



地域特有のプロトコール(RSA): 日本

REMAP-CAP: Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia

REMAP-CAP 日本地域別プロトコール第 3.1 版(2021 年 9 月 22 日付)

本研究は、オーストラリアおよびニュージーランドの集中治療学会の臨床研究グループ(ANZICS CTG)の支援を受けている。

目次

1.	略語	4
2.	プロトコルの構造	5
2.1.	国・地域別プロトコルバージョン	6
2.2.	版履歴	6
3.	地域	6
4.	日本の研究実施体制	6
4.1.	地域事務局(Regional Coordinating Center, RCC)	6
4.1.1.	責任	7
4.2.	地域研究管理委員会 (Regional Management Committee, RMC)	7
4.2.1.	責任	7
4.2.2.	メンバー	8
4.3.	上級審議委員会 (Senior Advisory Committee)	9
4.3.1.	責任	9
4.3.2.	メンバー	9
4.4.	連絡先の詳細	9
4.4.1.	地域事務局 (Coordinating Center)	9
4.4.2.	プロジェクト管理	10
5.	日本地域事務局認定	11
6.	研究登録	11
7.	国・地域における研究資金	11
7.1.	資金源	11
7.2.	研究参加医療機関における費用	11
7.3.	スポンサー	12
7.4.	スポンサーの役割	12
7.5.	保険	12
8.	研究の背景と根拠	12
9.	研究デザイン	12
9.1.	設定	12
9.2.	介入	12

9.2.1.	コアプロトコル.....	13
9.2.2.	抗菌薬ドメイン.....	13
9.2.3.	マクロライド投与期間ドメイン.....	13
9.2.4.	人工呼吸器管理ドメイン.....	13
9.2.5.	パンデミック関連付録.....	13
9.2.6.	COVID-19 専用抗凝固薬ドメイン.....	13
9.2.7.	免疫調整薬-2ドメイン.....	13
9.3.	評価項目.....	14
9.4.	他の研究との同時登録.....	14
10.	研究実施.....	14
10.1.	リクルートと埋め込み.....	14
10.2.	介入割付.....	14
10.3.	研究薬の配布.....	14
10.4.	データ収集.....	14
10.5.	データ管理.....	14
10.6.	参加施設の準備と開始.....	15
10.7.	質の保証とモニタリング.....	15
10.7.1.	質の保証.....	15
10.7.2.	モニタリング.....	15
10.8.	安全性報告.....	16
11.	倫理的配慮.....	16
11.1.	倫理的・規制的問題.....	16
11.1.1.	日本.....	16

1. 略語

CAP	市中肺炎
CRF	症例報告書
CTA	研究契約書
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
eCRF	電子症例報告書
HREC	ヒト研究倫理委員会
IIG	国際利益グループ
ISIG	国際統計学利益グループ
ITSC	国際研究運営委員会
REMAP	ランダム化、埋め込み、多角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、多角的適応プラットフォーム研究
RCC	地域事務局
RMC	地域研究管理委員会
RSA	地域特有のプロトコル(付録)
SAE	重篤な有害事象

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)又は介入、又はその両方の導入及び新たな国・地域での研究の開始により、研究が継時的に進化していくようにデザインされている。

プロトコルは、コアプロトコル Core Protocol (研究の概要とデザインの特徴)、統計解析付録 Statistical Analysis Appendix (現行の統計解析計画およびモデルの詳細)およびシミュレーションの付録 Simulations Appendix (REMAPの現行のシミュレーションの詳細)、複数の Domain-Specific Appendices (DSA) (各ドメイン(治療介入群)で現在研究されているすべての介入の詳細)、複数の Regions-Specific Appendices (RSA) (国・地域の管理とガバナンスの詳細)といった複数のモジュールから成る。

コアプロトコルには、研究が実施される地域の場所や、検証中の領域や介入にかかわらず、研究に一般的なすべての情報が含まれる。コアプロトコルを改訂してもよいが、そのような改訂の頻度は低いと予想される。

