

キュビシン静注用350mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMSD
株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の
営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD株式会社

キュビシン 静注用350mg

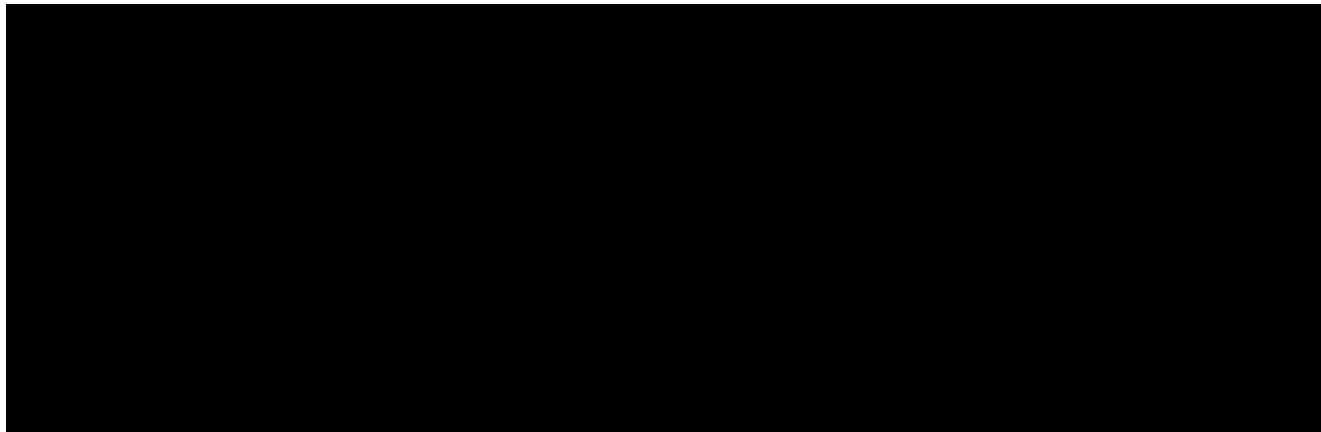
1.4 特許状況

MSD株式会社

目次

	頁
1.4.1 特許状況.....	2

1.4.1 特許状況



キュビシン 静注用350mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
図一覧.....	3
略号及び用語の定義.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2 開発の経緯.....	6
1.5.2.1 品質試験.....	6
1.5.2.2 微生物学的性質.....	7
1.5.2.3 非臨床試験.....	7
1.5.2.4 海外臨床試験.....	8
1.5.2.5 国内臨床試験.....	10
1.5.2.6 本剤の申請効能・効果.....	11

表一覧

	頁
表 1.5: 1 本邦第Ⅲ相試験における臨床効果の有効率（MITT-MRSA集団、002 試験）	10
表 1.5: 2 申請効能・効果	11

図一覧

	頁
図 1.5: 1 ダプトマイシンの構造式.....	5
図 1.5: 2 開発の経緯図.....	12

略号及び用語の定義

略 号	省略していない名称（英語）	省略していない名称（日本語）
CE 集団	Clinically Evaluable	臨床評価可能な集団
CPK	Creatine Phospho Kinase	クレアチンホスホキナーゼ
cSSSI	Complicated Skin and Skin Structure Infections	複雑性皮膚・軟部組織感染症
cSSTI	Complicated Skin and Soft-tissue Infections	複雑性皮膚・軟部組織感染症
Cubist 社	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	米国 Cubist Pharmaceuticals, Inc.
GISA	Glycopeptide Intermediate-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	グリコペプチド中等度耐性黄色 ブドウ球菌
Lilly 社	Eli Lilly and Co.	米国 Eli Lilly and Co.
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MITT 集団	Modified Intention-To-Treat	Modified Intention-To-Treat 集団
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
PAE	Post-Antibiotic Effect	抗菌薬が細菌と短時間接触した 後に持続する増殖抑制効果
VRSA	Vancomycin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	バンコマイシン耐性黄色ブドウ 球菌
VRE	Vancomycin-Resistant Enterococci	バンコマイシン耐性腸球菌

1.5.1 起原又は発見の経緯

ダプトマイシン（以下、本剤、[\[図1.5: 1\]](#)）は、米国Eli Lilly and Co.（以下、Lilly社）によって発見され、米国Cubist Pharmaceuticals, Inc.（以下、Cubist社）により開発された新規環状リポペプチド系抗生物質である。本剤は、放線菌*Streptomyces roseosporus*の発酵産物であり、グラム陽性菌に抗菌活性を示す。本剤は、他のいずれの抗菌薬とも異なる作用機序を有し、細胞膜に結合して膜電位の脱分極を引き起こし、蛋白質、DNA及びRNAの合成を速やかに阻害することにより細胞融解を引き起こすことなく細菌を死滅させる[\[2.6.2 項\]](#)。

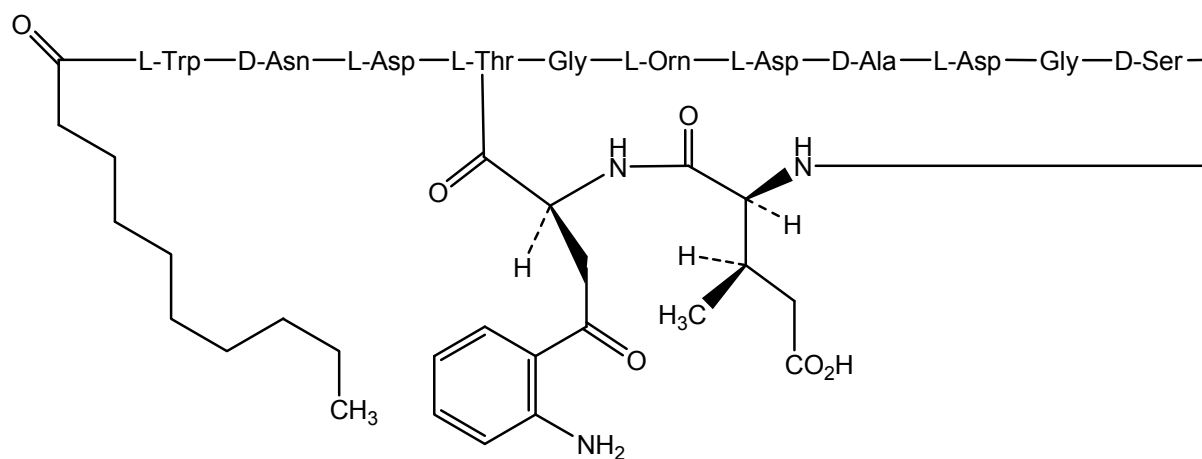


図 1.5: 1 ダプトマイシンの構造式

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯図を[図1.5: 2]に示す。

本剤は、当初、19[]年代～19[]年代に Lilly 社により海外及び本邦で開発が行われた。しかしながら、第 I 相試験で本剤4 mg/kg 1日2回投与により筋骨格系の毒性〔筋痛や筋力低下を伴うクレアチンホスホキナーゼ（以下、CPK）増加〕がみられたことから安全性を懸念し、開発を一旦中止した。その後、19[]年に Cubist 社が Lilly 社から本剤を導入し、用法を1日1回投与に変更した結果、非臨床及び臨床試験で有効性及び安全性を確認できたことから、本剤の開発を継続し、米国で承認申請した[1.13 項][資料5.4: 6]。

