることもあるが、別ドメインでは異なることもある。

結果の判定およびRARのために使用される先験的に定義された状態は、情報が蓄積されるにつれて、またはドメインが変化するにつれて、REMAPの生涯の間に変更されることがあり、そして、これが生じた場合には、コアプロトコルまたはDSAの一方または両者の改訂をもたらす。状態に関する変更前に登録された被験者のデータを用いて、新しい状態がモデルに組み込まれる最初のモデルに当てはめる事前分布を決定する。

7.8.3.6. 無作為化の時期と割付状況の把握

階層または状態内での無作為化の異なる組み合わせや、割付られた介入の投与が開始される時期(登録時またはそれ以降)に関するオプションにより、いくつかの異なるシナリオがある。

登録時に、すべての被験者は、被験者が登録時に適格であるか、またはその疾患の状態の進行に応じて適格になる可能性があるすべてのドメインにおいて、1つの介入に無作為化される(すなわち、無作為化は、登録時に1回のみ起こる)。

登録時にドメインに適格であり、介入が直ちに開始される被験者については、割付状態が直ちに

明らかにされ、その後、被験者は割付られた介入に従って治療が開始される。これは「即時の割付状態の把握と開始を伴う無作為化割付」と呼ばれる。

被験者がREMAPの適格性を満たすが登録時点であるドメインへの適格性を満たさない、しかし被験者の状態が変われば満たすようになるかもしれない状況では、被験者の割付状況はその被験者が適格性を満たす状態になった場合にのみ明らかにされる。これを「割付状態の把握の遅延を伴う無作為化割付」という。

もう一つは、適格性が最初の評価時点での被験者の容体に関する情報によって判断されるが、後になるまでそれが分からない場合に当てはまる。この場合、情報が追加された場合にのみ、被験者の割付状態が明らかになる。例として、微生物学的テストの結果や、同意の取得に関する結果が含まれる。適格性の最初の評価時点と介入の開始時点との間に变化しうる安全に関する情報は再評価されうるとともに、割付状況を明らかにするかどうかの決定にも用いられうる。介入の開始がこの追加情報が得られるまで遅れる場合、これは「判断基準情報の遅延が伴う無作為化割付」と呼ばれる。注意すべきは、微生物学的結果、同意、安全情報に関する情報の提出・共有は割付状況の情報なしに行われるという点である。

割付状況の把握および介入の開始に関するばらつきは、潜在的に評価可能な治療毎の相互作用に関係する。即時の割付状況の把握を伴う無作為化割付が行われる一つ以上のドメインに登録された被験者の解析は、メンバーシップが少なくとも複数の被験者において登録時点で満たされるため、ある状態 stateのなかで実施することが可能である。しかしながら、この状態内の解析には、同じドメインにおいて、「割付状態の把握の遅延を伴う無作為化割付」に基づいて登録された被験者（登録後のある時点での同じ状態への進行によって割付適格性を満たす）も含まれることになる。登録時に、そのようなドメイン内で無作為化されるも、ドメインの適格性に相当する状態にならない被験者は、割付状況は明らかにされず、そのドメインの介入に対する治療効果の解析に寄与しない。この点に関しては、このような被験者の割付状況が明らかにならないため、ITT原則に背くことはない。一つの状態のみしか含有されない一つのドメイン内のある一つの介入効果の統計解析に用いられるモデルは、異なる複数の状態で規定される複数ドメインにおける複数の介入の相互作用の評価には用いられない。

考慮すべき最後のシナリオでは、一つの階層内で、判断基準情報の遅延が伴う無作為化割付に基づいて、1つ以上のドメインに登録された被験者が含まれる。適格性を確立するために必要な追加情報が利用可能になったものの、ベースライン時に適用される情報に関連する場合、そのような被験者については、遅延された介入の開始時期、またはそれに近い時期に、その割付状況が明らか

かにされる。このカテゴリーの被験者はベースラインの階層内でITT解析される。そのため、このモデルは、同じ階層を共有する他のドメインにおける治療との相互作用の評価を可能にする。そのようなドメイン内では、介入を受け始めるための適格性を満たさず、介入を受けない一部の被験者が存在する(例えば、死亡のため、または介入を開始するために決まった基準に達しない)。しかし、割付状況が明らかになった全ての被験者は、たとえ介入が行われていなくても、ITT原則に則って解析される。

7.8.3.7. 治療と治療の相互作用

統計モデルに明記されている場合、ある介入の治療効果は、別のドメインにおける治療割付に依存して変化することが許される(すなわち、治療と治療の相互作用の評価を可能にする)。BHMは、治療-治療のすべての相互作用に用いられる。

BHMでは、超パラメーターによる事前分布が治療-治療の相互作用の異なる効果に用いられる。超パラメーターによる事前分布の標準偏差、ラムダ“lambda”は、別のドメインにおける介入割付に依存する治療効果の差の変動に対するモデル化の最初の推定値である。通常では、最初の差の推定値はゼロである(すなわち、相互作用なし)。ラムダのパラメータは、様々な介入の治療効果が、他のドメインにおける介入割り付けに依存してどの程度変化することを許容するかに影響する。モデルの開始時には、各ドメイン-ドメインのペア毎にラムダのパラメータを設定しなければならない。

このREMAPでは、ドメインとドメインのペアごとにラムダパラメータを指定することに関して、3つのオプションのみが許可される。一つ目に、ラムダはゼロに設定されることがある。この効果は、これら2つのドメインにおける介入間で評価されている治療ごとの相互作用がないということである。あるいは、ラムダは、ゼロから無限大の間の規定された数に設定することができる。このパラメータ値は、異なるドメイン-ドメインのペアに対して変化しない二つ目に、REMAP全体として一つの値が選択される。この指定されたラムダの値は、治療と治療の相互作用の差の変動に制約を与える。情報の借用は、蓄積されたデータによって支持される程度に起こるが、ラムダの設定は、初期の情報の借用の程度や、データが蓄積されるにつれての情報の借用の程度に影響を及ぼす。選択されたラムダの値は、相互作用が存在しないか、中程度の相互作用が存在すると仮定するベースラインシナリオにおいて、タイプIIエラーのバランスを鑑みて、シミュレーションによって決定される。モデルの中でガンマの値が指定される場合、このREMAPではガンマの値は0.075となる。三つ目に、治療-治療の相互作用に関する情報の借用を行わないということである。これは無限大のラムダを選択することと同等である。この選択は、治療-治療の相互作用を推定する上で最もアグレッシブな選択となる。

各ドメイン-ドメインのペアに対して設定されるラムダは、各DSAで指定される。

7.8.3.8. ドメイン内の介入のネストされた解析

3つ以上の介入があるドメイン内では、一部の介入は同様の治療効果を有する可能性がある。このような類似性にはいくつかの例がある。例えば、ドメイン内の介入は、介入なしの選択肢と、同じ介入の2つの用量または投与手段を含むことがあり、または、ドメイン内の2つ以上の介入は、分類上同じタイプの薬物に属し、そのドメイン内の1つ以上の他の介入と異なることもありえる。

複数の介入が他と比してより類似している状況では、モデルは、類似しているとみなされるすべての介入を含むより高次のレベルの介入カテゴリ内では、類似した複数の介入を入れ込むこと(ネスト“nest”)ができる。この状況において、また、統計トリガーの発生を評価するために、2つの解析モデルが存在する。

第一に、ネストされた介入を受けているすべての被験者は、単一の複合的介入として扱われ、ドメイン内の他のすべての介入と比較される。第二に、すべての介入は個別にモデル化される。この解析では、ネスト内の介入を、ネスト化された構造を組み込んだBHMを用いてモデル化する。BHMは、ネスト内の介入間の収縮について過去に明記されている。この解析では、あるドメイン内のすべての介入を他のすべての介入と比較する。このBHM解析はRARの割り付けに用いられる。

ネストされた解析を実施するかどうか、また実施する場合には、より類似した介入のカテゴリ化のメンバーシップがDSAに明記される。

7.8.3.9. 現在の階層や状態

「階層」“strata”は、登録時に、次のように定義される:

- ショック: 被験者が登録時に昇圧剤または強心薬の静脈内持続投与を受けている場合に有り(present)と定義される、ショックの有無の2つに区分されたもの。
- インフルエンザ: インフルエンザの微生物学的試験の結果に基づき、インフルエンザの有無の2つに区分されたもの。検査を受けていないがインフルエンザが疑われる被験者はすべて陽性とみなす。インフルエンザの疑いがなく、検査を受けていない被験者は全て陰性とみなす。微生物学的検査の利用可能性と解釈はREMAP中に変化する可能性が高く、異なる検査の解釈方法を明示するため取り扱い文書が使用される。インフルエンザに対する抗ウイルス薬を研究するドメインの適格性は、登録時にインフルエンザが証明されているか疑われているかに関する状態に基づくが、階層の状態は、登録時には知られていない可能性のあるインフルエンザ検査の最終結果によって定義され、検体が登録時の

インフルエンザの状態を反映していると推定することが妥当である場合、登録後に採取された検体の解析を含む。

- パンデミック感染症: パンデミックの感染症が確定されているか疑われているか、またはパンデミック感染が確定されても疑われてもいないかの2つに区分されたもの。これは「眠っている階層」であり、パンデミックの前後には作動しないが、パンデミック時にはアクティブ化される可能性がある。パンデミック感染症に関する階層のアクティブ化の決定は、パンデミック関連付録に明記されている。

通常時の「状態」“states”は、次の事項の発生によって定義される。

- 低酸素血症: 下記3つに区分されたもの。侵襲的人工呼吸換気を受けていない被験者; 侵襲的人工呼吸換気を受けており、動脈血酸素分圧と吸入酸素濃度の比(P:F比)が200mmHg以上である被験者、または侵襲的人工呼吸換気を受けている被験者で、呼吸終末陽圧(PEEP)がP:F比にかかわらず5cm未満に設定されている被験者; および、PEEPが5cm以上で、P:F比が200mmHg未満の侵襲的人工呼吸換気を受けている被験者

各階層または状態が適用されるドメイン、解析単位(モデルにおいて何らかの治療-階層間の相互作用が評価されるかどうかを判断する)、ドメインの適格性のタイミングと割付状況の把握との関係、ネスト化された解析が行われるかどうか、およびどの治療-治療間相互作用が評価されるかは、各DSAに明記される。