コアプロトコルには、各ドメイン内の介入に関する情報は含まれない。研究の適応の1つとして、ドメインと介入が継時的に変化するからである。各ドメイン内での介入に関する情報は、DSAで扱われる。これらの付録は、あるレベルでは既存のドメイン内のオプションの削除と追加、別のレベルではドメイン全体の削除と追加により、継時的に変化する。DSAの各変更は、承認のため別途倫理申請の対象となる。

コアプロトコルには、統計解析またはシミュレーションに関する詳細な情報は含まれない。分析モデルは、ドメインおよび介入の適応に従って継時的に変化するためだが、この情報は統計解析 (Statistical Analysis Appendix)およびシミュレーションの付録(Simulations Appendix)に含まれている。これらの付録は、研究の適応が生じるにつれて、継時的に変化することが予想される。各変更は、国際統計学利益グループ(International Statistics Interest Group, ISIG)およびデータ安全性モニタリング委員会(Data Safety and Monitoring Board, DSMB)による助言と併せて、国際研究運営委員会(International Trial Steering Committee, ITSC)の承認を条件とする。

また、コアプロトコルには、研究に参加する場所・施設も継時的に増加することが予想されるため、研究が実施される特定の国・地域に特有の情報は含まれない。研究を実施する各国・地域に特有の情報は、RSAに収載される。これには、国・地域の管理、ガバナンス、倫理的および規制的側面に関する情報が含まれる。各国・地域内では、その国・地域のRSAのみ、およびその後の修正のみが、その国・地域での倫理審査に提出されることが計画されている。

最新版のコアプロトコル、DSA、RSA、統計解析付録(Statistical Analysis Appendix)は、研究ウェブサイト(www.remapcap.org)に掲載されている。

2.1. 国・地域別プロトコルバージョン

日本RSAのバージョンは、本書のヘッダーと表紙に記載されている。

2.2. 版履歴

バージョン 1.1: <2020年9月18日>に日本地域研究管理委員会により作成され、その承認を取得>

バージョン 2.0: <2021年1月20日>に日本地域研究管理委員会により修正され、その承認を取得>

バージョン 3.0: <2021年4月24日>に日本地域研究管理委員会により修正され、その承認を取得>

バージョン 3.1: <2021年9月1日>に日本地域研究管理委員会により修正され、その承認を取得>

3. 地域

日本における「地域」は、日本国の拠点から構成される。

4. 日本の研究実施体制

4.1. 地域事務局(Regional Coordinating Center, RCC)

日本におけるREMAP-CAPのRegional Coordinating Center (RCC)は、REMAP-CAP日本事務局(REMAP-CAP Japan Research Center, Japan RC)設置場所である聖マリアンナ医科大学救急医学である。聖マリアンナ医科大学救急医学は、日本の地域および施設の管理に対して主たる責任を負う。

4.1.1. 責任

聖マリアンナ医科大学救急医学は、日本における研究管理の以下の側面に責任を負う:

- データ管理、CRF、参加施設管理に関するITSCおよび他のRCCとの連絡
- 国・地域固有のデータ収集のためのCRFデザイン
- 地域データベースの開発・維持・管理
- 施設の募集・選定
- データ管理
- 研究参加医療機関の研究責任者及び研究コーディネーターのプロトコル訓練
- 研究参加医療機関の研究責任者への支払いの準備および手配
- 倫理申請支援を含む研究の運営管理
- モニタリングおよび研究終了時の参加施設訪問
- 研究参加医療機関の研究責任者とのミーティング運営
- DSMB への重篤な有害事象通知
- データ入力の調整と問い合わせに対するフィードバック
- 地域管理委員会 (Regional Management Committee, RMC)、ドメイン特有のワーキンググループ (Domain-Specific Working Groups, DSWG)、国際利益グループ (International Interest Groups, IIG)、ITSC への必要に応じた支援
- 標準化された研究文書・資料の作成のため、他の RMC と連携
- 研究予算の管理
- 日本の資金提供団体への申請・連絡
- 薬事管理
- 研究の広報

4.2. 地域研究管理委員会 (Regional Management Committee, RMC)

4.2.1. 責任

日本の施設はREMAP-CAP日本地域研究管理委員会(REMAP-CAP Japan RMC)(新設)によって管理され、日本における研究管理の以下の側面に責任を負う:

