



ドメイン特有の付録：
マクロライド投与期間ドメイン

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

マクロライド投与期間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、集中治療室 (ICU) に入院し、抗菌薬ドメインで β ラクタム系抗菌薬による介入群に割付けられた市中肺炎患者を、以下の治療群に無作為に割付ける：

- マクロライド標準コース (3~5 日間)
- マクロライド長期コース (14 日間)

本参加施設では、本ドメイン内で、以下の静脈投与および経口投与によるマクロライド系薬剤が選択されている：

静脈投与：アジスロマイシン クラリスロマイシン

経口投与：アジスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン

REMAP-CAP 試験：マクロライド投与期間ドメインのまとめ	
介入	<ul style="list-style-type: none"> マクロライド標準コースは、投与延長のための微生物学的原因が確認された場合または強く疑われる場合を除き、3~5 日後に中止する マクロライド長期コースは、14 日間または退院のいずれか早い方に中止する
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	適用なし
把握時期（割付状況の把握に関するタイミング）	判断基準情報の遅延が伴う無作為化割付
選択基準	抗菌薬ドメイン内において、βラクタム系とマクロライド系の併用による介入に割付けられている被験者のみ、本ドメインの対象となる。
ドメイン特有の除外基準	<p>ドメインの除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 日目の臨床試験終了前に、本ドメインへの参加に対する同意が撤回されている、または要請されていない レジオネラ肺炎やその他の形態の非定型肺炎が、微生物学的に確認されている、または臨床医により強く疑われる マクロライド系抗菌薬の投与中止より、既に 36 時間を超えて経過している 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	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>ドメインの副次評価項目（登録日から 90 日間で打ち切り）：</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤な心室性不整脈（心室細動を含む）または病院での予期せぬ突然死 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	6
2. PROTOCOL APPENDIX の構造	7
3. マクロライド投与期間ドメイン特有の付録 版番号	8
3.1. 版履歴	8
4. マクロライド投与期間ドメインのガバナンス	8
4.1. ドメインメンバー	8
4.2. 連絡先の詳細	9
5. マクロライド投与期間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
6.2.1. 「非定型」呼吸器病原体の治療に対するガイドラインの推奨（マクロライド系またはキノロン系のいずれか）	10
6.2.2. マクロライド系抗菌薬の抗炎症性	12
6.2.3. 重症 CAP と宿主の全身性炎症反応との関連	12
6.2.4. 一部の研究で認められたマクロライド系抗菌薬と炎症性肺疾患の臨床転帰改善との関連	12
6.2.5. マクロライド耐性の原因病原体に対する、マクロライド系抗菌薬使用と CAP 転帰改善との関連	13
6.2.6. マクロライド系抗菌薬の安全性プロファイル	13
7. ドメインの目的	13
8. 臨床試験デザイン	14
8.1. 対象集団	14
8.2. 適格基準	14
8.2.1. ドメイン選択基準	14
8.2.2. ドメイン除外基準	14
8.2.3. 介入の除外基準	15
8.3. 介入	15
8.3.1. マクロライド系薬剤の介入	15
8.3.2. マクロライド系の推奨投与量	15
8.3.3. 介入の開始時期	16
8.3.4. マクロライド系の投与期間	16
8.4. 併用療法	16

8.5.	評価項目	17
8.5.1.	主要評価項目	17
8.5.2.	副次評価項目	17
9.	臨床試験の実施	17
9.1.	微生物学検査	17
9.2.	ドメイン特有のデータ収集	17
9.2.1.	臨床データ収集	17
9.3.	中止基準	17
9.4.	盲検化	17
9.4.1.	盲検化	17
9.4.2.	盲検解除	17
10.	統計学的考察	18
10.1.	ドメイン特有の中止基準	18
10.2.	解析単位および階層	18
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)	18
10.4.	その他のドメインにおける介入との相互作用	18
10.5.	ネスティング	18
10.6.	同等性に関する閾値のオッズ比デルタ	18
10.7.	試験後のサブグループ	19
11.	倫理的配慮	19
11.1.	データ安全性モニタリング委員会	19
11.2.	予想されるドメイン特有の有害事象	19
11.3.	ドメイン特有の同意に関する課題	19
12.	ガバナンスに関する課題	20
12.1.	ドメインの資金	20
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

