



薬剤治療ガイドンス

REMAP-CAP 日本試験管理委員会
(Japan Regional Management Committee, Japan RMC)

担当：中菌健一

Ver. 1.0 2022/2/9

この文書について

REMAP-CAP は、各参加国において、一般的な（試験不参加者に提供されるのに近い）診療に近い診療を提供すること、参加施設に過大な負担をかけないこと、を重要な方針としている。これに沿い、プロトコル（各ドメイン特有の付録、Domain Specific Appendix = DSA）で、主要な薬剤について最少投与量を規定した上で、実際の投与量については、各国の実情に合わせた調整を許容し、さらに参加施設・医師による裁量の余地を残している。

本文書は、REMAP-CAP の上記方針に従い、各施設における混乱や負担を避ける目的で、薬剤投与量について本邦における推奨を定めたものである。各 DSA と本邦の保険診療（添付文書）を照らし合わせ、本邦の一般的な薬剤投与量にばらつきがあると考えられる場合には、それを許容している。

現時点では、抗菌薬ドメインおよびマクロライド投与期間ドメインを扱っている。

目次

この文書について.....	2
抗菌薬ドメイン	3
—標準投与量—.....	3
セフトリアキソン.....	3
レボフロキサシン.....	3
タゾバクタム／ピペラシリン	4
—腎機能低下患者および持続的静脈血液濾過使用時の投与量—.....	4
マクロライド投与期間ドメイン	5
クラリスロマイシン	5

<抗菌薬・マクロライドドメイン>

抗菌薬ドメイン

—標準投与量—

DSA では各抗菌薬の最小投与量が記載されており、国・地域のガイドラインがない場合に参照する旨が記載されている。今回、日本呼吸器学会・成人肺炎診療ガイドライン 2017 を参考に、以下の抗菌薬投与量を提案する。

抗菌薬	投与量	投与方法	投与間隔
セフトリアキソン (ロセフィン®、セフトリアキソン®)	1~2g	静脈投与	24時間毎
レボフロキサシン (クラビット®、レボフロキサシン®)	500mg (750mg)*	静脈投与	24時間毎
ピペラシリン/タゾバクタム (ゾシン®、タゾピベ®)	4.5g	静脈投与	6~8時間毎

解説：

セフトリアキソン

DSA に記載されている最小投与量は 1g/day とされ添付文書でも許容範囲内である。本邦の成人肺炎診療ガイドライン 2017 より 2g/day も許容範囲内とした。

レボフロキサシン

DSA に記載されている最小投与量は 750mg/day である (*)。しかし、本邦の添付文書および成人肺炎診療ガイドライン 2017 にあわせ 500mg/day とした。各施設における使用状況を考慮し、1回 750mg についても併記した。1回 750mg を使用する際には適応外使用となるため、各施設における運用を順守することが望ましい。

参考として、成人市中肺炎に対する 750mg/day の 5 日間投与と 500mg/day の 7~10 日間投与の比較試験を列挙する。

- Dunbar LM, Wunderink RG, et al. *Clin Infect Dis*. 2003; **37**: 752-60. PMID: 12955634.
- Dunbar LM, Khashab MM, et al. *Curr Med Res Opin*. 2004; **20**: 555-63. PMID: 15119993.
- Shorr AF, Khashab MM, et al. *Respir Med*. 2006; **100**: 2129-36. PMID: 16730170.
- Zhao T, Chen LA, et al. *J Thorac Dis*. 2016; **8**: 2473-84. PMID: 27746999.
- Chen CW, Chen YH, et al. *Infect Drug Resist*. 2019; **12**: 1353-61. PMID: 31190923.