- 日本RCCのスタッフとの連携
- RSAの承認
- RSAの開発・承認及び当該地域の研究資料の管理

- 当該地域のデータマネジメントシステムの開発・承認
- 一般的な研究管理上の問題への対処
- ITSC、DSWG、IIG、その他のRCCとの間で、結果の分析と解釈、および出版物と発表に関する協力に関する連絡
- 日本での研究活動目的の資金援助申請書作成、資金提供団体との交渉・コミュニケーション
- 国におけるドメインと介入の承認と実現性の確立
- 日本における被験者への関与

日本のRMC代表者はREMAP-CAP ITSCに招聘される。

4.2.2. メンバー

日本の研究代表者

藤谷茂樹 教授

RMCメンバー

藤谷茂樹(座長) 聖マリアンナ医科大学救急医学
本田 仁 東京都立 多摩総合医療センター感染症科
神代和明 京都大学医学研究科医療疫学分野
一原直昭 東京大学医療品質評価学講座
加藤英明 横浜市立大学附属病院感染制御部
鎌田一宏 福島県立医科大学会津医療センター
國島広之 聖マリアンナ医科大学感染症学
牧野 淳 東京都立墨東病院集中治療部
中藺健一 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院薬剤部
齋藤浩輝 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院救急医学
新谷 歩 大阪市立大学医療統計学教室
山下 千鶴 藤田医科大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座

4.3. 上級審議委員会 (Senior Advisory Committee)

4.3.1. 責任

日本におけるREMAP-CAPの運営は、REMAP-CAP Japan RMCとともに、上級審議委員会による監督を受け、同上級審議委員会は以下の側面に責任を負う:

- REMAP-CAP Japan RMCによる決定事項の確認
- REMAP-CAP Japan RMCからの依頼による、日本におけるREMAP-CAP運営に関する検討事項に対する助言、勧告

4.3.2. メンバー

上級審議委員会メンバー

西田修 日本集中治療医学会

大曲貴夫 国立国際医療研究センター

舘田一博 日本感染症学会

4.4. 連絡先の詳細

日本の研究代表者

藤谷茂樹 教授

聖マリアンナ医科大学救急医学

〒216-8511

神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL:+81-44-977-8111 FAX+81-44-979-1522

E-mail: shigekifujitani@marianna-u.ac.jp

4.4.1. 地域事務局 (Coordinating Center)

REMAP-CAP 日本事務局 (REMAP-CAP Japan RC)

聖マリアンナ医科大学救急医学

〒216-8511

神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL:+81-44-977-8111 FAX+81-44-979-1522

E-mail: admin@remapcap.jp

4.4.2. プロジェクト管理

4.4.2.1. グローバルプロジェクトマネージャー

Cameron Green

Global Project Manager

The Australian & New Zealand Intensive Care Research Centre

Department of Epidemiology and Preventative Medicine

School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University

Level 3, 553 St Kilda Road

Melbourne, Victoria, 3004

AUSTRALIA

Phone: +61 3 9903 0247

Mobile: + 61 428 204 331

E-mail: cameron.green@monash.edu

4.4.2.2. 日本

和田 朝子

REMAP-CAP Japan RC プロジェクトマネージャー

聖マリアンナ医科大学救急医学

〒216-8511

神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL:+81-44-977-8111 FAX+81-44-979-1522

E-mail: admin@remapcap.jp

5. 日本地域事務局認定

日本 RMC は、同付録を読み、REMAP-CAP と題する研究の公式の日本特有の付録として承認する。委員会を代表して署名する

日本の研究代表者



日付 <2021年4月24日>

藤谷 茂樹

6. 研究登録

本研究への参加および施設の参加は ClinicalTrials.gov として登録されている。登録番号 [NCT02735707](#) は、2016年4月12日に登録された。

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

7. 国・地域における研究資金

7.1. 資金源

日本では、この研究は国立研究開発法人日本医療研究機構 (AMED) 「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」から 6,500,000 円 (2020年5月28日～2021年3月31日) および 15,000,000 円 (2021年4月23日～2022年3月31日) の資金援助を受けている。

