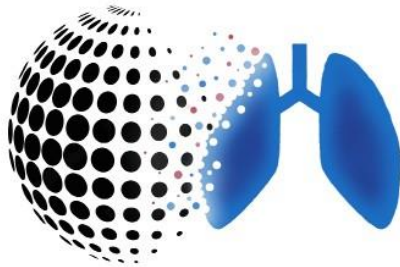




MEDICAL RESEARCH
INSTITUTE
OF NEW ZEALAND



CCCTG
Canadian Critical Care
Trials Group



REMAP-CAP

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

ドメイン特有の付録：

抗菌薬ドメイン

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

抗菌薬ドメイン特有の付録 第3.0版（2019年7月10日付）日本語訳第2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、経験的抗菌薬治療を必要とする市中肺炎患者を、利用可能性および許容可能性に応じて、最大 5 種類の抗菌薬介入のいずれかに無作為に割付ける：

- セフトリアキソン + マクロライド系
- モキシフロキサシンまたはレボフロキサシン
- ピペラシリン・タゾバクタム合剤 + マクロライド系
- セフトロリン + マクロライド系
- アモキシシリン・クラブラン酸合剤 + マクロライド系

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：

β ラクタム系とマクロライド系のオプション		
本施設における β ラクタム系介入		施設が選択したオプションの併用 (マクロライド系静脈投与 1 種類 と経口投与 1 種類)
☐ セフトリアキソン	β ラクタム系 介入の 1 種類 (無作為化) と、マクロラ イド系の静脈 投与 (IV) お よび経口投与 のオプション を併用	☐ アジスロマイシン IV
☐ ピペラシリン・タゾバクタム 合剤		☐ クラリスロマイシン IV
☐ セフトロリン		☐ エリスロマイシン IV
☐ アモキシシリン・クラブラン 酸合剤		☐ IV 製剤不使用
		☐ アジスロマイシン経口投与 ☐ クラリスロマイシン経口投 与 ☐ ロキシスロマイシン経口投 与 ☐ 経口投与不使用
呼吸器系フルオロキノロンのオプション		
☐ モキシフロキサシン	施設が選択し たフルオロキ ノロン系オブ ション (無作 為化)	
☐ レボフロキサシン		

REMAP-CAP 試験：抗菌薬ドメインのまとめ	
介入	- セフトリアキソン＋マクロライド系 - モキシフロキサシンまたはレボフロキサシン - ピペラシリン・タゾバクタム合剤＋マクロライド系 - セフトロリン＋マクロライド系 - アモキシシリン・クラバン酸合剤＋マクロライド系
解析単位および階層	本ドメインの解析単位は 1 つである。すべての無作為化された被験者に、解析および反応適応性無作為化を適用し、階層は用いない。
治療間の相互作用の評価	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（セフトリアキソン＋マクロライド系、ピペラシリン・タゾバクタム合剤＋マクロライド系、セフトロリン＋マクロライド系、アモキシシリン・クラバン酸合剤＋マクロライド系）を使用する。
把握時期（割付状況の把握に関するタイミング）	即時の割付状態の把握と開始を伴う無作為化割付
選択基準	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）。
ドメイン特有の除外基準	以下のいずれかに該当する患者は、本ドメインから除外する： - 本対象疾患に対する抗菌薬の静脈投与が 48 時間を超えている - ICU への入院から 24 時間以上経過している - 施設の無作為化スケジュールに記載されたすべての被験薬に対する既知の過敏症が認められる - 特定の抗菌薬の選択が示唆される。例えば： - 髄膜炎などの感染症の合併が疑われる、または確定診断されている - 耐性菌による感染症が疑われる、または確定診断されており、被験薬が活性を示すとは考えられない。これには、嚢胞性線維症、気管支拡張症、またはシュードモナスによる感染が疑われるその他の慢性化膿性肺疾患が含まれるが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染が疑われる患者は含まれない（以下の MRSA を参照）。 - 発熱性好中球減少症または顕著な免疫抑制（臓器移植または骨髄移植、ヒト免疫不全ウイルス [HIV] に感染しており CD4 細胞数が 200/μL 未満、全身性免疫抑制、全身性副腎皮質ステロイド投与 [プレドニゾロンまたは同等品による、20 mg/日以上で過去 4 週間を超える期間の投与] を含む）が認められる。 - 類鼻疽の疑い（類鼻疽流行シーズンにおける熱帯地域の施設–下記の類鼻疽を参照） - 特定の抗菌薬治療を導く特定の微生物学的情報がある - 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	- ペニシリン系に対する既知の非重篤な過敏症が認められる場合、ピペラシリンおよびアモキシシリンを含む介入の対象から除外する - セファロスポリン系抗菌薬に対する既知の非重篤な過敏症が認められる場合、セフトリアキソンおよびセフトロリンを含む介入の対象から除外する - ペニシリン系やセファロスポリン系などの β ラクタム系薬剤に対する既知の重篤な過敏症が認められる場合、ピペラシリン、アモキシシリン、セフトリアキソンおよびセフトロリンを含む介入の対象から除外する - モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンに対する既知の過敏症が認められる場合、モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンの介入の対象から除外する - マクロライド系に対する既知の重篤な過敏症が認められる場合、ピペラシリン、アモキシシリン、セフトリアキソンおよびセフトロリンを含む介入の対象から除外する - 妊娠が判明しているまたは疑われる場合は、モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンおよびセフトロリンによる介入の対象から除外する。通常の臨床診療では、妊娠可能な年齢層であると認められた女性は、妊娠検査を受ける。これらの検査結果を用いて、この除外基準の解釈を決定する。
アウトカム指標	REMAP の主要評価項目：90 日時点の全死因死亡率。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。 ドメイン特有の副次評価項目（初回入院期間、登録の 90 日後打ち切り）： 多剤耐性菌（MRO）の定着／感染：臨床検体またはスクリーニング検体からの、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、基質拡張型 β ラクタマーゼ（ESBL）産生腸内細菌、カルバペネム耐性腸内細菌（CRE）などの多剤耐性（MDR）菌の分離。

	- 施設で使用されている現行の標準的な診断法を用いた糞便からの検出に基づく C.ディフィシル疾患 - コアプロトコルで規定されている重篤な有害事象 (SAE)
--	---

