アダプティブデザインを用いた新興・再興感染症対応

国際多施設ランダム化比較試験と

重症呼吸器感染症に対する臨床研究体制の基盤構築

**〇研究組織**

**代表機関：　聖マリアンナ医科大学  
研究代表者：　救急医学　教授　藤谷茂樹**

**版数：第3.0版**

**作成日：2021年9月1日**

**目次**

[**1．** **略語と用語集** 5](#_Toc71565328)

[**1.1** **略語** 5](#_Toc71565329)

[**1.2** **用語集** 6](#_Toc71565330)

[**2．** **背景** 9](#_Toc71565331)

[**2.1** **背景** 9](#_Toc71565332)

[**2.2** **研究の意義** 10](#_Toc71565335)

[**3．** **目的及び評価項目** 12](#_Toc71565336)

[**4．** **研究デザイン** 13](#_Toc71565337)

[**4.1** **研究デザイン** 13](#_Toc71565338)

[**4.2** **科学的合理性の根拠** 13](#_Toc71565339)

[**4.3** **無作為化・盲検化** 13](#_Toc71565340)

[**5．** **対象集団** 13](#_Toc71565341)

[**5.1** **重症市中肺炎に関する適格基準** 13](#_Toc71565342)

[**5.1.1** **選択基準** 13](#_Toc71565343)

[**5.1.2** **除外基準** 14](#_Toc71565344)

[**5.2** **COVID-19に関する適格基準** 14](#_Toc71565345)

[**5.2.1** **選択基準** 14](#_Toc71565346)

[**5.2.2** **除外基準** 14](#_Toc71565347)

[**5.3** **目標症例数** 15](#_Toc71565348)

[**5.3.1** **目標症例数** 15](#_Toc71565349)

[**5.3.2** **症例数の設定根拠** 15](#_Toc71565350)

[**6.1** **概要** 15](#_Toc71565351)

[**6.1.1** **介入の概要** 15](#_Toc71565352)

[**6.1.2** **予測される副作用** 16](#_Toc71565353)

[**6.2** **プロトコル** 16](#_Toc71565355)

[**6.2.1** **コアプロトコル** 16](#_Toc71565356)

[**6.2.2** **抗菌薬ドメイン** 18](#_Toc71565357)

[**6.2.3** **マクロライド投与期間ドメイン** 18](#_Toc71565358)

[**6.2.4** **人工呼吸管理ドメイン** 19](#_Toc71565360)

[**6.2.5** **パンデミックドメイン(本申請ではCOVID-19)** 19](#_Toc71565362)

[**7.** **研究方法及び手順** 19](#_Toc71565364)

[**7.1** **被験者リクルート** 19](#_Toc71565365)

[**7.2** **被験者登録** 20](#_Toc71565366)

[**7.3** **観察項目及び収集する情報・手順** 20](#_Toc71565367)

[**7.4** **実施期間及び登録期間** 23](#_Toc71565368)

[**8.** **同意取得方法** 23](#_Toc71565369)

[**8.1** **インフォームド・コンセント** 23](#_Toc71565370)

[**9.** **有害事象及び重篤な有害事象** 24](#_Toc71565371)

[**9.1** **有害事象の定義** 24](#_Toc71565372)

[**9.2** **重篤な有害事象の定義** 24](#_Toc71565373)

[**9.3** **研究との因果関係** 24](#_Toc71565374)

[**9.4** **収集期間・内容** 24](#_Toc71565375)

[**9.5** **重篤な有害事象の報告** 24](#_Toc71565376)

[**10.** **中止と終了** 25](#_Toc71565377)

[**10.1** **研究終了** 25](#_Toc71565378)

[**11.** **予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法** 25](#_Toc71565379)

[**11.1** **予測される利益** 25](#_Toc71565380)

[**11.2** **予測される不利益** 25](#_Toc71565381)

[**12.** **倫理的事項及び要配慮事項** 25](#_Toc71565382)

[**12.1** **法令・指針の遵守** 25](#_Toc71565383)

[**12.2** **個人情報等の取り扱い** 26](#_Toc71565384)

[**12.3** **健康被害に対する補償** 26](#_Toc71565385)

[**12.4** **研究に参加しない場合の治療方法** 26](#_Toc71565386)

[**12.5** **研究終了後の医療の提供** 26](#_Toc71565387)

[**12.6** **被験者の経済的負担又は謝金** 26](#_Toc71565388)

[**12.7** **研究の資金源** 27](#_Toc71565389)

[**12.8** **利益相反の状況** 27](#_Toc71565390)

[**12.9** **情報公開の方法** 27](#_Toc71565391)

[**12.10** **結果の公表** 27](#_Toc71565392)

[**13.** **統計学的事項** 28](#_Toc71565393)

[**13.1** **統計解析** 28](#_Toc71565394)

[**13.1.1** **主要評価項目の解析** 28](#_Toc71565395)

[**13.1.2** **副次評価項目の解析** 29](#_Toc71565396)

[**14.** **試料・情報の保管及び廃棄** 29](#_Toc71565397)

[**14.1** **保管方法・保管期間** 29](#_Toc71565398)

[**14.1.1** **試料の保管方法・保管期間** 29](#_Toc71565399)

[**14.1.2** **情報の保管方法・保管期間** 30](#_Toc71565400)

[**14.2** **廃棄方法** 30](#_Toc71565401)

[**14.2.1** **試料の廃棄方法** 30](#_Toc71565402)

[**14.2.2** **情報の廃棄方法** 30](#_Toc71565403)

[**15.** **品質管理及び品質保証** 30](#_Toc71565404)

[**15.1** **データマネジメント** 30](#_Toc71565405)

[**15.2** **モニタリング** 31](#_Toc71565413)

[**15.3** **効果安全性評価委員会** 31](#_Toc71565414)

[**15.4** **研究機関の長への報告** 32](#_Toc71565415)

[**16.** **研究体制** 32](#_Toc71565418)

[**16.1** **研究組織** 33](#_Toc71565419)

[**16.2** **相談窓口** 33](#_Toc71565420)

1. **略語と用語集**
   1. **略語**

|  |  |
| --- | --- |
| 略号 | 正式名称（日本語） |
| ANZ RMC | オーストラリア・ニュージーランド地域研究管理委員会 |
| ARCT | アダプティブデザイン無作為化比較試験 |
| CAP | 市中肺炎 |
| COVID-19 | 新型コロナウイルス感染症 |
| 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 |
| EDC | 電子的症例登録システム |
| eCRF | 電子症例報告書 |
| EU RMC | 欧州地域研究管理委員会 |
| EQ-5D | EuroQol 5 Demension (欧州で開発されたQOLの尺度) |
| GCP | 医薬品の臨床試験の実施基準 |
| HRQoL | 健康関連の生活の質 |
| HDU | 高度治療室 |
| ICMJE | 医学雑誌編集者国際委員会 |
| ICU | 集中治療室 |
| IIG | 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 |
| ITSC | 国際研究運営委員会 |
| ITT | “Intention to Treat” |
| LOS | 入院期間 |
| NIH | (米国)国立衛生研究所 |
| OFFD | 臓器不全の認められない日数 |
| PAtC | パンデミック関連付録 |
| 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 |
| QOL | 生活の質 |
| RAR | 反応適応性無作為化 |
| RCC | 地域事務局 |
| RCT | 無作為化比較試験 |
| 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 |
| RMC | 地域研究管理委員会 |
| RSA | 地域特有のプロトコル(付録) |
| SAC | 統計解析委員会 |
| SAE | 重篤な有害事象 |
| SOP | 標準作業手順書 |
| VFD | 人工呼吸器未実施日数 |
| WHODAS | WHO障害評価面接基準 |

* 1. **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、そのドメインへの被験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被験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、すべての被験者が、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つを受けるように割り当てられる。

**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と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の全被験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被験者の割合を決定する動的プロセスである。

**状態 State**とは、REMAP内の被験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ーのことであり、REMAPに参加する間、1人の被験者に対して経時的に異なる時点で変化しうる(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内の被験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、被験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被験者群のことである。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被験者、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被験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。

1. **背景**
2. **背景**

【より良いエビデンス創出にむけ、満たされていないニーズ】

　市中肺炎は最近の入院歴や医療システムへの定期的な暴露がない人における肺への感染症である。重症肺炎は死に直結しうる重症な肺炎と定義され、先進国において、重症市中肺炎の患者は集中治療室(ICU)やHigh Dependency Unit (HDU、日本においては高度治療室High Care Unit, HCU)にしばしば入院する。これらへの入院基準は異なりうるが、ICUやHCUへの入院を研究実施上の重症市中肺炎の定義として用いる。（本文書においては、REMAP-CAPのコアプロトコルの記載に則り、重症患者を受け入れる専用の病棟を「ICU」と総称する）