表一覧

表 1: 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 10

表 2: マクロライド系の静脈投与または経口投与の最小投与量 15

1. 略語

ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
CAP	Community Acquired Pneumonia	市中肺炎
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
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
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
RAR	Response Adaptive Randomization	反応適応性無作為化
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、多角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、多角的適応プラットフォーム研究
RSA	Region-Specific Appendix	地域特有の付録
SAE	Serious Adverse Event	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」プロトコー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、プロトコールの構造は、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。

本プロトコールには、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）（各ドメインで現行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）で構成されている。

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を削除・追加することにより、時間の経過とともに変化的ことが予想される。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想されるため、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。試験を実施する各国・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、倫理的および規制の側面に関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、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. マクロライド投与期間ドメイン特有の付録 版番号

マクロライド投与期間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 : マクロライド投与期間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 20 日)

第 1.1 版 : マクロライド投与期間 DSWG により承認 (2017 年 3 月 30 日)

第 2.0 版 : マクロライド投与期間 DSWG により承認 (2017 年 12 月 12 日)

第 3.0 版 : マクロライド投与期間 DSWG により承認 (2019 年 7 月 10 日)

4. マクロライド投与期間ドメインのガバナンス

4.1. ドメインメンバー

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疫学および
予防医学学科
モナッシュ大学公衆衛生予防医学部
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. マクロライド投与期間ドメイン特有のワーキンググループによる承認

マクロライド投与期間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 試験の正式なマクロライド投与期間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



日付

2019 年 7 月 10 日

Allen Cheng

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、マクロライド系薬剤の異なる投与期間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。臓器不全を伴う集中治療のために入院を必要とする敗血症 (肺炎を含む) 患者に対して、ガイドライン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. 「非定型」呼吸器病原体の治療に対するガイドラインの推奨（マクロライド系またはキノロン系のいずれか）

マクロライド系抗菌薬には、アジスロマイシン（静脈投与または経口投与が可能）、クラリスロマイシン（静脈投与または経口投与が可能）、ロキシスロマイシン（経口投与のみ可能）、エリスロマイシン（静脈投与または経口投与が可能）が含まれる。エリスロマイシンは発売年数の経ったマクロライド系抗菌薬であり、その使用は大幅に減少している。

重症 CAP の経験的治療に関する国際的ガイドラインはすべて、レジオネラなどの「非定型」呼吸器病原体に対する抗菌治療を行うためにマクロライド系またはフルオロキノロン系のいずれかによる治療を推奨している（表 1 参照）。これらのガイドラインはすべて、原因病原体が「非定型」（レジオネラ、マイコプラズマ・ニューモニアエ、クラミドフィラ [クラミジア]・ニューモニアエ、またはクラミドフィラ [クラミジア]・シタッシ）である場合、マクロライド系抗菌薬またはフルオロキノロン系抗菌薬の長期（最低 14 日間）コースによる処方調整を推奨している。

表 1: 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

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・クラブラン酸合剤 + マクロライド系 (クラリスロマイシン)	1. セフトリアキ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., 2007)	1. セフトリアキソン、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	1. 呼吸器系フルオロキノロン + アズトレオナム
オーストラリア 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. セフトリアキソン、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	

IDSA のガイドラインでは、アジスロマイシンは 3~5 日間投与することが推奨されているが、他のガイドラインではマクロライド系抗菌薬の投与期間に関する推奨は示されていない。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、85%超の医師が非定型病原体をカバーするためにマクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンを投与しており、その半数強が、非定型病原体の感染を示す微生物学的エビデンスがない場合、3 日後にアジスロマイシンの投与を中止するとの結果が示された。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が、マクロライド系が使用された場合の投与期間についての有用な情報はほとんどない (Ansari et al., 2009, Torres et al., 2014)。