目次

1. 略語	8
2. PROTOCOL APPENDIX の構造	9
3. 抗菌薬ドメイン特有の付録 版番号	10
3.1. 版履歴	10
4. 抗菌薬ドメインのガバナンス	10
4.2. 連絡先の詳細	11
5. 抗菌薬ドメイン特有のワーキンググループによる承認	11
6. 背景・根拠	11
6.1. ドメイン定義	11
6.2. ドメイン特有の背景	11
6.2.1. CAP に関する微生物学	11
6.2.2. 多数の異なる抗菌薬治療オプションに対するガイドラインによる推奨	13
6.2.3. 臨床診療で使用するさまざまな抗菌薬	15
6.2.4. 新規抗菌薬のさらなる有効性の可能性とデータの限定性について	16
6.2.5. 抗菌薬の有効性と副作用の両方を考慮する必要性について	16
6.2.6. CAP に使用されるすべての抗菌薬の十分に確立された安全性プロファイルについて	16
6.2.7. 経験的治療から標的抗菌薬治療への移行	17
7. ドメインの目的	17
8. 臨床試験デザイン	17
8.1. 対象集団	18
8.2. 適格基準	18
8.2.1. ドメイン選択基準	18
8.2.2. ドメイン除外基準	18
8.2.3. 介入の除外基準	19
8.3. 介入	20
8.3.1. 抗菌薬による介入	20
8.3.2. 推奨される抗菌薬の投与量	20
8.3.3. 抗菌薬の開始時期	21
8.3.4. 抗菌薬の投与期間	21

8.4.	併用療法	22
8.4.1.	割付状況について、他ドメインにおける適格性に対する影響	22
8.5.	評価項目	22
8.5.1.	主要評価項目	22
8.5.2.	副次評価項目	22
9.	臨床試験の実施	23
9.1.	微生物学検査	23
9.2.	ドメイン特有のデータ収集	23
9.2.1.	臨床データ収集	23
9.3.	中止基準	23
9.4.	盲検化	23
9.4.1.	盲検化	23
9.4.2.	盲検解除	23
10.	統計学的考察	24
10.1.	ドメイン特有の中止基準	24
10.2.	解析単位および階層	24
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）	24
10.4.	その他のドメインにおける介入との相互作用	24
10.5.	介入のネスティング	24
10.6.	同等性に関する閾値のオッズ比デルタ	24
10.7.	試験後のサブグループ	25
11.	倫理的配慮	25
11.1.	データ安全性モニタリング委員会	25
11.2.	予想されるドメイン特有の有害事象	25
11.3.	ドメイン特有の同意に関する課題	25
12.	ガバナンスに関する課題	26
12.1.	ドメインの資金	26
12.2.	ドメインの介入および評価基準への資金提供	26
12.3.	ドメイン特有の利益申告	26
13.	参考文献	27

表一覧

表 1: CAP 患者における同定された病原体の分布 (特定の研究を対象)	12
表 2: 集中治療を必要とする重症肺炎 (シュードモナスの危険因子なし) 患者に対する経験的抗菌薬治療の推奨	13
表 3: 抗菌薬の最小用量 (eGFR 別)	21
表 4: ベースラインまたはアウトカム指標として注目すべき病原体.....	23

1. 略語

ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
CAP	Community Acquired Pneumonia	市中肺炎
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	クロストリジウム・ディフィシル
CVVHF	Continuous Veno-Venous Hemofiltration	持続的静静脈血液濾過
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CRE	Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
DSA	Domain-Specific Appendix	ドメイン特有の付録
DSWG	Domain-Specific Working Group	ドメイン特有のワーキンググループ
DSMB	Data Safety and Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推計糸球体濾過量
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase	基質拡張型 β ラクタマーゼ
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
hMPV	Human Metapneumovirus	ヒトメタニューモウイルス
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
IDSA	Infectious Diseases Society of America	米国感染症学会
ISIG	International Statistics Interest Group	国際統計学利益グループ
ITSC	International Trial Steering Committee	国際研究運営委員会
IV	Intravenous	静脈投与
MDR	Multi-Drug Resistance	多剤耐性
MERS	Middle East Respiratory Syndrome	中東呼吸器症候群
MRO	Multi-Resistant Organisms	多剤耐性菌
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
RCT	Randomized Controlled Trial	無作為化比較試験
REMAP	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial	無作為化、埋め込み、多元的適応プラットフォーム研究
REMAP-CAP	Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia	市中肺炎に対する無作為化、埋め込み、多元的適応プラットフォーム研究
RAR	Response Adaptive Randomization	反応適応性無作為化
RSA	Region-Specific Appendix	地域特有の付録
RSV	Respiratory Syncytial Virus	RS ウイルス
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
VRE	Vancomycin Resistant Enterococci	バンコマイシン耐性腸球菌

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、Core Protocol 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 Core Protocol（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。

Core Protocol 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。Core Protocol 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、Core Protocol 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。

Core Protocol 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、Core Protocol 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 Core Protocol、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. 抗菌薬ドメイン特有の付録 版番号

抗菌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 1.0 版： 抗菌薬ドメイン特有のワーキンググループ (DSWG) により承認 (2016 年 11 月 18 日)

第 1.1 版： 抗菌薬 DSWG により承認 (2017 年 3 月 30 日)

第 2.0 版： 抗菌薬 DSWG により承認 (2017 年 12 月 12 日)

第 3.0 版： 抗菌薬 DSWG により承認 (2019 年 7 月 10 日)

4. 抗菌薬ドメインのガバナンス

座長： Professor Allen Cheng

メンバー： Professor Richard Beasley
Professor Marc Bonten
Dr. Nick Daneman
Dr. Lennie Derde
Dr. Robert Fowler
Associate Professor David Gattas
Professor Anthony Gordon
Mr. Cameron Green
Associate Professor Peter Kruger
Dr. Colin McArthur
Dr. Steve McGloughlin
Dr. Susan Morpeth
Dr. Srinivas Murthy
Professor Alistair Nichol
Professor David Paterson
Professor Mathias Pletz
Associate Professor Gernot Rohde
Professor Steve Webb

4.2. 連絡先の詳細

座長 : Professor Allen Cheng
オーストラリア・ニュージーランド集中治療研究センター
モナッシュ大学公衆衛生予防医学部
疫学および予防医学学科
Level 3, 533 St Kilda Road
Melbourne, Victoria, 3004
オーストラリア
電話番号 +61 3 9903 0343
電子メール Allen.Cheng@monash.edu

5. 抗菌薬ドメイン特有のワーキンググループによる承認

抗菌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 試験の正式な抗菌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

Allen Cheng



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 に入院中の重症市中肺炎 (CAP) 患者を対象に、さまざまな経験的抗菌薬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

抗菌薬は、CAP が疑われる、または確定診断されたすべての患者の治療において不可欠な構成要素である。臓器不全を伴う敗血症 (肺炎を含む) 患者に対して、International Surviving Sepsis Campaign Guidelines は、抗菌薬投与の開始は受診から 60 分以内とすることを推奨している (Dellinger et al., 2013)。

6.2.1. CAP に関する微生物学

CAP の大多数の症例では、微生物学的診断は行われていない (Charles et al., 2008)。微生物学的に診断された患者において、最も多く分離される病原体は、肺炎球菌である。CAP の原因菌として他には、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、モラキセラ・カタラーリス、およびさまざまなグラム陰性菌が挙げられる。臨床的特徴は細菌性の病因に対して特異的ではないことが試験で明らかにされている。いわゆる「非定型」病原菌にはレジオ