7.8.3.10. プラットフォーム結論達成後の事前に規定されたサブグループ解析

プラットフォーム結論の達成後に、追加のサブグループ解析を実施することは許容される。このようなサブグループを行うための変数は、各DSAにおいて事前に概説されている。これらの変数は、モデル内の階層または状態を定義する変数とは異なり、そのドメインの統計トリガーまたはRARの決定には使用されない。解析単位が2つ以上の階層からなるドメインでは、解析単位を決定するために統合された階層を特定する変数に関して追加解析が施行される。

このような解析はすべて、プラットフォーム結論の決定後にのみ実施され、報告されるものの、そのような解析は常に未確定なものとみなされる。プラットフォーム結論に従い、あらかじめ設定したサブグループ解析の結果を用いて、モデルに変更を加えられ、また、必要に応じて、適切な程度で、REMAPから得られたデータを用いて、新モデル開始時の事前分布を設定する。

7.8.4. ベイズ統計モデリング

この研究における関係性に関する推論“inferences”は、ベイズ統計モデルに基づいており、研究

中に蓄積されたエビデンス(被験者の転帰に関するデータに基づく)および想定される事前の知識(事前分布として知られる)を考慮に入れて、1つ以上の階層によって定義される解析単位内での介入(事後分布として知られる)の優位性、劣性、および同等性の確率を計算する。ドメイン内での介入の主な効果の評価(およびレジメンの評価)のために、初期のデザインでは、モデルのパラメータが最初の適応解析で無情報事前分布を持つと仮定する。

このことは、その後のプラットフォーム結論は、研究前の事前配布の選択に関するいかなる裁量的選択にも影響されないことを意味する(すなわち、それは最も保守的なアプローチであり、事前配布に関する仮定はしない)。その後の適応解析のたびに、事前分布は適応解析時に利用可能なすべての蓄積データによって決定される。ベイズアプローチは、モデルパラメータの分布を継続的に更新しているとみなされる。

パンデミック時のような特定の状況下で、特定の治療法の選択を評価する倫理的な必須事項とともに、強力な事前のエビデンスがあった場合には、そのデザインにより、研究から得られた結果の解析に有情報事前分布を用いる可能性があることは排除されない。また、このREMAPの中で既に無作為化された被験者から有情報事前分布に統合されるデータが得られた場合には、有情報事前分布が用いられることもある。有情報事前分布が使用される場合、これは関連するDSAに明記される。

研究デザインは、相互作用項の評価など、研究デザインのいくつかの要素を導くために有情報事前分布を用いることができ、統計解析付録に記載される。上記に概説したように、治療-階層の相互作用の評価を可能にし、関連させるためにガンマを設定し、治療-治療の相互作用の評価を可能にし、関連させるためにラムダを設定する。

この統計解析法は従来の頻度論研究とは異なる。頻度論統計は、仮説が真である場合(観察されていないパターンを含む)、研究のデータにみられるパターンの確率を計算する。このアプローチは、同じ研究が無限に繰り返された場合に生じるであろう研究結果の頻度分布に関する仮定に依存する。したがって、それには特定の症例数が必要であり、そのためには妥当な効果の大きさと転帰に関する研究前の仮定が必要となる。多くの臨床医はこのアプローチに満足しているが、研究前の仮定はしばしば不正確であり、臨床診療をより反映する複雑な問題に容易に対処するため、または研究前の仮定が間違っている場合に、最終解析の妥当性が侵される懸念なく、研究途中のデザイン修正を行うための柔軟性が欠けている。柔軟性を増し、それでも妥当な統計的推論を生み出すために、REMAPは統計的推論に、頻度論ではなく、包括的なベイズの枠組みに依存している。

ベイズのアプローチは、観察されたデータ、および、場合によっては事前の情報および通念を考慮

して、仮説が真である確率を計算する。このアプローチの利点は、より多くのデータが集積されるにつれて、確率を継続的に更新できることである(更新された確率は事後確率と呼ばれる)。この研究では、頻繁な適応解析が実施され、非常に複雑なサンプルスペースが作り出されるため、ベイズのアプローチはこれらの適応デザインにとって非常に自然なアプローチである。

偽陽性に関するエラー、つまり検出力のリスク特性は、モンテカルロシミュレーションによって行われる。難しい直接的な解釈を伴う頻度論的な信頼区間とは対照的に、ベイズ解析では、ある介入が別の介入よりも優位である確率のように、記述が真である確率として直接解釈可能な確率推定値を算出する。

「調整」を提供するために、多数の変数が統計モデルに組み込まれる。そのような調整を行う変数は、被験者が治療される国、経時的に生じる転帰の変化、登録時の階層および状態(疾患の重症度の指標としてのショックおよび低酸素血症)、および年齢である。

モデルにおける主な結果は、各介入の治療効果である。各階層、階層の組み合わせ、または状態(適格性が状態によって定義される場合)は別々に解析されるが、モデルはそのようなサブグループ間の共通性を捕捉する。さらに、特定された場合には、統計モデルにより、ある階層における介入の有効性に関するエビデンスが、他の層における事後確率の推定に寄与する(「情報の借用」を介して)ことを可能とするが、これは、治療効果が異なる階層において類似している程度に限られる。

プラットフォーム結論が達成された場合、モデルから導き出された結果は、借用からの寄与も含めて報告される。ある階層に対する治療効果の推定値は、隣接する階層からの借用によって寄与する可能性があるとして報告されるが、その借用に寄与した階層からの結果は報告されない。これらの解析の結果は、介入の有効性を判定するという研究の主要目的を達成するために用いられ、特定されている場合には、その有効性がどの程度階層間で異なるか(介入-層間相互作用)の評価に用いられる。加えて、しかしながら事前に特定された場合にのみ、このモデルは、別のドメインにおける介入の存在に依存する、あるドメインにおける介入の有効性(治療-治療の相互作用)を推定することができる。このモデルは最適なレジメンを同定できるが、これは研究の主要目的ではない。

このREMAPで適用されるベイズモデル内の方法の詳細は、統計解析付録に記載される。適応解析では、参加施設から国・地域データベースに提出されたデータを用いる。地域データ管理の各提供者は、適応解析における利用のために、SACにデータの定期的な更新を提供する。適応解析の頻度は、1ヶ月のデータ量が不十分とみなされる場合を除き、およそ1ヶ月ごとに行われる。参加施設からのアウトカムデータのタイムリーな提供が、頻繁な適応解析を実施するために極めて重要であ

る。

7.8.5. 適格性を満たさない被験者の統計的取扱い

このREMAPの目標は、可能な限り広い被験者集団を登録することである。このことと、多元的レジメンの探索を求めることから、被験者が単一の介入またはドメイン全体に対して適格性を満たさないこと、または介入が一時的に利用できないことが珍しくないと想定される。この節では、このREMAPがこのような状況にどう対処するかについて詳しく述べる。

施設の制限(例、供給の枯渇または利用できない機械)により、無作為化時点で介入が利用できない場合、残りのすべての介入に被験者を無作為に割り付け、割り付けられた介入に制限なく無作為化されたかのように、この被験者を主要解析対象集団に含める。

被験者がドメイン全体に対して不適格である場合、その被験者はそのドメインからの介入には無作為化されない。残りのすべてのドメインのレジメンに被験者を無作為に割り付ける。被験者が少なくとも1つのドメイン内で無作為化されている限り、主要解析に含められる。不適格ドメインについては、そのドメインに対する不適格性を反映した共変数を被験者に割り当てる。これにより、モデルは、被験者が残りの無作為化されたドメインでの介入の相対的な有効性を知ることができる。ドメインに介入が2つしかなく、被験者が2つのうちの1つに不適格である場合、被験者はそのドメインに対して不適格として扱われる。2つより多い介入(3つ以上)を伴うドメインでは、被験者が1つを除くすべてに不適格である場合、その被験者はそのドメインに対して不適格とみなされる。被験者が1つのドメイン内で1つの介入にしか適格でない場合、割付プロセスは、その唯一利用可能な介入を被験者に提供するという推奨事項を提供することができる(ただし、これはうまく埋め込みができていないという研究プロセスを強化するためであり、そのような被験者は関連ドメインのどの解析にも含まれない)。

2つより多い介入を伴うドメインで、かつ被験者レベルの要因(例えば、介入に対する既知の不耐性)のために少なくとも1つの介入に被験者が不適格だが、少なくとも2つの介入に適格である場合、被験者は、その被験者が受けられる適格な介入の中で無作為化される。被験者は、主要ベイズモデルのなかで、部分的適格性を決定する被験者レベルの要因が独立して転帰と関連しうることを考慮に入れ、不適格状態を特定する適切な共変数を用いて、割り付け状況が含まれる。部分的適格性を有する被験者の影響は、統計トリガー後にプラットフォーム結論が適切であるかどうかを検討する時点で、DSMBが考慮に入れる。

7.8.6. 介入優位性統計トリガー

いずれの適応解析においても、その解析単位において、単一の介入が最適なレジメンの一部である事後確率が0.99以上であれば、その介入はその対象集団におけるそのドメインの他のすべての介入よりも優位であるとみなされる。この統計トリガーは、ドメインの対象集団を定義する状態にも適用される可能性がある。

7.8.7. 介入劣等性の統計的誘因

いずれの適応解析においても、その解析単位において、単一の介入が最適なレジメンの一部である事後確率が0.01未満であれば、その介入はその対象集団においては劣性であるとみなされる。優劣を同時に発見する場合(例えば、介入が2つある場合)、その結果は優位性を示すものと解釈される。この統計トリガーは、ドメインの対象集団を定義する状態にも適用される可能性がある。

7.8.8. 介入同等性統計トリガー

1つの解析単位について、1つのドメイン内の2つの介入が、主要評価項目について事前に定められたデルタ内にある確率が0.90以上あれば、これらの介入は同等であるとみなされる。事前に規定したオッズ比デルタの大きさは0.20であり、これは、どちらの介入も死亡率のオッズ比を0.20以上増加させない確率が90%なら、同等性と判断することを意味する。0.2というオッズ比デルタは、米国食品医薬品局(FDA)(米国保健社会福祉省、2016)及び欧州医薬品庁(EMA)(欧州医薬品庁、2005)のガイダンスと一致していること、学術文献で議論されていること、重度患者を登録する公開された優位性試験で規定されている治療効果の大きさ(Aberlegg et. al.,2010、Ware and Antman, 1997、欧州医薬品庁、2005、米国保健社会福祉省、2016)を踏まえて選択されている。治療効果の絶対差ではなく、相対的な治療効果の尺度(オッズ比)が特定される。この選択がなされたのは、死亡率が階層間で異なると予想することが合理的であり、相対的な効果はこれらの差に関して妥当性のある解析方法であるためである。