本剤の承認状況としては、本剤感性のグラム陽性菌〔MRSA を含む黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及び *Enterococcus faecalis*（バンコマイシン感受性菌のみ）〕による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSSI）を適応症として、本剤4 mg/kg の用量が、2003年9月に米国で最初に承認され、2006年1月に、黄色ブドウ球菌等による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）を適応症として EU で承認された。また、メチシリン感受性及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎患者などの血流感染（菌血症）を適応症として、6 mg/kg の用量が、2006年5月に米国で承認された。さらに、黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎及び菌血症（右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴うもの）を適応症として、6 mg/kg の用量で、2007年8月に EU で承認された。なお、EU での承認申請は、Chiron 社（現、Novartis 社）が実施した。

また、これまでの30分間点滴静注に加え、2分間静脈内投与の投与方法が、EU 及び米国で承認された[1.6 項]。

2011年2月現在、本剤は、商品名 Cubicin（メキシコでは Cubicine）として、米国、EU、台湾、韓国等71ヵ国で承認されており、これまで全世界で102万例以上の患者に投与され、良好な忍容性が示されている[資料5.3.6: PSUR]。

本邦での臨床開発は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.が Cubist 社から本剤を導入し、申請者が実施した。本邦での臨床開発の開始にあたり、20[]年（平成[]年）[]月[]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との医薬品事前面談を行った。本相談での助言に基づき、薬剤耐性菌に対する懸念から、目標とする適応菌種はグラム陽性球菌全般ではなく、MRSA に限定することとした。また、20[]年（平成[]年）[]月[]日及び20[]年（平成[]年）[]月[]日に行った総合機構との対面助言での助言[1.13 項]に基づいて国内試験を計画し、臨床データパッケージを構築した。

1.5.2.1 品質試験

本剤は、1バイアル中にダプトマイシンを350 mg 含有する凍結乾燥製剤（注射剤）として開発された[2.3.P.2 項]。生理食塩液で溶解した後に、静脈内投与される。

原薬であるダプトマイシンの安定性は、海外において実生産スケールで製造されたロットを用いて長期保存試験（-20℃）を実施し、36ヵ月間安定であることが確認された[2.3.S.7 項]。一方、製剤であるダプトマイシン注射剤（凍結乾燥製剤）の安定性も、海外において実生産スケールで

製造されたロットを用いて長期保存試験（5℃）及び加速試験（25℃/60%RH）を実施し、長期保存条件下（5℃）では36ヵ月間安定であることが確認された[2.3.P.8 項]。また、直接包装を用いて原薬及び製剤の光安定性試験を実施した結果、いずれも、直接包装の状態では光に対し影響を受けないことが確認された。

1.5.2.2 微生物学的性質

海外での *in vitro* 試験の結果、本剤は、MRSA、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、グリコペプチド中等度耐性黄色ブドウ球菌（GISA）、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）及びコアグラゼ陰性ブドウ球菌などの薬剤耐性菌を含む、臨床的に重要なほとんどのグラム陽性菌に対して速やかな殺菌作用を有している。北米の黄色ブドウ球菌（MRSA を含む）の臨床分離株に対する MIC₉₀は0.5 µg/mL で、バンコマイシンと同程度の抗菌活性を示した。また、本邦での承認申請にあたり、20■■年～20■■年に日本で得られた MRSA 臨床分離株でも、海外と同程度の抗菌活性を示すことが確認された。なお、本剤はグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さない[2.6.2.2.2 項]。

本剤は、*in vivo* での PAE（Post-antibiotic effect、細菌が一定時間抗菌薬に曝露した後に持続する増殖抑制効果）が4.8～10.8時間と長く、MIC より低い濃度でも抗菌作用を有することが示された。なお、*in vivo* 試験の結果から本剤の血中薬物濃度と微生物学的有効性は、Time above MIC（MIC を超える薬物濃度時間）ではなく、C_{max}/MIC 比又は AUC/MIC 比、特に AUC/MIC 比と相関することが示された[2.6.2.2.3 項]。

また、本剤は新規の作用機序をもつため、既存の抗菌薬との交差耐性は認められておらず、本剤に対する耐性の伝達因子も知られていない[2.6.2.2.2.6項] [2.7.3.5 項]。

1.5.2.3 非臨床試験

本剤の薬物動態及び毒性は、*in vitro* 及び *in vivo* での非臨床試験で明らかにされている。

非臨床薬物動態試験では、本剤の薬物動態は線形性を示し、主に腎臓から排泄され、蛋白結合率は90%以上と高く、組織移行性が良好であることが示された。ラット、イヌ及びサルで、本剤の代謝物は検出されず、本剤が毒性代謝物、代謝阻害あるいは競合による有害反応と関連しないことが示唆された。また、本剤はチトクローム P450の阻害又は誘導に寄与しないことから、P450を介した併用薬の代謝に影響を及ぼさないと考えられる。

ラット、イヌ及びサルの毒性試験の結果、本剤の主な毒性としてラット及びイヌで骨格筋に変化〔CPK 上昇、ミオパシー、筋線維の変性など（投与中止により回復）〕がみられた。また、ラット及びイヌで末梢神経への可逆性の変化〔軸索変性（時として機能的変化を伴う）〕もみられたが、これはミオパシーを発現するより高い用量で認められた。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、生殖毒性及び発生毒性はみられなかった。また、遺伝毒性もみられなかった。ラット及びイヌで反復静脈内投与による投与部位の刺激性はみられず、免疫原性及び光毒性を誘発する可能性はほとんどなく、聴覚器毒性も認められなかった。

1.5.2.4 海外臨床試験

1) 臨床薬理試験

Cubist 社は、非日本人健康成人を対象に単回及び反復投与試験を実施し、最大で本剤12 mg/kg までの用量を30分間点滴静脈内投与で1日1回14日間反復投与した際の安全性及び忍容性の確認、並びに薬物動態の評価を行った（DAP-00-04試験[資料5.3.3.1.3: 0004]、DAP-00-02試験[資料5.3.3.1.4: 0002]及びDAP-ADT-04-02試験[資料5.3.3.1.5: ADT]）。また、Lilly 社は¹⁴C 標識ダプトマイシンを使用して薬物動態の評価を行い（B8B-LC-AVAC 試験[資料5.3.3.1.6: AVAC]）、Cubist 社は、薬物相互作用試験及び特殊集団を対象とした臨床薬理試験を実施した。

その他に Chiron 社は、非日本人健康成人を対象に、2分間投与による単回及び反復投与試験を実施し、本剤6 mg/kg までの1日1回2分間投与の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した（DAP-001試験[資料5.3.3.1.7: DAP001]及びDAP-003試験[資料5.3.3.1.8: DAP003]）。

2) 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験として Lilly 社が実施した B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験[資料5.3.5.1.1: AVAG]は、グラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症、菌血症、骨関節感染症、感染性心内膜炎、肺炎又は上部尿路感染症患者を対象とした実薬対照試験である。この結果から本剤2 mg/kg を1日1回、30分間投与した重症患者に対する有効性は、対照薬（ペニシリン系、アミノグリコシド系、バンコマイシン又はリファンピシン）と比べ、低いことが示された。続いて実施された B8B-MC-AVAM 試験[資料5.3.5.1.2: AVAM]は、グラム陽性菌による感染性心内膜炎及び菌血症患者を対象とした実薬対照試験である。この結果、本剤3 mg/kg の1日2回、30分間投与による有効性は、対照薬（ペニシリン系、アミノグリコシド系又はバンコマイシン）と同程度であることが確認された。

また、非臨床及び臨床試験の結果から、分割投与と比べ、1日1回投与では、筋骨格系の毒性が低減することが示唆された。

これらの結果から、複雑性皮膚・軟部組織感染症に対する第Ⅲ相試験の用法用量は、B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験（2 mg/kg）より高用量での治療が望ましいと考え、4 mg/kg を1日1回、30分間点滴静脈内投与とした。