ネラ属、マイコプラズマ・ニューモニアエ、クラミジア・ニューモニアエが含まれる。感度の高い核酸検査が登場して以来、ウイルス性病原体の役割、特にインフルエンザウイルスや RS ウイルス (RSV) が一次病原体として、あるいは二次性細菌性肺炎と関連しているという認識が高まっている (Musher and Thorner, 2014)。集団発生に関連する病原体には、レジオネラ属、ウイルス性病原体 (特にクルーズ船や施設などの閉鎖環境において) および中東呼吸器症候群 (MERS) コロナウイルスなどの新興感染症が含まれる。

多くの試験で、重症 CAP 患者における感染の微生物学的原因の特徴が明らかにされており、これらをまとめたものが過去に報告されている (Mandell et al., 2007, Lim et al., 2009, Musher et al., 2013, Woodhead et al., 2011, Wiersinga et al., 2012)。提供される医療 (病院および ICU 入院の基準を含む)、対象集団とその他の疫学的特徴、ならびに試験方法について研究間には臨床的に顕著な差があるが、同定された病原体の分布は温帯地域の先進国で顕著に一貫している。

CAP 患者における微生物学的所見を報告した研究結果の概要を表 1 に示す。

表 1 : CAP 入院患者における同定された病原体の分布 (特定の研究を対象)

病原体の種類	オーストラリア (2004~2008 年) (Charles et al., 2008)	欧州 (Woodhead, 2002)	米国 (Musher et al., 2013)
グラム陽性菌	肺炎球菌 (13.9%) 黄色ブドウ球菌 (1.2%)	肺炎球菌 (25.9%) 黄色ブドウ球菌 (1.4%)	肺炎球菌 (24.7%) 黄色ブドウ球菌 (3.5%)
グラム陰性菌	インフルエンザ菌 (5.1%) 緑膿菌 (1.6%) 腸内細菌科細菌 (1.5%) モラキセラ・カタラーリス (0.8%)	インフルエンザ菌 (4.0%) モラキセラ・カタラーリス (2.5%) グラム陰性腸内細菌科 細菌 (2.7%)	インフルエンザ菌 (4.6%) 緑膿菌 (2.3%) クレブシエラ・ニューモ ニエ (0.8%) 大腸菌 (0.8%) モラクセラ (0.4%)
「非定型」	肺炎マイコプラズマ (8.8%) レジオネラ (3.4%) クラミドフィラ種 (1.7%)	レジオネラ属 (4.9%) マイコプラズマ・ニュー モニアエ (7.5%) クラミジア・ニューモ ニアエ (7.0%) オウム病クラミジア (1.9%)	
ウイルス性病原体	インフルエンザ (7.7%) ピコルナウイルス (5.2%) RSV (1.9%)	ウイルス (10.9%)	ライノウイルス (10%) コロナウイルス (2.7%) パラインフルエンザウイ ルス (1.5%) RSV (1.2%) hMPV (1.2%)

			インフルエンザ (0.4%)
その他	その他の病原体 (2.3%) 不明 (54.4%)	Q 熱コクシエラ (0.8%) その他の病原体 (2.2%) 不明 (43.8%)	その他の病原体 (6.9%) 不明 (45.9%)

* 患者の 8.5% に複数の病原体が検出され、そのうち 5.3% ではウイルス性と細菌性の両方の病原体が検出された。

薬剤耐性病原体に対する懸念が世界的に高まっている。マクロライド耐性肺炎球菌は、βラクタム系抗菌薬を投与した患者において臨床的関連性はほとんどない (Cheng and Jenney, 2016)。ペニシリン耐性肺炎球菌に関連した転帰不良 (Tleyjeh et al., 2006) は、治療失敗ではなく、年齢、基礎疾患および疾患の重症度に起因する可能性が高いと考えられる (Moroney et al., 2001, Yu et al., 2003)。大きく懸念されるのは、市中メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、特にパントン・バレンタイン型ロイコシジンに関連するメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現である (Rubinstein et al., 2008)。

6.2.2. 多数の異なる抗菌薬治療オプションに対するガイドラインによる推奨

国内外のガイドラインでは、CAP に対する経験的治療として「呼吸器系」キノロン（モキシフロキサシンまたはレボフロキサシン）、または βラクタム系とマクロライド系の併用の両方が推奨されている (Mandell et al., 2000, Mandell et al., 2007, Woodhead et al., 2011)。後ろ向き観察研究の解析データでは概して、ガイドラインに準拠した治療が CAP 患者における死亡に対するベネフィットと関連していることが報告されているが (Baudel et al., 2009, Frei et al., 2010)、これらのうち、どのオプションが他より死亡率が低いかについては依然として不明である。レジオネラ属による肺炎にはフルオロキノロン系薬剤が最適である可能性が示唆されているが、無作為化臨床試験データは不足している (Asadi et al., 2012)。重症 CAP 治療ガイドラインにおけるさまざまな推奨についてまとめたものを表 2 に示す。

表 2: 集中治療を必要とする重症肺炎（シュドモナスの危険因子なし）患者に対する経験的抗菌薬治療の推奨

ガイドライン	第一選択	第二選択
英国胸部学会 (Lim et al., 2009)	1. アモキシシリン・クラブリ酸合剤 + マクロライド系 (クラリスロマイシン)	1. セフトロキサソンまたはセフトリアキソン、およびクラリスロマイシン
米国感染症学会 (IDSA) / 米国胸部学会 (ATS) (Mandell et al.,	1. セフトロキサソン、セフトリアキソン、またはアンピシリン・スルバクタム合剤、および	1. 呼吸器系フルオロキノロン + アズトレオナム

2007)	以下のいずれか (a) アジスロマイシン (b) 呼吸器系フルオロキノロン	
オーストラリア (抗菌薬専門家グループ、2014 年)	1. セフトリアキソン + アジスロマイシン	1. モキシフロキサシン
カナダ (Mandell et al., 2000)	1. モキシフロキサシンまたはレボフロキサシン	1. セフロキシム、セフトリアキソン、または β ラクタム系/ β ラクタマーゼ阻害薬、およびマクロライド静注
スウェーデンのガイドライン (Spindler et al., 2012)	1. セファロスポリン系 + マクロライド系 2. ベンジルペニシリン + 呼吸器系フルオロキノロン	
欧州 欧州臨床微生物感染症学会／欧州呼吸器学会 (Woodhead et al., 2011)	1. 非抗緑膿菌性第 3 世代セファロスポリン系 + マクロライド系 2. 非抗緑膿菌性第 3 世代セファロスポリン系、および以下のいずれか (a) モキシフロキサシン (b) レボフロキサシン	
オランダ オランダ抗菌薬政策ワーキンググループ／オランダ胸部専門医学会 (Wiersinga et al., 2012)	1. モキシフロキサシンまたはレボフロキサシン 2. ペニシリン系（またはアモキシシリン） + シプロフロキサシン 3. 第 2 世代または第 3 世代セファロスポリン系 + マクロライド系	