2つの介入があるドメインでは、1つのペアの介入間で同等性が評価される。2つより多い介入があるドメインでは、可能なすべてのペアの比較について同等性が評価される。

DSAは、通常のデルタとは異なる同等性に関するデルタを規定しうる。これには、一部またはすべてのペア単位の比較、あるいはその両方に対して非対称なデルタを指定する可能性が含まれる。DSAは、デルタに関するあらゆる変則の根拠を定め、それは費用または負担を含むが、それに限定されない。

この同等性のための統計トリガーは、あるドメインの対象集団を定義する状態に対しても

適用されうる。

7.8.9. 統計トリガーが得られた場合の手順

7.8.9.1. 導入

統計トリガーが達成された場合、これはSACによってDSMBに伝達される。DSMBは、統計トリガーに有効に到達したことを確認した上で、以下のような一連の行動を監督する。

7.8.9.2. 優位性の統計トリガーに続く手順

介入が優位性の閾値を引き起こし、DSMBがこれをプラットフォーム結論として宣言した場合、介入は優位であるとみなされる。その時点で、その優位な介入が利用可能な施設では、その介入単位においてそのドメインでの残りすべての介入への無作為化が中止される(優位な介入が利用できない施設では、その介入が利用可能になるまで、優位でない介入への無作為化が継続される可能性がある)。その結果はITSCに伝達され、ITSCは研究成果のプレゼンテーション、論文化、またはその両者を通じた研究結果の周知とともに、実行可能な限り速やかに開示 Public Disclosure する責任を負う。

REMAP内および優位な介入へのアクセスがある施設では、すべての被験者が優位な介入に割付られる(他のドメインの介入に関する無作為化は継続)。この点において、優位な介入へ100%のRARがなされるという意味で、ドメインは活発なままといえ、その現在優位な介入に対し、新たな介入の追加を待つ状態となる(現在の優れた介入に対して評価される新たな介入が追加されるまで)。また、優れた介入が維持されるが、無作為化によりさらなる評価を受け、優れた介入の最適な特性(例えば、治療期間または至適用量)を検証することも可能である。

7.8.9.3. 劣性の統計トリガーに続く手順

研究が劣性の閾値を引き起こし、DSMBがこれをプラットフォーム結論と宣言した場合、その介入は劣っているとみなされる。この時点で、その介入はその解析単位でこれ以上の被験者に無作為化されない。その結果はITSCに伝達され、ITSCは研究成果のプレゼンテーション、論文化、またはその両者を通じた研究結果の周知とともに、実行可能な限り速やかに開示する責任を負う。

優位性もしくは劣性についてプラットフォーム結論に達した場合、DSMBは、異なるドメインの介入との相互作用を評価するため、または他の臨臨床的または統計的に妥当な理由でさらに募集を行うことができるよう、追加の結果が得られるまで開示を遅らせるという推奨をする可能性がある。しかしながら、プラットフォーム結論の宣言は、常に、あるドメインから劣性の介入を削除し、REMAP

内の全ての適格な被験者が優れた介入を受けることになる。

7.8.9.4. 同等性の統計トリガーに続く手順

1つ以上のペア介入が解析単位内で同等であるとみなされるとして統計トリガーが発生した場合、これはDSMBによってITSCに伝達される。ITSCはDSMBと併せて、(例えば臨床的に重要な副次評価項目の)追加解析を行うことがある。

同等性のための統計トリガーへのアプローチは、ドメイン内の介入の数によって異なる。

介入が2つのみのドメインについては、同等性のための有効な統計トリガーはプラットフォーム結論として報告される。ドメインの適応に関して、以下の手順が可能性として存在する:

- プラットフォームからのドメインの除去
- 負担が少ない、または安価な介入など、介入の1つを決定論的に割り当てるように割付状況の切り替え
- RARの継続をし、ドメイン内での介入を変更しない。これは、副次評価項目、より小さなデルタの同等性、または他の介入との相互作用をさらに評価するためである。このような変更には、DSAの修正が必要となる。

DSMBおよびITSCが考慮すべき要因には、主要解析の結果、臨床的に重要な副次評価項目の解析、治療-治療の相互作用の可能性、2つの介入の相対的な負担と費用、デルタの妥当性の臨床的解釈、より小さなデルタで無作為化を継続することで、優位性(効果の大きさは小さい)の統計トリガーも可能になる可能性、を含む。

3つ以上の介入があるドメインの1つのペアの介入に対する統計トリガーに続く選択肢は、より複雑である。3つ以上の介入を有するドメイン内で、DSMBによってITSCに提供される情報は、ドメイン内の同等の介入の順位の特定を含むことがある。プラットフォーム結論の報告およびドメインの適応に関して、以下の措置が可能である:

- 進行中の解析の目的を果たすため、一つのペアの同等の介入を1つのグループにまとめられるかもしれない。どちらの介入も、割付のドメイン内で利用可能な介入であり続けるが、主要解析では、2つの介入の効果を1つのグループとみなし、この圧縮されたグループ内でバランスのとれた無作為化をその介入ペアの各々に割り付ける。同等性が維持されるか、結果がもはや同等性を支持せず、介入が個々の介入として復元される可能性があるかを判断するために、副次解析を引き続き実施することができる。1つのペア(またはそれ以上)の同等の介入を圧縮した直後にドメ

インを再解析すると、他の統計トリガーが発生する可能性がある(例えば、圧縮されたペアは残りのすべての介入よりも優位であるか劣っているかもしれない)。1つ以上のペアを圧縮した結果生じる統計トリガーは、本節で概説されるとおり、統計トリガーの順序だった報告とともに対処される。1つのペアの介入の圧縮は、プラットフォーム結論の報告の有無にかかわらず起こりうる。

- 同等の介入のペアの1つをドメインから除去する: 例えば、より負担の大きい介入やより高額な介入など。これはプラットフォーム結論の報告につながる。
- ドメイン内での介入を変更せずRARを継続する。これは、副次評価項目、同等性に関するより小さなデルタ、または他の介入との相互作用をさらに評価するためである。このような変更には、DSAの修正が必要となる。これは、プラットフォーム結論の報告の有無にかかわらず起こりうる。

DSMBおよびITSCが考慮すべき要因には、主要解析の結果、臨床的に重要な副次評価項目の解析、治療-治療の相互作用の可能性、2つの介入の相対的な負担と費用、デルタの妥当性の臨床的解釈、より小さなデルタで無作為化を継続することで、優位性(効果の大きさは小さい)の統計トリガーも可能になる可能性、ドメイン内での同等のペアの順序、を含む。

3つ以上の介入を含むが、2つ以上の介入がネストされて解析されるドメインでは、ネスト化されたグループを統合して同等性の解析が行われるかもしれない。

圧縮によって、3つ以上の介入を伴うドメインが2つの介入を伴うドメインに変換される場合(そして、データは、圧縮された介入の同等性を支持し続ける)、そのようなドメインは、優位性、劣性、および同等性のための統計トリガーの評価の目的のために、2つの介入のドメインとみなされる。

プラットフォーム結論に達した場合、ITSCは、研究成果のプレゼンテーション、論文化、またはその両者を通じた研究結果の周知とともに、実行可能な限り速やかに開示を引き受ける責任を負う。同等性が生じたと考えられる場合に、自動化された適応はない。適切な場合には、各DSWGは、一連のもっともらしいシナリオを考慮した、公にアクセス可能な運用文書を作成し、異なるペアの介入についての同等性の統計トリガーが生じた場合に取りべき行動についてのガイダンスを提供する。これらの文書のいずれかが更新された場合、以前のバージョンはアーカイブされるが、引き続き公にアクセス可能である。

7.8.10. 報告対象の解析セット

開示 Public Disclosureの報告に使用する主要な解析セットは、統計トリガーの発生となる適応解析結果の時点で解析されるすべての被験者で構成される。そのため、被験者が90日間の追跡調査を

まだ完了していないか、または90日間の追跡調査を完了した被験者のデータがまだ提出されていないために、無作為化されているが、この解析には含まれない被験者もいる。また、開示の時点で、関連する対照介入群への無作為化の中止があった時点まで評価可能であったすべての被験者を対象とした副次解析も報告される。

7.8.11. シミュレーションと統計的検出力

研究のデザインは、開始時に、また、あるドメイン内での新規介入又は新たなドメインの導入の計画と併せて、標準的なモンテカルロ法を用いた広範なシミュレーションの実施により検討される。シミュレーションは、ドメイン内で新たな介入が追加された場合、またはREMAPに新たなドメインが追加された場合には常に更新される。ただし、ある介入が劣性というプラットフォーム結論の開示により、ドメインから介入が削除された場合にはシミュレーションは更新されない。これらのシミュレーションは、一連の妥当なシナリオが研究の統計的特性に及ぼす影響を評価する。

既存のシミュレーションでは、2つの介入のドメインにおける単一の介入が有益であり、すべての被験者に対して一定の有益性を有する場合、その有益性のオッズ比を用いて一方の介入よりも優位であると判定される検出力は、研究資金を投入される被験者6800例の症例数における死亡率に少なくとも25%のオッズ比の減少があると仮定すると、90%を超える。優位性に関するこれらの結論のタイミングは、被験者数の中央値が2000人未満である。介入が一方の介入よりも優位であるようにみえて、実際は両者が等しい(タイプIエラー)優位である確率は、一般的に2.5%未満である。

現在のドメインの詳細なシミュレーションの結果は、シミュレーションの付録 Simulations Appendix にあり、これは、公にアクセス可能で、必要に応じて更新される運用文書として保持される。

7.8.12. モニタリング後のモデルの更新

モデルに寄与する何らかの変数がモニタリング訪問時に不正確であることが特定された場合、そのデータは修正され、次回の中間解析に利用される。過去の統計トリガーに対する変更は全てDSMBが検討し、解釈を明らかにする。DSMBは、プラットフォーム結論に重要な変更があり、さらにすでに論文化されている場合、ITSCに通知し、誤りとしてジャーナルに報告される。