一方、菌血症及び感染性心内膜炎に対しては、疾患の重症度を考慮し、皮膚・軟部組織感染症より高用量での治療が必要であると考えた。Cubist 社が実施した菌血症患者を対象とした試験（DAP-BAC-98-03試験[資料5.4: 7]）及びバンコマイシン耐性菌による感染症患者を対象とした試験（DAP-RRC-98-04試験[資料5.4: 8]）は、いずれも試験を中止したため、有効性に関する結論は得られなかったものの、6 mg/kg の1日1回投与の安全性が確認された。また、6 mg/kg 投与時の C_{max} 及び C_{6hr} は、黄色ブドウ球菌の MIC_{90} と比べ、十分な曝露が得られていると考えた。以上より、菌血症及び心内膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の用法用量は、6 mg/kg を1日1回30分間点滴静脈内投与とした[2.7.3.4 項]。

3) 第Ⅲ相試験

有効性

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした2試験では、DAP-SST-98-01（以下9801試験）では、530例、DAP-SST-99-01試験（以下9901試験）では562例にダプトマイシン4 mg/kg 又は対照薬（バンコマイシン1 gを1日2回、又は半合成ペニシリン）が投与された。MITT 集団での、MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者での、追跡有効性調査の臨床効果（治験依頼者判定）は、ダプトマイシン4 mg/kg 群の52.5%（21/40例）、対照薬群の55.3%（26/47例）が有効であった[2.5.4.2.3.1.2 項]。

黄色ブドウ球菌による菌血症又は感染性心内膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（DAP-IE-01-02試験、以下0102試験）では、236例に本剤6 mg/kg 又は対照薬（バンコマイシン1 gを1日2回、又は半合成ペニシリン2 gを4時間ごと）が投与（ダプトマイシン群の左心系心内膜炎患者及び対照薬群はゲンタマイシンを併用）された。ITT 集団の MRSA に対する追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の44.4%（20/45例）、対照薬群の31.8%（14/44例）が有効であった。このうち、非複雑性菌血症（血流感染）及び左心系感染性心内膜炎を除く、本邦での申請適応症である敗血症及び感染性心内膜炎に相当する、複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎に対する追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は、ダプトマイシン6 mg/kg 群の46.7%（14/30例）、対照薬群の31.0%（9/29例）が有効であった[2.5.4.2.4.1.2 項]。

なお、肺炎患者を対象とした実薬対照第Ⅲ相試験（DAP-CAP-00-05試験[資料5.3.5.4.1: CAP]及び DAP-CAP-00-08試験[資料5.4: 9]）を実施したが、本剤の有効性を示すことができなかった。これは、本剤が肺サーファクタントと結合して不活性化されることが原因であると考えられている[資料5.4: 10]。

安全性

複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び9801B試験）では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で発現率が3%以上の有害事象は、便秘、下痢 NOS、嘔気、嘔吐 NOS、頭痛 NOS、不眠症 NEC 及び皮膚炎 NOS であった。このうち、対照薬群より発現率の高い有害事象は下痢 NOS、嘔吐 NOS、頭痛 NOS 及び皮膚炎 NOS であった。ダプトマイシンに特異的な有害事象は認められなかった。ダプトマイシン4 mg/kg 群で2%以上に発現した副作用は、嘔気（2.4%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以下 CPK 増加）（2.2%）で、このうち血中 CPK 増加は対照薬群（1.4%）より発現率が高かった。[2.7.4.2.1.3.2.1 項]。

菌血症及び感染性心内膜炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）でダプトマイシン6 mg/kg 群で10%以上に発現した有害事象は、下痢 NOS、嘔吐 NOS、便秘、悪心及び貧血 NOS であった。このうち、対照薬群より発現率の高い有害事象はなかった。ダプトマイシン6 mg/kg 群で2%以上に発現した副作用は CPK 増加、軟便、血中リン増加、消化不良及び発疹 NOS であった。このうち、対照薬群よりも発現率の高い副作用は、CPK 増加、軟便、血中リン増加及び消化不良であった。特に CPK 増加（5.0%）は、すべて軽度から中等度であったが、対照薬群

では発現しておらず、本剤特有の副作用である可能性が示唆された[2.7.4.2.1.3.2.2 項]。

1.5.2.5 国内臨床試験

1) 臨床薬理試験

本邦では19[]年代～19[]年代に、当時開発を担当していた Lilly 社により、日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験が実施され、最高用量6 mg/kg までの良好な安全性が確認された。なお、本試験は、旧 GCP 等で実施したかなり古い臨床試験データであること、申請者で再度第 I 相試験を実施したことから、申請データパッケージには含めなかった。

申請者が実施した日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回及び反復静脈内投与試験(001 試験[資料5.3.3.1.1: P001]) では、本剤2～12 mg/kg の単回投与及び4～10 mg/kg の1日1回7日間反復投与がそれぞれ17例及び24例に対して行われた。その結果、重篤な有害事象は認められず、日本人健康成人男性において良好な安全性及び忍容性が示された[2.7.6.2.1 項]。

2) 第Ⅲ相試験

MRSA（疑診例を含む）による日本人皮膚・軟部組織感染症、敗血症又は右心系感染性心内膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（002試験[資料5.3.5.1.4: P002]）を実施した。本剤の臨床効果の有効率は、MITT-MRSA集団で、皮膚・軟部組織感染症ではバンコマイシンと同程度であり、敗血症は例数が少ないものの、海外第Ⅲ相試験結果（0102試験[資料5.3.5.1.7: 0102]）と同様に有効性を示した[表1.5: 1] [2.7.3.3.2.2.1 項]。本試験の右心系感染性心内膜炎患者は1例のみで有効性解析対象集団から除外されたが、0102試験では右心系感染性心内膜炎での有効性は、菌血症と同程度であった。

表 1.5: 1 本邦第Ⅲ相試験における臨床効果の有効率（MITT-MRSA 集団、002 試験）

疾患名	ダプトマイシン群 [†]	バンコマイシン群 [‡]
皮膚・軟部組織感染症	45/55 (81.8%)	16/19 (84.2%)
敗血症	2/4 (50.0%)	
[†] 皮膚・軟部組織感染症は4 mg/kg、敗血症は6 mg/kg を1日1回30分間静脈内投与 [‡] 1 g を12時間ごとに静脈内投与（適宜調整）		

本剤4 mg/kg 又は6 mg/kg 投与時の安全性及び忍容性は全般的に良好であった。

ダプトマイシン群における死亡例は、4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群に各1例報告されたが、いずれも因果関係は否定された。本剤による重篤な副作用は4 mg/kg 群のアナフィラキシーショックの1例が報告された。本患者は、初回投与後のフラッシング中に、息苦しさを訴え、血圧低下、胸内苦悶感、チアノーゼが認められたことから、その後の治験薬投与を中止した。また、当該事象は治験薬投与中止後4日目に回復した。ダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群の併合）に認められた有害事象の大部分は、軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は

否定された。ダブトマイシン全投与群で高頻度に発現した臨床症状の有害事象は、発熱6.1% (6/99例)、尿路感染4.0% (4/99例)、便秘4.0% (4/99例) 及び低血糖症4.0% (4/99例) であった。ダブトマイシン全投与群で高頻度に発現した臨床検査値の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加10.1% (10/99例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加10.1% (10/99例)、血中カリウム増加6.1% (6/99例)、好酸球数増加5.1% (5/99例)、C-反応性蛋白増加4.0% (4/99例)、血中アルカリホスファターゼ増加4.0% (4/99例) 及び血中 CPK 減少4.0% (4/99例) であった。いずれの事象の発現率もバンコマイシン群との間で発現率に大きな差はなかった[2.7.4.2.1.3.1.1.1 項]及び[2.7.4.2.1.3.1.1.2 項]。

