



ドメイン特有の付録: 抗ウイルス薬ドメイン

Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-

Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)

2019年7月10日付の抗ウイルス薬ドメイン特有の付録 第1.0版 (2019年7月10日付) 日本語訳第1版

まとめ

REMAP-CAP試験の本ドメインでは、参加施設の集中治療室(ICU)に入院し、インフルエンザ感染が疑われる、または微生物学的検査で確認された市中肺炎患者を、利用可能性および許容可能性に応じて最大3種類の介入のいずれかに無作為に割り付ける。

- 抗ウイルス薬なし（プラセボは設定しない）
- オセルタミビル5日間
- オセルタミビル10日間

本参加施設では、本ドメイン内で以下の介入が選択されている。

- 抗ウイルス薬なし（プラセボは設定しない）
- オセルタミビル5日間
- オセルタミビル10日間

REMAP-CAP試験:抗ウイルス薬ドメインのまとめ	
介入	<ul style="list-style-type: none"> 抗ウイルス薬なし(プラセボは設定しない) オセルタミビル5日間 オセルタミビル10日間
解析単位および階層	本ドメインの解析単位はインフルエンザが存在する階層である。解析および反応適応性無作為化はインフルエンザ階層別に行われる。インフルエンザのない階層の一部の患者は無作為化され、個別に分析されるが、借用は許可される。ショック患者の階層は解析単位に含まれない。
治療間の相互作用の評価	治療と治療の相互作用は、このドメインでの介入とコルチコステロイドドメインでの介入の間で評価される。他ドメインとの相互作用は評価しない。
ネスティング	1種類のネスティング(オセルタミビルの5日間と10日間の期間)を使用する。
「割付開示」のタイミング	即時の「割付開示」と開始を伴う無作為化割付。
選択基準	<p>選択基準はREMAP試験と同一の基準を用いる(コアプロトコル7.4.1節参照)。</p> <ul style="list-style-type: none"> インフルエンザ感染は、治療を行う臨床医によって疑われるか、微生物学的検査によって確認される。
ドメイン特有の除外基準	<p>次のいずれかに該当する患者は、本ドメインから除外する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 集中治療室(ICU)入室から24時間以上経過 オセルタミビルに対する既知の過敏症 患者はすでにオセルタミビルまたは他のノイラミニダーゼ阻害薬を2回以上投与されている オセルタミビル以外のインフルエンザウイルスに対して活性のある抗ウイルス薬を開始する意図がある場合 臨床医が、このドメインへの参加が患者にとって最大の利益にならないと判断している
介入特有の除外基準	該当なし。
アウトカム指標	<p>REMAPの主要評価項目:90日時点の全死因死亡率。</p> <p>REMAPの副次評価項目については、コアプロトコル7.6.2節を参照のこと。</p> <p>REMAPの副次評価項目(初回入院期間、登録の90日後打ち切り):</p> <ul style="list-style-type: none"> ウイルス学的エンドポイント(特定の施設): <ul style="list-style-type: none"> 上気道および下気道検体のインフルエンザウイルス量のベースラインから3日目、7日目、ICU退室時点までの変化。 3日目、7日目、ICU退室時におけるオセルタミビルに対する感受性低下に関連するアミノ酸変異の出現率。 コアプロトコールに定義される重篤な有害事象(SAE)

目次

1.	略語	6
2.	PROTOCOL APPENDIXの構造	7
3.	抗ウイルス薬ドメイン特異の付録 版番号	8
3.1.	版履歴	8
4.	抗ウイルス薬ドメインガバナンス	8
4.1.	ドメインメンバー	8
4.2.	連絡先の詳細	9
5.	抗ウイルス薬ドメイン特有のワーキンググループによる承認	9
6.	背景・根拠	9
6.1.	ドメイン定義	9
6.2.	ドメイン特有の背景	9
7.	ドメインの目的	11
8.	臨床試験デザイン	12
8.1.	対象集団	12
8.2.	適格基準	12
8.2.1.	ドメイン選択基準	13
8.2.2.	ドメイン除外基準	13
8.2.3.	介入の除外基準	13
8.3.	介入	13
8.3.1.	抗ウイルス薬による介入	13
8.3.2.	推奨されるオセルタミビルの投与量	14
8.3.3.	インフルエンザ陰性患者への抗ウイルス薬投与	14
8.4.	併用療法	14
8.5.	評価項目	14
8.5.1.	主要評価項目	14
8.5.2.	副次評価項目	14
9.	臨床試験の実施	15
9.1.	微生物学検査	15
9.2.	ドメイン特有のデータ収集	15
9.2.1.	臨床データ収集	15
9.3.	中止基準	15