そのため、すべての重症 CAP 患者は、通常診療でも本 REMAP 試験内でも、マクロライド系抗菌薬またはフルオロキノロン系抗菌薬のいずれかの投与を受ける。マクロライド系が経験的抗菌薬の選択肢に含まれている場合、肺炎の「非定型」原因菌が特定される場合は基本的に継続する。微生物学的検査の結果が得られるまでの期間は施設間で異なるが、ほとんどの施設ではレジオネラおよび他の非定型病原体の検査結果は 3 日~5 日で得られる。通常は、マクロライド系抗菌薬を継続し、検査結果が得られた後、「非定型」肺炎が確認されるか強く疑われる場合を除き、マクロライド系抗菌薬を中止する。

6.2.2. マクロライド系抗菌薬の抗炎症性

アジスロマイシンには、炎症性サイトカインおよび好中球の産生阻害を含めて、免疫調節作用が多数報告されている (Kanah and Rubin, 2010)。これらの作用は、細胞培養、動物試験、慢性肺炎炎症性疾患患者の結果において一貫しており、多相性であり、初期の炎症作用に続いてサイトカイン産生が持続的に減少すると考えられる。マクロライド系のその他の非抗菌作用には、粘液分泌の減少 (Rubin et al., 1997)、接着分子および走化性物質の下方制御 (Tamaoki, 2004)、ならびに好中球の活性酸素種の阻害などがある (Levert et al., 1998)。

6.2.3. 重症 CAP と宿主の全身性炎症反応との関連

肺炎の臨床症状は、感染性病原体と宿主の局所および全身性炎症反応との相互作用の結果現れたものである。興味深いことに、より顕著で攻撃的な炎症反応が、治療失敗および死亡率上昇と関連するということが複数の試験で示されている (Antunes et al., 2002)。この仮説は、過剰な免疫応答が有害であるということを示しているものである。重症 CAP 患者では炎症誘発性サイトカインおよびケモカイン (すなわち、IL-6 および IL-8) が高濃度で検出され、死亡率の上昇と関連している (Antunes et al., 2002)。感染に対するこの「異常な」免疫応答を弱めることで、転帰が改善する可能性があるかと仮定されている。マクロライド系抗菌薬の免疫調節特性は、微生物学的理由 (すなわち、「非定型」病原体の同定) がなくマクロライド系抗菌薬を継続する患者において、なぜ長期コースが通常診療より優れていると考えられるのか、その根拠を提示している。知名度の高いレビューにより、CAP 患者におけるアジスロマイシンの長期投与の役割が、優先度の高い研究課題として特定されている (Dellinger et al., 2013, Wilkinson and Woodhead, 2004)。

6.2.4. 一部の研究で認められたマクロライド系抗菌薬と炎症性肺疾患の臨床転帰改善との関連

免疫調節特性が介在するとされるマクロライド系の有益な効果の可能性を裏付ける追加のエビデンスが、さまざまな慢性炎症性肺疾患患者を対象としたマクロライド系薬剤を用いた試験から得られている。マクロライド系の抗炎症作用に関する臨床的エビデンスは、日本でのみ認められる稀少疾患であるびまん性汎細気管支炎患者において最初に認められた (Schultz, 2004)。無作為化比較対照試験 (RCT) において、アジスロマイシンの長期投与は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) (Albert et al., 2011, Uzun et al., 2014)、非嚢胞性線維症関連気管支拡張症 (Altenburg et al., 2013, Valery et al., 2013) の患者の転帰を改善し、肺移植を受けた患者の閉塞性細気管支炎または慢性拒絶反応の予防または治療に寄与している (Corris et al., 2015, Vos et al., 2011)。