最も研究された肺炎に対する介入は、抗菌薬による介入であった。呼吸器系キノロン系に対して、 β ラクタム系およびマクロライド系の併用を比較した 2008 年の系統的レビューでは、23 件の臨床試験（被験者 7885 名を登録）を特定した（Vardakas et al., 2008）。フルオロキノロン系を投与した被験者では、対照薬投与被験者（主に β ラクタム系単独および／またはマクロライド系）に比べて治療成功率（臨床的治癒または改善と定義）が高くなったが、死亡率に有意差はなく、これらの試験の被験者の大半は重症の肺炎を有しておらず、ICU で治療を受けていなかった。

β ラクタム系に対してマクロライド系薬剤の追加を検討した臨床試験では、臨床的利益は示されていない。1 件の試験では、重症肺炎患者の臨床的安定までの期間が短縮されたが、この小規模試験において統計的な有意差は認められなかった（Garin et al., 2014）。さらに、他の群またはアウトカム（在院日数、死亡率など）に差は認められなかった。最近のクラスター無作為化試験（中等症の CAP [無作為化時に ICU に入院していなかった]

患者を対象に β ラクタム系単独、 β ラクタム系およびマクロライド系の併用、またはフルオロキノロン系単独療法を検討) では、いずれの戦略でも死亡率や在院日数に差は認められなかった (Postma et al., 2015)。IDSA/ATS ガイドラインで推奨されている抗菌薬治療の系統的レビューでは、臨床試験において「非定型」菌に対する薬剤が良好なアウトカムと関連するという決定的なエビデンスは認められなかったが、質の低い観察研究において、マクロライド系またはキノロン系を含む治療が良好なアウトカムと関連することが明らかになった (Lee et al., 2016)。

これらの試験のほとんどは、死亡率が比較的低い CAP の入院患者を対象に実施され、統計学的検出力が限られていた。入手可能なエビデンスは、中等症または重症の肺炎患者が、非定型菌に対する薬剤により利益を得られる可能性を示唆しているが、重症 CAP 患者に対して β ラクタム系の選択、および非定型菌に対する薬剤としてマクロライド系 (β ラクタム系との併用) またはキノロン (単独) を含めるべきか否かについては、依然として不明である。

6.2.3. 臨床診療で使用するさまざまな抗菌薬

現行のガイドラインでは多数の異なる抗菌薬治療の選択肢が推奨されており、他の選択肢も個々の病院または臨床医により使用されている可能性が高い。

オーストラリアおよびニュージーランドの ICU 専門医を対象とした調査によると、経験的治療としてマクロライド系 (アジスロマイシン) と併用して β ラクタム系抗菌薬を投与する割合が 95%を超えているが、 β ラクタム系の選択には大きなばらつきがあることが明らかとなっている。オーストラリアのガイドラインの推奨に従って、ほとんどの患者がセフトリアキソンの投与を受けているが、ICU の専門医の 3 分の 1 が、ピペラシリン・タゾバクタム合剤を使用している (REMAP-CAP 研究責任医師の未発表データ)。ピペラシリン・タゾバクタム合剤は、微生物学的に広い範囲をカバーするが、肺組織への浸透が少なく、肺炎球菌 (重症 CAP の最も一般的な病原菌) に対する効果が低く、耐性病原体の選択が高まることが予測されている (Sime et al., 2012)。

ニュージーランドでは、静注投与のアモキシシリン・クラバン酸合剤およびセフロキシム (いずれも現在静注製剤としてオーストラリアでは利用不可) も広く使用されている。2013 年の試験では、CURB-65 スコアで定義された重症の肺炎患者に第 2 世代/第 3 世代セファロスポリン系 (58%) とアモキシシリン・クラバン酸合剤 (36%) の両方が使用されていた (Aikman et al., 2013)。

欧州では、多岐にわたる抗菌薬レジメンが肺炎に使用されていることが試験で示唆されている。最も多く使用されていた抗菌薬は、ペニシリン系/ β ラクタマーゼ阻害剤、マクロライド系、キノロン系および第 3 世代セファロスポリン系、広域スペクトルペニシリン系および第 2 世代セファロスポリン系であった (Ansari et al., 2009, Torres et al., 2014)。

6.2.4. 新規抗菌薬のさらなる有効性の可能性とデータの限定性について

セフトロリンは、多くの国で CAP に対して承認された新規の抗菌薬であり、セフトリアキソンと同様の活性スペクトルを有しているが、加えてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する有効性が認められている。中等症の CAP 患者を対象とした一部の無作為化対照試験 (RCT) では、臨床的治癒の達成において、セフトロリンはセフトリアキソンと比較して優位性を示した (File et al., 2011, Low et al., 2011)。最近の知名度の高いレビューおよびガイドラインには、エビデンスは重症ではない患者から得られたものであるが、重症 CAP に対する第一選択薬としてセフトロリンが記載されている (Eccles et al., 2014, Musher and Thorner, 2014)。現在のセフトロリンの価格は、セフトリアキシソンの約 500 倍である。

6.2.5. 抗菌薬の有効性と副作用の両方を考慮する必要性について

ICU 患者の感染症治療に使用される抗菌薬を比較した RCT では、予想外の死亡率の差が示されている。例えば、ドリペネムは、人工呼吸器関連肺炎の患者において、イミペネムよりも高い死亡率と関連していた (Kollef et al., 2012, Yahav et al., 2011)。さらに、薬剤の選択は、クロストリジウム・ディフィシル (*C. difficile*) を含む院内感染のリスクに影響を及ぼす可能性がある。通常診療で重症 CAP の治療に使用される薬剤が多用されているにもかかわらず、臨床的に関連する評価項目の差を検出するのに十分な統計学的検出力を有する、重症患者を対象に実施された RCT は実施されていない。病原体の耐性獲得や *C. difficile* における相違を含めて、代替 β ラクタム系薬の相対的有效性と呼吸器系キノロン系薬の役割を確認することが不可欠である。

6.2.6. CAP に使用されるすべての抗菌薬の十分に確立された安全性プロファイルについて

セフトリアキソン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、アモキシシリン・クラバン酸合剤、モキシフロキサシンおよびレボフロキサシンは、肺炎および他の適応症で長年の使用歴があり、安全性プロファイルは良好とされている。重症患者では、分布容積の変化、腎クリアランスの増加、腎不全、肝不全などの病態生理学的変化により、すべての薬剤の薬物動態が変化する可能性がある (Roberts and Lipman, 2009)。

セフトリアキソン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、アモキシシリン・クラバン酸合剤およびモキシフロキサシンで即時型および遅発型過敏症が報告されており、稀にアナフィラキシー、スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症が報告されている。下痢 (*C. difficile* によるものを含む) は、すべての抗菌薬治療において認められている合併症である。