9.4.	盲検化	15
9.4.1.	盲検化	15
9.4.2.	盲検解除	16
10.	統計学的考察	16
10.1.	ドメイン特有の中止基準	16
10.2.	解析単位および階層	16
10.3.	無作為化の把握時期(割付状況の把握に関するタイミング)	16
10.4.	その他のドメインにおける介入との相互作用	17
10.5.	介入のネスティング	17
10.6.	同等性に関する閾値のオッズ比デルタ	17
10.7.	試験後のサブグループ	17
11.	倫理的配慮	18
11.1.	データ安全性モニタリング委員会	18
11.2.	予想されるドメイン特有の有害事象	18
11.3.	ドメイン特有の同意に関する課題	18
12.	ガバナンスに関する課題	19
12.1.	ドメインの資金	19
12.2.	ドメインの介入および評価基準への資金提供	20
12.3.	ドメイン特有の利益申告	20
13.	参考文献	21

1. 略語

BMI	体格指数
CAP	市中肺炎
DSA	ドメイン特有の付録
DSWG	ドメイン特有のワーキンググループ
DSMB	データ安全性モニタリング委員会
ECDC	ヨーロッパ疾病予防管理センター
eGFR	推計糸球体濾過量
ICU	集中治療室
IDSA	米国感染症学会
ISIG	国際統計学利益グループ
ITSC	国際研究運営委員会
REMAP	無作為化、埋め込み、多角的適応プラットフォーム研究
REMAP-CAP	市中肺炎に対する無作為化、埋め込み、多角的適応プラットフォーム研究
RAR	反応適応性無作為化
RSA	地域特有の付録
SAE	重篤な有害事象

2. PROTOCOL APPENDIXの構造

本プロトコルの構造は、従来の試験と異なり適応性が高く、「モジュール式」プロトコルデザインを用いて、これらの適応の記述がよりよく理解され、規定されている。全ての適応は事前に規定されているが、プロトコルの構造は、例えば、新しいドメインや介入、又はその両方の導入（これらの用語の定義については用語集、コアプロトコルの1.2章参照）や新たな実施地域における試験の開始など、時間の経過とともに試験が進化していくように設計されている。

プロトコルには複数のモジュールがありコアプロトコル（研究の概要とデザインの特徴）、Statistical Analysis Appendix（現行の統計解析計画およびモデルの詳細）および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）（各ドメインで現在研究されている全ての介入の詳細）、複数のRegions-Specific Appendices（RSA）（地域の管理とガバナンスの詳細）で構成される。

コアプロトコルには、試験が実施される国・地域や、検証中のドメインや介入にかかわらず、試験に共通する全ての情報が含まれている。コアプロトコルは改訂される可能性があるが、そのような改訂は稀であると予想される。

研究の適応性の一つとして、ドメインおよび介入は時間の経過とともに変化するため、コアプロトコルには、各ドメイン内の介入に関する情報は含まれていない。各ドメイン内の介入に関する情報は、DSAでカバーされている。これらの付録は、あるレベルでは既存のドメイン内のオプションを削除・追加し、別のレベルではドメイン全体が削除・追加することにより、時間の経過とともに変換することが予想される。DSAの各変更は、承認のための別途倫理申請の対象となる。

コアプロトコルには、解析モデルはドメインおよび介入の適応に応じて時間の経過とともに変化するため、統計解析やシミュレーションに関する詳細な情報は含まれていないが、この情報は統計解析とシミュレーションの付録に含まれている。これらの付録は、試験の適応が生じるにつれて、時間の経過とともに変更されることが予想される。各変更は、International Statistics Interest Group（ISIG）およびData Safety and Monitoring Board（DSMB）からの助言と併せて、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、試験に参加する場所も時間の経過とともに増加することが予測されるため、試験を実施する特定の地域に特有の情報は含まれていない。試験を実施する各地域に特有の情報は、RSAに記載されている。これには、地域の管理、ガバナンス、倫理的および規制的側面に関連する情報が含まれる。各地域内では、その地域のRSAおよびその後の修正のみが、当該地域の倫理審査のために提出することが計画されている。

関連するコアプロトコル、DSA、RSAおよび統計解析付録の最新バージョンは、Protocol Summary および研究ウェブサイト（www.remapcap.org）に掲載されている。

3. 抗ウイルス薬ドメイン特有の付録 版番号

抗ウイルス薬ドメイン特有の付録の版番号は、本文書のヘッダーおよび表紙に記載されている。

3.1. 版履歴

第1版: 抗ウイルス薬ドメイン特有のワーキンググループ (DSWG)により承認(2019年7月10日)

4. 抗ウイルス薬ドメインのガバナンス

4.1 ドメインメンバー

座長: Dr. Srinivas Murthy

メンバー: Professor Derek Angus
Dr. Scott Berry
Professor Marc Bonten
Professor Allen Cheng
Dr. Lennie Derde
Professor Herman Goossens
Dr. Sebastiaan Hulleger
Professor Menno de Jong
Professor John Marshall
Dr. Collin McArthur
Dr. Tim Uyeki
Professor Steve Webb

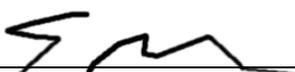
4.2 連絡先の詳細

座長: Dr. Srinivar Murthy 4500 Oak St2L5,
Division of Critical Care
University of British Columbia
Vancouver, V6H 3V4,
Canada
電話番号 + 1 604 875 2778
電子メール srinivas.murthy@cw.bc.ca