6.2.5. マクロライド耐性の原因病原体に対する、マクロライド系抗菌薬使用と CAP 転帰改善との関連

重症 CAP 患者において、マクロライド系治療の有益な免疫調節効果のさらなる理論的根拠としては、肺炎の病原体がマクロライド耐性である場合でも、マクロライド系抗菌薬で治療を受けている CAP 患者の方が、転帰がより良好である、と考えられることである。このエビデンスはそれほど強くなく、観察研究から得られたものである (Restrepo et al., 2013, Yanagihara et al., 2009)。

CAP を対象に、βラクタム系にマクロライド系を追加する臨床試験では、βラクタム系単独と比較して臨床的な利益は示されていない。βラクタム系 (セフトキシムまたはアモキシシリン・クラバン酸合剤) にクラリスロマイシンを追加した臨床試験では、中等症の CAP 患者において臨床的に安定するまでの時間が短くなることが認められたが、この小規模試験において、統計的な有意差は示されなかった (Garin et al., 2014)。入院を要した CAP 患者を対象とした最近のクラスター無作為化試験では、死亡率および入院期間に差は認められなかったが、この試験の対象に重症 CAP 患者は含まれなかった (Postma et al., 2015)。

6.2.6. マクロライド系抗菌薬の安全性プロファイル

マクロライド系抗菌薬の安全性プロファイルは十分に確立されている。ただし、マクロライド系抗菌薬に関しても安全性の懸念があり、生命を脅かす不整脈疾患が報告されているが、これは稀少な症例である (Juurink, 2014, Svanstrom et al., 2013)。

7. ドメインの目的

本ドメインの目的は、マクロライド系薬剤を用いた標準コースと長期コースの有効性を比較検討することである。対象はマクロライド系の長期コース投与に対する既知の微生物学的指標を有さない、βラクタム系抗菌薬を併用している重症 CAP 患者とする。

登録後 90 日時点での全死因死亡率は、マクロライド系薬剤の投与期間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：

- マクロライド標準コース：3 日目～5 日目の間に投与を中止する
- マクロライド長期コース：14 日間または退院のいずれか早い方に中止する

マクロライド系抗菌薬としてはアジスロマイシンが推奨されているが、アジスロマイシンを入手できない施設では、その他のマクロライド系抗菌薬の使用が認められる (8.3 節参照)。

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、本プラットフォームに適格となる（コアプロトコルの 7.4 節を参照）。本ドメインの適格基準は、抗菌薬ドメインの登録基準の内容と合わせることにより、理解されるものである。

8.2.1. ドメイン選択基準

抗菌薬ドメイン内において、β ラクタム系とマクロライド系の併用による介入に割付けられている患者のみ、本ドメインの対象となる。この点に関して、マクロライド投与期間ドメインは、抗菌薬ドメインの β ラクタム系とマクロライド系併用介入の範囲内にのみ位置付けられる。抗菌薬ドメインで、モキシフロキサシンまたはレボフロキサシンの投与に割付けられた患者は、本ドメインでは不適格となる。

8.2.2. ドメイン除外基準

以下の場合、割付状況の把握は認められず、本ドメインから除外される：

- 6 日目に投与が開始された
- 本ドメインへの参加の同意が得られていない
- レジオネラ肺炎やその他の非定型肺炎が、微生物学的に確認されている、または臨床医により強く疑われる
- マクロライド系抗菌薬の投与中止より、既に 36 時間を超えて経過している
- 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

留意すべき点として、プラットフォームに最初に登録された時点でレジオネラが確認されている被験者は抗菌薬ドメインに不適格であり（特定の抗菌薬治療が必要となるため）、またマクロライド系に対する不耐性が確認されている被験者は、抗菌薬ドメイン内で β ラクタ