追加資金を日本で申請することができる。また、既存のインフラストラクチャーから日本における研究調整資源が提供されることもある。

7.2. 研究参加医療機関における費用

スポンサーと各研究参加医療機関との研究契約書 (Clinical Trial Agreement, CTA) に規定される通り、被験者ごとの支払いおよびその他研究に関連した支払いを行う。

7.3. スポンサー

日本のスポンサーは聖マリアンナ医科大学である。

7.4. スポンサーの役割

スポンサーの役割は、同機関でしか実施できない研究関連業務の合法的実体としての役割を果たすことである。CTAはと研究参加医療機関との間で結ばれる。研究のデザイン、実施、安全性モニタリング、報告を含む他のすべての活動は、コアプロトコルおよび付録に明記されているように、研究運営委員会(steering committee)、管理委員会(management committee)ならびにワーキンググループの責任である。

7.5. 保険

研究代表者は、関連する国の法的要件に従い研究に関する保険を準備する。

8. 研究の背景と根拠

研究のコアプロトコルにおける背景・根拠に関して、日本特有の問題は予想されていない。しかしながら、一部の介入は、国内のすべての参加施設で利用できない場合もある。

9. 研究デザイン

9.1. 設定

コアプロトコルのセクション 7.3 への記載に則る。

9.2. 介入

RMCは、介入が利用可能かつ実行可能な全ての参加施設に対して、日本で利用可能な全ての介入を提供する。第2.0版作成時点で、下記ドメインへの参加を予定しているが、今後状況に応じて参加するドメインや介入が追加・削除される可能性がある。

下記に、REMAP-CAPのグローバルレベルの各DSAのうち、日本で参加するDSAに関して、日本独自の事項に関して記載する。記載のない事項に関しては各DSAの記載に則る。

9.2.1. コアプロトコル

- REMAP-CAP 全体において、成人“adult”とは、研究への同意取得時点で年齢 20 歳以上と定義する。

9.2.2. 抗菌薬ドメイン

- 日本では、セフトロリン、アモキシシリン・クラブラン酸、エルタペネムは販売されておらず、モキシフロキサシンは経口剤としてのみ販売されているため、提供されない。

9.2.3. マクロライド投与期間ドメイン

- マクロライド投与期間ドメインは、国内のすべての施設に提供される予定である。

9.2.4. 人工呼吸器管理ドメイン

- 人工呼吸器管理ドメインは、国内のすべての施設に提供される予定である。

9.2.5. パンデミック関連付録

- グローバルのプロトコルでは、研究への選択基準は「パンデミック対象感染症の疑いもしくは確定例で病院に入院した成人患者」“ pandemic infection is either suspected or proven (PISOP) ” となっている(PISOP)が、日本においては新型コロナウイルス感染症(COVID-19)確成人入院患者のみが PISOP レベルに固有のドメインの選択基準を満たす。すなわち、パンデミック対象感染症の疑い症例の段階では選択基準を満たさない。

9.2.6. COVID-19 専用抗凝固薬ドメイン

- COVID-19 専用抗凝固薬ドメインは、国内のすべての施設に提供される予定である。

9.2.7. 免疫調整薬-2ドメイン

- 日本においては、エリトランとプラセボのみを使用する。従って、中等症の COVID-19 確定症例のみをこのドメインに登録する。
- 日本においては、医師主導治験の枠組みで本ドメインは施行されるため、倫理委員会、規制当局(PMDA)などと協議した上で、GCP 省令を遵守して有害事象の手順に関して対応する。

9.3. 評価項目

データは、コアプロトコルおよび各 DSA に定められているように収集される。90 日目以降に発生する研究の評価項目を日本の施設で収集することが義務付けられている。

9.4. 他の研究との同時登録

コアプロトコルのセクション 7.9 への記載に則る。

10. 研究実施

10.1. リクルートと埋め込み

コアプロトコルのセクション 8.3 への記載に則る。

10.2. 介入割付

中央部での無作為化割付はオンラインで行われ、<https://remapcap.spinnakersoftware.com> の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) が管理・運営する。免疫調整薬-2 ドメインに関しては、SOCAR Research (スイス) による eSOCDAT が用いられる (<https://www.socar-research.com/eSOCDAT>)。