5. 抗ウイルス薬ドメイン特有のワーキンググループによる承認

抗ウイルス薬ドメイン特有のワーキンググループ (DSWG)は本付録を確認し、REMAP-CAP 試験の正式な抗ウイルス薬ドメイン特有の付録として承認した。グループを代表して署名する。

座長
秘密



日付 2019年7月10日

6. 背景・根拠

6.1ドメイン定義

REMAP-CAP 内において、ICU に入院中の重度の市中肺炎 (CAP) 患者のうち、インフルエンザウイルス感染が疑われる患者または微生物学的検査で確認されたインフルエンザウイルス感染患者を対象に、さまざまな抗ウイルス治療の有効性を検討するドメインである。

6.2ドメイン特有の背景

季節性インフルエンザは、世界中で約 30 万から 65 万人の呼吸器疾患による死亡を引き起こすと推定されている。(Iuliano et al., 2018)インフルエンザの予防、診断、治療を改善させることによりインフルエンザの死亡率の低下を達成することは世界中の公衆衛生機関の重要な目標の一つである。

現在いくつかの抗ウイルス薬が推奨されているが、プラセボ対照無作為比較試験において、インフルエンザ感染症と証明された重症患者の生存に対する有益性を実証するための研究はまだおこなわれていない(Dobson et al., 2015, Heneghan et al., 2016, Jefferson et al., 2014, Uyeki et al., 2019)。これまでに多くの系統的レビューとメタアナリシスが実施されているが、用いられた解析手法やデータセットが異なることにより異なる結果が報告されている(Dobson et al., 2015, Jefferson et al., 2014, Muthuri et al., 2014)。過去に登録が完了したランダム化試験はすべて、インフルエンザのほかは健康な外来患者を対象としており、重症患者群との関連性については議論の余地がある。これらの試験においてはおおむね、オセルタミビルを症状出現後早期に開始すると、発熱と症状の持続期間が約 1～2 日短縮することが示されている(Jefferson et al., 2014, Dobson et al., 2015)。観察研究のメタアナリシスや入院した成人患者を対象とした研究の個人患者データを用いたメタアナリシスでは、成人患者の死亡率を減らす利益がある可能性があることが明らかになっているものの、この結果は研究間で一貫していない(Doll et al., 2017, Muthuri et al., 2014, Yang et al., 2012, Heneghan et al., 2016, Choi et al., 2017, Wolkewitz and Schumacher, 2016)。

今後パンデミックを起こしうる大きな影響をもつ疾患について確固たるエビデンスを構築することの重要性をふまえ、本ドメインの目的は、インフルエンザウイルス感染が確認された重症肺炎患者に対するさまざまな抗ウイルス薬の有効性を明らかにすることとする。

オセルタミビルは、非複雑性のインフルエンザウイルス感染症の早期治療に承認されているノイラミニダーゼ阻害剤である。過去の外来患者を対象とした研究は生存に対する効果を評価するためにデザインされておらず、非複雑性インフルエンザの早期オセルタミビル治療の死亡に対する有益性は示されていない。そのなかで、オセルタミビル使用の正当性は一部には、ウイルスが伝播する期間の短縮 (Fry et al., 2015)、合併症の頻度の減少 (Venkatesan et al., 2017)、病院のリソースの必要性を減少させることによって説明される(Muthuri et al., 2014)。これらの利点は、主に疾患経過の早い段階で治療を受けた患者において生じており、治療開始の遅れとともに得られる効果が減少していく。

何十年にもわたって広く使用されていることから、オセルタミビル®の安全性に関する知見は多く存在している。嘔気、嘔吐は患者の約3~4%で起こることが報告されている。またいくつかの報告では神経精神的有害事象が増加する可能性が示されているものの、因果関係の判断は困難である。(Dobson et al., 2015, Heneghan et al., 2016, Jefferson et al., 2014)重症患者では、オセルタミビル経口製剤は一般に忍容性が高く、吸収も良好だが、重症患者における無作為化プラセボ対照データは不足している。(Lytras et al., 2019)

現在、インフルエンザの重症患者に対するオセルタミビル®使用に関しては、ガイドラインによって推奨が異なっている。米国感染症学会(IDSA)のガイドラインでは、入院前の発症からの期間に関係なく、インフルエンザで入院したすべての患者にノイラミニダーゼ阻害薬による治療をおこなうことを推奨している(A-II)(Uyeki et al., 2019)。欧州疾病予防管理センター(ECDC)の専門家の意見を記載した文書では、「季節性インフルエンザの流行中の治療は個別に推奨されるべきである」と述べられており、使用できるエビデンス基盤の限界を認めている(2017)。治療期間はさらに不明確であり、IDSAでは重症患者に対しては抗ウイルス薬による治療についてはより長い期間(5日を超える)をC-IIIで推奨している(Uyeki et al., 2019)。