ム系とマクロライド系併用の介入について介入レベルで除外される。

8.2.3. 介入の除外基準

なし。

8.3. 介入

8.3.1. マクロライド系薬剤の介入

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。

- マクロライド標準コース：3 日目～5 日目の間に投与を中止する
- マクロライド長期コースは、14 日間または退院のいずれか早い方に中止する

マクロライド系抗菌薬の投与量および投与経路はプロトコルに規定されていないが、以下のガイダンスが示されている：

- 初回のマクロライド投与は静脈投与が強く推奨される
- 静脈投与のマクロライド系薬剤は、アジスロマイシンが望ましいがクラリスロマイシンで代用してもよい
- 経口投与のマクロライド系薬剤は、アジスロマイシンが望ましいが、クラリスロマイシンまたはロキシスロマイシンで代用してもよい
- エリスロマイシンが唯一使用可能なマクロライド系抗菌薬である施設は、本ドメインに参加できない

8.3.2. マクロライド系の推奨投与量

以下の投与量（表 2）を指針として示すが、地域のガイドラインまたは臨床診療に従って変更することも認められる。すべてのマクロライド系薬剤の投与量は静脈内投与と経口投与で同量であり、被験者が腎代替療法を受けている場合を含め、腎機能の変化に対する用量調節は不要である。臨床医の指示により、マクロライド静脈投与から経口投与への切り替えが認められる。

表 2：マクロライド系の静脈投与または経口投与の最小投与量

薬剤	投与量
アジスロマイシン	500 mg/日
クラリスロマイシン	500 mg/日
ロキシスロマイシン	150 mg、12 時間ごと

レジオネラ症の確定診断（または臨床的に強く疑われる）または「非定型」病原体の他の微生物学的診断が下された場合は、判明後いつでも「非定型」病原体に対する有効な治療を提供する必要がある。これには、マクロライド系の長期投与、またはフルオロキノロン系抗菌薬か他の有効成分への切り替えのいずれかが考えられる。マクロライド標準コースに無作為化された被験者で、マクロライドの中止後にレジオネラ症または別の「非定型」病原体が診断された場合、病原体に対して有効な治療（マクロライドまたはフルオロキノロンなど）を開始しなければならない。

8.3.3. 介入の開始時期

割付状況の把握は、把握に必要な除外基準の評価に十分な情報が得られている場合、試験 5 日目の終了前にいつでも行うことができる。割付状態の把握が試験 3 日目より前の場合、マクロライド標準コースの割付け被験者に対する介入は、試験 3 日目に中止する必要がある。割付状態の把握が試験 3 日目より後の場合、マクロライド標準コースの割付け被験者に対する介入は、直ちに中止する。把握時期（割付状況の把握に関するタイミング）に関わらず、マクロライド長期コースの割付け被験者に対する処方は、試験 14 日目まで継続して行う。

8.3.4. マクロライド系の投与期間

マクロライド治療の期間は、本ドメインにおける主な研究課題である。治療介入の標準コースでは、被験者は 3~5 日間のマクロライド治療を受ける。治療介入の長期コースでは、14 日間、または 14 日経過前に退院する場合は退院まで、マクロライド系の投与を継続する。

14 日経過前に ICU から退室した被験者に対しては、ICU スタッフが責任を持ってマクロライド系薬剤を合計 14 日間処方する。ただし、ICU から退室後の被験薬の継続確認は、ICU の医療スタッフや研究スタッフの責任ではない。

被験者が被験薬と関連すると考えられる重篤な有害事象（SAE）を発現した場合には、マクロライド系抗菌薬を中止する。また、投与継続が被験者の最大の利益とならない場合には、臨床医の判断による中止が認められる。この点に関して、心室性不整脈の発現および QT 間隔の評価を、特に ICU 退室時に考慮する必要がある。

8.4. 併用療法

胃の内容物排出を促進するための低用量エリスロマイシン（250 mg まで、6 時間ごと）の使用は推奨されないが、プロトコルからの逸脱とはみなさない。

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（マクロライド系以外）は、臨床医の判断により認められる。ただし、マクロライド治療の期間は、被験者から分離された病原体におけるマクロライド系に対する感受性および耐性から影響を受けない。