CPK の最高値が200 U/L を超えた患者は、皮膚・軟部組織感染症のダブトマイシン4 mg/kg 群で9.1% (8/88例) 及びバンコマイシン群では9.1% (2/22例) であった[2.7.4.3.1 項]。また、ダブトマイシン全投与群において、本剤の特徴的な有害事象である筋障害を示す臨床症状の有害事象（筋痛、脱力等）や神経系障害の有害事象はみられなかった[2.7.4.2.1.3.1.1.1 項]。

1.5.2.6 本剤の申請効能・効果

本邦では、[表1.5: 2]に示す効能・効果で、本剤を承認申請することとした。

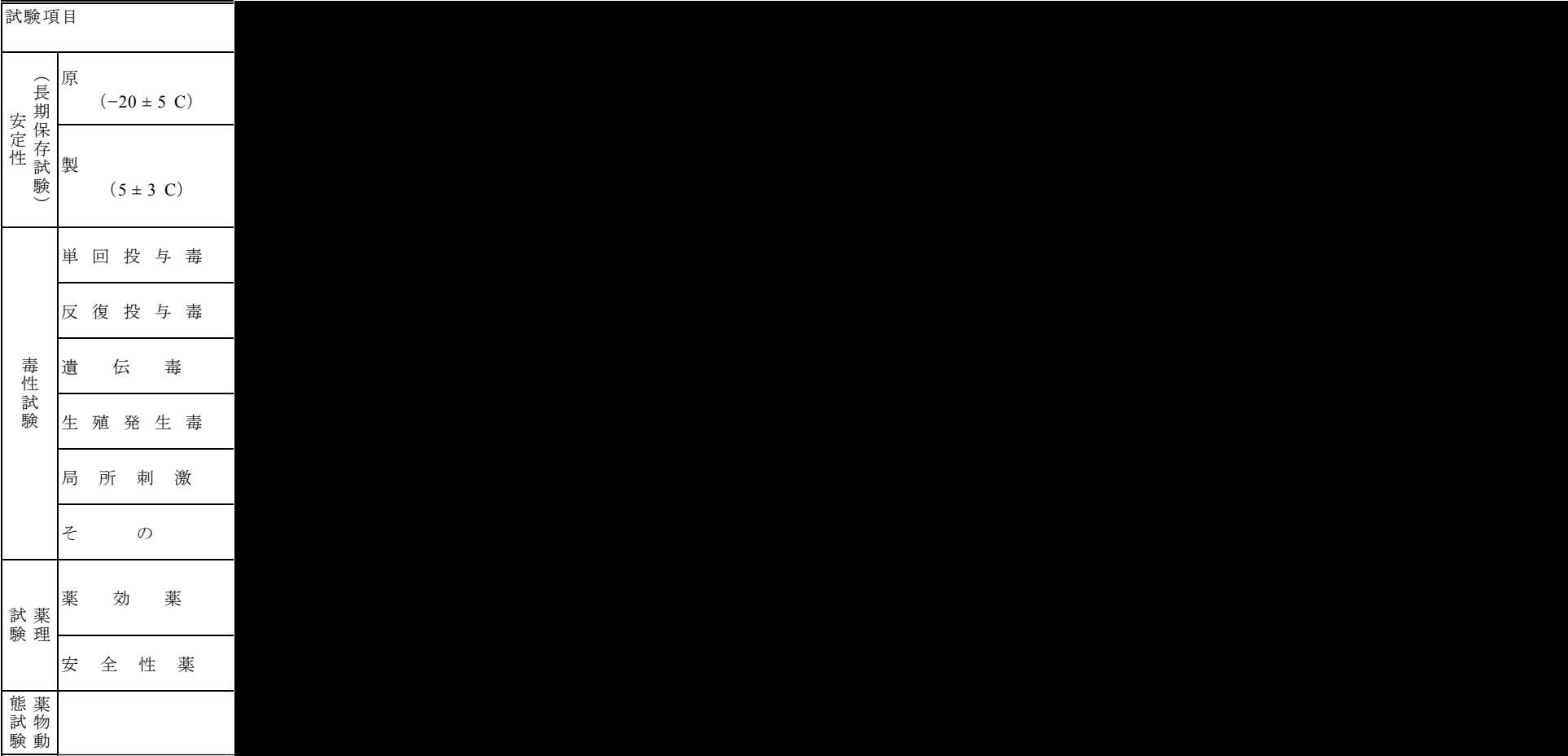
表 1.5: 2 申請効能・効果

申請品目	キュビシン静注用350 mg
効能・効果	<適応菌種>ダブトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA） <適応症>敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