ピペラシリン・タゾバクタム合剤およびモキシフロキサシンは、無顆粒球症、溶血性貧血および汎血球減少症などの血液学的異常と関連している。アモキシシリン・クラバン

酸合剤は、胆汁うっ滞および肝炎との関連が報告されている。モキシフロキサシンは、QT 間隔延長および不整脈との関連が認められている。ピペラシリン・タゾバクタム合剤、セフトロリン、モキシフロキサシンは発作との関連が認められているが、現行の臨床診療ガイドラインの用量で発現することは稀である。

6.2.7. 経験的治療から標的抗菌薬治療への移行

微生物学的検査によって原因病原体が同定されるのは、CAP 患者の 50%未満である (Jain et al., 2015)。ほとんどの場合、微生物学的診断が得られる前に経験的抗菌薬治療が開始される。標準的な診療および国際的なガイドラインでは、原因病原体が同定され、抗菌薬に対する感受性が得られる場合、感染病原体に対して活性を示す狭い範囲の作用を有する抗菌薬を、最初の経験的治療に対して置換することを推奨している。本ドメインの検査は経験的治療を対象としており、適切な標的抗菌薬治療の指針となる微生物学的検査結果が得られた場合、または抗菌薬の感受性が判明している原因病原体が同定されない場合には、最初の経験的治療の中止または de-escalation を正当化する十分な時間および臨床的改善が得られた場合に、そのドメインの介入は完了したとみなされる。

7. ドメインの目的

本ドメインの目的は、経験的抗菌薬治療を必要とする重症 CAP 患者に対する、さまざまな抗菌薬または抗菌薬の併用の相対的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、割付けられた経験的抗菌薬治療によって異なると仮定する。利用する介入は、以下のとおりである：

- セフトリアキソン + マクロライド系
- モキシフロキサシンまたはレボフロキサシン
- ピペラシリン・タゾバクタム合剤 + マクロライド系
- セフトロリン + マクロライド系
- アモキシシリン・クラブラン酸合剤 + マクロライド系

各参加施設は、施設内の臨床的な好み、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 つ以上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。

8. 臨床試験デザイン

本ドメインは、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 節に記載されているように、治療割付けは適応化手法を用いて実施する。

8.1. 対象集団

REMAP 試験では、ICU に入院した重症 CAP 患者を登録する（コアプロトコルの 7.3 節を参照）。

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すべてを満たし、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、このドメインに適格となる（コアプロトコルの 7.4 節を参照）。REMAP 試験に適格な患者は、抗菌薬ドメイン、または本ドメイン内で利用可能な 1 つまたは複数の個々の介入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

なし

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、本ドメインから除外する：

- 本対象疾患に対する抗菌薬の静脈投与が 48 時間を超えている
- ICU への入院から 24 時間以上経過している
- 施設の無作為化スケジュールに記載されたすべての被験薬に対する既知の過敏症が認められる
- 特定の抗菌薬の選択が示唆される。例えば：
 - 髄膜炎などの感染症の合併が疑われる、または確定診断されている
 - 耐性菌による感染症が疑われる、または確定診断されており、被験薬が活性を示すとは考えられない。これには、嚢胞性線維症、気管支拡張症、または緑膿菌による感染が疑われるその他の慢性化膿性肺疾患が含まれるが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染が疑われる患者は含まれない（[以下の MRSA を参照](#)）。
 - 発熱性好中球減少症または顕著な免疫抑制（臓器移植または骨髄移植、ヒト免疫不全ウイルス [HIV] に感染しており CD4 細胞数が 200/μL 未満、全身性免疫抑制、全身性副腎皮質ステロイド投与 [プレドニゾンまたは同等品による、20 mg/日以上で過去 4 週間を超える期間の投与] を含む）が認められる。
 - 類鼻疽の疑い（類鼻疽流行シーズンにおける熱帯地域の施設-[下記の類鼻疽を参照](#)）
 - 特定の抗菌薬治療を選択する十分な微生物学的情報がある
- 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

MRSA : MRSA が疑われる患者は、登録対象となる (8.3 節参照)。

類鼻疽 : 熱帯地域の施設 (オーストラリアでは南緯 21 度以北にある病院と定義) では、類鼻疽の流行期 (国のガイドラインに従い、モンスーン期と定義) に抗菌薬ドメインの無作為割付けは実施しない。

8.2.3. 介入の除外基準

参加施設は、本試験を開始する前に、以下に記載する許容可能な治療に関する現行の基準、国・地域の疫学、および抗菌薬の規制状況に基づき、施設内の患者に割付ける介入を選択する。

また、患者特有の理由により、ドメイン内で 1 つまたは複数の介入を行う対象から、患者を除外することができる。このような場合、患者はその施設で利用可能な介入の中から残りの介入に無作為に割付けられる。例えば、ペニシリン過敏症の既往がある患者は、セファロスポリンまたはモキシフロキサシンの投与を受けると考えられる。また、患者を複数の介入から除外することができる (例 : ペニシリンとセファロスポリンの両方の過敏症)。

施設において 1 つの介入のみに適格な患者 (すなわち、他のすべての介入が禁忌である患者) は、本ドメインには不適格である。すべての介入が禁忌である患者に対しては、臨床医の判断で現行の標準治療に従って治療する。

1 つまたは複数の介入から患者を除外する基準は以下のとおりである :

- ペニシリン系に対する既知の非重篤な過敏症が認められる場合、ピペラシリンおよびアモキシシリンを含む介入の対象から除外する
- セファロスポリン系抗菌薬に対する既知の非重篤な過敏症が認められる場合、セフトリアキソンおよびセフトロリンを含む介入の対象から除外する
- ペニシリン系やセファロスポリン系などの β ラクタム系薬剤に対する既知の重篤な過敏症が認められる場合、ピペラシリン、アモキシシリン、セフトリアキソンおよびセフトロリンを含む介入の対象から除外する
- モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンに対する既知の過敏症が認められる場合、モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンの介入の対象から除外する
- マクロライド系に対する既知の重篤な過敏症が認められる場合、ピペラシリン、アモキシシリン、セフトリアキソンおよびセフトロリンを含む介入の対象から除外する
- 妊娠が判明しているまたは疑われる場合は、モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンおよびセフトロリンによる介入の対象から除外する。通常の臨床診療では、妊娠可能な年齢層であると認められた女性は、妊娠検査を受ける。これらの検査結果を用いて、この除外基準の解釈を決定する。