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) は抗菌薬ドメインの指標に追加して、以下のとおりである :

- 重篤な心室性不整脈 (心室細動を含む) または病院での予期せぬ突然死
- コアプロトコルで定義された SAE

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、マクロライド系抗菌薬に対する感受性を検査する。現在の診療基準に従って、特定の分離株を参照試験所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

抗菌薬ドメインへの参加により必要となるドメイン特有のデータに加えて、本ドメインで無作為化された被験者は、以下のデータが収集される :

- 重篤な心室性不整脈 (心室細動を含む) または病院での予期せぬ突然死
- コアプロトコルで定義された SAE

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

REMAP-CAP 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

すべてのマクロライド系薬剤は、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、本ドメインの中止規則は、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、判断基準情報の遅延が伴う無作為化割付 (ドメイン特有の除外基準の評価後) 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

副腎皮質ステロイド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。

抗菌薬ドメインに規定される β ラクタム系抗菌薬との相互作用は *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。設計上、本ドメインと抗菌薬ドメインにおけるモキシフロキサシンまたはレボフロキサシンの投与との間の相互作用は評価しない。

抗ウイルス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。

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. ネスティング

ネスティングは本ドメインには適用されない。

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：

- 肺炎球菌性肺炎の微生物学的診断
- 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）
- アジスロマイシンと他のマクロライド系薬剤
- 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、最適な治療は、心血管系評価項目の発現率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り、有害事象の発現は稀である。

マクロライド治療に関連するドメイン特有の有害事象には以下が含まれる：

- 不整脈（特に torsades de pointes）
- 胃腸不耐性
- 過敏症
- 肝機能異常

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

アジスロマイシンは、CAP を対象に多くの国で承認され、一般的に使用されている。ほとんどの国際的ガイドラインは、特定の疾患（レジオネラなど）が診断されていない場合の治療期間を明記していない。

アジスロマイシンの長期使用は、特定の型の肺炎（レジオネラ症など）に広く使用されている。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、または抗菌薬管理の検討事項に抵触する場合、施設のすべての患者に対して本ドメインから除外す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、個々の患者を登録しないことを選択できる。

多くの CAP 患者は標準治療として、3~5 日間のマクロライド治療を受けるが、長期のマクロライド治療は標準治療の範囲に含まれない。したがって、本ドメインに対して適格とするには、患者または法定代理人の同意が必要となる。

妊婦は肺炎に罹患しやすく、アジスロマイシンは妊婦集団で広く安全に使用されている。妊婦に対する薬剤は、クラリスロマイシンよりも、アジスロマイシンおよびロキシスロマイシンが望ましい。

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

マクロライド系薬剤は、REMAP 試験に参加していない場合でも、一部の重症 CAP 患者にマクロライド系を投与したであろうという考えに基づいて、参加施設が提供する。ニュージーランドでは、衛生研究協議会の資金提供を受けて、施設はアジスロマイシン静脈投与を行った被験者 1 名につき最大 2 回の投与分まで償還を受けることができる（オーストラリア・ニュージーランド RSA 9.2.2 節参照）。