　ICUに入室する重症市中肺炎の患者は様々な種類の治療を同時に受ける。各種関連ガイドラインはあるが、重症度の評価、診断、経験則および診断確定後の抗微生物薬に関する推奨が中心である。しかし、重症市中肺炎の公衆衛生上の重要性に対し、その治療に関するエビデンスの質は総じて低く、質の高い無作為化比較試験(RCT)に基づくエビデンスも限定的である。また、実臨床におけるガイドライン遵守状況のばらつきも報告されている。

　重症市中肺炎は頻度の高い疾患で、死亡率も高い一方、質の高いエビデンスは限られ、行われている標準治療のばらつきもある。これらの要素を踏まえると、重症市中肺炎の予後を改善するための治療手段に対するエビデンス創出のニーズは非常に高い。

【新興・再興感染症の治療法確立に必要な戦略：観察研究の限界】

　2014年の西アフリカでのエボラウイルス感染症のアウトブレイクの際には、3万人近い患者が発生し、さまざまな治療薬が試みられた。しかし結局、安全で有効な治療薬は一つとして見いだされなかった（Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. Published online March 24, 2020.）。エボラウイルス感染症患者の治療にあたる医師にとって、治療方針を決める上で信頼できるエビデンスに欠けることが問題であった。保険適用外の薬剤使用を含め、有効性も安全性も不明な治療が多くの患者に提供された。

　その理由の一つは、ほとんどの場合コントロール群がおかれなかったことである。緊急性の高い新興感染症においては既存の知識に基づく最善の治療を提供することが求められるためRCTを通じ、バイアスのないエビデンスを集積する研究を迅速に立ち上げるのは困難である。エボラウイルス感染症においては、RCTは米国国立衛生研究所(NIH)の主導により一件開始されたにとどまり、そのRCTは開始が遅かったため目標症例数に達しないまま中止された。

　有効な治療薬が見つからないまま西アフリカの同アウトブレイクは収束したが、同様の新興・再興感染症が自然に収束する保証はない。人類は、新興・再興感染症の流行に際し、これに適切に対処しうるエビデンスを、迅速に得る方法を準備しなければならない。

　こうした事例は、新興・再興感染症の流行に際し、多数の施設から良質な臨床データを収集するネットワークの重要性を示していると同時に、観察研究の限界も表している。新興・再興感染症の流行時に、迅速にRCTを実施しうる組織的・技術的基盤を構築しておく必要がある。

【アダプティブ・デザインRCT（ARCT）による迅速な知見収集】

　新興・再興感染症を含む感染症危機時に観察研究だけでは十分な知見が得られないことは明らかだが、一方で従来のRCTは、計画と実施に多大な準備期間を要し、迅速な知見収集の目的には適さない。特に日本では、RCTのコストが他国に比べて高く、多数の症例数を集めにくいという問題がある。

　これらの問題へのアプローチとして、国際協調と、近年注目されている新しい研究デザインであるARCTの組み合わせが有望である。本課題は、日本の集中治療および感染症、RCTの専門家集団が結集し、すでに進行中の国際ARCTに参加することで、有事に、迅速に医学的エビデンスを確立し、国民に還元する基盤を構築する。

　従来のRCTでは、事前に決められた症例数を組み入れた上で、事後に治療の有効性が判定される。一方ARCTでは、組み入れられた症例のアウトカムが収集されるに従い、随時ベイズ理論に基づいて仮説が検証され、結論が出た時点で試験が終了する。また、組み入れ症例のアウトカムの分布に応じて、プロトコルが修正される。こうした適応性により、従来のRCTよりも、結論にいたるまでの症例数を削減し、試験期間を短縮し、費用を抑えることが可能となる。また、対象治療の有効性についての事前知識が乏しい状況からも開始しうる。このようにARCTは重症呼吸器感染症の診断、治療ストラテジーの探求全般に期待される手法であり、同時に未知の点が多く迅速性の問われるパンデミックにも対応できる特徴を備えた研究デザインである。

1. **研究の意義**

【反応適応性無作為化：Response Adaptive Randomization (RAR)】

　「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」“Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia” (REMAP-CAP)は、RAR、つまり特定の介入に対して、先行して参加した同様の被験者が利益を被りうるか否かの重み付けをなされた上で、無作為に割付が行われる仕組みを活用する。

【通常診療への組み込み、埋め込み：Embedding】

　研究は該当患者を参加登録する際に最も効率的に登録ができる方が良い。日々の診療活動に研究プロセスを落とし込む、埋め込む(“nest” “embed”)事が重要である。REMAP-CAPでは、介入割付は電子カルテ上のオーダーセットに統合されるなど、研究スタッフのみならず、通常の臨床スタッフが通常診療を行うなかで24時間いつでも研究へのスクリーニング、募集を行えるように様々な工夫が施されるよう改善していく予定である。

【多元的：Multifactorial】

　複数のドメイン（解析対象となる薬物、支持療法など治療介入群のことを指す）に渡って無作為化が行われる場合、その状態は多元的“multifactorial”である、という。研究対象となるドメインの数は適切な介入と統計学的な検出力 に依存する。REMAP-CAPへの参加施設、被験者数が増加するにつれ、ドメインの数は増加していく予定である。

【適応性：Adaptive】

　REMAP-CAPではベイズ解析を用いたadaptiveな解析が行われる。事前に決められたルールに則って、蓄積されるデータに含まれる情報に応じて研究が調整される。この適応性が解析上の効率を格段に改善する。

【レジストリとの関連性：Nesting】

　REMAP-CAPはレジストリに関連付ける、“nest”させることが可能である。REMAPの参加基準は満たすにも関わらず実際は無作為化されずに研究参加しなかった被験者情報をレジストリから調査することは外的妥当性を評価する目的でも非常に重要である。

【プラットフォーム：Platform】

　プラットフォーム研究は複数の介入を同時に評価するもので、その目的は、各介入効果を個別に正確に評価する一般的なphase 3の試験と異なり、ベストな治療法の探索という、より通常診療のゴールに近い性質を持つ。REMAPの各ドメインの特徴は、それぞれphase 3試験で個別に扱われたことのある内容が中心だが、REMAPはそれらを一つのプラットフォームで実現し、通常診療に近いかたちに落とし込んだという点で独自性が高いといえる。

【パンデミック対応ARCT：REMAP-CAP】

　REMAP-CAPは、成人重症市中肺炎を対象とする国際多施設共同ARCTである。2016年に開始されて以来、2020年9月時点でオーストラリア、ニュージーランド、ヨーロッパ、カナダら世界19カ国、200 以上の施設が参加しており、2022年の終了までに6,800症例を組み入れ予定である。

　REMAP-CAPではすべての治療戦略が研究対象となり、これらの試験が同時に進行する。REMAP-CAPはRCTでありながら、既存の診療レジストリのように平時から継続的に症例の組み入れを行い、症例集積をする。これにより、新興・再興感染症の流行時にも、既存の組織的基盤を活用しながら、迅速に知見を集積することが可能である。

さらに、上述のように、REMAP-CAPはあらゆる微生物による重症肺炎に関する研究プラットフォームである。本試験を通じて日本における感染症診療、集中治療領域における重症肺炎の診療体系をさらに高めることは日本国民の健康に資することであるとともに、全世界的な重症呼吸器感染症のネットワーク構築の足掛かりともなる。

図. REMAP-CAPの特徴

A picture containing diagram

Description automatically generated

1. **目的及び評価項目**

このREMAP-CAPの主な目的は、ICUに入室している市中肺炎（CAP）の成人患者に対して、転帰（研究登録から90日後の全死因死亡率）を改善するための一連の介入効果を解析することである。

副次目的は、以下に及ぼす介入の効果を判定することである。

* 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参加者のうち気管切開を受けた参加者の割合
* 90日後に打ち切りとなる病院入院期間
* 退院先の場所 (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)
* 90日間の初回入院中のICUへの再入院
* 登録から6ヵ月後の生存率（重症例のみ）
* EQ-5Dを用いた登録後6ヵ月時点のHRQoL（重症例のみ）
* WHODASを用いた6ヵ月時点の障害状態（重症例のみ）