7.9. 他の研究との同時登録

介入試験を含む他の研究への被験者の同時登録が強く奨励される。原則は、同時登録は常に行われるべきであり、いずれかの研究の妥当性に明らかな脅威がある場合や、被験者に対し実質的なリスクを及ぼす可能性がある場合にのみ避けるべきである。他の研究との同時登録に関する決定は、研究ごとに行われる。REMAPが実施されている複数の国・地域で同時登録

の可能性のある研究が実施されている場合、同時登録に関する決定はITSCによりなされる。REMAPが実施されている1つの地域のみで同時登録の可能性のある研究が実施されている場合、同時登録に関する決定はRMCによりなされる。全ての状況において、ITSCとRMCは、同時登録に関する決定に関して連絡をとるべきである。他の研究との同時登録に関する決定は、運営文書として参加施設に配布され、本プロトコルの改訂を必要としない。

7.10. REMAPと集団または介入が重複している他の研究との協力

REMAPの生涯にわたって、このREMAPに適格な被験者を含む選択基準および除外基準を有する他の多くの臨床試験が実施される可能性が高い。これには、明らかに、CAP患者に主たる関心を持つ研究が含まれるが、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の患者および重症敗血症または敗血症性ショックの患者も含まれる可能性がある。このような研究では、一連の介入が検証される可能性が高く、このREMAP内の介入の一部が選択肢かもしれない。このREMAPは、他の研究と最大限に協力、協調することを目指す。このような協力、協調の例としては、REMAPインフラストラクチャの他の研究のスクリーニングおよび募集への利用、REMAPによって収集されたデータの共有、および解析モデル内での割付状態の統合を可能にするための割付状態の共有が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

別の研究がこのREMAPに含まれる介入を評価している場合、各施設(または国・地域)は、各研究の望む募集環境を決定するルールを定める必要がある。別の研究とこのREMAPが異なる介入を評価している場合、どの程度の協力が可能かは、介入が両立しているか、すなわち各研究内で独立して効果を評価できるかの程度によっても決定される。

7.11. 無作為化されない患者のレジストリ

一部の場所では、REMAPがレジストリ内にネストされる場合がある。この場合、適格基準、倫理的問題、および収集される変数を含むレジストリの運営については、別のレジストリ付録に記載される。

7.12. 研究の中止基準

この研究はプラットフォームとしてデザインされており、ICUに入院するCAP患者を対象とした継続的な研究が可能とする。プラットフォームは、一度に、継続的に評価できる複数の異なるドメインを持ち、研究を永続的に行うことを可能にする。評価中の介入が依然としてさらなる検証に適格であるか、または実証された劣性、優位性または同等性のために無作為化は中止されるべきかを決定するために、頻繁な適応解析が実施される。

最初に計画された症例数を組み入れた後、研究には以下のいずれかが起きるまで、被験者およびドメインおよび/または介入を追加し続けることが予想される:

- CAPがもはや公衆衛生上の問題とはみなされない
- すべての介入の有効性および/または費用対効果が分かり、新たに検証する妥当な介入法がない

研究全体を中止する場合、研究の終了は、あらゆる被験者の最後に予定された追跡調査日とする。

8. 研究実施

8.1. 参加施設のタイムライン

8.1.1. 参加施設での開始

参加施設が参加を開始する一連の活動には、さまざまな選択肢がある。以下に、一般的な参加順序の概要を述べる。参加の最初のレベルは「観察期」と呼ばれる。この段階では、適格な被験者が特定され、臨床スタッフによる認識や、適格性が認められ次第研究ウェブサイトに登録するといった埋め込み embeddingのプロセスを用いることが望ましい。治療法の決定は、その施設の臨床スタッフが先行し、研究CRFまたはCRFのサブセットを用いて観察データが収集される。次のレベルの参加は「単一ドメイン」と呼ばれる。この期間中、適格な被験者が特定され、無作為化されるが、単一のドメイン内のみにとどまる。次のレベルの参加は「複数のドメイン」と呼ばれるが、これには通常、任意の時点において一つのドメインの追加のみで、複数の追加ドメインを段階的に導入する。これらのレベルの移行に関する決定は、参加施設がRCCと併せて先行し、適格な被験者の特定の速度及び精度、無作為化時に提供される情報の正確性、割付られた治療状態の遵守、RARアルゴリズムの決定に用いられるアウトカム変数の報告の適時性などの要因に影響される。また、開始時に複数のドメインがアクティブな状態で研究を開始することも許容される。

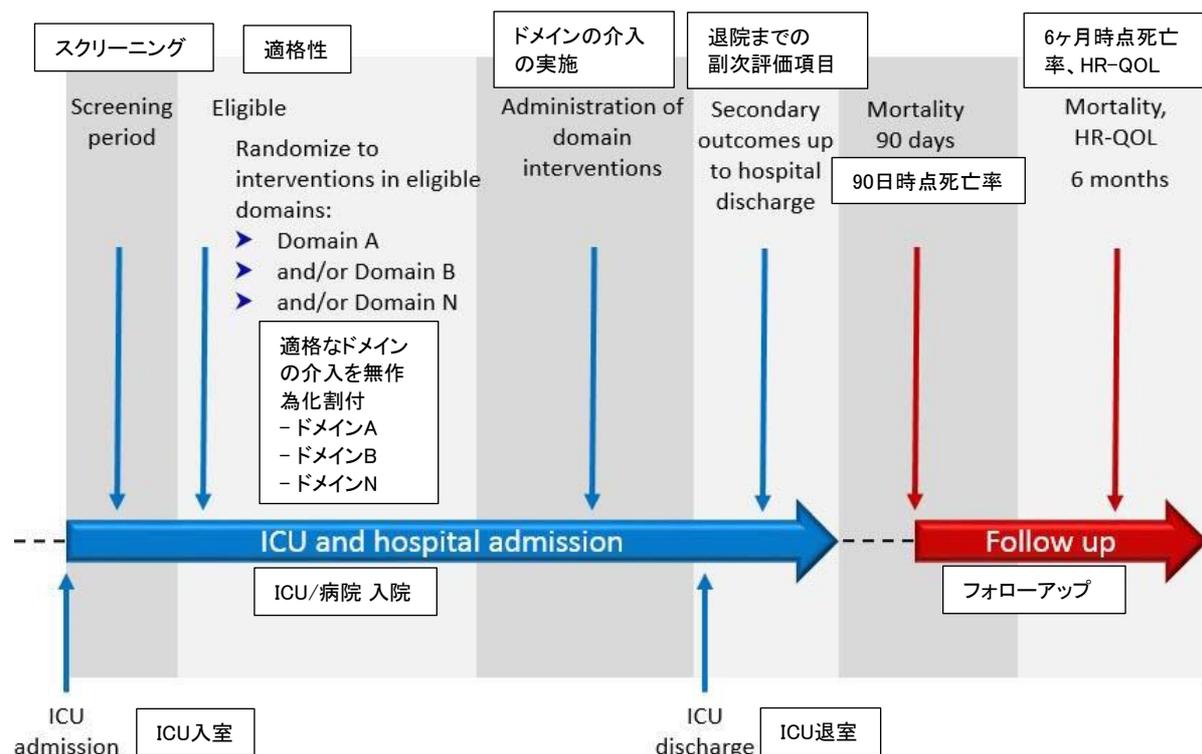
8.1.2. 先導的な参加施設

各国・地域での開始時、または新たなドメイン開始時に、もしくはその両者において、研究は少数の先導的な施設のみから開始することを検討してもよい。先導的な施設で研究を開始する目的は、最も効果的な研究プロセスに関する情報をその後の参加施設と共有できるように、研究プロセスに対する様々な選択肢の有効性について学ぶことである。ある施設が先導的な施設として関わる場合、その施設での倫理的承認の申請において明記される。

8.2. 被験者のタイムラインの要約

研究の概要およびフォローアップの予定は図6に概説されている。

図6. 研究手順



8.3. 埋め込みを含む被験者の募集

8.3.1. 埋め込み“Embedding”

本研究は、さもなくば治療の決定が臨床スタッフによってなされたであろう場合に(実施することが臨床的にも倫理的にも適切な場合)、治療状態の割付を無作為化により代替するよう、また、そうでなければ治療の決定がなされたであろう時点でそれが実施されるようにデザインされている。募集および無作為化を達成するために埋め込み Embeddingを用いることは必須ではないが、望ましいことであり、可能な限り早く、可能な状況ではいつでも埋め込みを達成するために、参加施設が研究チームと連携して働くことが奨励される。

埋め込みの成功は、募集および無作為化された適格な被験者の割合、適格性が生じた後募集および無作為化が可及的速やかに行われること、および割付られた介入の遵守があることによって評価される。埋め込みの成功は、研究によって生まれた結果の内的および外的妥当性を高める。

各参加施設は、それぞれの臨床業務を考慮に入れて、埋め込みの成功を果たすために使用され

る内部プロセスを開発するよう求められる。RCCは可能な限り、埋め込みの成功を達成するために助言し、支援する。簡単に言えば、各参加施設は、各々の新規患者に起こるICU入室手順を同定し、その後、各々の患者に通常のケアを提供する臨床スタッフによる適格性の評価を容易にするために、これらの手順を整合させる。これは、電子臨床情報システム(eCIS)上のチェックリストを含む幾つかの方法を通して達成することができる。

8.3.2. 参加施設における被験者募集手順

スクリーニングを受け、適格であると特定されたら、臨床スタッフ(医師または看護師)または研究スタッフは被験者を無作為化割付する。標準作業手順書(SOPs)を作成し、無作為化を行うスタッフをガイドする。例えば、eCISを有するICUでは、統合されたウェブサイトリンクを用いて、研究の無作為化のウェブページに直接アクセスし、可能であれば、無作為化のウェブサイトに入力することが要求される情報の要約(またはeCISからの直接的な集団)を提供する。このシステムを補完するために、各ICUの研究スタッフは毎日入院している患者を再検討し、スクリーニングで見逃されたため、または臨床状況が変化したために、時間外に適格でないとみなされる患者の適合性を評価する。