ダプトマイシン 注射剤

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

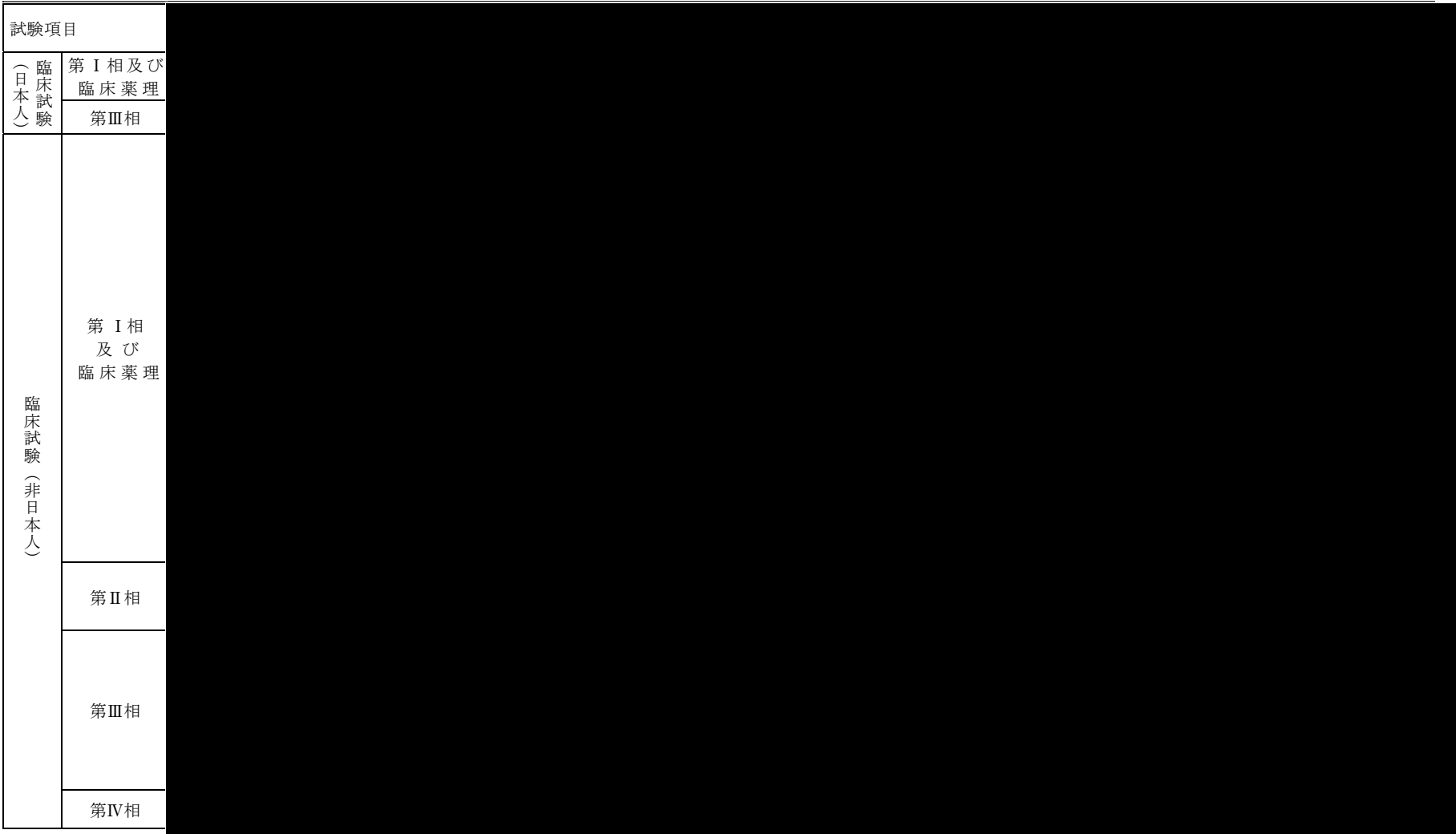
図 1.5: 2 開発の経緯図



図中の数字は月を示す。: 本邦で実施 =====: 海外で実施 -----

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

図 1.5: 2 開発の経緯図（続き）



図中の数字は月を示す。 ===== : 本邦で実施、----- : 海外で実施

キュビシン静注用350mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.6.1 外国における使用状況等.....	3
1.6.2 外国の添付文書.....	4
1.6.2.1 外国の添付文書の概要.....	4
1.6.2.1.1 米国添付文書.....	4
1.6.2.1.2 EUの添付文書.....	12
1.6.2.2 外国の添付文書（原本）.....	19
1.6.2.2.1 米国添付文書（原本）.....	
1.6.2.2.2 EUの添付文書（原本）.....	

表一覧

	頁
表 1.6: 1	米国及びEUでの承認状況（2010 年 5 月 1 日現在） 3
表 1.6: 2	本剤の成人患者への推奨用法・用量 5
表 1.6: 3	第Ⅲ相複雑性皮膚・軟部組織感染症試験においてダプトマイシン群又は対照薬群 のいずれかで 2%以上発現した有害事象 11
表 1.6: 4	腎機能障害患者での適応症別のクレアチニンクリアランス値による推奨用法・用 量 13
表 1.6: 5	ダプトマイシン投与中及び投与後観察期に報告された副作用の頻度別集計 17
表 1.6: 6	市販後における副作用 18

1.6.1 外国における使用状況等

2011年2月現在、本剤（ダプトマイシン注射剤）は、グラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症に対する治療薬として米国、EU（英国、フランス、ドイツ等）及びアジア諸国（韓国、台湾等）を含む70カ国（又は地域）で4 mg/kg を1日1回、30分かけて点滴静注が承認されている。また、黄色ブドウ球菌による下記の感染症に対する治療薬として米国、EU（英国、フランス、ドイツ等）及びアジア諸国（韓国、中国、台湾等）を含む71カ国（又は地域）で6 mg/kg 1日1回、30分かけて点滴静注が承認されている。

- 米国、韓国、台湾等：黄色ブドウ球菌による菌血症（右心系感染性心内膜炎を伴うものを含む）
- EU 諸国：黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎及び菌血症（右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う場合）
- 中国：黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎を伴う菌血症

なお、本剤は30分かけて点滴静注の他に、2分かけて静脈内注射が、米国、EU（英国、フランス、ドイツ等）及びカナダを含む42カ国（又は地域）で承認されている。

米国及びEUの承認状況を[表1.6: 1]に記載する。

表 1.6: 1 米国及び EU での承認状況

国名 (会社名)	販売名 (剤型・含量)	効能・効果	承認日
米国 (Cubist 社)	Cubicin (注射剤、 ダプトマイシン 500 mg 含有)	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症	2003年9月12日
		黄色ブドウ球菌による菌血症（右心系感染性心内膜炎を伴うものを含む）	2006年5月25日
EU (ノバルティス社)	Cubicin (注射、点滴用製 剤、 ダプトマイシン 500/350 mg 含有)	グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症	2006年1月19日
		黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎及び菌血症（右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う）	2007年8月31日

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要

1.6.2.1.1 米国添付文書

販売名／販売会社名

CUBICIN[®] / Cubist Pharmaceuticals, Inc.

剤型・含量

無菌凍結乾燥製剤500 mg を含む使い切りバイアル

効能・効果

本剤は、以下の感染症に対して適応される。

以下のグラム陽性菌の感受性分離株による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSSI）：黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性分離株を含む）、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及び *Enterococcus faecalis*（バンコマイシン感受性分離株のみ）。確定診断された起因菌又は起因菌疑い例にグラム陰性菌又は嫌気性菌が含まれる場合には、臨床的な必要性に応じ併用療法を行う。

黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）：メチシリン感受性及びメチシリン耐性分離株を起因菌とした右心系感染性心内膜炎を伴うものを含む。確定診断された起因菌又は起因菌疑い例にグラム陰性菌又は嫌気性菌が含まれる場合には、臨床的な必要性に応じ併用療法を行う。黄色ブドウ球菌による左心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は認められていない。黄色ブドウ球菌による血流感染患者を対象とした本剤の臨床試験では、左心系感染性心内膜炎患者のデータは限られており、これらの患者の転帰は不良であった。なお、人工弁心内膜炎又は髄膜炎の患者に対する本剤の有効性は検討されていない。

黄色ブドウ球菌感染の持続又は再発がみられる患者、臨床効果が低い患者では、血液培養を繰り返し実施する。血液培養で黄色ブドウ球菌陽性の場合、隠れた感染巣の可能性を除外するための診断的評価に加えて、標準的手法を用いてその分離株の MIC 測定による感受性試験を行う。

本剤は肺炎への適応はない。

原因となる病原菌を分離・同定し、ダプトマイシンに対する感受性を測定するためには、微生物学的検査に適した検体を得る必要がある。微生物学的検査の結果を待っている間に、経験的治療を開始してもよい。抗菌剤による治療は、検査結果に基づき、必要に応じて調整する。

薬剤耐性菌の発現を減少させ、ダプトマイシン及び他の抗菌剤の有効性を維持するために、本剤感受性菌が原因であることが判明、又はその疑いが強い感染症の治療のみに使用すること。培養及び感受性に関する情報がある場合、抗菌剤の選択若しくは変更を考慮すること。情報がない場合は、地域の疫学データ及び感受性のパターンが経験に基づく治療の選択に役立つ可能性がある。

用法・用量

1) 複雑性皮膚・軟部組織感染症

0.9%塩化ナトリウム溶液で溶解したダプトマイシン 4 mg/kg を7～14日間、24時間ごとに30分かけて点滴静注する。第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験では、ダプトマイシンを1日1回より頻回に投与した場合、CPK 増加の発現率が増加した。したがって、本剤は1日2回以上投与しないこと。

2) メチシリン感受性及びメチシリン耐性分離株による右心系感染性心内膜炎を伴う患者を含む黄色ブドウ球菌血流感染症（菌血症）

0.9%塩化ナトリウム溶液で溶解したダプトマイシン 6 mg/kg を2～6週間、24時間ごとに30分かけて点滴静注する。投与期間は医師の診断により決定する。28日間を超えるダプトマイシン投与に関する安全性データは限られており、第Ⅲ相試験では、28日間を超える投与を受けた患者は合計14例で、うち8例は投与期間が6週間以上であった。

第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験では、ダプトマイシンを1日1回より頻回に投与すると、CPK 増加の発現率が増加した。したがって、本剤は1日2回以上投与しないこと。

3) 腎機能障害を有する患者

ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、[表1.6: 2]に示すように血液透析又は連続携行式腹膜透析（CAPD）を受けている患者など、クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満の患者では用量調節を推奨する。推奨用法・用量は、クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上の患者に対しては4 mg/kg（複雑性皮膚・軟部組織感染症）又は6 mg/kg（黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎）の24時間ごと投与、血液透析又はCAPDを受けている患者など、クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満の患者には4 mg/kg（複雑性皮膚・軟部組織感染症）又は6 mg/kg（黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎）の48時間ごと投与である。腎機能不全患者では、週2回以上腎機能及びCPK値をモニタリングすること。可能であれば、透析日には血液透析を受けた後に本剤を投与すること。