パンデミック感染症に対するREMAP-CAPの主な目的は、パンデミック感染症確定成人症例において(グローバルレベルでは疑い症例も含むが、日本国内においては微生物学的検査で確定となった症例のみを対象とする)、21日時点までの死亡と、それまでにICUで臓器支持療法を受けていない日数の複合アウトカムを改善する介入効果を検証する事である。

その他、各DSAにおいてドメイン特有の評価項目が設定される。

1. **研究デザイン**
   1. **研究デザイン**

本試験では、ICUに入室する市中肺炎（CAP）の成人患者を対象とする。REMAP-CAPに登録するにあたって無作為化適格性のための選択基準および除外基準（下記）に合致する症例を登録する。REMAP-CAPに組み入れられたのち、ドメイン特有の追加基準に適合するか判定を行い、ドメインごとに解析する。＿

* 1. **科学的合理性の根拠**

　本試験はmultifactorial（多元的な）ARCTである。中央管理による無作為化を行う。このデザインの利点は重症感染症のような治療介入が確立していない領域に対して、候補となる治療介入を探索的に解析することが可能なことである。通常のRCTでは特定の治療介入（治療薬や理学療法など）をあらかじめ決めておく必要があるのに対して、ARCTでは複数の治療を併用した場合に、それぞれのドメインごとにRCTを組むことができる。そのため多くの治療介入を並行して比較検討することが可能であり、また統計学的有意差に達するために要する被験者数は通常のRCTよりも減らすことが可能である。

　ドメインごとの無作為化割付は中央で行われるが、そのドメインに参加するかどうかは各研究参加施設で規定できるため、無作為化したくないドメイン（例えば、特定の治療薬や人工呼吸管理といった処置）には参加しないことによってその施設で最善と思われる治療を行うことができるのも利点である。

* 1. **無作為化・盲検化**

無作為化は、オーストラリア・ニュージーランド集中治療学会臨床研究グループ(ANZICS CTG)が監督する、スパイラルウェブソリューションズ社 (Spiral Web Solutions Ltd, ニュージーランド)による中央のコンピュータ・ベースの無作為化プログラムを用い、安全性が確保された無作為化ウェブサイトを通じて実施される。無作為化は被験者レベルで行い、必要なデータが無作為化ウェブサイトに入力された後に行う。本研究参加施設から離れた中央無作為化を用いることにより割付の隠蔽化を維持する。試験デザイン上、治療介入の盲検化はできない。90日後の全死因死亡率の主要アウトカムは、確認バイアスの影響を受けない。診療体制上、可能であれば割付状況を知らされていない試験管理担当者が退院後に追跡調査を実施することとする。

1. **対象集団**
2. **重症市中肺炎に関する適格基準**
   * 1. **選択基準**

　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
2. 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
3. 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）
4. 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:
5. 非侵襲的または侵襲的換気補助;
6. 昇圧剤または強心薬、あるいはその両方の点滴静注
   * 1. **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、本試験への参加から除外する。

1. 医療関連肺炎:
   1. 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
   2. 介護福祉施設または高齢者施設の居住者
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主治医の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-CAPに参加歴がある

　なお、各ドメインに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。試験に登録された被験者は、その施設で対象としている全てのドメインに関する適格基準の評価を受け、参加の決まったドメインの数だけ介入を受けることができる。

　もし被験者が、あるドメインにおける一つもしくは複数の介入に関する除外基準を満たすものの、そのドメインにおける二つ以上の介入に関する選択基準を満たす場合、その選択基準を満たす介入のいずれかに無作為化割付される。

* 1. **パンデミック感染症に関する適格基準**

　パンデミック時(本申請におけるCOVID-19対応時)においては、下記の適格基準が適応される。このパンデミック感染症に関する適格基準はICUに加え、ICUレベルの治療を提供できる病棟に入院する患者にも拡張される。

* + 1. **選択基準**

1. 医療機関に入院した、パンデミック対象感染症(COVID-19)の確定成人患者（\*後述するPAtCでは「疑いもしくは確定症例」だが本申請(日本国内)においては確定症例に限る）
   * 1. **除外基準**

　一方、上記選択基準を満たす患者でも下記の基準を満たす場合は除外される。

1. 患者の死期が差し迫り、24時間以内に不可避であると考えられ、かつ、患者、正式な代理人、または臨床医のいずれかが、完全な積極的治療を受け入れない
2. 患者が同日、もしくは翌日に退院すると予想される
3. パンデミック対象感染症による急性疾患の症状で入院して15日以上がすでに経過している
4. 過去90日以内にこのREMAP-CAPに参加歴がある
   1. **目標症例数**
      1. **目標症例数**

　1施設あたり10症例/年×5年間=50症例/施設

試験全体では5年間にわたり計200症例以上(10症例x5年)を期待している。

* + 1. **症例数の設定根拠**

本試験はARCTため、探索的にドメインが選択される。例えば聖マリアンナ医科大学救急救命センターICUにおける2019年度の実績では、急性重症市中肺炎の年間入院症例数は、約20症例である。うち、本研究に組み込み可能な症例数として途中脱落症例等を差し引いて年間約10症例の登録が期待される。

1. **介入**
   1. **概要**
      1. **介入の概要**

　全ての介入の詳細はドメイン特有のプロトコル(付録）（Domain Specific Appendices，DSA）に記述されている。それぞれのRMC（Regional Management Committee)は、その国・地域の参加施設で提供されうる介入を選択できるが、原則的にはその国・地域で利用可能、実行可能な全ての介入が参加施設には提示されるべきである。無作為化割付は各参加施設で許可された範囲内で行われる。これは、参加施設内で、通常診療もしくは許容可能な診療範囲内での介入に留める事を可能にする。

通常の重症市中肺炎としての治療を行い、無作為化してよいドメインに関して登録を行い、中央事務局より無作為化の割り当てを受ける。中央部での無作為化割付はオンラインで行われ、ANZICS CTGが監督するスパイラルウェブソリューションズ社 (Spiral Web Solutions Ltd, ニュージーランド:https://spinnakersoftware.co.nz/)が管理・運営する。無作為化に適するドメインに関しては、現時点で、添付資料の"Region specific appendix\_日本版プロトコル”の9.2.1-9.2.4の4つのドメインを予定している。

9.2.1. 抗菌薬ドメイン

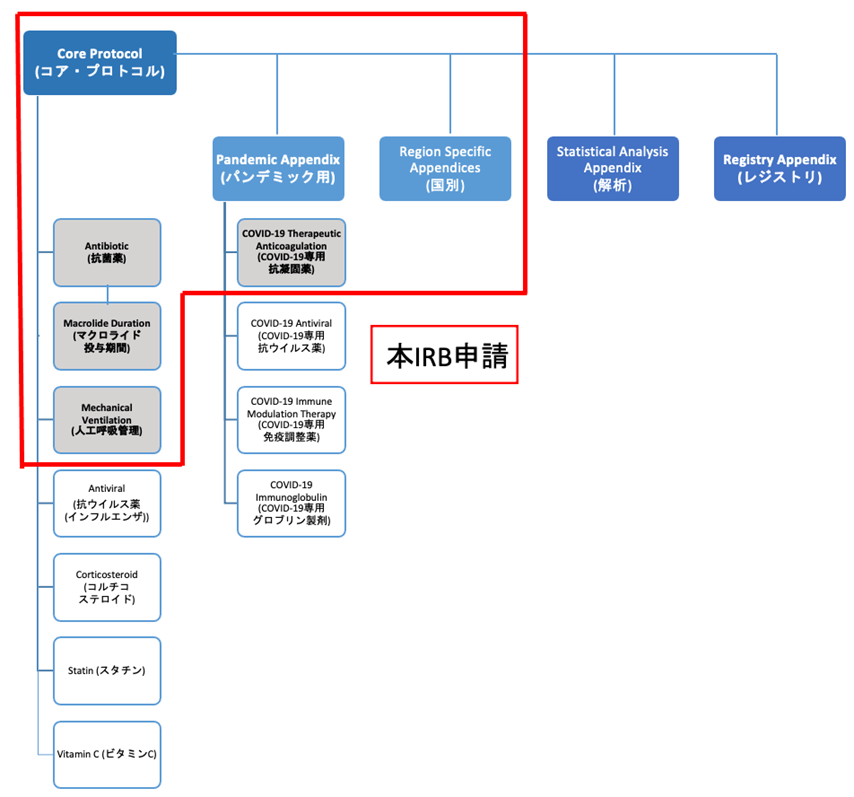
9.2.2. マクロライド投与期間ドメイン

9.2.3. 人工呼吸器管理ドメイン

9.2.4.2 COVID-19専用抗凝固薬ドメイン

＿＿＿＿＿

図. グローバルレベルでのREMAP-CAPの全体プロトコルと本申請に関するプロトコル



* + 1. **予測される副作用**

本申請に含まれる治療介入は通常の診療として行われているものであるため、本試験に伴う副作用はそれぞれの治療介入で今までに報告された副作用の範疇を超えない。なお、無作為化割付が行われた後に、特定の治療法が適切でないと判断された場合には標準治療が行われる。