8.4. 治療割付

適格な被験者は、利用可能な介入の少なくとも1つに適格であるドメイン全てに対して治療割付を受けると。各国・地域における無作為化プロセスの管理は、各RSAに明記される。RARに関する情報は、研究デザインの介入の項(7.5.2項)および統計解析付録に提示される。他の箇所で述べられるように、無作為化された割付はすべて最初の登録時に決定されるが、割付状態の把握の遅延を伴う無作為化割付によって運用されるドメインについては、割付状態は知らされない(7.8.3.4項参照)。被験者の臨床状況が変化し、適格性を満たす状態になった場合には、この情報は無作為化ウェブサイトを提供され、割付状況は施設に明らかにされる。

8.5. 介入の提供

8.5.1. 研究参加施設における治療の割付とプロトコルの遵守

研究管理スタッフは、参加施設と協力して、被験者の割付られた治療状況の実施プロセスを概説し遵守を促進する、一般文書および施設固有の文書を作成する。これらは可能な限り、割付られた治療をシームレスに用いることができるよう、研究プロセスを既存の日常的な治療プロセスと統合させる。例えば、無作為化後、臨床スタッフは、その個々の被験者のために割り当てられた治療プロセスを治療する臨床医が認可し、ベッドサイドの看護スタッフが遵守するために必要な、事前に作成されたオーダーシートを使用するよう指示される。このプロセスは、研究の治療のオーダ

リングの複雑さを減少させるだけでなく、エラーを減少させ、割付られたプロトコルへの遵守を向上させることを意図している。

盲検化に関して、REMAPの中での一般的な位置付けは、無作為化によって決定された治療はオープンラベル(非盲検)で提供されるというものである。介入がオープンラベルで実施される場合、ITSCの全メンバーおよびRCCに関与する他の全てのスタッフは、プラットフォーム結論がDSMBにより報告されるまで、盲検性を維持する。既定は非盲検治療の提供だが、治療状態の盲検化はREMAP内では除外されない。介入が非盲検であるか盲検であるかはDSAに明記される。

8.6. 割付状況の盲検解除

施設の研究スタッフまたは治療担当臨床医による盲検化された治療の盲検解除は、実際の治療を知ることが被験者のさらなる管理に不可欠であると判断される場合にのみ実施される。緊急時盲検解除システムは、盲検下で実施される介入を含むあらゆるドメインのDSAに提供される。いかなる盲検解除プロセスも、緊急事態において研究者が直接かつ迅速に盲検解除できることを保証する。盲検解除及びその理由はすべてCRFに記載される。盲検解除は必ずしも研究薬投与中止の理由とはならない。

8.7. 被験者の中止基準

被験者は、あらかじめ定義された中止基準に従って、研究から完全に中止されることもあれば、1つ以上のドメイン特異的介入から中止されることもある。各ドメインに特有の中止基準は、関連するDSAに明記される。

REMAP介入からの完全な中止基準には、以下が含まれる:

1. 治療を行う臨床医が、REMAP介入への継続的な参加は被験者の最善の利益にはならないと考える
2. 被験者や家族、またはその法定代理人が、すべてのREMAP介入への継続的な参加からの離脱を要求する

中止の場合は、中止理由が記録される。中止時までには収集されたデータおよび主要および副次評価項目データに関するデータを含む研究データの使用に対する同意は、中止を要請する被験者またはその法定代理人から別途要請される。REMAP介入の中止後、被験者は標準的なICU管理に従って治療される。離脱した被験者は代替されない。すべてのデータはITT原則を用いて解析され

る。

8.8. 併用治療および併用介入

REMAP内で規定された以外の全ての治療決定は、治療する臨床医の判断で行われる。特定のドメインに関連する事前に定められた共同介入はCRFに記録され、関連するDSAに概説される。

8.9. データ収集

8.9.1. データ収集の原則

研究実施医療機関における業務量を最小限に抑えるために、効率的なデータ収集の手段及び手順が用いられる。CRFはITSCが作成し、データ収集を容易にするために、紙および電子CRF(eCRF)として参加施設は利用可能である。データは直接eCRFに入力するか、最初にCRFの紙の写しに入力し、その後eCRFに入力されてもよい。すべてのデータは、包括的なデータ用語集にアクセスできる訓練を受けたスタッフが収集する。CRFに記録された情報は、被験者の医療/病院の記録を正確に反映し、入手可能になれば速やかに記入され、原データから収集されなければならない。このプロセスの目的は、提出されたデータの進捗、正確性、および完全性について、施設スタッフに迅速なフィードバックを提供することを含め、臨床試験の質を改善することである。eCRFはウェブベースであり、研究実施医療機関または研究者別のパスワードで保護された状態でアクセス可能である。

8.9.2. 収集される変数

このREMAPのすべてのドメインで収集される一般的な変数は、下記のコアプロトコルで示される。追加のドメイン特異的変数については、関連するDSAに概説される。ベースラインの変数は、無作為化時またはその前と定義される。

8.9.2.1. ベースラインで無作為化に必要なもの

- REMAPの選択/除外基準のチェックリスト
- 入院日時
- 初回ICU入室日時
- ドメイン特有の除外基準のチェックリスト
- ショック状態
- 低酸素血症の状態
- インフルエンザの有無
- パンデミック感染症の有無

8.9.2.2. ベースラインだが、無作為化には不要

- 人口統計学的データ(生年月日、年齢、性別、推定体重および身長)
- 合併症および肺炎のリスク因子
- ICU入室前の状況
- APACHE II変数
- SOFA変数
- ドメイン内の介入割付状況および無作為化番号
- 微生物学的検査の結果

8.9.2.3. 無作為化からICU退院またはDay-28のいずれか早い方まで毎日

- 低血圧および昇圧剤/強心薬の投与
- 透析の実施
- 侵襲的または非侵襲的機械換気の実施
- P:F比

8.9.2.4. ICUでのアウトカム(転帰)データ

- ICU退室日時
- ICU退室生存状況
- ICU再入室・退室日

8.9.2.5. 病院転帰データ

- 退院日時
- 退院時の生存状況
- 退院先
- 微生物学的検査の結果

8.9.2.6. 抗微生物薬投与

- 抗菌薬の投与
- 抗ウイルス薬の投与

8.9.2.7. 転帰データ

RSAまたはDSAで特に指定のない限り、研究参加施設の判断により、電話で収集:

- 90日後の生存状況
- 6ヵ月後の生存状況

- 6カ月後にEQ-5Dで測定したHRQoL
- 6カ月時点でWHODASで測定した障害の状態および障害を解釈するためのベースライン情報
- 研究参加に関する意見・考え(6カ月後に報告)

8.9.2.8. プロセス関連のアウトカム

- 該当する病院への入院からICU入室までの時間
- ICU入室から無作為化までの時間
- 選択された共同介入
- 割付られた介入への遵守

8.9.3. 反応適応性無作為化(RAR)に必要なデータ

このREMAPは頻繁に適応解析を用い、RARを組み込む。RARに情報に使用する変数はすべて、事前に指定される。重要な変数は以下:

1. ベースラインおよび割付状況
 - a. 独自の研究固有の数字
 - b. 場所(国および施設のコード)
 - c. 無作為化の日時
 - d. 各ドメインの適格性
 - e. 各ドメインの介入割付
 - f. 各ドメインの各介入割付の把握状況“Reveal status”
 - g. 年齢区分
 - h. 階層
 - i. ショックまたはショックなし
 - ii. インフルエンザ
 - iii. パンデミック
 - i. 状態
 - i. 低酸素血症
2. 転帰
 - a. 90日後の全死因死亡率
 - b. 退院日

適応性無作為化プロセスおよび統計トリガーに必要なデータフィールドはあらかじめ指定され、死亡7日以内および被験者が90日生存している場合は、REMAPへの登録から97日以内にeCRFに入

力する必要がある。

8.9.4. アウトカム評価の盲検化

可能な限り、割付状況を知らされていない研究スタッフがアウトカム評価を実施する。このような盲検化は、多くの転帰、特に被験者がICUまたは病院に依然として入院している間に起こる転帰については実行不可能かもしれない。しかしながら、主要評価項目および主な副次評価項目は、解釈の割れる変数ではないため、割付状況を盲検化されていない評価者が評価をしても精度に影響しない。

8.10. データ管理

8.10.1. 原資料

原資料とは、データが最初に記録され、そこから被験者のeCRFデータが得られる文書である。これらには、病院の記録(病歴および過去および現在の薬剤がeCRFに要約されるかもしれない)、診療記録、検査室および薬剤部の記録、画像、および通信記録を含むが、これらに限定されない。

8.10.2. 秘密保持

すべての文書は秘密条件下で安全に保管される。署名された同意書以外の全ての研究固有の文書において、被験者は、名前ではなく、研究固有の数字および/または何らかのデータベースのコードによって言及される。被験者の医療データをデータベースにリンクする情報は、参加施設の安全な場所に保管される。この情報は、ITSC、DSWG、またはRMCのメンバーに渡されない。被験者識別コードをコード化/再コード化するキーは、参加施設の研究者(施設の研究看護師および研究責任者)のみが利用でき、中央の研究チームのメンバーには利用できない。ICUおよびコード化された個々の被験者データおよび記録は、施設の研究者および医療スタッフ、ならびにすべての中央の研究スタッフが、法的に許容される範囲で、厳密に保管される。

8.11. 質の保証とモニタリング

本研究は、現在承認されているプロトコル、医薬品の臨床試験の実施基準(GCP)、関連する規制及びSOPに従って実施される。

8.11.1. プロトコル遵守およびデータの完全性を改善するための計画

データ入力とデータ管理は、プログラミングとデータ管理支援を含め、地域プロジェクトマネージャ

一とRCCが調整する。

データの質とプロトコルの標準化を保証するためのいくつかの手順は、バイアスを最小限にするのに役立つ。それらは以下を含む:

- 研究開始前に、全ての研究コーディネーターおよび研究者のためのスタートアップ会議を開催し、手順の一貫性を確保する;
- 詳細な用語集が、CRFに収集するデータを定義する;
- 質の管理チェック中に誤りが発見された場合、データマネジメントセンターが、データの確認、問い合わせ、修正をタイムリーに実施する
- データモニタリングは、以下のように行わる

8.11.2. データモニタリング

本研究はRCCの代表者によってモニタリングされる。施設の研究開始前に、テレビ会議または施設訪問が実施される。ルーチンのモニタリング訪問が実施され、その頻度は各施設の募集状況によって決定される。電子メールおよび電話によるコミュニケーションにより、施設訪問を補う。