表 1.6: 2 本剤の成人患者への推奨用法・用量

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用法・用量	
	複雑性皮膚・軟部組織感染症	黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎
≥30	4 mg/kg を24時間ごと	6 mg/kg を24時間ごと
<30（血液透析又はCAPDを受けている患者を含む）	4 mg/kg を48時間ごと	6 mg/kg を48時間ごと

警告

クロストリジウム・ディフィシル性下痢（CDAD）は、本剤を含むほぼすべての抗菌剤の使用により報告されており、重症度は軽度の下痢から致死的な大腸炎まで様々である。抗菌剤による治療は結腸の常在細菌叢を変化させ、クロストリジウム・ディフィシルの過剰増殖をもたらす。

クロストリジウム・ディフィシルはトキシン A 及び B を産生し、これらが CDAD の発現に関与する。クロストリジウム・ディフィシルの高毒素産生株は、その感染が抗菌剤による治療に抵抗性を示す可能性があり、結腸切除を必要とする場合もあるため、罹患率及び死亡率を増加させる原因となっている。CDAD は、抗菌剤の使用後に下痢を呈したすべての患者において検討する必要がある。CDAD は抗菌剤投与後2ヵ月間にわたって発生すると報告されているため、慎重な病歴聴取が必要である。

CDAD が疑われたり、確定診断がなされた場合、クロストリジウム・ディフィシルを対象としない抗菌剤の投与を中止することもある。臨床上の必要性に応じ、適切な水分管理及び電解質管理、タンパク質補給、クロストリジウム・ディフィシルの抗菌剤治療、外科的評価を開始すること。

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

使用上の注意

1) 耐性菌

抗生物質の使用は耐性菌の選択を促進する可能性がある。治療中に複数菌に感染した場合は、適切な処置を行うこと。

細菌感染の確定診断がなされていない、若しくは細菌感染の疑いが強くない場合、本剤の投与による有効性が得られる可能性は低く、薬剤耐性菌の発現のリスクを高める。

2) 患者への情報

抗菌剤の使用により最も高頻度に認められるのは下痢で、抗菌剤の投与を中止することで通常は回復する。抗菌剤による治療を開始した後、遅ければ最終投与後2ヵ月以上経てから、患者が水様便及び血便（胃痙攣若しくは発熱の有無は問わない）が発現する可能性がある。患者は、このような症状が生じた場合、できる限り速やかに担当医に連絡をとること。

3) 黄色ブドウ球菌感染の持続又は再発

黄色ブドウ球菌感染の持続又は再発がみられる患者、若しくは臨床効果が低い患者では、血液培養を繰り返し実施する。培養で黄色ブドウ球菌陽性の場合、隠れた感染巣の可能性を除外するための診断及び評価に加えて、標準的手法によりその分離株の MIC 測定による感受性試験を行う。適切な外科的処置（例えば、デブリードマン、人工物の除去、弁置換術）又は抗菌剤の用法・用量の変更を考慮すること。

有効性評価委員会により黄色ブドウ球菌感染の持続又は再発により治療無効と評価されたのは、ダプトマイシン群120例中19例（15.8%）（MRSA 感染患者12例、MSSA 感染患者7例）及び対照薬群115例中11例（9.6%）（バンコマイシンを投与した MRSA 感染患者9例、抗ブドウ球菌半合成ペニシリンを投与した MSSA 感染患者2例）であった。全無効例のうちダプトマイシン群6例及びバンコマイシン群1例では、投与中又は投与後に中央臨床検査測定で MIC が上昇した（感受性の低下）。黄色ブドウ球菌感染の持続又は再発により治療が無効となった患者のほとんどで深在性感染がみられたが、必要な外科的処置を受けていなかった。

4) 骨格筋

ダプトマイシンの最高用量を12 mg/kg までとし、24時間ごとに14日間投与した第Ⅰ相試験では、骨格筋への作用も CPK 増加も認められなかった。

ダプトマイシン4 mg/kg を投与した複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした第Ⅲ相試験では、対照薬群558例中10例（1.8%）に比べてダプトマイシン群534例中15例（2.8%）で CPK 増加が有害事象として報告された。

黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎患者に6 mg/kg を投与した試験では、対照薬群116例中1例（1%未満）に比べてダプトマイシン群120例中8例（6.7%）で CPK 増加が有害事象として報告された。ダプトマイシン群で500 U/L を超える CPK 増加を発現した患者は合計11例であった。これら11例のうち4例は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤による前治療又は併用治療を受けていた。

動物では、ダプトマイシン投与による骨格筋への作用が認められた。

ダプトマイシン投与中は、筋肉痛又は脱力（特に四肢遠位部における筋肉痛又は脱力）の発現を観察すること。CPK 値を投与期間中は定期的に（週1回）モニタリングし、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者では、CPK 値を週2回以上モニタリングすること。腎機能不全を有する患者では、腎機能及び CPK 値を週2回以上モニタリングすること。ダプトマイシン投与中に原因不明の CPK 増加を発現した場合は、CPK 値を週2回以上モニタリングすること。複雑性皮膚・軟部組織感染症対象試験では、ベースライン時に CPK が異常値（>500 U/L）を示した患者のうちダプトマイシン群19例中2例（10.5%）及び対照薬群24例中4例（16.7%）では、治療中に CPK 値がさらに増加した。この同じ患者集団でミオパシー発現例はなかった。黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎の試験では、ダプトマイシン群3例（2.6%）（ヘロイン過剰摂取による外傷患者1例及び脊髄圧迫患者1例を含む）が、筋骨格系症状を伴う500 U/L を超える CPK 増加を示した。対照薬群では、筋骨格系症状を伴う500 U/L を超える CPK 増加は認められなかった。

CPK 値が1,000 U/L（基準値上限の約5倍）を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないが CPK 値が2,000 U/L（基準値上限の約10倍）を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を中止する。さらに、本剤投与中は HMG-CoA 還元酵素阻害剤等の横紋筋融解症と関連する薬剤の休薬を考慮すること。

5) 末梢神経

最高用量12 mg/kg のダプトマイシンを24時間ごとに14日間投与した第Ⅰ相試験では、神経伝導障害及び末梢性ニューロパシー症状の証拠は認められなかった。第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において最高用量6 mg/kg まで投与した少数の患者では、ダプトマイシン投与により神経伝導速度の低下及び末梢性ないし脳ニューロパシーを示唆する有害事象（例えば、錯感覚、ベル麻痺）が認められた。これらの試験では、対照薬群でも神経伝導障害がほぼ同数の被験者で認められた。複雑性皮膚・軟部組織感染症及び市中感染性肺炎（CAP）を対象とした第Ⅲ相試験では、ダプトマイシン群989例中7例（0.7%）及び対照薬群1,018例中7例（0.7%）が錯感覚を発現した。いずれの患者においても、末梢性ニューロパシーの新規発症又は悪化と診断されなかった。黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎の試験では、ダプトマイシン群120例のうち合計11例（9.2%）に投与開始後に発現した末梢神経系関連の有害事象が認められた。これらの事象はすべて軽度～中等度と判定された。その多くは持続時間が短く、ダプトマイシンの継続投与中に消失するか、ダプトマイシンとは別の原因によるものと考えられた。動物では、ダプトマイシンの末梢神経への作用が認められている。したがって、医師は本剤投与患者においてニューロパシーの徴候及び症状が発現する可能性について注意する必要がある。