* 1. **プロトコル**
     1. **コアプロトコル**

　本試験は適応性が高く(adaptive)、新しいドメインや介入、その両者の導入に伴って時間経過とともに研究プロトコルは変化しうる。コアプロトコルにおいては特定の介入に関する情報は含まれておらず、研究全体に普遍的な内容を含んでおり、詳細なドメイン、介入内容に関しては、下記に示すDSAで提示されている。そのため、コアプロトコルは頻回の変更は考えられておらず、各DSAの適宜変更、それに伴うIRB申請が想定される。

　ある特定の介入が最適という結論に達した場合、REMAP-CAPにその後参加する全ての被験者においてその特定の介入を受け続けられるように研究デザインが“adapt”され 、その他の未解の臨床的疑問に対するドメインの研究が継続されることになる。

　研究の運営に関しては、参加国・地域の代表性など種々の要素を勘案して行われる。全体としてはInternational Trial Steering Committee (ITSC)が研究のデザインや実施に関する責任を担う。参加するそれぞれの国・地域にはRMCが設置され、その国・地域における研究実施に関する責任を担う。それぞれのドメインにはDomain-Specific Working Group (DSWG)が存在し、ドメイン毎のデザインや進捗の責任を担う。その他、解析、経済指標、埋め込み“Embedding”などを担当するInternational Interest Group(IIG)や、パンデミックを担当するInternational Pandemic Working Group (IPWG)も存在する。

　ITSCは、下記を担当する：

* コアプロトコルの作成や修正
* REMAPへ参加する新たな国・地域の募集や承認
* Data and Safety Monitoring Board (DSMB)とのリエゾン
* ドメインや介入追加の検討や承認
* International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)を含む学術組織とのリエゾン
* DSWGとともに解析や結果の報告
* DSWGにより提出される結果の承認
* パンデミック時の調整
* 研究資金獲得
* REMAPの戦略の決定

　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の運営は各種条件(Terms of Reference)に規定されている。

　ITSCのメンバーはREMAP-CAPのwebサイト(<https://www.remapcap.org/remapcap-itsc>)に記載されている。

　各国・地域のRMCは各RSAにメンバーとしてリスト化されている研究者により構成される。RMCは下記を担当する。

* 各国・地域のRSAの作成や修正
* 国・地域内の参加施設の特定やマネジメント
* 国・地域内の研究資金獲得
* 国・地域内の研究資金機関とのリエゾン
* 国・地域内における介入やドメインの実現可能性の検討
* 国・地域内のスポンサーとのリエゾン
* 国・地域内の無作為化やデータマネジメントに関する仕組み

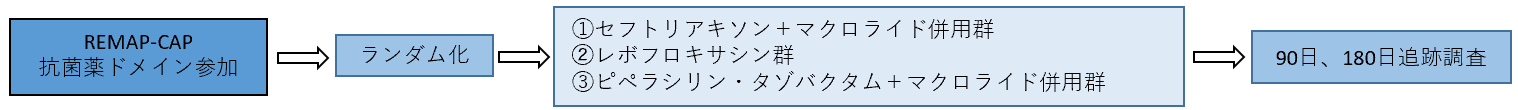
　各DSWGは下記を担当する。

* DSAの作成や修正
* ドメイン内での新たな介入の提案や開発
* ITSCとともにドメインの解析や結果の報告
* ドメインのための資金獲得

　IIGにはInternational Statistics Interest Group、International Embedding Interest Group、International Long-term Outcomes and Health Economics Interest Group、International Pandemic Working Groupが存在し、各IIGはITSCやDSWGに対し研究のデザインや実施に関するアドバイスを提供し、REMAPの学術面での推進を行う。

　スポンサーはヨーロッパにおいてはユトレヒト大学メディカルセンター、オーストラリアにおいてはモナシュ大学、ニュージーランドにおいてはニュージーランド医学研究機関、カナダにおいてはユニティー・ヘルス・トロントである。各スポンサーの役割や保険の提供に関してはRSAで規定されている。

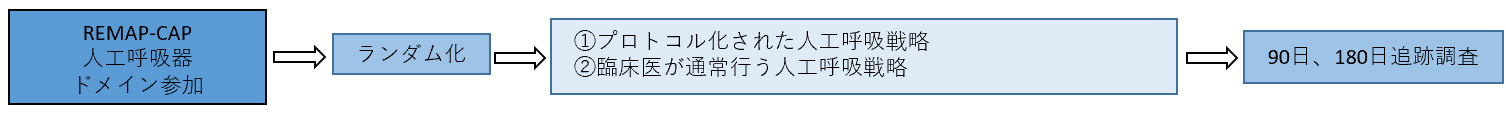
* + 1. **抗菌薬ドメイン**

別紙参照 

* + 1. **マクロライド投与期間ドメイン**

別紙参照

* + 1. **人工呼吸管理ドメイン**

別紙参照

* + 1. **パンデミックドメイン(本申請ではCOVID-19)**

**6.2.5.1パンデミック関連付録(本申請ではCOVID-19)**

　コアプロトコルにも記載されているが、パンデミック・ワーキンググループ(PWG)が組織化され、ITSCとともにパンデミック発生時には主体性を担う。本申請に関しては、COVID-19を指す。

　パンデミック関連付録(Pandemic Appendix to the Core Protocol: PAtC)は倫理的な観点から二つの特徴を持つ。一つは、パンデミック特有のドメインは治療しない “no treatment”という介入もある、というものである。異なる治療に対する反応が予測不可能なパンデミックのような状況では、これは臨床的にも倫理的にも適切である。もう一つは、REMAP-CAP内で反応適応性無作為化(RAR)を適応するという利点である。被験者は、より優れている可能性のある介入に割り付けられる可能性が高くなる。

　パンデミック時の研究は可能な限り通常診療に組み込むかたちで運用することで臨床現場への負荷を減らす事ができるが、REMAP-CAPはすでに世界各地で実施されており、経験が蓄積されている。CRFに関してもすでに運用実績があり、パンデミック時に使うのに適している。

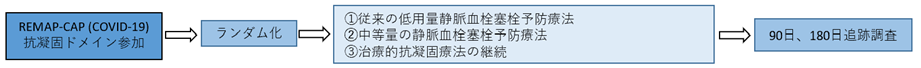
　パンデミック時のREMAP-CAPの主な目的は、パンデミックとなる感染症(本申請ではCOVID-19)の成人患者に対してアウトカムを改善するための様々な介入の効果を評価することである。副次的な目的は、付随する評価項目(WHOが定めるものも含む)に関する介入効果を評価するというものである。

　REMAP-CAPは本来ICU入院となる患者のみを対象にするが、パンデミック時には、ICU入院と疾病重症度の関連は影響を受ける。1つ目は重症患者を受け入れるための十分なICUベッドがない可能性がある。その場合、ICUレベルのケアを本来提供しない場所で臓器支持療法などが行われる可能性がある。2つ目は、重症度からはICU適応でない患者がICUに入室する可能性がある。3つ目に、臓器支持療法を提供する閾値が感染制御からの観点で影響を受ける可能性がある

　これらの問題を踏まえ、パンデミック時の重症度の決定には、患者の物理的な居場所のみならず、ICUレベルのケアの提供も考慮する。

　パンデミックとなる感染症(本申請ではCOVID-19)患者は、微生物学的に確定診断された症例を対象症例として、重症度に関しては、5.2に記載されているように、入院後48時間以内に急性重症CAPのためICUに入室する条件は含まれていない。

**6.2.5.2 COVID-19専用抗凝固薬ドメイン**

別紙参照

1. **研究方法及び手順**
   1. **被験者スクリーニング**

各研究参加施設は新規ICU入室患者について、eCRF上でスクリーニングを行う。スクリーニングにより不適格と判断された患者については、状態の変化に応じ、適宜スクリーニングを繰り返す。