10.3. 研究薬の配布

研究によって提供される医薬品の流通のプロセス及び管理は、業務文書に概説され、必要に応じて CTA に明記される。

10.4. データ収集

データ収集は、コアプロトコルのセクション 8.9 に概説されている通りとする。90 日目以降のデータ収集が必須となる。

10.5. データ管理

データは、スパイラルウェブソリューションズ社もしくは SOCAR Research 社が設計した、安全で、パスワード管理されたウェブベースの CRF に入力する。データ入力およびデータ管理は(プログラミングおよびデータ管理支援を含む)RCC が調整する。

10.6. 参加施設の準備と開始

施設の参加開始のためのテレビ会議または訪問が、施設の参加開始前に実施される。募集期間中に少なくとも1回のルーチンのモニタリング目的の、および研究終了時の施設訪問が実施される。患者の組み入れ状況に基づいて、追加のモニタリング来院を計画する。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、施設訪問を補うことになる。

施設における参加開始前に、施設に対して研究及び研究の手順を教育するための標準化された手順が提供される。これには、印刷物、対面スタートアップミーティング、ウェビナー、オンライン研究資料などが含まれる。

10.7. 質の保証とモニタリング

10.7.1. 質の保証

コアプロトコルのセクション 8.11 への記載に則る。

10.7.2. モニタリング

本研究は聖マリアンナ医科大学救急医学(RCC)および委託された組織 Contract Research Organization, CRO)によってモニタリングされる。モニタリングでは、プロトコル遵守、データ照会および安全性報告の品質管理の確認が行われる。本研究では、リスクに基づくアプローチとして作成されたモニタリング計画を用いる。詳細は REMAP-CAP モニタリング計画に記載されている(コアプロトコルのセクション 8.11)。

モニタリング報告書は、各施設訪問後に作成し、適宜、RMC が確認する。フォローアップの手紙が研究参加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、研究参加医療機関の専用ファイルに保管される。

診療録、その他の関連する原資料および研究参加医療機関の専用ファイルは、研究期間中および必要に応じて研究終了時に、これらのモニタリング来院のために聖マリアンナ医科大学救急医学(RCC) および委託された CRO が確認できるようにする。

10.8. 安全性報告

安全性報告は、コアプロトコルのセクション 8.13 に概説されているように行われる。

すべての重篤な有害事象(SAE)を電子症例報告書(eCRF)に記録する。すべての重篤な有害事象は、研究参加医療機関の研究責任者が当該事象を認識してから 72 時間以内に研究ホームページを介して研究事務局に報告しなければならない。

研究参加医療機関の研究責任者は、研究参加医療機関の要件に従い、研究参加医療機関/倫理委員会に重篤な有害事象の発現を通知する。

Web アドレス <https://remapcap.spinnakersoftware.com>

<https://www.socar-research.com/eSOCDAT> (免疫調整薬-2ドメイン)

重篤な有害事象に関しては下記電話番号に連絡する:

聖マリアンナ医科大学救急医学: ++81-44-977-8111

細山 明子

募集開始前に、日本で 24 時間利用可能な番号を全参加施設に提供する。

11.倫理的配慮

11.1. 倫理的・規制的問題

本研究は日本の法律に準拠して実施される。研究倫理の承認は、各施設での研究開始前に、管轄する HREC から取得する。研究参加医療機関の研究責任者は、研究の承認条件がすべて満たされ、その委員会の要求に応じてプロトコルの改訂または重篤な有害事象を HREC に報告する責任を負う。

11.1.1. 日本

各研究実施医療機関は、本研究計画書およびその他関連する研究関連文書を研究審査委員会 (IRB) に提出する。本研究は、日本の全ての適用法令及び研究を実施するために適用される国際基準(ヒト参加者における臨床研究の実施のための医薬品の実施の基準に関するガイドライン、ヘルシンキ宣言、国際調和会議の医薬品の臨床研究の実施の基準に関するガイドライン(ICH-GCP))

の規定、日本の厚生労働省の要件を含むが、これらに限定されるものではない)を遵守して実施される。