抗ウイルス薬による治療効果は、臨床的および生物学的エンドポイントの両方により評価される。治療開始後のウイルス排出における治療効果の検出は、公衆衛生上重要なエンドポイントである。この達成により地域社会と病院の両方でアウトブレイクの際の感染性が低下することが期待される。治療によるインフルエンザウイルス排出期間が及ぼす個々の症例アウトカムへのインパクトは不明である(Ison et al., 2010)。治療に伴う抗ウイルス薬耐性インフルエンザウイルスの出現、および流行しているインフルエンザウイルス株とそれらの抗ウイルス薬の効果への影響を(Sugaya et al., 2007)特にランダム化試験の枠組みにおいて継続的に監視することは、抗ウイルス薬による戦略の長期的な効果を知る意味で価値がある。

インフルエンザの重症患者では、高用量のステロイドによる有害性および低用量のステロイドに対する有益性の可能性を考えると、抗ウイルス薬の有効性とコルチコステロイドによる免疫調節の間には相互作用がある可能性がある(Hui et al., 2018)。他の抗ウイルス薬の研究と同様に、これらは前向き比較試験では評価されていない。

抗ウイルス薬耐性インフルエンザウイルスのリスク(Moscona, 2009)、将来のパンデミックに備えて抗ウイルス薬を備蓄するコスト(Lugner and Postma, 2009)、および重症患者における質の高いランダム化研究がないことを考えると、この集団のインフルエンザ治療における抗ウイルス薬の利点を記述するための比較試験のデータが必要である。

7. ドメインの目的

このドメインの目的は、インフルエンザウイルス感染が疑われる、または微生物学的検査で確認された重症CAP患者に対するさまざまな抗ウイルス薬の有効性を明らかにすることである。

登録後90日時点での全死因死亡率は、割付けられた抗ウイルス薬によって異なると仮定する。利用する介入は以下の通りである。

- 抗ウイルス薬なし(プラセボは設定しない)
- オセルタミビル(経口)1日2回、5日間、または退院するまで(どちらか早い方)

- オセルタミビル(経口)1日2回、10日間、または退院するまで(どちらか早い方)

異なる抗ウイルス薬による治療戦略の効果は、コルチコステロイドドメインの割り当て状態に応じて異なると仮定する。これは、抗ウイルズドメインとコルチコステロイドドメインの介入における治療間の相互作用である。

各参加施設は、施設内の臨床的好み、通常診療、許容される診療、および施設での薬剤の利用可能性に応じて、2つまたは3つの介入を施設の無作為化スケジュールの対象として選択することができる。現行の治療の一部としてオセルタミビルを日常的に使用している施設は、オセルタミビルを使用しない介入を選択しないことを推奨している。オセルタミビルを日常的に使用していない施設では、オセルタミビル5日間の介入とオセルタミビルを使用しない介入を選択することを推奨している。重症CAP患者に対して日常的にインフルエンザの検査を行わない施設は、このドメインに参加しないこととする。

8. 臨床試験デザイン

このドメインは、REMAP-CAP試験の一環として実施される(コアプロトコル7節を参照)。コアプロトコル7.5.2節に記載のように、反応適応性無作為化が用いられる。

8.1対象集団

REMAPは、ICUに入室している重症市中肺炎の患者を登録する。(コアプロトコル7.3節参照)

8.2適格基準

患者は、プラットフォームレベルの選択基準の全てを満たし、プラットフォームレベルの除外基準のいずれにも該当しない場合、このドメインの対象となる(コアプロトコル7.4節を参照)。REMAP試験に適格な患者は、抗ウイルス薬ドメインから除外される条件を有する可能性がある。

8.2.1. ドメイン選択基準

治療を行う臨床医により、インフルエンザ感染が疑われるか、または微生物学検査にて確認されている。

8.2.2. ドメイン除外基準

以下のいずれかに該当する患者は、本ドメインの対象外とする。

- ICU入室から24時間以上経過している。
- オセルタミビルに対する既知の過敏症が認められる。
- すでに2回以上のオセルタミビルまたはその他のノイラミニダーゼ阻害薬の投与を受けた患者である。
- オセルタミビル以外の抗インフルエンザウイルス薬を処方する予定である。

- このドメインへの参加は患者の最善の利益にならないと担当臨床医が判断した場合。

8.2.3. 介入の除外基準

無し

8.3介入

8.3.1. 抗ウイルス薬の介入

患者は、以下の非盲検の抗ウイルス薬戦略のいずれかを受けようが無作為に割り付けられる。すべての介入は、割り当て状況が明らかになった直後に開始される。

- 抗ウイルス剤なし(プラセボなし)
- オセルタミビル(経口)1日2回、5日間または退院するまで(どちらか早い方)
- オセルタミビル(経口)1日2回、10日間、または退院するまで(どちらか早い方)