* 1. **被験者割付**

　スクリーニングにより適格と判断された患者については、EDC上で無作為化割付される。

* 1. **観察項目及び収集する情報・手順**

　CRFはITSCより作成、提供され、各研究参加施設はEDC上で利用する。直接eCRFに入力してもよいし、紙のCRFに入力した後にeCRFに入力してもよい。EDCは、施設や各研究者特有のパスワードによりアクセス可能である。

　なお、特定の記載がない限り、日数に関しては被験者がEDC上で無作為化割付された日をday 1として計算する。

　主に下記のスクリーニングの項目が無作為化割付のために収集される。

* REMAPへの選択基準／除外基準のチェックリスト
* 医療機関への入院日時
* ICUへの入室日時
* ドメイン特有の除外基準のチェックリスト
* ショック状態の有無
* 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 (本申請においてはCOVID-19)

　同時に、下記は無作為化割付には必要としないがベースライン項目として主に収集される。

* 生年月日、年齢、性、（推定）体重・身長
* 併存疾患、肺炎のリスク因子
* ICU入室前の元の場所
* APACHE IIスコアに必要な項目
* SOFAスコアに必要な項目
* ドメイン毎の介入割付状況、無作為化割付に用いられた数字
* 微生物学的検査の結果

　無作為化割付からICU退室までもしくは28日後のいずれか早いほうまで、先行するイベントまで連日収集される項目。

* 低血圧、昇圧剤や強心剤の投与
* 透析の実施
* 侵襲的もしくは非侵襲的機械換気の実施
* P:F比

　ICUに関するアウトカム項目

* ICU退室の日時
* ICU退室時に生存か死亡か
* ICUへの再入室・退室日

　医療機関入院に関するアウトカム項目

* 退院日時
* 退院時に生存か死亡か
* 退院先
* 微生物学的検査の結果

　抗微生物薬の投与に関する項目

* 抗菌薬の投与
* 抗ウイルス薬の投与

　アウトカムに関するデータ：RSAやDSAで規定がなければ、施設判断により電話での確認も可能

* 90日生存
* 6ヶ月生存
* 6ヶ月時点でのEQ-5Dにより計測されるHRQoL
* 6ヶ月時点とベースラインにおけるWHODAS
* 6ヶ月時点での研究に対する意見、考え

　診療、研究プロセス関連の項目

* 医療機関入院からICU入室までの時間
* ICU入室から無作為化割付までの時間
* 同時に施行された介入
* 割付された介入の遵守状況

　無作為化割付(RAR)に必要なデータ項目

* ベースラインと割付状態
  + 研究特異的な番号
  + 場所（国、施設コード）
  + 無作為化割付された日時
  + 各ドメインに対する適格基準
  + 各ドメインの介入割付
  + 各ドメインの各介入に対する開示状況
  + 年齢層
  + 階層
    - ショックの有無
    - インフルエンザの有無
    - パンデミック感染症の有無（本申請においてはCOVID-19）
  + 状態
    - 低酸素血症の状態
* アウトカム：eCRFには死亡7日以内もしくは90日時点で生存している場合は迅速にeCRFに入力
  + 90日全死因死亡率
  + 医療機関退院日

　可能な範囲で、アウトカム評価は割付状態に関して盲検化された研究スタッフにより行われる。被験者がICUや院内にいる際に起きるアウトカムに関しては盲検化が難しい場合も多いが、主要評価項目や主な副次評価項目は解釈の余地がないものであり、盲検化の状態はアウトカム評価に寄与しない。

　施設レベルでの参加に関して、デフォルトでは下記のような流れで行っていく。

観察のみの期間を設ける：

この期間は適格基準を確認し対象被験者を認識する。可能であれば臨床スタッフによる対象被験者の認識や適格基準満たす際のeCRFへの登録のプロセスが組み込まれているとよい。治療に関する決定は臨床スタッフにより行われ、eCRFを用いて観察データが入力される。

単一のドメインのみの期間を設ける：

この期間は対象被験者を認識し、単一のドメインに関してのみ無作為化割付が行われる。

複数ドメインの期間を設ける：

この期間は基本的には一度に単一のドメインのみ追加し、時間を置いて複数のドメインを組み込んでいく。

　これらの移行は、迅速かつ正確な対象被験者の特定、無作為化割付の時点での情報の正確性、割り付けられた介入への遵守、アウトカムの迅速な報告、などを勘案し、RCCと共同に施設毎に決定される。

　全ての無作為割付は最初の参加時点で決定されるが、割付状況の公開に関してはドメイン毎に異なる。もし被験者の臨床状態が変化し参入条件を満たす状態となった場合、無作為化割付のための情報がウェブサイトに提供され、施設には割付状況が公開される。

　試験をマネジメントするスタッフは割り付けされた介入の実施や遵守を確実にするための文書を作成する。無作為化割付の後には事前に決められたオーダーセットを入力してもらうように臨床スタッフを誘導するなど、実臨床のプロセスとこの研究プロセスを可能な限り統合させる。

　REMAP-CAPにおける介入は基本的にはオープンラベルとなる。その場合、全てのITSCのメンバーとRCCの他のメンバーはDSMBによりプラットフォーム結論が報告されるまでは盲検化される。一方、介入の盲検化を妨げるわけではなく、DSA毎にオープンラベルであるか盲検化であるかは指定される。

　施設の研究スタッフや臨床スタッフによる介入の非盲検化はそれが被験者のさらなる管理のために欠かせないと判断された場合に行われる。全ての非盲検化とその理由はCRFに記録される。非盲検化自体は研究に用いる薬剤使用の中止の理由とはならない。

* 1. **実施期間及び登録期間**

実施期間：倫理審査委員会承認後～2025年12月31日

1. **同意取得方法**
   1. **インフォームド・コンセント**

　本試験対象となる患者は重症であり、多くが鎮静薬を投与されていると考えられる。鎮静薬を投与されていない場合でも、重症疾患の存在そのものにより意識変容をきたし、患者判断に影響を及ぼすことが想定される。これらにより、本試験においては事前の同意 “prospective consent”を被験者が行うことは多くの場合困難と考えられる。さらに、多くの介入は迅速に開始される必要がある。

　そのため、本試験に関する同意に関する通常のアプローチは下記となる。

* 主治医により患者が同意するだけの判断能力があると判断された場合は試験に関する情報を提供し、試験参加を呼びかけ、介入開始前に文書により同意を取得する。なお、その時点で適格ではないが、後に適格基準を満たしうるドメインに関しては、患者の判断能力があるうちに事前に同意を取得しておくことができる。つまり、被験者があるドメインに対する適格基準をその後満たした際に無作為化割付されるという同意を事前に文書により取得することができる。
* 主治医により患者が同意できるだけの判断能力がないと判断された場合
  + ドメイン内の全ての介入が試験参加施設の主治医によって標準的な診療の範囲と考えられる場合も代理人による事前の同意が必要である。
  + 被験者に同意できるだけの判断能力がなく、かつ、なんらかの事情で被験者の代理人も研究参加施設へ来院することが困難である場合には、被験者の代理人に対して、web会議システムや電話等を用いて本研究に関する十分な説明を行い、質問の機会を与え、十分に検討する時間を提供した上で、被験者の代理人からの口頭同意を取得することで各介入を開始することができる。ただし、被験者の代理人から口頭同意を取得した旨を必ず診療録等原資料中に記録を残した上で、後日郵送等なんらかの方法を用いて被験者の代理人が署名した同意文書の原本を入手する。なお、可能であれば、同意文書の原本を入手する前に、被験者の代理人が同意文書に署名した時点でe-メールやFAXを用いて同意文書の写しを入手し、被験者の代理人が確実に文書による同意を示していることを確認する。
  + 代諾者の同意により試験参加を行った後、被験者が介入開始後に同意できるだけの判断能力を有した場合には、被験者本人に本研究に関する十分な説明を行い、被験者本人から文書による同意を取得する。この際に被験者より本研究参加の同意を得られなかった場合には、即座に介入を中止・本研究参加を中止し、通常診療に切り替える。
  + 被験者が自身による同意がなく試験参加した場合、被験者の代理人に迅速な情報提供がされなければならず、試験参加をとりやめるための適切な情報提供もなされるべきである。必要に応じて、代理人は進行中の試験参加に関する同意の提供を求められる。
  + 被験者が自身による同意がなく試験参加し、その後も判断能力が戻らない場合（死や神経学的障害により）、原則的には被験者は研究への参加を継続する。
  + 治療法を無作為割付後、治療法が適切でないと判断された場合、標準治療を行う。