6) 薬物相互作用

(1) ワルファリン

ダプトマイシン（6 mg/kg 24時間ごとに5日間投与）とワルファリン（25 mg 単回経口投与）を併用投与した場合、いずれの薬剤の薬物動態にも重要な影響を及ぼさず、INR（国際標準比）にも有意な変化は認められなかった。本剤とワルファリンを患者に併用した経験は限られているため、本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。

(2) HMG-CoA 還元酵素阻害剤

HMG-CoA 還元酵素阻害剤はミオパシーを引き起こす可能性があり、ミオパシーはCPK増加を伴う筋肉痛又は脱力として現れる。一定用量のシンバスタチンを投与している健康被験者10例を対象としたプラセボ対照第Ⅰ相試験ではダプトマイシン（4 mg/kg 24時間ごとに投与）を14日間併用投与したが、骨格筋ミオパシーの報告はなかった。黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした第Ⅲ相試験では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤による前治療及び併用投与を受けた患者22例中5例に500 U/L を超える CPK 値上昇が見られた。HMG-CoA 還元酵素阻害剤と本剤を患者へ併用した経験は限られているため、本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。

7) 薬物と臨床検査試薬との相互作用

遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダプトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間（PT）延長及び国際標準比（INR）増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試

薬と本剤の相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダプトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可能性を最小限にすることができる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こすのに十分な濃度のダプトマイシンが存在する可能性がある。

本剤投与中において PT 又は INR が異常に高い場合には、以下を行うことが望ましい。

- (1) 2回目以降の本剤投与直前（トラフ時）に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は INR の評価を検討すること。
- (2) PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。

8) がん原性、変異原性、受胎能障害

動物を用いた長期がん原性試験は行われていないため、ダプトマイシンのがん原性を評価していない。しかし、復帰突然変異試験、哺乳類細胞での遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞での染色体異常試験、in vivo 小核試験、in vitro DNA 修復試験及びチャイニーズハムスターでの in vivo 姉妹染色分体交換試験などの一連の遺伝毒性試験では、変異原性も染色体異常誘発能も認められなかった。

最高用量150 mg/kg/日（AUC に基づくと、ヒトでの予想曝露量の約9倍に相当）までのダプトマイシン静脈内投与は、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に影響を及ぼさなかった。

9) 妊婦への投与

催奇形作用：薬剤胎児危険度分類基準 B

生殖毒性試験及び催奇形性試験では、ラット及びウサギを対象として、体表面積に基づき、ヒト用量6 mg/kg のそれぞれ2倍及び4倍に相当する最高用量75 mg/kg までを投与したが、ダプトマイシンによる胎児への毒性は認められなかった。しかし、妊娠女性を対象とした適切な対照を設定し、十分管理された試験は実施されていない。動物の生殖毒性試験では、ヒトへの反応を必ずしも予測できるとは限らないため、有益性が危険性を上回る場合を除き、本剤を使用しないこと。

10) 授乳婦への投与

ダプトマイシンがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。本剤を授乳婦に投与する際には注意を払う必要がある。

11) 小児への投与

18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。

12) 高齢者への投与

複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした第Ⅲ相比較対照臨床試験でダプトマイシンを投与

した患者534例のうち、27.0%が65歳以上、12.4%が75歳以上であった。黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎の第Ⅲ相比較対照試験でダプトマイシンを投与した患者120例のうち、25.0%が65歳以上、15.8%が75歳以上であった。複雑性皮膚・軟部組織感染症並びに黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎の第Ⅲ相試験では、65歳以上の患者での臨床効果の有効率は65歳未満の患者に比べて低かった。さらに、65歳以上の患者では、有害事象が65歳未満の患者より多くみられた。

13) 過量投与

過量投与の場合は、必要に応じ糸球体ろ過の維持による支持療法を行うことが望ましい。本剤は血液透析（4時間で投与量の約15%除去）又は腹膜透析（48時間で約11%除去）により体内から緩やかに除去される。High-flux 透析膜で4時間血液透析を行った場合、low-flux 透析膜の場合より、除去率が高まると考えられる。

有害事象

Cubist社が実施した臨床試験ではダプトマイシンが1667例、対照薬が1319例の患者に投与された。第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であった。第Ⅲ相の複雑性皮膚・軟部組織感染症試験では、有害事象による投与中止例はダプトマイシン群で534例中15例（2.8%）、対照薬群で558例中17例（3.0%）であった。黄色ブドウ球菌による菌血症／心内膜炎試験では、有害事象による投与中止例はダプトマイシン群で120例中20例（16.7%）、対照薬群で116例中21例（18.1%）であった。複雑性皮膚・軟部組織感染症試験においてよくみられた器官分類別の有害事象発現率を[表1.6: 3]に示す。

表 1.6: 3 第Ⅲ相複雑性皮膚・軟部組織感染症試験においてダプトマイシン群又は対照薬群のいずれかで 2%以上発現した有害事象

有害事象名	ダプトマイシン 4 mg/kg (N=534)	対照薬 [†] (N=558)
胃腸障害		
便秘	6.2%	6.8%
悪心	5.8%	9.5%
下痢	5.2%	4.3%
嘔吐	3.2%	3.8%
消化不良	0.9%	2.5%
全身障害		
注射部位反応	5.8%	7.7%
発熱	1.9%	2.5%
神経系障害		
頭痛	5.4%	5.4%
不眠症	4.5%	5.4%
浮動性めまい	2.2%	2.0%
皮膚および皮下組織障害		
発疹	4.3%	3.8%
そう痒症	2.8%	3.8%
臨床検査		
肝機能検査異常	3.0%	1.6%
CPK 増加	2.8%	1.8%
感染症		
真菌感染症	2.6%	3.2%
尿路感染症	2.4%	0.5%
血管障害		
低血圧	2.4%	1.4%
高血圧	1.1%	2.0%
腎および尿路障害		
腎不全	2.2%	2.7%
血液およびリンパ系障害		
貧血	2.1%	2.3%
呼吸器系障害		
呼吸困難	2.1%	1.6%
筋骨格系障害		
四肢痛	1.5%	2.0%
関節痛	0.9%	2.2%
[†] バンコマイシン（12時間おきに1 g 静脈内投与）及び抗黄色ブドウ球菌半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン、フルクロキサシリン等；1日4~12 g を分割静脈内投与）		

1.6.2.1.2 EUの添付文書

販売名／販売会社名

Cubicin / Novartis Europahrm Limited

剤型・含量

注射用又は点滴用凍結乾燥製剤350 mg 又は500 mg を含む使い切りバイアル

効能・効果

本剤は、以下の成人感染症に適応される

- 1) 複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）
- 2) 黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎（本剤の使用の決定に当たっては、起因菌の感受性を考慮し、専門家の助言に従うこと。）
- 3) 黄色ブドウ球菌による菌血症（右心系感染性心内膜炎又は複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う）

本剤はグラム陽性菌に対してのみに抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌又はある種の嫌気性菌との混合感染が疑われる場合には、適切な薬剤を併用して治療を行うこと。

用法・用量

患者を対象とした臨床試験では、ダプトマイシンは30分かけて点滴静注された。本剤の2分間静脈内注射は健康成人でのみ試験されており、患者での臨床経験はない。しかしながら、本剤の30分間及び2分間静脈内投与の比較では、薬物動態及び安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