薬物動態学的評価として PMDA の審査報告書 (2010 年 10 月 27 日) より、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反投与試験 (5.3.3.1.2: DR3355-55 試験) において、日本人に対して 500mg、750mg を投与、欧米人に対して 500mg を投与した。500mg を投与した場合、日本人と欧米人で AUC は同じであるものの、ピーク濃度 (Cmax) が日本人

9.79±1.05 μg/mL に対して欧米人 6.84±1.08 μg/mL であった。Cmax で考慮した場合、欧米で投与されている 750mg と本邦の承認用量 500mg は近似すると予想されるが、LVFX の効果は AUC に近似するため、臨床指標にどのような影響を与えるか不明である。

タゾバクタム／ピペラシリン

DSA に記載されている最小投与量は 4.5g (8 時間おき) である。本邦の添付文書および成人肺炎診療ガイドライン 2017 にあわせ 4.5g (6 時間おき) も許容範囲内とした。

ゾシン®インタビュフォーム (IF) では、「肺炎の場合、症状、病態に応じて 1 日 4 回に増量できる。」と記載されている。また、IF 解説において「1 日 4 回投与は集中治療室管理の市中肺炎や院内肺炎などに必要と考えられるが、これらの重症・難治の肺炎であっても菌の感受性が判明している場合などには必ずしも 1 日 4 回投与が必要ではないこともある。本剤の 1 日 4 回投与にあたっては、患者の選択に十分配慮すること。」と記載されていることから、軽症～中等症に対して 8 時間毎、重症に対して 6 時間毎で治療開始が可能と思われる。

—腎機能低下患者および持続的静脈血液濾過使用時の投与量—

抗菌薬	eGFR >50mL/分	eGFR 10~50mL/分	eGFR <10 mL/分	持続的静脈血液濾過 (CVVHF)
セフトリアキソン (ロセフィン®, セフトリアキソン®)	1回1~2g 24時間毎	1回1~2g 24時間毎	1回1~2g 24時間毎	1回1~2g 24時間毎
レボフロキサシン (クラビット®, レボフロキサシン®)	1回500mg 24時間毎	初日 1回500mg 2日目以降 1回250mg 24時間毎	初日 1回500mg (2日目スキップ) 3日目以降 1回250mg 48時間毎	初日 1回500mg (2日目スキップ) 3日目以降 1回250mg 48時間毎
	1回750mg* 24時間毎	(eGFR 20~50mL/分) 1回750mg 48時間毎	(eGFR <20mL/分) 初日 1回750mg (2日目スキップ) 3日目以降 1回500mg 48時間毎	初日 1回500mg (2日目スキップ) 3日目以降 1回500mg 48時間毎、 または 1回250mg 24時間毎
ピペラシリン/タゾバクタム (ゾシン®, タゾピベ®)	1回4.5g 6~8時間毎	1回2.25g 6~8時間毎	1回2.25g 8~12時間毎	初回投与 1回4.5g 2回目以降 1回2.25g 6~8時間毎

解説：

セフトリアキソンおよびレボフロキサシンの腎機能別投与量は、成人肺炎診療ガイドライン 2017 より引用した。タゾバクタム/ピペラシリンはゾシン®インタビュフォームより引用した。なお、持続的腎代替療法 (CRRT) 施行時の参考投与量は、腎臓が全く機能していない場合のものであり、残存腎機能がある場合は、残存腎機能に eGFR とし血液浄化量により 10~15mL/分相当を加えた eGFR の投与量を参考にすることを推奨する。CRRT を施行後 2, 3 日でクレアチニンやシスタチン値が安定してくれば、これらの値を元に計算した eGFR から体重補正を行ったものが、残存腎機能+CRRT による腎機能を示す。なお、シスタチン値から計算した eGFR のほうが、クレアチニン値から計算したものより正確性が高いと考えられる。また、eGFR は標準体重あたりのものであり、患者体重当たりの数字に戻すことに注意が必要である。