　一般的に、反応適応性無作為化割付(RAR)により、被験者は各ドメインのなかでもよりよい結果につながりうる介入に割り付けられる可能性が高い。

なお、スクリーニングに必要な情報については、オプトアウト法により収集する。基本的にはREMAP-CAP日本事務局のウェブサイト（https://www.remapcap.jp）に、本研究およびこのスクリーニングに必要な情報収集につき掲示する。患者または代理人から、担当医師またはREMAP-CAP日本事務局に対し、スクリーニングを希望しない旨の意思表示があった場合には、それを尊重し、スクリーニングを行わない。もしスクリーニング後に同様の申し出があった場合には、可能な限り状況を説明し、当該患者のデータを削除する。なお、掲示場所については、各研究参加施設のホームページやポスターとして院内に掲示する等各研究参加施設の方針により別途対応が必要な場合にはその指示に従う。

1. **有害事象及び重篤な有害事象**
   1. **有害事象の定義**

有害事象(Adverse Event, AE)とは、介入が開始された被験者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない症状、疾病、傷害又はその徴候(臨床検査値の異常変動を含む)とし、各介入との因果関係の有無は問わない。

安全性のモニタリングや報告に関する原則はCookらが公表した“Serious adverse events in academic critical care research” (Cook et al., 2008)に示されている。本試験に参加する患者は重症であり、多くの被験者が死亡や長期的な障害に至ると考えられる。重症市中肺炎の死亡率は20-30%程度とされる。試験への参加有無に関わらず、重症患者はいわゆる重篤な有害事象(Serious Adverse Event, SAE)の定義を満たす多くのイベントを経験する。

　脆弱性の高い被験者層が参入する研究においては被験者安全や被験者権利を保護するための監督が必要で、被験者を保護する手法で研究が実施されていなければならない。

　なお、本研究においては、非重篤な有害事象の収集は行わない。ただし、各研究参加施設において各施設内での報告が規定されている場合にはその規定に従い院内報告を行う。

* 1. **重篤な有害事象の****定義**

　重篤な有害事象は、致命的なイベント、命を脅かすイベント、長期にわたって重大な障害を及ぼす（もしくは及ぼしうる）イベント、入院または入院期間延長を伴うイベント、出産時の先天性の欠損や先天奇形となるイベント、と定義されるが、本研究においては入院または入院期間延長を伴うイベントの収集は行わない。ただし、各研究参加施設において各施設内での報告が規定されている場合にはその規定に従い院内報告を行う。

* 1. **研究との因果関係**

　多くの被験者が一つもしくは複数の介入に起因するイベントを経験しうる。しかし、実際に起きたタイミングで、そのイベントが重症疾病の結果として起きたのか、試験とは関係のない治療の結果として起きたのか、試験による介入により起きたのか、判断するのが難しい。施設の研究者は介入に起因するイベントか注意する必要があるが、一般的に、イベントの因果関係が可能性がある “possible”、おそらく因果関係がある “probable”、明確な因果関係がある “certain”の判断と、そのイベントが重症疾患の診療経過やそれに対する通常治療の結果と考えにくいかどうかの判断は行われる。

　本試験に参加する被験者は死のリスクが高い。主要評価項目は90日後の全死因死亡率である。試験が、通常の診療と異なり斬新な介入に関して評価を行う場合、その斬新な実験的介入に起因すると考える閾値は、より一般的で安全性がすでに確立された介入よりも低くすべきである。

　つまり、本研究においては、本研究との因果関係が否定できない重篤な有害事象のみを収集する。

* 1. **収集期間・内容**

　無作為化割付から研究参加施設退院の間で発生した本研究との関連性が否定できない重篤な有害事象を、EDCへの入力によりRCCに報告する。ただし、主要評価項目・副次評価項目にて報告している事象については重篤な有害事象として報告する必要はない。

* 1. **重篤な有害事象の報告**

　発生から72時間以内に、EDC入力によりRCCへ報告する。なお、介入や研究参加との因果関係の有無に関わらず、各研究参加施設内にて報告の規定がある場合にはその規定に従い院内報告を行う。

　RCCへの報告には下記の情報が含まれる

* 本試験用の被験者識別コード
* イベントの発生日
* イベントの性質、結果、試験介入に起因すると考える理由
* イベントに対する治療を要したか、要した場合、どのような治療が施されたか

1. **中止と終了**
   1. **研究終了**

REMAP-CAPはプラットフォーム研究である。つまり、ICUに入院してくる市中肺炎の患者に関する継続的な研究を可能にする。プラットフォームは研究を永続的なものとし、一度に複数のドメインの研究を継続的に行うことを可能にする。Adaptive解析により、評価される介入がさらなる試験対象となるか、すでに優劣/同等性が証明され無作為化割付は中止されるべきか、判断される。REMAP-CAPは以下が達成されるまで新たなドメインや介入が研究される。

* 市中肺炎がもはや公衆衛生上の問題とみなされない
* 全ての介入に関する効果や費用対効果が明かされ、新たな介入の研究を必要としない

全ての研究活動が終了する場合、研究終了日は全ての被験者の転帰(退院時転帰が確認された日）となる。

1. **予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法**
   1. **予測される利益**

本試験での被験者本人への直接の利益はないが(一方、反応適応性無作為化割付(RAR)により、被験者は各ドメインのなかでもよりよい結果につながりうる介入に割り付けられる可能性が高い)、この試験の結果により将来の肺炎患者の治療法の確立に役立つ可能性が考えられる。

* 1. **予測される不利益**

本申請に含まれる治療は通常の診療として行われているため、試験参加に伴う不利益はない。

1. **倫理的事項及び要配慮事項**
   1. **法令・指針の遵守**

本試験は「ヘルシンキ宣言」（2013年改訂） 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日） 「ニュールンベルグ綱領」 「個人情報保護法」を遵守して実施する。

* 1. **個人情報等の取り扱い**

本試験で収集する被験者の個人情報を含むデータは、電子カルテから症例報告書に転記する際に個人情報を削除して、本試験用の被験者識別コードを付与する。また、被験者個人を識別するための匿名化対応表を作成し、保管する。対応表は各担当部署の鍵のかかる場所で保管されるパソコンに保存し、容易にアクセスできないようパスワードをかけて厳重に管理する。紙媒体で管理する場合にも同様に鍵のかかる場所で保管する等厳重に管理する。

　本研究参加施設で収集された被験者情報は、匿名化された後、各種臨床情報と共に患者データベース構築に使用される。

試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まない。

* 1. **健康被害に対する補償**

本試験に参加することにより発生した健康被害は、通常の診療と同様に被験者の健康保険を用いて適切な治療を行う。なお、この臨床研究に起因する健康被害については、医薬品副作用被害救済制度が適用される場合がある。また、臨床研究保険に加入し、保険契約の支払条件に従って補償を行う。

* 1. **研究に参加しない場合の治療方法**

　本試験に参加しない場合、無作為化割付を行わず、重症市中肺炎やCOVID-19に対するその時点での標準的な治療を行う。

　研究全体や一部のドメインへの参加の取りやめは事前に定められる基準による。その基準はそれぞれのDSAに記載される。

　REMAP-CAPへの参加を完全に中止する場合、下記の基準が含まれる：

* 治療に関わる臨床スタッフが試験継続による介入が患者の最大の興味・利益でないと判断する場合
* 被験者やその代理人が参加中止を求めた場合

　介入が中止される場合、その理由が記録される。中止までの試験データや、主要・副次的アウトカムに関するデータを含む各種データ利用の同意は被験者やその代理人から得る必要がある。

　全てのデータはITTの原則に則って解析される。

* 1. **研究終了後の医療の提供**

本試験は保険診療の範囲内で実施するため、試験終了後も同じ治療を継続することができる。被験者が治療の継続を希望しない場合は、保険診療の範囲の既存治療の中から、被験者の希望に沿った最善の治療を行う。

　本試験は、試験による介入が終わった後の被験者の診療に関する責任を負わない。

* 1. **被験者の経済的負担又は謝金**

本試験はすべて保険診療の範囲内で実施可能であり、被験者の加入する健康保険及び被験者の自己負担により支払われる。通常の保険診療以外の経済的負担は発生しない。また、被験者への謝金の支払いはない。