8.3. 介入

8.3.1. 抗菌薬による介入

被験者は、非盲検試験による以下の介入法のいずれかに無作為に割付けられる。すべての施設はセフトリアキソンによる介入に参加することが期待されるが、各施設は、その国・地域での施設の診療基準および抗菌薬の入手可能性に基づき、残りの 4 種類の介入のうち 1 つまたは複数を選択することができる。モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンの介入を含む施設については、少なくともセファロスポリン系を含む 1 つの介入とペニシリン系を含む 1 つの介入に参加することが強く推奨される。そうすることで、セファロスポリン系またはペニシリン系のいずれかに対する（両方に対してではない）非重篤な不耐性が既知である被験者について、無作為割付けによる因果関係の推定が可能となる。セフトリアキソン、ピペラシリン・タゾバクタム合剤、セフトロリン、またはアモキシシリン・クラブラン酸合剤を投与しているすべての被験者に、マクロライド系薬剤を投与する。モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンの介入に割付けられた被験者には、マクロライド系、βラクタム系、またはモノバクタム系薬剤は投与しない。

マクロライド系薬剤の選択（最初のページを参照）は、以下の優先順位で各施設における薬剤の入手可能性および許容可能性に応じて決定する：

1. アジスロマイシン静脈投与、必要に応じてアジスロマイシン経口投与に切り替え
2. クラリスロマイシン静脈投与、必要に応じてアジスロマイシン経口投与に切り替え
3. アジスロマイシン経口投与
4. クラリスロマイシンまたはロキシスロマイシンの経口投与
5. エリスロマイシン静脈投与または経口投与エリスロマイシンのみが利用可能な施設は、マクロライド投与期間ドメインに参加できない。

バンコマイシン、リネゾリドまたは他の MRSA に有効な抗菌薬（セフトロリン以外）は、MRSA が疑われる場合、被験者が割付けられた治療に関わらず、臨床医の判断により追加することが認められる。

8.3.2. 推奨される抗菌薬の投与量

規定された用量は推奨最小用量であり、国・地域のガイドラインまたは診療基準に従って変更することができる。

- セフトリアキソン 1 g 以上静脈投与、24 時間ごと
- モキシフロキサシン 400 mg 静脈投与、24 時間ごと、またはレボフロキサシン 750 mg 静脈投与、24 時間ごと
- ピペラシリン・タゾバクタム合剤 4.5 g 以上静脈投与、8 時間ごと
- セフトロリン 600 mg 静脈投与、12 時間ごと
- アモキシシリン・クラブラン酸合剤 1200 mg 以上静脈投与、8 時間ごと

国・地域のガイドラインがない場合、抗菌薬の継続投与量は、推定腎機能（推計糸球体濾過量 [eGFR] に基づく）に応じて、以下のように調整することが推奨される：

表 3： 抗菌薬の最小用量 (eGFR 別)

薬剤	eGFR >50 mL/分	eGFR 10~50 mL/分	eGFR <10 mL/分	持続的静脈 血液濾過 (CVVHF)
セフトリアキソン	1 g~2 g 静注、1 日 1 回	1 g~2 g 静注、1 日 1 回	1 g 静注、1 日 1 回	1 g 静注、1 日 1 回
ピペラシリン・タゾバクタム合剤	4.5 g 静注、6 時間ごと	(eGFR 20~40) 4.5 g 静注、8 時間ごと	(eGFR <20) 4.5 g 静注、12 時間ごと	4.5 g 静注、8 時間ごと
セフトロリン	600 mg 静注、12 時間ごと	400 mg 静注、12 時間ごと	200 mg 静注、12 時間ごと	400 mg 静注、12 時間ごと
アモキシシリン・クララン酸合剤	1200 mg 静注、8 時間ごと	1200 mg 静注、8 時間ごと	1200 mg 静注、12 時間ごと	1200 mg 静注、8 時間ごと
モキシフロキサシン	400 mg 静注、24 時間ごと	400 mg 静注、24 時間ごと	400 mg 静注、24 時間ごと	400 mg 静注、24 時間ごと
レボフロキサシン	750 mg 静注、24 時間ごと	(eGFR 20~50) 750 mg 静注負荷、750 mg 静注、48 時間ごと	(eGFR <20) 750 mg 静注負荷、500 mg 静注、48 時間ごと	750 mg 静注負荷、500 mg 静注、48 時間ごと

8.3.3. 抗菌薬の開始時期

国際的なすべてのガイドラインに従って、最適化された経験的抗菌薬治療をできるだけ早期に開始する必要がある。重症 CAP で ICU に入院した患者に対する通常の治療は、まだ抗菌薬が投与されていない場合には経験的抗菌薬を直ちに投与するか、既に抗菌薬が投与されている場合であっても ICU 入院中は開始された経験的抗菌薬を継続する、のいずれかである。したがって、本 REMAP 内では、重症 CAP 患者に対する抗菌薬治療の開始は、ICU 入室直後から開始する必要がある。

8.3.4. 抗菌薬の投与期間

経験的抗菌薬の投与期間は、以下の基準で、日常の評価に基づき臨床医が決定する：

- 被験者が臨床的に安定した時点で、抗菌薬の経口投与へ変更する
- 微生物学的診断が確定した場合、対象となる抗菌薬治療へ変更する
- 別の診断が下された場合には抗菌薬を中止する

- 十分な臨床的改善のエビデンスがあり、微生物学的診断が下されておらず、深部感染（例：膿胸または肺膿瘍）の臨床的エビデンスがない場合は、抗菌薬を中止する。
抗菌薬療法の期間は、臨床医および国・地域のガイドラインにより決定される
- 被験薬に関連すると考えられる重篤な有害事象（SAE）が発現した場合は中止する

8.4. 併用療法

バンコマイシン、ゲンタマイシン、クリンダマイシンまたはコトリモキサゾールなどのβラクタム系以外の抗菌薬は、臨床医の判断による追加が認められる。他のβラクタム系抗菌薬であるカルバペネム系（メロペネム、イミペネム、ドリペネム、エルタペネム）、モノバクタム系（アズトレオナム）およびキノロン系抗菌薬は、試験登録時には許可されないが、耐性菌が培養検査で陽性となり、これらの薬剤のいずれかを開始する必要がある場合は、薬剤の変更が許可される。インフルエンザが疑われる被験者または確定診断を受けた被験者では、抗インフルエンザ薬（オセルタミビル）の投与も許可される。

微生物学的データの入手に基づくその後の抗菌薬の変更は、臨床医の判断により認められる。

8.4.1. 割付状況について、他ドメインにおける適格性に対する影響

モキシフロキサシンによる介入に無作為化された被験者は、本 REMAP 試験におけるマクロライド投与期間ドメインの対象とはならない。

8.5. 評価項目

8.5.1. 主要評価項目

本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 主要評価項目（90 日時点の全死因死亡率）である。

8.5.2. 副次評価項目

副次評価項目は、コアプロトコル 7.6.2 節に規定されるすべての項目である。

ドメイン特有の副次アウトカム指標（初回入院時に発生、登録から 90 日後に打ち切り）は以下のとおりである：

- 多剤耐性菌（MRO）の定着／感染：臨床検体またはスクリーニング検体からの、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、MRSA、基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生腸内細菌科細菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）などの多剤耐性（MDR）菌の分離
- 施設で使用されている現行の標準的な診断法を用いた糞便からの検出に基づく *C. difficile* 感染症
- コアプロトコルで規定されている重篤な有害事象（SAE）