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上で公開される。

13. 参考文献

- ALBERT, R. K., CONNETT, J., BAILEY, W. C., CASABURI, R., COOPER, J. A., JR., CRINER, G. J., CURTIS, J. L., DRANSFIELD, M. T., HAN, M. K., LAZARUS, S. C., MAKE, B., MARCHETTI, N., MARTINEZ, F. J., MADINGER, N. E., MCEVOY, C., NIEWOEHNER, D. E., PORSASZ, J., PRICE, C. S., REILLY, J., SCANLON, P. D., SCIURBA, F. C., SCHARF, S. M., WASHKO, G. R., WOODRUFF, P. G., ANTHONISEN, N. R. & NETWORK, C. C. R. 2011. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 365, 689-98.
- ALTENBURG, J., DE GRAAFF, C. S., STIENSTRA, Y., SLOOS, J. H., VAN HAREN, E. H., KOPPERS, R. J., VAN DER WERF, T. S. & BOERSMA, W. G. 2013. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*, 309, 1251-9.
- 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,.
- ANTUNES, G., EVANS, S. A., LORDAN, J. L. & FREW, A. J. 2002. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J*, 20, 990-5.
- CORRIS, P. A., RYAN, V. A., SMALL, T., LORDAN, J., FISHER, A. J., MEACHERY, G., JOHNSON, G. & WARD, C. 2015. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation. *Thorax*, 70, 442-50.
- 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.
- 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.
- JUURLINK, D. N. 2014. The cardiovascular safety of azithromycin. *CMAJ*, 186, 1127-8.
- KANO, S. & RUBIN, B. K. 2010. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*, 23, 590-615.
- LEVERT, H., GRESSIER, B., MOUTARD, I., BRUNET, C., DINE, T., LUYCKX, M., CAZIN, M. & CAZIN, J. C. 1998. Azithromycin impact on neutrophil oxidative metabolism depends on exposure time. *Inflammation*, 22, 191-201.
- LIM, W. S., BAUDOIN, S. V., GEORGE, R. C., HILL, A. T., JAMIESON, C., LE, J., I, MACFARLANE, J. T., READ, R. C., ROBERTS, H. J., LEVY, M. L., WANI, M. & WOODHEAD, M. A. 2009. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 64 Suppl 3, iii1-55.

- MANDELL, L. A., 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.
- 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. 2015. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N.Engl.J.Med.*, 372, 1312-1323.
- RESTREPO, M. I., FAVERIO, P. & ANZUETO, A. 2013. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*, 26, 151-8.
- RUBIN, B. K., DRUCE, H., RAMIREZ, O. E. & PALMER, R. 1997. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 155, 2018-23.
- SCHULTZ, M. J. 2004. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*, 54, 21-8.
- 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.
- SVANSTROM, H., PASTERNAK, B. & HVIID, A. 2013. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 368, 1704-12.
- TAMAOKI, J. 2004. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest*, 125, 41S-50S; quiz 51S.
- 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.
- UZUN, S., DJAMIN, R. S., KLUYTMANS, J. A., MULDER, P. G., VAN'T VEER, N. E., ERMENS, A. A., PELLE, A. J., HOOGSTEDEN, H. C., AERTS, J. G. & VAN DER EERDEN, M. M. 2014. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2, 361-8.
- VALERY, P. C., MORRIS, P. S., BYRNES, C. A., GRIMWOOD, K., TORZILLO, P. J., BAUERT, P. A., MASTERS, I. B., DIAZ, A., MCCALLUM, G. B., MOBBERLEY, C., TJHUNG, I., HARE, K. M., WARE, R. S. & CHANG, A. B. 2013. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 1, 610-20.
- VOS, R., VANAUDENAERDE, B. M., VERLEDEN, S. E., DE VLEESCHAUWER, S. I., WILLEMS-WIDYASTUTI, A., VAN RAEMDONCK, D. E., SCHOONIS, A., NAWROT, T. S., DUPONT, L. J. & VERLEDEN, G. M.

2011. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*, 37, 164-72.
- 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.
- WILKINSON, M. & WOODHEAD, M. A. 2004. Guidelines for community-acquired pneumonia in the ICU. *Curr.Opin.Crit Care*, 10, 59-64.
- WOODHEAD, M., BLASI, F., EWIG, S., GARAU, J., HUCHON, G., IEVEN, M., ORTQVIST, A., SCHABERG, T., TORRES, A., VAN DER, H. G., READ, R. & VERHEIJ, T. J. 2011. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin.Microbiol.Infect.*, 17 Suppl 6, E1-59.
- YANAGIHARA, K., IZUMIKAWA, K., HIGA, F., TATEYAMA, M., TOKIMATSU, I., HIRAMATSU, K., FUJITA, J., KADOTA, J. & KOHNO, S. 2009. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med*, 48, 527-35.