各来院後にモニタリング報告書を作成し、必要に応じてRMCが評価する。フォローアップレターが研究実施医療機関の研究責任者および研究コーディネーターに送付され、研究実施医療機関の研究者ファイルに保管される。

診療録、その他の関連する原資料及び研究実施医療機関の参加施設研究者ファイルは、研究期間中及び必要に応じて研究終了時に、モニタリング訪問のためにRCCの代表者が利用できるようにしなければならない。

各DSAでは、ドメイン特有のモニタリングおよびプロトコル遵守の問題が述べられる。

8.12. データ安全性モニタリング委員会

単一のDSMBが実施されるすべての地域で研究の責任を負う。本研究のDSMBは、5~7名のメンバーで構成される。委員長は、臨床試験の方法論に関する専門知識、適応的な臨床試験デザインの経験を有するとして選ばれる。この研究の複雑さと専門領域を監督するために必要なすべての専門知識を確保するよう、追加の医療専門家、統計専門家、その他の専門家を選定する。

DSMBは、別の手順書に従って活動を行う。この手順書は、研究開始前にDSMBおよびITSCの承認を受けなければならない。DSMBは、規制当局の現行の勧告に従い、研究の最高品質の監督を保証するために盲検解除される。

DSMBは、SACから研究の適応解析の最新情報を頻繁にレビューする。DSMBの役割は、あらかじめ定められた研究アルゴリズムがデザイン通りに実施されていること、デザインが科学のおよび倫理的観点から適切であること、統計トリガーに達した際に確認すること、7.8.9節に概説されているように、プラットフォーム結論に達したか、または達したことを推奨することである。研究の登録および実施は継続的である。

DSMBはデザインの決定を行わない。DSMBが、研究のアルゴリズムが倫理的、安全性又は科学的観点からもはや受け入れられないと考える場合には、研究デザインに関する最終的な意思決定権を有するITSCに対して勧告を行う。DSMBとSACが、安全性上の理由からプロトコルからの一時的な逸脱に同意する場合、この決定をITSCに通知することは必要としない。DSMBとSACが永続的な変更が必要であると同意すれば、DSMB、SAC、ITSCの議長が会合を開き、患者の安全と研究の科学的妥当性を確保するために最良の方法を議論する。事前に定めた研究デザインから逸脱する必要性について、SACとDSMBが意見を異とする場合、DSMBはITSCにその推奨事項とその根拠を知らせなければならない。

8.13. 安全性のモニタリングと報告

8.13.1. 原則

本研究における安全性モニタリング及び報告の実施に用いられる原則は、Cookらが論文“Serious adverse events in academic critical care research”で概説した通りである。(Cook et. al., 2008) この研究に登録される重症患者の割合は高く、死亡または実質的な病的状態が予想される。重症CAP患者の致命率は20～30%程度である可能性が高く、患者は臨床検査異常または重度疾患やその治療による合併症の一方または両方を高い割合で有する。臨床試験に登録されているか否かにかかわらず、重度患者は、通常、重篤な有害事象(SAE)の従来の定義を満たす複数の事象を経験する。

脆弱性の高い集団を対象とする研究では、患者の安全と患者の権利を守るような、また、研究が被験者の健康を守る方法で実施されるという公衆からの信頼が確保されるような調査監督がなければならない。本研究における重篤な有害事象の定義、原因特定、報告に関して概説する手順は、これらの目標を達成するようにデザインされているが、研究の評価項目として組み入れ、重要と認識される疾病又は事象の経過の一部である可能性の高い事象の報告を回避する。

8.13.2. 定義

認められた基準に従い、重篤な有害事象とは、致死的で生命を脅かす、長期にわたり重大な障害をもたらす(またはもたらす可能性がある)、または出産時の先天性の欠損や先天奇形をもたらす

事象と定義される。

8.13.3. 重篤な有害事象の報告手順

研究の評価項目は、コアプロトコルに概説され、DSAに規定されているように、さもなくば重篤な有害事象となる可能性のある多くの事象を把握するようデザインされている。特に、特定の介入に起因すると思われる重篤な有害事象は、各DSAの副次評価項目として含められるが、そのドメインに登録された被験者についてのみ記録される。必要に応じて、特定のドメインに関連する重篤な有害事象の特定に関連する追加明記事項をDSAに記載する。一般に、研究の評価項目ではない重篤な有害事象のみ報告が必要である。ただし、研究実施医療機関の研究者により、研究による介入または研究参加に起因すると判断された重篤な有害事象はすべて報告される(第8.13.4項)。重篤な有害事象が研究の評価項目ではない場合、研究実施医療機関の研究者の判断により、研究による介入又は研究参加の結果として発現したという合理的な可能性がある時のみ報告される(8.13.4項)。

重篤な有害事象の定義を満たし、上記に概説した基準に従って報告される必要があり、研究登録から退院までの間に発生した事象は、RCCに報告される。これらの重篤な有害事象は、RSAで特に指定のない限り、研究スタッフが当該事象に気づいてから72時間以内にRCCに報告されるべきである。報告される最低限の情報は以下の通りである:

- 独自の研究固有の数字
- 有害事象の日付
- 有害事象の性質(転帰を含む)及び研究介入に起因すると判断した根拠
- 当該事象に対して治療が必要であったかどうか、また、必要であった場合には、どのような治療が行われたか

8.13.4. 重篤な事象が研究介入に起因するか

研究内の多くの被験者が、1つ以上の研究介入に起因すると考えられる事象を経験する可能性が高い。しかし、重篤な疾患の結果や研究外の介入による結果として起こる有害事象と、研究による介入結果とをリアルタイムで区別することはしばしば困難である。実施医療機関の研究者は、事象を研究介入に起因すると判断する際に注意を払うべきである。しかしながら、重篤な有害事象が本研究の介入に起因するか否かを判断するために適用すべき基準は、研究介入と重篤な有害事象との間に直接的な関連性がある可能性がある“possible”、おそらく因果関係がある“probable”、明確な因果関係がある“certain”の判断、または、重篤な有害事象が重度疾患や治療の進展からの正常な特徴ではないと考えられることである。

8.13.5. 死亡が研究介入や研究参加に起因するか

この研究に登録される重症CAP患者は、死亡リスクが高い。研究の主要評価項目は死亡率であり、研究の目的は、治療の割付に起因すると考えられる主要評価項目の差を明らかにすることである。これには、安全かつ有効であると考えられている、あるいは知られているが、一部の治療が他の治療よりも有効であるかどうか分からない治療が含まれることが多い。新規で、通常の標準治療の一部ではない相互作用を研究が評価する場合、新規の実験的介入に起因すると考慮する閾値は、介入がすでに広く用いられており、その安全性プロファイルが既に確立されている場合よりも低くすべきである。

9. ガバナンスと倫理的配慮

9.1. 実施医療機関のマネージメント及び研究の調整

各国・地域にはRCCがある。各RCCは、参加施設の管理、それらの施設に対するデータ管理の主たる責任を負い、その地域の施設に対するウェブベースの無作為化を提供する。各RCCが研究の管理と調整を行うプロセスは、各RSAIに示される。

9.2. 倫理・規制に関する事項

9.2.1. 原則

本研究は、ヘルシンキ宣言の最新版(Fortaleza 2013年版)の原則に従い、各RSAIに規定されている関連する国・地域の倫理的、規制的、および法的要件に全て準拠して実施される。

9.2.2. 本研究に関連する倫理的事項

本研究に適格となる患者は重篤な状態であり、適格患者の多くは快適、安全のため、また標準的な救命のためのICU処置を容易にするために鎮静薬の投与を受けている。必ずしも鎮静薬の投与を受けていない患者では、重篤な疾患の存在自体が、患者の精神能力に影響を及ぼすような意識状態の変化につながるものが一般的である。これらの因子の存在は、研究に適格であるほとんどの患者から、参加のための事前の同意を取得することができないことを意味する。さらに、この研究内の多くの介入は早急に開始されなければならない。なぜなら、介入を開始するためには即時性が重要、必要だからであり、あるいは、臨床現場で行われるのと同じ時点で研究介入が開始された場合に、介入の最も妥当な評価が行われるからである。

本研究で使用する同意に関する広範なアプローチは以下のとおりである:

- 臨床医の意見で、同意の能力がある患者には、研究に関する情報が提供され、参

加に招待される。

- REMAPに適格である患者の大多数は、同意能力がない。そのような患者のために、また、地域の法律および倫理委員会の承認の要件によって認められるように:
 - 参加施設で利用可能な全ての介入が、その施設の臨床医による許容可能な標準治療の範囲の一部であるとみなされるドメインについては、本研究への登録は同意の免除“waive”または何らかの形式で事後の同意“delayed consent”を介して行うことが望ましい。現地の法律または倫理的要件により要求されるなら、この方針に代わるものは、被験者の正式な代理人の同意で参加とみなすものである。
 - 参加施設で利用可能な少なくとも1つの介入が実験的であるか、または容認可能な標準治療の範囲の一部ではないとみなされるドメインについては、正式な代理人による事前の同意が必要となる。この原則の例外は、正式な代理人による事前の同意を得ることが日常的に妨げられるような介入を開始する時間的必須条件がある場合である。
 - 研究への初期登録後に適格性が発現する可能性があるドメインについては、被験者からの随時同意または正式な代理人からの随時同意を得ることが許容される。すなわち、被験者がその後にドメインの適格性基準を満たした場合、被験者を無作為化することが随時承認される。
 - 被験者が自ら同意をせずに登録される場合、被験者の正式な代理人には、適切な時期に速やかに説明し、研究参加を中止するための手続きについて説明する。現地の法律または倫理委員会の承認のための手続きにより要求される場合、正式な代理人は、継続的な参加に同意するよう要望される。これらの研究プロセスを実施するにあたり、研究スタッフは、被験者の健康に関心を持つ正式な代理人および他の全ての人々に対して、不必要な苦痛を回避し、または不必要な混乱を引き起こさない必要性を認識する。
 - 被験者が自ら同意をせずに登録される場合、地域の慣行および法的要件に従って、被験者は、同意能力を回復した後に、その登録について説明を受ける。被験者が登録され、(死亡または神経学的障害のために)能力を回復しない場合、通常は、地域の法律および倫理委員会の決定に従い、被験者は研究への参加を継続する。