* 1. **研究の資金源**

本試験は、以下の研究資金により実施する。

国立研究開発法人日本医療研究機構

令和元年 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

研究開発代表者：<代表機関名>　聖マリアンナ医科大学

　　<研究開発代表者氏名>　藤谷茂樹

研究期間：2020年5月28日～2021年3月31日

令和2年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

研究開発代表者：<代表機関名>　聖マリアンナ医科大学

　　<研究開発代表者氏名>　藤谷茂樹

研究期間：2021年4月23日～2022年3月31日

現在、その他の公的研究資金機関、財団など、追加研究資金獲得のために検討中である。

REMAP-CAPはグローバルレベルでは各国・地域ごとに研究資金を調達して運営されている。

* 1. **利益相反の状況**

本試験は、上記の資金源により実施する。本試験全体において生じる利益相反及び研究者個人の利益相反は、各施設においては、利益相反を審査する委員会に事前に申告し、審査結果に即して適切に管理・公表する。研究開始後も利益相反状態について適切な時期に再申告を行い、継続して利益相反を管理・公表する。

* 1. **情報公開の方法**

　本試験の研究概要及び研究結果は、グローバルレベルにおいてはClinicalTrials.govにすでに登録されている（NCT02735707, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735707>）。日本における本試験に関しては臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT1031210150, https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1031210150）の公開データベースに登録し、適宜情報の更新等を行う。また、本試験専用のウェブサイト(https://www.remapcap.jp/)を設置し、研究概要、FAQ等を掲載する。

* 1. **結果の公表**

本試験の結果は、適宜学術雑誌への投稿及び学会での発表などを行う。学術雑誌への投稿時の筆頭著者は、レジストリ登録状況や登録数などにより研究者間で協議して決定する。そのほかの著者に関しても、研究への寄与度を考慮し、全ての実施機関の研究責任者の話し合いによって決定する。

　研究が終了（最後の被験者の最後のフォローアップを行った日を最終日と定義）した場合、各施設の倫理委員会に適時研究終了の報告がなされる。

　学術論文や要約は該当するDSWGによって作成される。ドメイン間の関係性が結果に影響する場合、該当する複数のドメインのDSWGが論文や要約を作成する。これらはITSCの認可のもとに提出される。

　施設の研究者は中間や最終結果の論文化や公表を行わない（口頭発表は除く）。施設の研究者やコーディネーターは研究協力者として功績を認識される “acknowlegement” 。

1. **統計学的事項**
   1. **統計解析**
      1. **主要評価項目の解析**

　REMAP-CAPではベイズ理論に基づく解析が行われ、主要アウトカムに関し、ある介入が優位か、一つもしくは複数の介入がその他と比し劣るか、一つもしくは複数の組み合わせの介入が同等か、という判断に必要な情報を継時的に組み込んでいく。算出されるこれら優劣性、同等性に関する確率は“Posterior probability distribution”と言われる。被験者は一つもしくは複数の階層により定義される異なるグループ毎に分類される。ドメインにおける解析のためのユニット(“unit-of-analysis”)が一般的な分類となり、そのドメインにおける介入の治療効果が変わりうる階層や状態によって定義される。

　REMAP-CAPの解析は、国・地域、研究時期、年齢、疾病の重症度を考慮し、主要アウトカムに影響しうる被験者の異質性を調整した、事前に定められたモデルに則って行われる。あるドメインにおける各介入の効果が変化しうる場合、階層間の借用“borrowing”は許容される。そのモデルにおいて、解析のためのユニットは全被験者かもしれないし（階層による分類は行われない）、一つもしくは複数の階層に分類されるかもしれない。解析のためのユニットや、階層間の借用に関してはそれぞれのドメイン内で事前に定められる。

　あるモデルが、ある介入の主要アウトカムに対して優位性、劣性、同等性に関する事前に定められた閾値に達する場合、その状態を統計トリガー（“Statistical Trigger”）と言う。解析トリガーは全被験者に対して到達するかもしれないし、一つもしくは複数の階層において到達するかもしれないが、DSMBにより即座に確認を受けることになる。DSMBに確認を受けた統計トリガーは確定される（"Platform Conclusion” プラットフォーム結論）。プラットフォーム結論に達するとそのドメインに関しては適正な修正が加えられ、結果の公表（"Public Disclosure”）が行われる。統計トリガーは数学上の閾値であり、プラットフォーム結論はあるドメインにおける一つもしくは複数の介入に関する決定とみなされる。

　本試験に参加する時点で、下記の層別(“strata”)化が行われる：

* ショックの有無：参加時点での昇圧剤や強心剤の持続静脈投与
* インフルエンザの有無：インフルエンザの微生物学的検査により判断。インフルエンザが疑われるが検査されていない婆は陽性と判断、インフルエンザが疑われておらず検査されていない場合は陰性と判断
* パンデミックを引き起こした感染症の有無：該当する感染症に関して確定もしくは疑いの状態か否か。

また、経過のなかで下記の状態(“states”)の有無による分類も行われる：

* 低酸素に関する3つの状態：侵襲的な機械換気が実施されていない；侵襲的な機械換気が行われており、かつ、P:F比が200mmHg以上 もしくはPEEPが5cm未満；侵襲的な機械換気が行われており、かつ、P:F比が200mmHg未満でPEEPが5cm以上

　あるドメインにおける介入の効果判定の解析には、そのモデルにおけるパラメーターに関する事前分布“prior distribution”の情報は当初ないという前提から始まる。つまり、プラットフォーム結論は研究開始前のprior distributionの選択に影響されず、prior distributionに関する推定を設けないという一番保守的なアプローチであると言える。その後の一連のadaptiveな解析においては、それぞれの解析時点における全ての利用可能な蓄積データに基づいてprior distributionが算出される。ベイズ解析は、モデルのパラメーターの分布を継続的に更新し続けるアプローチとみなすことができる。この手法はいわゆる一般的な“frequentist”の研究とは異なる。Frequentist解析においては、帰無仮説を基に、実際のデータにみられる傾向が起きうる可能性を計算する。それには、サンプルサイズの計算をするための、効果の大きさやある結果が出る比率に関する事前の仮定を要し、その事前の仮定はしばしば正しくない。実臨床からの複雑な臨床的問いに対応するための適応性を欠き、その事前の仮定が誤っていた際の中間時点での修正を難しくすることにもつながる。

　ベイズ解析においては、仮説が正しい確率“probability”を計算する。利点は、データが蓄積されるにつれ、その確率が継続的に更新される点にある。

　多くの変数“variables”が解析モデルには含まれ、いわゆる調整“adjustment”がなされる。この調整に用いられる変数は、被験者が治療された国、継時的に起きるアウトカムの変化、研究参加時点での層別“stratum”や状態“state”、年齢である。

　REMAP-CAPにおけるさらに詳細な解析手法に関してはStatistical Analysis Appendixに記載されている。データは参加施設からそれぞれの国・地域におけるデータベースに提出されるものが利用される。その国・地域のデータ管理者はSACに更新されたデータを定期的に提供する。Adaptive解析の頻度は、データ量が少ないと判断されない限りは概ね毎月となる。参加施設からのアウトカムデータの迅速な提出が解析に重要である。

* + 1. **副次評価項目の解析**

　プラットフォーム結論に達した後、追加のサブグループ解析が実施可能となる。サブグループを定義する変数に関しては各DSAで事前に定められている。これらの変数は上記のstrataやstatesとは異なり、解析トリガーを決定するためには用いられない。プラットフォーム結論に達した後、サブグループ解析の結果はモデルの変更のために用いられる可能性がある。

1. **試料・情報の保管及び廃棄**
   1. **保管方法・保管期間**
      1. **試料の保管方法・保管期間**

試料は保管しないため該当しない。

* + 1. **情報の保管方法・保管期間**

　データの元情報源は、データが最初に記録され、そこからeCRFに被験者データとして入力される源である。それには医療機関のカルテ、医療機関の事務情報、検査や薬剤記録、画像検査情報、通信情報などが含まれる。

　全ての情報は機密に注意して取り扱われる。同意文書を除き、全ての研究関連文書においては、被験者は被験者識別コードもしくは他のデータベースにおいては暗号化番号で管理される。被験者の医学情報をデータベースに結びつけ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やRMCには共有されない。被験者特定のための暗号は施設の研究者のみにアクセス可能となる。ICUや暗号化された個人データや記録は、施設の研究者や診療スタッフにより、国の法律を満たせば中央の研究スタッフにより、厳重に管理される。