全施設がオセルタミビル5日間の介入に参加する必要があり、各施設には、現地での実践に基づき、残りの介入の一方または両方にオプトインする選択肢がある。

8.3.2. 推奨されるオセルタミビルの投与量

投与量は治療を行う臨床医によって決定され、以下が目安として提供される。成人患者に対するオセルタミビルの標準用量は、75mgを1日2回の経口投与である。ボディマス指数(BMI)、妊娠、または体外式膜型人工肺による投与量の調整は推奨されていない。腎機能障害に対する用量調整は、地域のガイドラインに従う。地域のガイドラインが存在しない場合、推定糸球体濾過率(eGFR)に基づく推奨値は次の通りである。(訳者注:腎機能障害に対する用量調整に関して、日本国内では別途資料を用意する)

薬品	eGFR <30 ml / min	血液透析濾過 (1-1.8 L / hr 置換)	血液透析濾過 (> 1.8L / 時置換)
オセルタミビル	30mg、1日2回	30mg、1日2回	75 mg、1日2回

8.3.3. インフルエンザ検査陰性患者への抗ウイルス薬投与

インフルエンザ感染症が疑われ、オセルタミビルの投与が割り当てられた患者は、オセルタミビルが投与されることになるが、後にインフルエンザ試験が陰性となった場合にはオセルタミビルによる治療を中止する必要がある。ただし、臨床的に適切でないと担当医が判断した場合はこの限りではない。

8.4併用療法

2019年7月10日付けREMAP-CAP Antiviral Domain-Specific Appendix
インフルエンザに対して有効な追加の抗ウイルス薬は投与されるべきではない。抗菌薬ドメインで割付けられた患者で、微生物学検査によりインフルエンザウイルスが確認された場合、経験的抗菌薬の継続投与は、抗菌薬ドメイン特有の付録(8.3 項)に従うものとする。

8.5 評価項目

8.5.1 主要評価項目

このドメインの主要評価項目は、コアプロトコル 7.6.1 節に規定される REMAP の主要評価項目(90 日での全死因死亡率)である。

8.5.2 副次評価項目

コアプロトコル 7.6.2 節に規定された全ての副次評価項目

ドメイン特有の副次評価項目(初回入院時に発生し、登録から 90 日後に打ち切り)は以下の通りである。

- 特定の施設におけるウイルス学的評価項目
 - 上気道および下気道検体のインフルエンザウイルス量の入院時から 3 日目、および、7 日目または ICU 退室時点(どちらか早い時点)までの変化。
 - すべての患者の上気道および下気道検体において、3 日目および 7 日目または ICU 退室のいずれか早い方で、オセルタミビルに対する感受性を低下させるインフルエンザウイルスのアミノ酸変異の出現頻度。
- コアプロトコルで定義された重篤な有害事象(SAE)

9. 臨床試験の実施

9.1 微生物学検査

微生物学検査は、臨床治療の指標となる細菌およびウイルス検査を含め、各施設での診療として実施される。ドメイン特有のデータ収集は、特定の施設で登録された患者について、全患者の鼻咽頭スワブおよび挿管患者の気管内吸引液のペア検体が、入院時、3 日目、そして 7 日目もしくは ICU 退室時のいずれか早い方に採取されたウイルス検体で構成される。

上記の副次評価項目で説明したように、検体は各施設で保管され、インフルエンザウイルスの定量的力価測定および薬剤耐性試験を行うため、国または地域の基幹検査機関での中央分析用一括発送される。これらの結果は、治療チームが臨床的に利用できるものではない。検体は、地域の倫理承認と同意の必要性に応じて保管される場合がある。

9.2ドメイン特有のデータ収集

9.2.1. 臨床データ収集

本ドメインでは、コアプロトコル8.9節の他に、追加で臨床データを収集することはない。

9.3中止基準

試験参加の中止基準については、コアプロトコル8.7節を参照すること。

9.4盲検化

9.4.1. 盲検化

すべての抗ウイルス薬は非盲検下で投与される。

9.4.2. 盲検解除

関連なし。

10.統計学的考察

10.1. ドメイン特有の中止基準

主要評価項目における同等性のプラットフォーム結論が実証された場合、DSMB および ITSC は、副次評価項目における臨床的有意差が実証されていないけれども、1 つまたは複数の副次評価項目の臨床的有意差が実証可能であると考えられる場合、無作為化の継続を検討することができる。他のすべての点において、本ドメインの中止基準は、コアプロトコルの 7.8.6 節から 7.8.9 節に記載された規則である。

10.2. 解析単位および階層

治療効果の解析と反応適応性無作為化(RAR)の両方において、解析単位はコアプロトコルで規定されているように、インフルエンザの存在する層とする。統計的トリガーとプラットフォーム結論を決定するために使用される集団は、コアプロトコルで定義されているインフルエンザの存在する層の患者(つまり微生物学検査でインフルエンザが確定された患者、またはインフルエンザ検査が実施されていないが、本ドメインに登録された患者)である。一部の患者は、インフルエンザ不在の層として無作為化され、別途解析される予定である。統計モデルは、コアプロトコル 7.8.3.3 節に規定されている借用が可能なものとする。

安全性解析は、各適応解析時点で、本ドメインに無作為化された患者について、コアプロトコルで定義されたインフルエンザ不在の層(つまり、検査を受けてインフルエンザ陰性の患者)を対象に実施される。プラットフォーム結論の