CRRT 使用時の投与量は、残存腎機能と CRRT の除去能に依存する。本邦の標準血液浄

化量は 600~1000mL/時となっている。CRRT クリアランスは、血液浄化量[透析液流量+濾過流量(mL/時)]/60(mL/分)で計算でき、おおむねクレアチニンクリアランス 10~15mL/分相当となる。未変化体尿中排泄率の高いレボフロキサシンとタゾバクタム/ピペラシリンは、血液浄化量に依存して排泄される。残存腎機能が見込めない場合、タゾバクタム/ピペラシリンは比較的安全性の高いため eGFR 10~50mL/分を参考に、レボフロキサシンは蓄積による有害事象 (QT 延長、痙攣など) を考慮し eGFR<10 を参考にした。一方、残存腎機能がある場合、残存腎機能のクレアチニンクリアランスに CRRT クリアランスを加えて投与量を設定する。

- Wada T, Kobayashi M, et al. *J Intensive Care*. 2015; 3: 22. PMID: 25992293.

マクロライド投与期間ドメイン

アジスロマイシン

- 注射：1回 500mg を 24 時間毎に 2 時間かけて点滴静注
- 内服：1回 2錠 (250mg/錠) を 1日 1回経口投与

解釈：

DSA に記載されたアジスロマイシンの投与量は 500mg/日であり、本邦保険用量と違いがない。剤型は注射剤 (500mg/V) と錠剤 (250mg/錠) が存在する。剤型は患者の全身状態により判断する。

アジスロマイシンは主に肝臓で代謝されるため、腎機能低下患者および CRRT 施行時の投与量調節は必要ない。

注射薬濃度が 2mg/mL を超えた場合、注射部位疼痛および注射部位反応の発現頻度が上昇するため、末梢ルートから投与する場合は 500mL 以上のブドウ糖液に希釈 (1mg/mL 以下) し、2 時間以上かけて点滴投与することが望ましい。中心静脈ルートから投与する場合はこの限りではない。

肺炎に対するアジスロマイシン錠の投与期間は、保険診療上 3 日間とされている。注射剤においては 5 日を超える場合には、十分な経過観察のもと投与することは可能である。また、注射剤から錠剤への切り替えた場合も、十分な経過観察のもと総投与期間が 10 日間を超える投与は可能である。3 日間を超えて使用する際には適応外使用となるため、各施設における運用を順守することが望ましい。

クラリスロマイシン

本邦におけるクラリスロマイシンの投与量は、400~800mg/日とし、各施設の実情に合わせて投与量を設定することとした。

- 1回 200mg を 1日 2~3 回

・ 1回 400mg を 1日 2回

解釈：

本邦では、一般感染症に対して「1日 400mg（力価）を 2回に分けて経口投与」として承認が得られている。ただし年齢、症状により適宜増減が可能とされているため、500mg/日は許容範囲内と思われる。しかし、本邦で承認されているクラリスロマイシン錠 50mg は小児用として承認を得ているため、成人に投与する場合には適応外使用となる。

なお、クラリスロマイシン錠の原薬は苦くフィルムコーティングされていること、錠剤に割線がなく、施設によっては半錠不可となっていることを鑑み、200mg 錠単位での投与量調節とした。なお、マクロライド系抗菌薬により免疫調整作用・抗炎症作用を得る上での至適投与量については報告がない。

また、*H.pylori* 除菌および非結核性抗酸菌症において、1日 800mg（非結核性抗酸菌症では適宜増減可）まで承認を得ている。有害事象については、下記臨床試験より高用量（800mg/日）投与でも消化器症状が主であり、下痢や軟便、味覚障害など忍容性が高かった。

クラリスロマイシンは主に肝臓で代謝されるため、腎機能低下患者および持続的静脈血液濾過使用時の投与量調節は必要ない。

- Kobashi Y, Matsushima T. *Intern Med.* 2003; **42**: 670-5. PMID: 12924489.
- Miwi H, Murai T, et al. *J Gastroenterol.* 2000; **35**: 536-9. PMID: 10905362.
- Higuchi K, Maekawa T, et al. *Clin Drug Investig.* 2006; **26**: 403-14. PMID: 17163273.