留意すべきは、RARが開始されると、REMAP内の被験者は平均して参加から利益を得られることである。RARの結果、被験者はより良好な転帰をもたらす可能性が高い各ドメイン内の介入に

割付られる可能性が高い。

9.2.3. 承認

プロトコル、同意書及び被験者及び(又は)正式な代理人向けの情報シートは、各実施医療機関の適切な倫理委員会に提出され、必要に応じて追加して規制当局にも提出する。関連するすべての倫理委員会および規制当局から、研究を開始するための書面による承認を必要とする。

9.3. プロトコルの修正

9.3.1. 修正

「実質的な改訂」とは、重大な程度に影響を及ぼす可能性が高いコアプロトコル、DSA又はRSAのうちの1つ以上に対する改訂と定義される:

- 被験者の安全、身体的又は精神的な完全性;
- 研究の科学的価値;
- 研究の実施又は管理;
- 研究で用いられるあらゆる介入の質又は安全性;
- 何らかの理由による介入またはドメインの停止;
- ドメイン内のあらゆる新たな介入の追加;
- 新たなドメインにおける新たな介入の追加

あるドメイン内で利用可能な介入の全ての修正および新たなドメイン内での介入の追加を含む、元の承認文書に対する全ての実質的な修正は、元の承認に必要とされた全ての関連する倫理委員会および規制当局に承認のために提出される。実質的でない修正は、そのような審査機関に通知されず、研究スポンサーによって記録され、ファイルされる。

何らかの理由で何らかの介入またはドメインの中止が生じた場合、これは運用上の問題であり、その介入またはドメインへの無作為化はもはやできなくなる。完全な、または事前に指定されたサブグループ内での介入またはドメインの中止は、全ての関連規制機関に報告される。

9.4. 秘密保持

本研究に適用される秘密保持の原則は、すべての研究スタッフが、すべての被験者情報の秘密保持が常に維持され、守られることを保証することである。被験者は、被験者に固有の情報を含むすべての文書および電子データベース上で被験者識別コードによってのみ特定される。各施設は、各被験者識別コードと、被験者の氏名、および生年月日、住所、その他の連絡先情報などの識別情報とをリンクさせた別のファイルを維持する。他の情報は、被験者識別コードと被験者識別情報にリンクさせるファイルには保存されない。

9.5. 利益相反に関する公開

全ての研究スタッフは、研究の実施又は結果の解釈の一方又は両方に影響しうる又は影響すると考えられる全ての利益相反を公開し、更新することが求められる。REMAP-CAPに關与するすべての研究者は、REMAP-CAPウェブサイト上で利益相反の登録を維持する。これらは定期的に更新され、研究ウェブサイトで公開される。

9.6. 研究後のケア

本研究は、研究で規定された全ての介入の中止後の、継続的な被験者の管理または治療に責任を負わない。

9.7. コミュニケーション

9.7.1. 報告

各参加施設は、当該施設が定める、その地域での報告要件を全て遵守する。

研究全体を中止する場合には、研究終了後90日以内に、関連する全ての地域の倫理委員会および規制当局に通知する。研究の終了は、最後の被験者の最後のフォローアップと定義する。

9.7.2. 研究結果の公表

研究結果は、プレゼンテーションもしくは文書化(論文化)により伝達される。

9.8. 文書化(論文化)に関する方針

本研究中に収集したデータからなる原稿および抄録は、該当するDSWGが作成する。結果がドメイン間の相互作用に影響される場合、両ドメインのDSWGが原稿および抄録の作成に責任を負う。1つ以上のDSWGによって作成された研究結果を報告するすべての原稿および抄録はITSCに提出され、そこで提出前に承認されなければならない。

研究実施医療機関の研究者は、口頭での発表を含め(それに限定するわけではない)、中間結果または最終的な結果を論文化または発表しない。研究実施医療機関における研究者および研究コーディネーターの役割は、研究協力者として名が記載され貢献が認められる。必要な場合、研究を承認または支持した臨床試験グループの論文化の方針に準拠する。

9.9. データのアクセスと所有権

9.9.1. データ所有権

すべてのデータは、ITSCの管理下で、研究スポンサーが責任をもって所有する。研究は永続的なものとしているため、すべてのデータは無期限に保存される。

9.9.2. データへのアクセス

研究に関連するモニタリング、監査および査察のため、ITSC、研究スポンサー、主たる研究実施機関および規制当局から委任された代表者にデータの直接閲覧は許可される。本研究は、データへのアクセスに関して、データが作成された時点で適用される、すべての関連する司法および学術的要件に遵守する。商業組織が研究に関与する場合(例えば、あるドメイン内で試験される物品又はサービスの提供)、データの所有権及びアクセスは、研究スポンサーと当該商業組織との間の契約において規定される。

本研究は、契約書に以下の事項が明記されていない限り、商業組織と契約を結ばない:

- 研究結果の解析および報告を含む研究のあらゆる側面のデザインおよび実施に関して、学術的に完全に独立していること
- プレゼンテーションまたは論文の事前公開を商業組織に提供することに同意することはできるが、商業組織はプレゼンテーションまたは論文を阻止または変更する権限を有さないこと
- 全てのデータが研究によって所有されており、商業組織がデータにアクセスする権限

を有さないこと

9.10. 同意書

テンプレートとなる情報および同意に関する書類が、手順書として参加施設に提供される。

10.参考文献

- ABEREGG, S. K., RICHARDS, D. R. & O'BRIEN, J. M. 2010. Delta inflation: a bias in the design of randomized controlled trials in critical care medicine. *Crit Care*, 14, R77.
- AIKMAN, K. L., HOBBS, M. R., TICEHURST, R., KARMAKAR, G. C., WILSHER, M. L. & THOMAS, M. G. 2013. Adherence to guidelines for treating community-acquired pneumonia at a New Zealand hospital. *J Pharm Pract Res*, 43, 272-275.
- ALMIRALL, J., BOLIBAR, I., VIDAL, J., SAUCA, G., COLL, P., NIKLASSON, B., BARTOLOME, M. & BALANZO, X. 2000. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur.Respir.J.*, 15, 757-763.
- ALVAREZ-LERMA, F. & TORRES, A. 2004. Severe community-acquired pneumonia. *Curr.Opin.Crit Care*, 10, 369-374.
- ANGUS, D. C. 2015. Fusing Randomized Trials With Big Data: The Key to Self-learning Health Care Systems? *JAMA*, 314, 767-8.
- BARKER, A. D., SIGMAN, C. C., KELLOFF, G. J., HYLTON, N. M., BERRY, D. A. & ESSERMAN, L. J. 2009. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clin.Pharmacol.Ther.*, 86, 97-100.
- BELLANI, G., LAFFEY, J. G., PHAM, T., FAN, E., BROCHARD, L., ESTEBAN, A., GATTINONI, L., VAN HAREN, F., LARSSON, A., MCAULEY, D. F., RANIERI, M., RUBENFELD, G., THOMPSON, B. T., WRIGGE, H., SLUTSKY, A. S., PESENTI, A., INVESTIGATORS, L. S. & GROUP, E. T. 2016. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 315, 788-800.
- BERRY, D. A. 2012. Adaptive clinical trials in oncology. *Nat.Rev.Clin.Oncol.*, 9, 199-207.
- BERRY, S. M., CONNOR, J. T. & LEWIS, R. J. 2015. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA*, 313, 1619-1620.
- BHATT, D. L. & MEHTA, C. 2016. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med*, 375, 65-74.
- BJERRE, L. M., VERHEIJ, T. J. & KOCHEN, M. M. 2009. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD002109.
- BLOOD OBSERVATIONAL STUDY INVESTIGATORS OF ANZICS-CLINICAL TRIALS GROUP, WESTBROOK, A., PETTILA, V., NICHOL, A., BAILEY, M. J., SYRES, G., MURRAY, L., BELLOMO, R., WOOD, E., PHILLIPS, L. E., STREET, A., FRENCH, C., ORFORD, N., SANTAMARIA, J. & COOPER, D. J. 2010. Transfusion practice and guidelines in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*, 36, 1138-46.
- BODI, M., RODRIGUEZ, A., SOLE-VIOLAN, J., GILAVERT, M. C., GARNACHO, J., BLANQUER, J., JIMENEZ, J., DE LA TORRE, M. V., SIRVENT, J. M., ALMIRALL, J., DOBLAS, A., BADIA, J. R., GARCIA, F., MENDIA, A., JORDA, R., BOBILLO, F., VALLES, J., BROCH, M. J., CARRASCO, N., HERRANZ, M. A. & RELLO, J. 2005. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin.Infect.Dis.*, 41, 1709-1716.