2019年7月10日付けREMAP-CAP Antiviral Domain-Specific Appendix
時点で、すべての無作為化された患者、インフルエンザの存在する患者、およびインフルエンザ不在の患者の結果
が報告される。ショックの階層は解析単位に含まれない。

10.3. 「割付開示」の時期

「割付開示」の時期と介入の実施については、「即時の「割付開示」と開始を伴う無作為化割付」と規定されている。
(コアプロトコルの 7.8.3.6 節参照)。

10.4. その他のドメインにおける介入との相互作用

抗菌薬ドメインとの 相互作用は 事前 に想定されないため、本ドメインの解析に使用する統計モデルには組み込まない。

マクロライド投与期間ドメインとの 相互作用は 事前 に想定されないため、本ドメインの解析に使用する統計モデルには組み込まない。

副腎皮質ステロイドドメインとの 相互作用の可能性は事前に考えられるため、本ドメインの解析に使用する統計モデルに組み込まれる。

人工呼吸器管理ドメインと本ドメインの間の相互作用の評価は実施しない。

10.5. 介入のネスティング

本ドメイン内では 1 種類のネスティング(オセルタミビル 5 日間、10 日間)がある(コアプロトコル 7.8.3.8 節を参照)。これは、両方のオセルタミビル介入の治療効果が、オセルタミビルを使用しない場合よりも類似している可能性が高いからである。

10.6. 同等性に関する閾値オッズ比デルタ

本ドメインにおける同等性に関する閾値のオッズ比は、コアプロトコル(7.8.8 節)で規定された値である。

10.7. 試験後のサブグループ

ドメイン特有の事後サブグループは、ドメイン内の 1 つ以上の介入の結論に続く解析で使用される。事前に想定される患者のサブグループは以下のとおりである。

- 免疫不全患者(免疫抑制療法を受けている、または免疫抑制疾患を有すると定義される)。
- 細菌性共感染が証明されている(血液、胸水、または下気道検体から市中肺炎を引き起こす既知の病原体を分離または検出されたと定義される)
- ショックの階層
- すべての評価可能な治療ごとの他のドメインとの相互作用

11.倫理的配慮

11.1. データ安全性モニタリング委員会

DSMB は、主要評価項目に関してさまざまな介入の優位性、劣性、または同等性が認められることを認識し、同等性が実証された場合、最適な介入の決定は、入院期間やウイルス排泄などの副次評価項目に基づいて行うことができる。

このドメインに登録された患者の中には、その後インフルエンザ陰性であると判断される患者がいることが見込まれる。これらの患者は、検査結果がでる前に、少量のオセルタミビルに曝露されている可能性がある。DSMB は、抗ウイルス薬投与に関連する安全性事象を判断するため、インフルエンザ陽性患者に加えてこれらの患者の転帰を受け取り、評価し、関連する ITSC の議長に報告する。

11.2. 予想されるドメイン特有の有害事象

本ドメインで使用される抗ウイルス薬は、低毒性プロファイルであることが知られている。悪心および嘔吐は、外来患者における有害事象と認識されているが、重症患者との関連は限定的である。さらに、この試験に登録される重症患者の大部分は、死亡または重大な病的状態に陥る可能性がある。オセルタミビル投与に際して、特定のデータ収集手段を必要とするドメイン特有の有害事象はない。

その他の SAE は、施設の研究責任医師の意見により、その事象が試験介入または試験参加の結果として生じたことが合理的に発生した可能性がある場合にのみ報告する必要がある(コアプロトコル 8.13 節を参照)。

11.3. ドメイン特有の同意に関する課題

本ドメインで試験される抗ウイルス薬は、症状が 2 日以上続かなかった外来患者の合併症のないインフルエンザの治療のために FDA によって承認されている。(2019)一部の地域のガイドラインでは、症状の持続期間に関係なく、インフルエンザが疑われる、または微生物学的検査で確認されたすべての入院患者にオセルタミビルを投与することを推奨している(Uyeki et al., 2019)。ただし、これは、特に ICU 患者の場合、質の低いエビデンスに基づいている。一部の臨床医は、インフルエンザの重症患者に対するオセルタミビルの有効性が不明確であることから、微生物学的検査で確認されたインフルエンザの一部またはすべての患者にオセルタミビルを投与しない(背景 6 節を参照)。

研究責任医師は、自施設において、オセルタミビルなし（プラセボなし）の介入を行わないことを選択できる。本試験の推奨事項は、施設の現在の方針がオセルタミビルを投与しない場合、または施設がオセルタミビルの安全性と利益のバランスの観点からオセルタミビルを投与することに懸念がある場合は、オセルタミビルなしの介入に参加するべきであるということである。オセルタミビルを日常的に使用している施設は、オセルタミビルを投与した結果、自施設における割付の選択肢を、2つの介入に制限することにより、このドメインに参加できる。さらに、このドメインへの参加が患者にとって最善の利益ではないと治療担当医が判断した場合、臨床医は個々の患者を登録しないように指示する。登録基準は、適切な臨床的理由（例えば、試験薬に対する過敏症）のために、個々の介入から患者を除外するために使用される。設定された3つの介入群すべてに十分な募集を行うため、「抗ウイルス薬なし」の介入に参加する施設は、介入を抗ウイルス薬なしと5日間のオセルタミビル投与に制限することが推奨される。