表 4: ベースラインまたはアウトカム指標として注目すべき病原体

部位	注目すべき病原体
血液、下気道（気管内吸引、気管支肺胞洗浄、喀痰）、胸水（胸腔穿刺液、胸腔ドレーンなど）	黄色ブドウ球菌 化膿レンサ球菌、肺炎球菌 インフルエンザ菌 カタル球菌 腸内細菌科細菌** アシネトバクター属 シュードモナス属
臨床またはスクリーニング* 部位からの多耐性菌	VRE、 MRSA、 ESBL 産生大腸菌またはクレブシエラ属 カルバペネム耐性グラム陰性菌

* スクリーニング検体には、便／直腸スワブ、無傷の皮膚または鼻のスワブが含まれる。

** 腸内細菌科細菌には、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属が含まれる。

9. 臨床試験の実施

9.1. 微生物学検査

分離株は、通常の臨床検査を用いて、試験に使用する抗菌薬に対する感受性を検査する。現在の通常診療に従って、特定の分離株を基幹検査機関に照会することができる。

9.2. ドメイン特有のデータ収集

9.2.1. 臨床データ収集

追加のドメイン特有データを収集する。

- MRO の分離または検出
- 糞便からの C.ディフィシルの分離

その他のデータ収集フィールドおよびプロセスについては、コアプロトコルの 8.9 節を参照すること。

9.3. 中止基準

試験参加の中止基準については、コアプロトコルの 8.7 節を参照すること。

9.4. 盲検化

9.4.1. 盲検化

すべての抗菌薬は、非盲検下で投与する。

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

本ドメインに割付状況を受けたすべての被験者を、本ドメインの解析単位とする。反応適応性無作為化 (RAR) の解析および仕様に用いるモデルにおいて、階層は適用しない。

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)

割付状況の把握と介入の実施のタイミングについては、即時の割付状態の把握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

β ラクタム系抗菌薬とマクロライド投与期間ドメインとの相互作用は事前¹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は事前¹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。

抗ウイルス薬ドメインとの相互作用は事前¹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。

人工呼吸器管理ドメインと本ドメイン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

本ドメインでは 1 種類のネスティング (セフトリアキソン + マクロライド系、ピペラシリン・タゾバクタム合剤 + マクロライド系、アモキシシリン・クラブリ酸合剤 + マクロライド系、およびセフトロリン + マクロライド系) を使用する (コアプロトコル 7.8.3.8 節参照)。これは、これらの介入のそれぞれが β ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用で構成されているためである。マクロライド系薬剤はすべての介入に含まれる。 β ラクタム系薬剤はすべて、同じクラスの全ての抗菌薬である。

10.6. 同等性に関する閾値のオッズ比デルタ

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 つまたは複数の介入の結論を得た後の解析に使用する。事前に想定される、対象となる被験者のサブグループは以下のとおりである：

- 培養検査または他の検査（核酸検査、尿中抗原検査）により肺炎と微生物学的診断を受けた被験者における原因病原体
- 誤嚥性肺炎のリスク因子（筋力低下、有害なアルコール摂取）
- 高齢者（65 歳以上）および非高齢者（65 歳未満）
- 慢性閉塞性肺疾患（COPD）
- ショックの階層
- インフルエンザの階層
- すべての評価可能な治療ごとの他のドメインとの交互作用

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、C. difficile 関連下痢症の発現、または MRO の分離などの副次評価項目に基づいて行うことができる。

11.2. 予想されるドメイン特有の有害事象

本ドメインで用いられる抗菌薬の毒性プロファイルは概ね既知である。さらに、本臨床試験に登録される重症被験者の多くが、死亡または重大な病的状態を経験することが予想される。

抗菌薬治療に関連して起こり得る以下の有害な転帰を、副次的なアウトカム指標として報告する（SAE として個別に報告する必要はない）。

- 診療またはスクリーニング時の検体における多剤耐性病原体の獲得（VRE、MRSA、ESBL、CRE など）
- C. difficile に関連する下痢

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である場合にのみ報告する（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すべての抗菌薬は、CAP に対して承認されているか、多くの国で一般的に使用されているか、またはその両方である薬剤である。参加施設は、介入が肺

炎患者の合理的なケアに寄与しないと考えられる場合、当該国での使用が承認されていない場合、または施設の抗菌薬管理プログラムに抵触する場合、施設のすべての患者に対して介入を取りやめることを選択できる。さらに、臨床医は、参加が患者にとって最大の利益にならないと考える場合、かつ適切な臨床的理由（1 種類または複数の被験薬に対する過敏症など）により個々の介入から患者を除外するため安全性基準が適用される場合において、個々の患者を登録しないことを選択できる。

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みなされる場合、抗菌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、同意の免除または何らかの方法で事後同意を得る形が望ましい。

妊婦は肺炎に罹患しやすいため、アモキシシリン・クラブラン酸合剤およびセフトリアキソンを含むさまざまな抗菌薬が広く使用されており、この集団において安全性に関する実績がある。妊婦は、モキシフロキサシンおよびセフトロリンの介入から除外する。

セフトロリンは広く使用されていないが、オーストラリア、ニュージーランド、EU および北米の規制当局から CAP に対する使用が認可されている。一部のレビューでは重症 CAP 患者に対する適切な治療として推奨されている（Jain et al., 2015）。

12. ガバナンスに関する課題

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、ドメイン特有の資金について追加の提供は受けていない。

12.2. ドメインの介入および評価基準への資金提供

セフトロリンの介入に参加する施設は、オーストラリアおよびニュージーランドにおいては、本試験により提供される同抗菌薬を使用する。アストラゼネカ社は、少なくとも一部の参加国（オーストラリアおよびニュージーランド）について、セフトロリンの提供に対して基本的な支援を行うと述べている。スポンサーとアストラゼネカ社との契約書は、営利団体による介入の提供に関するコアプロトコルに規定された基準を満たさなければならない。セフトロリンの供給に関する取り決めは、業務手順書に規定する。

他のすべての抗菌薬は、患者が臨床試験に参加していない場合、治療を行っている病院が適切な抗菌薬を常に指示し提供していたであろうことを考慮して、参加施設が提供する。

12.3. ドメイン特有の利益申告

REMAP-CAP 試験に関与するすべての研究責任医師は、REMAP-CAP ウェブサイト上で利益に関するレジストリを維持する。この情報は定期的に更新され、臨床試験ウェブサイトで公開される。