- BURNS, K. E., CHANT, C., SMITH, O., CUTHBERTSON, B., FOWLER, R., COOK, D. J., KRUGER, P., WEBB, S., ALHASHEMI, J., DOMINGUEZ-CHERIT, G., ZALA, C., RUBENFELD, G. D. & MARSHALL, J. C. 2011. A Canadian Critical Care Trials Group project in collaboration with the international forum for acute care trialists – Collaborative H1N1 Adjuvant Treatment pilot trial (CHAT): study protocol and design of a randomized controlled trial. *Trials*, 12, 70.
- BYRNE, R. A. & KASTRATI, A. 2013. Unmet aspirations—where to now for catheter thrombectomy? *N Engl J Med*, 369, 1649–50.
- CAREY, L. A. & WINER, E. P. 2016. I-SPY 2—Toward More Rapid Progress in Breast Cancer Treatment. *N Engl J Med*, 375, 83–4.
- CECCONI, M., HOFER, C., TEBOUL, J. L., PETTILA, V., WILKMAN, E., MOLNAR, Z., DELLA ROCCA, G., ALDECOA, C., ARTIGAS, A., JOG, S., SANDER, M., SPIES, C., LEFRANT, J. Y., DE BACKER, D., INVESTIGATORS, F. & GROUP, E. T. 2015. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*, 41, 1529–37.
- CONNOR, J. T., ELM, J. J. & BROGLIO, K. R. 2013. Bayesian adaptive trials offer advantages in comparative effectiveness trials: an example in status epilepticus. *J.Clin.Epidemiol.*, 66, S130–S137.
- COOK, D., LAUZIER, F., ROCHA, M. G., SAYLES, M. J. & FINFER, S. 2008. Serious adverse events in academic critical care research. *CMAJ*, 178, 1181–4.
- DELLINGER, R. P., LEVY, M. M., RHODES, A., ANNANE, D., GERLACH, H., OPAL, S. M., SEVRANSKY, J. E., SPRUNG, C. L., DOUGLAS, I. S., JAESCHKE, R., OSBORN, T. M., NUNNALLY, M. E., TOWNSEND, S. R., REINHART, K., KLEINPELL, R. M., ANGUS, D. C., DEUTSCHMAN, C. S., MACHADO, F. R., RUBENFELD, G. D., WEBB, S. A., BEALE, R. J., VINCENT, J. L., MORENO, R. & SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN GUIDELINES COMMITTEE INCLUDING THE PEDIATRIC, S. 2013. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41, 580–637.
- ECCLES, S., PINCUS, C., HIGGINS, B. & WOODHEAD, M. 2014. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*, 349, g6722.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2005. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. *In: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) (ed.)*. London.
- EWIG, S., WOODHEAD, M. & TORRES, A. 2011. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.*, 37, 214–223.
- FINFER, S., BELLOMO, R., BOYCE, N., FRENCH, J., MYBURGH, J. & NORTON, R. 2004. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N.Engl.J.Med.*, 350, 2247–2256.
- FINFER, S., LIU, B., TAYLOR, C., BELLOMO, R., BILLOT, L., COOK, D., DU, B., MCARTHUR, C., MYBURGH, J. & INVESTIGATORS, S. T. 2010. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*, 14, R185.
- FREI, C. R., ATTRIDGE, R. T., MORTENSEN, E. M., RESTREPO, M. I., YU, Y., ORAMASIONWU, C. U., RUIZ, J. L. & BURGESS, D. S. 2010. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin. Ther.*, 32, 293–299.
- HARRINGTON, D. & PARMIGIANI, G. 2016. I-SPY 2—A Glimpse of the Future of Phase 2 Drug Development? *N Engl J Med*, 375, 7–9.
- HUANG, D. T., ANGUS, D. C., MOSS, M., THOMPSON, B. T., FERGUSON, N. D., GINDE, A., GONG, M. N., GUNDEL, S., HAYDEN, D. L., HITE, R. D., HOU, P. C., HOUGH, C. L.,

- IWASHYNA, T. J., LIU, K. D., TALMOR, D. S., YEALY, D. M., COMMITTEE, R. P. & THE, N. I. H. N. P. N. I. 2016. Design and Rationale of the Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade (ROSE) Trial for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Am Thorac Soc*.
- INSTITUTE OF MEDICINE 2013. *Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*, Washington D.C, The National Academies Press.
- LEE, J. S., NSA, W., HAUSMANN, L. R., TRIVEDI, A. N., BRATZLER, D. W., AUDEN, D., MOR, M. K., BAUS, K., LARBI, F. M. & FINE, M. J. 2014. Quality of care for elderly patients hospitalized for pneumonia in the United States, 2006 to 2010. *JAMA Intern.Med.*, 174, 1806-1814.
- LEROY, O., SANTRE, C., BEUSCART, C., GEORGES, H., GUERY, B., JACQUIER, J. M. & BEAUCAIRE, G. 1995. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med.*, 21, 24-31.
- LIM, W. S., BAUDOUIN, S. V., GEORGE, R. C., HILL, A. T., JAMIESON, C., LE, J., I, MACFARLANE, J. T., READ, R. C., ROBERTS, H. J., LEVY, M. L., WANI, M. & WOODHEAD, M. A. 2009. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 64 Suppl 3, iii1-55.
- MANDELL, L. A., WUNDERINK, R. G., ANZUETO, A., BARTLETT, J. G., CAMPBELL, G. D., DEAN, N. C., DOWELL, S. F., FILE, T. M., JR., MUSER, D. M., NIEDERMAN, M. S., TORRES, A. & WHITNEY, C. G. 2007. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 44 Suppl 2, S27-S72.
- MCCABE, C., KIRCHNER, C., ZHANG, H., DALEY, J. & FISMAN, D. N. 2009. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med* 169, 1525-1531.
- MEURER, W. J., LEWIS, R. J. & BERRY, D. A. 2012. Adaptive clinical trials: a partial remedy for the therapeutic misconception? *JAMA*, 307, 2377-2378.
- MORTENSEN, E. M., RESTREPO, M., ANZUETO, A. & PUGH, J. 2004. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*, 117, 726-731.
- MORTENSEN, E. M., RESTREPO, M. I., ANZUETO, A. & PUGH, J. 2005. The impact of empiric antimicrobial therapy with a beta-lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia. *Crit Care*, 10, R8.
- MUSER, D. M., ROIG, I. L., CAZARES, G., STAGER, C. E., LOGAN, N. & SAFAR, H. 2013. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*, 67, 11-8.
- MUSER, D. M. & THORNER, A. R. 2014. Community-acquired pneumonia. *N.Engl.J.Med.*, 371, 1619-1628.
- PARK, J. W., LIU, M. C., YEE, D., YAU, C., VAN 'T VEER, L. J., SYMMANS, W. F., PAOLONI, M., PERLMUTTER, J., HYLTON, N. M., HOGARTH, M., DEMICHELE, A., BUXTON, M. B., CHIEN, A. J., WALLACE, A. M., BOUGHEY, J. C., HADDAD, T. C., CHUI, S. Y., KEMMER, K. A., KAPLAN, H. G., ISAACS, C., NANDA, R., TRIPATHY, D., ALBAIN, K. S., EDMISTON, K. K., ELIAS, A. D., NORTHFELT, D. W., PUSZTAI, L., MOULDER, S. L., LANG, J. E., VISCUSI, R. K., EUHUS, D. M., HALEY, B. B., KHAN, Q. J., WOOD, W. C., MELISKO, M., SCHWAB, R., HELSTEN, T., LYANDRES, J., DAVIS, S. E., HIRST, G. L., SANIL, A., ESSERMAN, L. J., BERRY, D. A. & INVESTIGATORS, I. S. 2016. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*, 375, 11-22.
- RHODES, A., EVANS, L. E., ALHAZZANI, W., LEVY, M. M., ANTONELLI, M., FERRER, R.,

- KUMAR, A., SEVRANSKY, J. E., SPRUNG, C. L., NUNNALLY, M. E., ROCHWERG, B., RUBENFELD, G. D., ANGUS, D. C., ANNANE, D., BEALE, R. J., BELLINGHAN, G. J., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C., DE BACKER, D. P., FRENCH, C. J., FUJISHIMA, S., GERLACH, H., HIDALGO, J. L., HOLLENBERG, S. M., JONES, A. E., KARNAD, D. R., KLEINPELL, R. M., KOH, Y., LISBOA, T. C., MACHADO, F. R., MARINI, J. J., MARSHALL, J. C., MAZUSKI, J. E., MCINTYRE, L. A., MCLEAN, A. S., MEHTA, S., MORENO, R. P., MYBURGH, J., NAVALESI, P., NISHIDA, O., OSBORN, T. M., PERNER, A., PLUNKETT, C. M., RANIERI, M., SCHORR, C. A., SECKEL, M. A., SEYMOUR, C. W., SHIEH, L., SHUKRI, K. A., SIMPSON, S. Q., SINGER, M., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S. R., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L., WIERSINGA, W. J., ZIMMERMAN, J. L. & DELLINGER, R. P. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43, 304–377.
- RUGO, H. S., OLOPADE, O. I., DEMICHELE, A., YAU, C., VAN 'T VEER, L. J., BUXTON, M. B., HOGARTH, M., HYLTON, N. M., PAOLONI, M., PERLMUTTER, J., SYMMANS, W. F., YEE, D., CHIEN, A. J., WALLACE, A. M., KAPLAN, H. G., BOUGHEY, J. C., HADDAD, T. C., ALBAIN, K. S., LIU, M. C., ISAACS, C., KHAN, Q. J., LANG, J. E., VISCUSI, R. K., PUSZTAI, L., MOULDER, S. L., CHUI, S. Y., KEMMER, K. A., ELIAS, A. D., EDMISTON, K. K., EUHUS, D. M., HALEY, B. B., NANDA, R., NORTHFELT, D. W., TRIPATHY, D., WOOD, W. C., EWING, C., SCHWAB, R., LYANDRES, J., DAVIS, S. E., HIRST, G. L., SANIL, A., BERRY, D. A., ESSERMAN, L. J. & INVESTIGATORS, I. S. 2016. Adaptive Randomization of Veliparib–Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 375, 23–34.
- SHORR, A. F., BODI, M., RODRIGUEZ, A., SOLE-VIOLAN, J., GARNACHO-MONTERO, J. & RELLO, J. 2006. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 130, 93–100.
- SINGANAYAGAM, A., CHALMERS, J. D. & HILL, A. T. 2009. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *QJM*, 102, 379–388.
- SLIGL, W. I. & MARRIE, T. J. 2013. Severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Clin.*, 29, 563–601.
- THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK 2000. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N.Engl.J.Med.*, 342, 1301–1308.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES 2016. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness: guidance for industry. In: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (ed.).
- WARE, J. H. & ANTMAN, E. M. 1997. Equivalence trials. *N Engl J Med*, 337, 1159–61.
- WIERSINGA, W. J., BONTEN, M. J., BOERSMA, W. G., JONKERS, R. E., ALEVA, R. M., KULLBERG, B. J., SCHOUTEN, J. A., DEGENER, J. E., JANKNEGHT, R., VERHEIJ, T. J., SACHS, A. P. & PRINS, J. M. 2012. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth.J.Med.*, 70, 90–101.
- WILKINSON, M. & WOODHEAD, M. A. 2004. Guidelines for community-acquired pneumonia in the ICU. *Curr.Opin.Crit Care*, 10, 59–64.
- WOODHEAD, M., BLASI, F., EWIG, S., GARAU, J., HUCHON, G., IEVEN, M., ORTQVIST, A., SCHABERG, T., TORRES, A., VAN DER, H. G., READ, R. & VERHEIJ, T. J. 2011. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin.Microbiol.Infect.*, 17 Suppl 6, E1–59.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2008. The Global burden of disease, 2004 update. Geneva, Switzerland: WHO Press.