参加施設で利用可能なすべての介入が、許容可能な標準治療の範囲であると見なされる場合、抗ウイルス薬開始が必須とされる時間を考慮すると、同意する能力がない患者の試験参加は、同意の放棄または何らかの方法で事後同意を得る形が望ましい。必要に応じてインフォームドコンセントを求めることができる。

インフルエンザウイルス解析のため、気道検体のみを採取する予定である。これらの検体は、解析のために各施設ごとに保存される。個々の患者に関する遺伝情報は一切含まれない。

妊婦はインフルエンザに罹患しやすく、転帰が悪化するリスクが高いため妊婦はこのドメインから除外されない。

地域的または世界的に流行しているインフルエンザウイルス株が公衆衛生当局によってオセルタミビルに耐性があると特定された場合、このドメインは地域的または世界的に停止される可能性がある。これは、オセルタミビル耐性株の分布が地域的である場合、1つまたは複数のRMCと連携して、ITSCの意思決定を通じて行われる。

12. ガバナンスに関する問題

12.1. ドメインの資金

REMAP-CAP 試験の資金源は、コアプロトコル 2.5 節に明記されている。本ドメインは、追加のドメイン特有の資金提供を受けていない。

12.2. ドメインの介入および評価基準への資金提供

患者が臨床試験に参加していない場合、参加施設から適切な抗ウイルス薬が提供されたであろうという前提に則り、オセルタミビルは、参加施設により提供される。ウイルス検体採取に参加している施設の場合、追加の検体採取、発送、中央保管、および解析の費用は、本試験で負担される予定である。

12.3. ドメイン特有の利益申告

2019年7月10日付けREMAP-CAP Antiviral Domain-Specific Appendix

REMAP-CAP 試験に関与するすべての研究責任医師は、REMAP-CAP のウェブサイト上で利益に関するレジストリを維持する。これらは定期的に更新され、研究試験ウェブサイトで公開されている。

13.参考文献

2017. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza. European CDC.
2019. Food & Drug Administration [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107838.htm> [Accessed February 26, 2019].
- CHOI, S. H., KIM, T., PARK, K. H., KWAK, Y. G., CHUNG, J. W. & LEE, M. S. 2017. Early administration of neuraminidase inhibitors in adult patients hospitalized for influenza does not benefit survival: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36, 1673–1677.
- DOBSON, J., WHITLEY, R. J., POCOCK, S. & MONTO, A. S. 2015. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 385, 1729–1737.
- DOLL, M. K., WINTERS, N., BOIKOS, C., KRAICER-MELAMED, H., GORE, G. & QUACH, C. 2017. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother*, 72, 2990–3007.
- FRY, A. M., GOSWAMI, D., NAHAR, K., SHARMIN, A. T., RAHMAN, M., GUBAREVA, L., TRUJILLO, A., BARNES, J., AZIM, T., BRESEE, J., LUBY, S. P. & BROOKS, W. A. 2015. Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: secondary analysis of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 15, 654–62.
- HENEGHAN, C. J., ONAKPOYA, I., JONES, M. A., DOSHI, P., DEL MAR, C. B., HAMA, R., THOMPSON, M. J., SPENCER, E. A., MAHTANI, K. R., NUNAN, D., HOWICK, J. & JEFFERSON, T. 2016. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess*, 20, 1–242.
- HUI, D. S., LEE, N., CHAN, P. K. & BEIGEL, J. H. 2018. The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral Res*, 150, 202–216.
- ISON, M. G., DE JONG, M. D., GILLIGAN, K. J., HIGGS, E. S., PAVIA, A. T., PIERSON, J. & HAYDEN, F. G. 2010. End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and life-threatening disease. *J Infect Dis*, 201, 1654–62.
- IULIANO, A. D., ROGUSKI, K. M., CHANG, H. H., MUSCATELLO, D. J., PALEKAR, R., TEMPIA, S., COHEN, C., GRAN, J. M., SCHANZER, D., COWLING, B. J., WU, P., KYNCL, J., ANG, L. W., PARK, M., REDLBERGER-FRITZ, M., YU, H., ESPENHAIN, L., KRISHNAN, A., EMUKULE, G., VAN ASTEN, L., PEREIRA DA SILVA, S., AUNGKULANON, S., BUCHHOLZ, U., WIDDOWSON, M. A., BRESEE, J. S. & GLOBAL SEASONAL INFLUENZA-ASSOCIATED MORTALITY COLLABORATOR, N. 2018. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*, 391, 1285–1300.
- JEFFERSON, T., JONES, M., DOSHI, P., SPENCER, E. A., ONAKPOYA, I. & HENEGHAN, C. J. 2014. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*, 348, g2545.
- LUGNER, A. K. & POSTMA, M. J. 2009. Investment decisions in influenza pandemic contingency planning: cost-effectiveness of stockpiling antiviral drugs. *Eur J Public Health*, 19, 516–20.
- LYTRAS, T., MOURATIDOU, E., ANDREOPOULOU, A., BONOVAS, S. & TSIODRAS, S. 2019. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: a multi-season cohort study. *Clin Infect Dis*.
- MOSCONA, A. 2009. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med*, 360, 953–6.
- MUTHURI, S. G., VENKATESAN, S., MYLES, P. R., LEONARDI-BEE, J., AL KHUWAITIR, T. S., AL MAMUN, A., ANOVADIYA, A. P., AZZIZ-BAUMGARTNER, E., BAEZ, C., BASSETTI, M., BEOVIC, B., BERTISCH, B., BONMARIN, I., BOOY, R., BORJA-ABURTO, V. H., BURGMANN, H., CAO, B., CARRATALA, J., DENHOLM, J. T., DOMINGUEZ, S. R., DUARTE, P. A., DUBNOV-RAZ, G., ECHAVARRIA, M., FANELLA, S., GAO, Z.,