13. 参考文献

- 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.
- ANSARI, F., ERNTELL, M., GOOSSENS, H. & DAVEY, P. 2009. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis*, 49, 1496-504.
- ANTIBIOTIC EXPERT GROUPS 2014. *Therapeutic Guidelines: antibiotic*, Melbourne, Australia, Therapeutic Guidelines Limited.
- ASADI, L., SLIGL, W. I., EURICH, D. T., COLMERS, I. N., TJOSVOLD, L., MARRIE, T. J. & MAJUMDAR, S. R. 2012. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 55, 371-80.
- BAUDEL, J. L., TANKOVIC, J., CARRAT, F., VIGNEAU, C., MAURY, E., LALANDE, V., GUIDET, B. & OFFENSTADT, G. 2009. Does nonadherence to local recommendations for empirical antibiotic therapy on admission to the intensive care unit have an impact on in-hospital mortality? *Ther Clin Risk Manag*, 5, 491-8.
- CHARLES, P. G. P., WHITBY, M., FULLER, A. J., STIRLING, R., WRIGHT, A. A., KORMAN, T. M., HOLMES, P. W., CHRISTIANSEN, K. J., WATERER, G. W., PIERCE, R. J. P., MAYALL, B. C., ARMSTRONG, J. G., CATTON, M. G., NIMMO, G. R., JOHNSON, B., HOOY, M., GRAYSON, M. L. & COLLABORATION, A. C. S. 2008. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: Why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 46, 1513-1521.
- CHENG, A., C. & JENNEY, A., W, J. 2016. Macrolide resistance in pneumococci—is it relevant? *Pneumonia* 8.
- 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. & GUIDELINE DEVELOPMENT, G. 2014. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*, 349, g6722.
- FILE, T. M., JR., LOW, D. E., ECKBURG, P. B., TALBOT, G. H., FRIEDLAND, H. D., LEE, J., LLORENS, L., CRITCHLEY, I. A., THYE, D. A. & FOCUS INVESTIGATORS 2011. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*, 66 Suppl 3, iii19-32.
- 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, 293-9.
- GARIN, N., GENNE, D., CARBALLO, S., CHUARD, C., EICH, G., HUGLI, O., LAMY, O., NENDAZ, M., PETIGNAT, P. A., PERNEGER, T., RUTSCHMANN, O., SERAVALLI, L., HARBARTH, S. & PERRIER,

- A. 2014. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*, 174, 1894-901.
- JAIN, S., SELF, W. H., WUNDERINK, R. G., FAKHRAN, S., BALK, R., BRAMLEY, A. M., REED, C., GRIJALVA, C. G., ANDERSON, E. J., COURTNEY, D. M., CHAPPELL, J. D., QI, C., HART, E. M., CARROLL, F., TRABUE, C., DONNELLY, H. K., WILLIAMS, D. J., ZHU, Y., ARNOLD, S. R., AMPOFO, K., WATERER, G. W., LEVINE, M., LINDSTROM, S., WINCHELL, J. M., KATZ, J. M., ERDMAN, D., SCHNEIDER, E., HICKS, L. A., MCCULLERS, J. A., PAVIA, A. T., EDWARDS, K. M., FINELLI, L. & TEAM, C. E. S. 2015. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*, 373, 415-27.
- KOLLEF, M. H., CHASTRE, J., CLAVEL, M., RESTREPO, M. I., MICHIELS, B., KANIGA, K., CIRILLO, I., KIMKO, H. & REDMAN, R. 2012. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 16, R218.
- LEE, J. S., GIESLER, D. L., GELLAD, W. F. & FINE, M. J. 2016. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA*, 315, 593-602.
- 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.
- LOW, D. E., FILE, T. M., JR., ECKBURG, P. B., TALBOT, G. H., DAVID FRIEDLAND, H., LEE, J., LLORENS, L., CRITCHLEY, I. A., THYE, D. A. & INVESTIGATORS, F. 2011. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*, 66 Suppl 3, iii33-44.
- MANDELL, L. A., MARRIE, T. J., GROSSMAN, R. F., CHOW, A. W., HYLAND, R. H. & CANADIAN, C. A. P. W. G. 2000. Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can J Infect Dis*, 11, 237-48.
- 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.
- MORONEY, J. F., FIORE, A. E., HARRISON, L. H., PATTERSON, J. E., FARLEY, M. M., JORGENSEN, J. H., PHELAN, M., FACKLAM, R. R., CETRON, M. S., BREIMAN, R. F., KOLCZAK, M. & SCHUCHAT, A. 2001. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*, 33, 797-805.
- 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, 1619-28.
- POSTMA, D. F., VAN WERKHOVEN, C. H., VAN ELDEN, L. J., THIJSEN, S. F., HOEPELMAN, A. I., KLUYTMANS, J. A., BOERSMA, W. G., COMPAIJEN, C. J., VAN DER WALL, E., PRINS, J. M., OOSTERHEERT, J. J., BONTEN, M. J. & GROUP, C.-S. S. 2015. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*, 372, 1312-23.

- ROBERTS, J. A. & LIPMAN, J. 2009. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*, 37, 840-51; quiz 859.
- RUBINSTEIN, E., KOLLEF, M. H. & NATHWANI, D. 2008. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 46 Suppl 5, S378-85.
- SIME, F. B., ROBERTS, M. S., PEAKE, S. L., LIPMAN, J. & ROBERTS, J. A. 2012. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*, 2, 35.
- SPINDLER, C., STRALIN, K., ERIKSSON, L., HJERDT-GOSCINSKI, G., HOLMBERG, H., LIDMAN, C., NILSSON, A., ORTQVIST, A., HEDLUND, J. & COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA WORKING GROUP OF THE SWEDISH SOCIETY OF INFECTIOUS, D. 2012. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults--Swedish Society of Infectious Diseases 2012. *Scand J Infect Dis*, 44, 885-902.
- TLEYJEH, I. M., TLAYGEH, H. M., HEJAL, R., MONTORI, V. M. & BADDOUR, L. M. 2006. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 42, 788-97.
- TORRES, A., BLASI, F., PEETERMANS, W. E., VIEGI, G. & WELTE, T. 2014. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33, 1065-79.
- VARDAKAS, K. Z., SIEMPOS, II, GRAMMATIKOS, A., ATHANASSA, Z., KORBILA, I. P. & FALAGAS, M. E. 2008. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, 179, 1269-77.
- 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.
- WOODHEAD, M. 2002. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl*, 36, 20s-27s.
- 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.
- YAHAV, D., LADOR, A., PAUL, M. & LEIBOVICI, L. 2011. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 66, 1963-71.
- YU, V. L., CHIOU, C. C., FELDMAN, C., ORTQVIST, A., RELLO, J., MORRIS, A. J., BADDOUR, L. M., LUNA, C. M., SNYDMAN, D. R., IP, M., KO, W. C., CHEDID, M. B., ANDREMONT, A., KLUGMAN, K. P. & INTERNATIONAL PNEUMOCOCCAL STUDY, G. 2003. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis*, 37, 230-7.