* 1. **廃棄方法**
     1. **試料の廃棄方法**

試料の収集は行わないため該当しない。

* + 1. **情報の廃棄方法**

本試験で取得する情報は医学的に大きな意義のある貴重な情報であるため、原則として可能な限り永久保存を行う。同意撤回等により情報を廃棄する際は、紙媒体の資料は、シュレッダーで裁断を行い、再現不可能な状態にした上で廃棄物管理規程に従って廃棄する。電子媒体のデータの場合、元のデータを復元不可能な状態にした上で、同様に廃棄する。

1. **品質管理及び品質保証**
   1. **データマネジメント**

　本試験は承認されたプロトコル、Good Clinical Practice(GCP)、関連する規則や標準作業手順書(SOP)に則って実施される。

　本研究では、事前に各施設の倫理委員会で承認された本研究責任者及び研究分担者等がデータ入力・修正を、eCRFを用いて行う。eCRFは、スパイラルウェブソリューションズ社 (Spiral Web Solutions Ltd, ニュージーランド:https://spinnakersoftware.co.nz/)が設計した、安全で、パスワード管理されたウェブベースのCRFである。なお、グローバルレベル、国内におけるデータマネジメントに関してはそれぞれコアプロトコル、RSAに規定する。

* 1. **モニタリング・監査**

　本試験はRCCおよび委託された外部組織にモニタリング及び監査される。被験者の参加状況に応じて定期的なモニタリングのための訪問も実施される。遠隔（EDC上、Eメールや電話）による確認が実地訪問を補完する。

モニタリング及び監査の詳細手順については、別途作成される手順書で規定する。

* 1. **効果安全性評価委員会**

　本試験では、国内において効果安全性評価委員会は設置されず、研究が行われる全ての国・地域（世界中）のデータ管理やモニタリングのために一つのDSMBが責任を持つ。DSMBは5-7名のメンバーからなり、臨床研究手法に経験豊富で、adaptive研究にも経験がある者が委員長を務める。DSMBは、研究前にDSMBやITSCによって認可された綱領に則って活動を行う。

　DSMBはSACからの頻回に更新されるadaptive解析結果を受け取る。DSMBは事前に定められた研究アルゴリズムに則って実施が進んでいること、科学的、倫理的視点から研究デザインが適切であることを確認し、Statistical Triggerに達した際に状況を評価し、プラットフォーム結論に達したかどうかの検証を行う。

　DSMBは研究デザインに関する決定は行わない。研究アルゴリズムが倫理的、安全面、科学的な面から受け入れられないとDSMBが判断した場合、DSMBはITCSにその推奨を行い、ITSCが最終的な研究デザインに関する決定を行う。

　もしDSMBとSACが安全面を理由に研究プロトコルからの一時的な変更に同意した場合、ITSCにその決定を通知する必要はない。DSMBとSACが永続的な変更が必要と同意した場合、DSMB、SAC、ITSCの長は、被験者安全や研究の科学的妥当性を担保するための解決策を議論する。SACとDSMBが事前に定められた研究デザインの変更の必要性に関して同意できない場合、DSMBはITCSにDSMBとしての推奨やその理由を通知する必要がある。

* 1. **研究機関の長への報告**

研究責任者は、年に1回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を、研究機関の長に対して報告を行う。さらに、研究を中止または終了した場合も同様に、速やかに報告を行う。

また、その他各研究参加施設で規定されている事項については、各研究参加施設の手順に従って、研究責任者は速やかに研究機関の長に報告を行う。

図. REMAP-CAPの日本国内におけるデータ管理

Timeline

Description automatically generatedｆ

1. **研究体制**
   1. **研究組織**

○研究代表機関・研究代表者

聖マリアンナ医科大学　救急医学・教授　藤谷茂樹

○データマネジメント責任者

聖マリアンナ医科大学　救急医学・教授　藤谷茂樹

○統計解析責任者

大阪市立大学　大学院医学研究科医療統計学・教授　新谷 歩

多施設研究の参加施設は、研究代表機関の倫理委員会の承認を経て追加される。

　各国・地域はRCCを設置する。日本においてRCCは、REMAP-CAP Japan RCC(REMAP-CAP日本事務局)設置場所である聖マリアンナ医科大学救急医学がつとめる。国内プロジェクトマネージャーは同教室研究補助員の和田朝子がつとめる。RCCは参加施設のマネジメントや、それらの施設でのデータマネジメントの主要な責任を担う。同様に各国・地域に設置されるRMCは、日本においては各学会・組織の専門家から成るが、本部は聖マリアンナ医科大学救急医学内に設置し、座長は聖マリアンナ医科大学 藤谷茂樹が務める。RSAにおいて、RCCやRMCのマネジメントや調整プロセスを記載する。

* 1. **相談窓口**

被験者等からの相談・問い合わせは、各参加施設の担当医師または以下の代表機関(REMAP-CAP日本事務局)窓口にて受け付ける。

代表機関

|  |  |
| --- | --- |
| 実施機関名 | 聖マリアンナ医科大学 |
| 所属・役職 | 救急医学・教授 |
| 担当者氏名 | 藤谷茂樹 |
| 電話番号 | 044-977-8111（代表）　内線：3931 |
| メールアドレス | shigekifujitani@marianna-u.ac.jp |

各参加施設

|  |  |
| --- | --- |
| 実施機関名 |  |
| 所属・役職 |  |
| 担当者氏名 |  |
| 電話番号 |  |
| メールアドレス |  |

1. **引用文献**
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. ALVAREZ-LERMA, F. & TORRES, A. 2004. Severe community-acquired pneumonia. Curr.Opin.Crit Care, 10, 369-374.
6. ANGUS, D. C. 2015. Fusing Randomized Trials With Big Data: The Key to Self-learning Health Care Systems? JAMA, 314, 767-8.
7. 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.
8. 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.
9. BERRY, D. A. 2012. Adaptive clinical trials in oncology. Nat.Rev.Clin.Oncol., 9, 199-207.
10. BERRY, S. M., CONNOR, J. T. & LEWIS, R. J. 2015. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. JAMA, 313, 1619-1620.
11. BHATT, D. L. & MEHTA, C. 2016. Adaptive Designs for Clinical Trials. N Engl J Med, 375, 65-74.
12. BJERRE, L. M., VERHEIJ, T. J. & KOCHEN, M. M. 2009. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. Cochrane.Database.Syst.Rev., CD002109.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. BYRNE, R. A. & KASTRATI, A. 2013. Unmet aspirations--where to now for catheter thrombectomy? N Engl J Med, 369, 1649-50.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2005. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. In: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) (ed.). London.
24. EWIG, S., WOODHEAD, M. & TORRES, A. 2011. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med., 37, 214-223.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. MANDELL, L. A., WUNDERINK, R. G., ANZUETO, A., BARTLETT, J. G., CAMPBELL, G. D., DEAN, N. C., DOWELL, S. F., FILE, T. M., JR., MUSHER, 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.
35. 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.
36. MEURER, W. J., LEWIS, R. J. & BERRY, D. A. 2012. Adaptive clinical trials: a partial remedy for the therapeutic misconception? JAMA, 307, 2377-2378.
37. 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.
38. 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.
39. MUSHER, 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.
40. MUSHER, D. M. & THORNER, A. R. 2014. Community-acquired pneumonia. N.Engl.J.Med., 371, 1619-1628.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. SINGANAYAGAM, A., CHALMERS, J. D. & HILL, A. T. 2009. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. QJM., 102, 379-388.
46. SLIGL, W. I. & MARRIE, T. J. 2013. Severe community-acquired pneumonia. Crit Care Clin., 29, 563-601.
47. 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.
48. 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.).
49. WARE, J. H. & ANTMAN, E. M. 1997. Equivalence trials. N Engl J Med, 337, 1159-61.
50. WIERSINGA, W. J., BONTEN, M. J., BOERSMA, W. G., JONKERS, R. E., ALEVA, R. M., KULLBERG, B. J., SCHOUTEN, J. A., DEGENER, J. E., JANKNEGT, 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.
51. WILKINSON, M. & WOODHEAD, M. A. 2004. Guidelines for community-acquired pneumonia in the ICU. Curr.Opin.Crit Care, 10, 59-64.
52. 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.
53. WORLD HEALTH ORGANIZATION 2008. The Global burden of disease, 2004 update. Geneva, Switzerland: WHO Press.