- GERARDIN, P., GIANNELLA, M., GUBBELS, S., HERBERG, J., IGLESIAS, A. L., HOGER, P. H., HU, X., ISLAM, Q. T., JIMENEZ, M. F., KANDEEL, A., KEIJZERS, G., KHALILI, H., KNIGHT, M., KUDO, K., KUSZNIERZ, G., KUZMAN, I., KWAN, A. M., AMINE, I. L., LANGENEGGER, E., LANKARANI, K. B., LEO, Y. S., LINKO, R., LIU, P., MADANAT, F., MAYO-MONTERO, E., MCGEER, A., MEMISH, Z., METAN, G., MICKIENE, A., MIKIC, D., MOHN, K. G., MORADI, A., NYMADAWA, P., OLIVA, M. E., OZKAN, M., PAREKH, D., PAUL, M., POLACK, F. P., RATH, B. A., RODRIGUEZ, A. H., SARROUF, E. B., SEALE, A. C., SERTOULLARINDAN, B., SIQUEIRA, M. M., SKRET-MAGIERLO, J., STEPHAN, F., TALAREK, E., TANG, J. W., TO, K. K., TORRES, A., TORUN, S. H., TRAN, D., UYEKI, T. M., VAN ZWOL, A., VAUDRY, W., VIDMAR, T., YOKOTA, R. T., ZAROGOULIDIS, P., INVESTIGATORS, P. C. & NGUYEN-VAN-TAM, J. S. 2014. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*, 2, 395-404.
- SUGAYA, N., MITAMURA, K., YAMAZAKI, M., TAMURA, D., ICHIKAWA, M., KIMURA, K., KAWAKAMI, C., KISO, M., ITO, M., HATAKEYAMA, S. & KAWAOKA, Y. 2007. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis*, 44, 197-202.
- UYEKI, T. M., BERNSTEIN, H. H., BRADLEY, J. S., ENGLUND, J. A., FILE, T. M., FRY, A. M., GRAVENSTEIN, S., HAYDEN, F. G., HARPER, S. A., HIRSHON, J. M., ISON, M. G., JOHNSTON, B. L., KNIGHT, S. L., MCGEER, A., RILEY, L. E., WOLFE, C. R., ALEXANDER, P. E. & PAVIA, A. T. 2019. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*, 68, 895-902.
- VENKATESAN, S., MYLES, P. R., LEONARDI-BEE, J., MUTHURI, S. G., AL MASRI, M., ANDREWS, N., BANTAR, C., DUBNOV-RAZ, G., GERARDIN, P., KOAY, E. S. C., LOH, T. P., MEMISH, Z., MILLER, E., OLIVA, M. E., RATH, B. A., SCHWEIGER, B., TANG, J. W., TRAN, D., VIDMAR, T., WAIGHT, P. A. & NGUYEN-VAN-TAM, J. S. 2017. Impact of Outpatient Neuraminidase Inhibitor Treatment in Patients Infected With Influenza A(H1N1)pdm09 at High Risk of Hospitalization: An Individual Participant Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis*, 64, 1328-1334.
- WOLKEWITZ, M. & SCHUMACHER, M. 2016. Neuraminidase Inhibitors and Hospital Mortality in British Patients with H1N1 Influenza A: A Re-Analysis of Observational Data. *PLoS One*, 11, e0160430.
- YANG, S. G., CAO, B., LIANG, L. R., LI, X. L., XIAO, Y. H., CAO, Z. X., JIA, H. Y., YU, H. J., XU, Z., GU, L., YANG, Y. D., CHEN, Y., DU, W. B., YAN, X. X., LIANG, Z. A., ZHANG, W., ZHANG, C. L., CHEN, W., GUO, C. P., JIANG, X. L., YANG, M., DENG, G. M., YU, K. J., HU, K., ZOU, Q., LI, L. J., WANG, C. & NATIONAL INFLUENZA, A. P. C. I. G. O. C. 2012. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One*, 7, e29652.