1) 用量

- (1) 黄色ブドウ球菌による菌血症を伴わない複雑性皮膚・軟部組織感染症：
24時間ごとに4 mg/kg を7～14日間又は感染症が回復するまで投与を推奨する。
- (2) 黄色ブドウ球菌による菌血症を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症：
24時間ごとに6 mg/kgの投与を推奨する。腎機能障害患者における推奨用法・用量は[表1.6: 4]に示す。投与期間は、個々の患者の病態の複雑性に依りて、14日を超える投与が必要となりうる。
- (3) 黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎又はその疑いがある場合：
24時間ごとに6 mg/kgの投与を推奨する。腎機能障害患者における推奨用法・用量は[表1.6: 4]に示す。投与期間は、各国当局の指示に従うこと。

2) 腎機能障害患者

本剤は主に腎臓で排泄される。

臨床経験が限られているため（[表1.6: 4]の注釈を参照）、腎機能障害患者（クレアチニンクリ

アランスが80 mL/min未満)へは、明らかな必要性がある場合を除き使用しないこと。腎機能障害患者に投与後は、必ず腎機能を慎重にモニタリングすること。

表 1.6: 4 腎機能障害患者での適応症別のクレアチニンクリアランス値による推奨用法・用量

適応症	クレアチニンクリアランス [†]	推奨用法・用量 [†]	備考
黄色ブドウ球菌による菌血症を伴わない複雑性皮膚・軟部組織感染症	30 mL/min 以上	4 mg/kg 1日1回	脚注 [†] 、 [‡] 参照
	30 mL/min 未満	4 mg/kg 48時間間隔	
右心系感染性心内膜炎又は黄色ブドウ球菌による菌血症を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症	50 mL/min 以上	6 mg/kg 1日1回	脚注 [§] 参照

[†] 投与間隔の調整は薬物動態モデルに基づき推奨されたものであり、臨床での安全性、有効性は検証されていない。

[‡] 血液透析患者又は連続携行式腹膜透析 (CAPD) を受けている患者にも薬物動態モデリングに基づき、同様の用量調節を推奨する。可能であれば、透析日には血液透析を受けた後に本剤を投与すること。

[§] クレアチニンクリアランスが50 mL/min 未満の右心系感染性心内膜炎又は黄色ブドウ球菌による菌血症を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する推奨用量の根拠となるデータは限られている。上記の感染症患者のクレアチニンクリアランスが30～49 mL/min の場合、4 mg/kg 1日1回投与の有効性を示したデータはない。さらに上記の感染症患者のクレアチニンクリアランスが30 mL/min 未満の場合、4 mg/kg 48時間間隔投与の有効性を示したデータはない。

3) 肝機能障害患者

軽度又は中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) に対しては本剤の用量調節の必要はない。重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) におけるデータはないので、投与の際には細心の注意を要する。

4) 高齢者

腎機能障害患者以外の高齢者には通常の推奨用量を投与する。しかし65歳を超える高齢者における安全性、有効性のデータは限られているので、投与の際には細心の注意を要する。

5) 小児及び若年者

安全性、有効性のデータは限られているので、18歳未満の小児及び若年者への投与は推奨されない。

6) 投与方法

本剤は30分又は2分間かけて静脈内投与すること。

禁忌

本剤はダプトマイシン又は本剤の賦形剤に過敏症が既知の患者には禁忌である。

警告

本剤投与開始後に複雑性皮膚・軟部組織感染症及び右心系感染性心内膜炎以外の感染病巣が確認された場合には、本剤に代わって当該感染症に有効な抗菌薬療法の実施を検討すること。

臨床試験で本剤は肺炎の治療には有効でないことが確認されている。

黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎に対する本剤投与例は19例と限られている。

黄色ブドウ球菌による人工弁心内膜炎及び左心性感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は示されていない。

深在性感染症の患者には、適切な外科的措置（例えば、デブリードマン、人工物の除去、人工弁交換術など）を遅滞なく行うこと。

Enterococcus faecalis 及び *Enterococcus faecium* を含む腸球菌感染症に対し、本剤が有効性を示す可能性について結論付けられるだけのデータは不十分である。さらに、菌血症の合併の有無に応じた腸球菌感染症に対する本剤の至適用量は決まっていない。腸球菌感染症に対する本剤治療が奏功しなかった症例のうち大部分は菌血症を伴っていたことが報告されている。いくつかの治療不成功例では、本剤の低感受性菌や明らかな耐性菌が検出されている。

1) クレアチンホスホキナーゼとミオパシー

本剤投与中に筋肉痛、脱力、筋炎、ミオグロビン血症、横紋筋融解症に伴う血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK-MM アイソザイム）上昇がみられた。臨床試験では基準値上限の5倍を上回る、筋肉症状を伴わない血中 CPK の上昇は、対照薬群（0.5%）よりダプトマイシン群（1.9%）で多く発現した。これらのことから、以下のことを推奨する。

すべての患者で血中 CPK 値をベースライン、及びその後定期的に（週1回以上）モニタリングすること。

ベースラインにおいて血中 CPK 値が基準値上限の5倍を上回る患者が、本剤投与によってさらに CPK 値が上昇する可能性は排除できない。このような患者に本剤を投与する場合は、上記に留意し、CPK 値を週2回以上モニタリングすること。

ミオパシーを発現する危険性が高い患者に本剤を投与する場合は、CPK 値を週2回以上モニタリングすること。このような患者には重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）やミオパシーとの関連性が知られる薬剤（HMG-CoA 還元酵素阻害剤、フィブラート系薬剤、シクロスポリン等）を服用している患者が含まれる。

本剤はミオパシーとの関連性がある薬剤を服用している患者へは、有益性が危険性を上回る場合を除き、投与を控えること。

治療中は、ミオパシーの徴候と考えられるあらゆる症状及び検査値について定期的に患者を

観察すること。

原因不明の筋肉痛、圧痛、脱力や痙攣が発現した患者は、1日おきに CPK 値を測定すること。原因不明の筋肉関連の症状が現れ、CPK 値が基準値上限の5倍を超えた場合には、本剤の投与を中止すること。

2) 末梢神経

本剤投与中に末梢性神経ニューロパシーの徴候及び症状が認められた患者は、注意深く観察し、投与の中止を考慮すること。

3) 腎機能障害

本剤投与中に腎機能障害が報告されている。重度の腎機能障害患者では、血中ダプトマイシン濃度が上昇し、ミオパシー発現の危険性が高まる[上記1) 参照]。

クレアチニンクリアランスが30 mL/min 未満の複雑性皮膚・軟部組織感染症患者（菌血症を伴わない）には用量調節の必要がある。前述の投与間隔調節のガイドラインにおける安全性、有効性は薬物動態モデルに基づいたものであり、臨床的に検証はされていない。さらに、クレアチニンクリアランスが50 mL/min 未満の右心系感染性心内膜炎又は菌血症を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対し、本剤を1日1回、6 mg/kg を投与することを支持するデータはない。このような患者へは、有益性が危険性を上回る場合を除き、投与を控えること。

ある程度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが80 mL/min 未満）がある患者に投与する場合は、本剤投与開始前に注意を要する。定期的な腎機能モニタリングを行うことを推奨する。

さらに患者の腎機能状態に係わらず、腎毒性を有する薬剤を併用投与する際にも定期的な腎機能モニタリングを行うことを推奨する。

BMI（Body Mass Index）が40 kg/m²、かつクレアチニンクリアランスが70 mL/min を上回る肥満者では AUC_{0-∞}が、非肥満者に比べて著しく（平均42%）上昇した。本剤を高度肥満者へ投与した際の安全性、有効性の情報は限られているので、注意を要する。しかし用量の減量が必要であるとの証拠は現時点では得られていない。

抗菌剤の使用は、耐性菌の増殖を促進する可能性があるので、治療中に重複感染が発現した場合は適切な処置を行うこと。

ほとんどすべての抗菌剤の使用により、軽度から致死的な程度にまで至る抗菌剤関連大腸炎及び偽膜性大腸炎が報告されている。したがって治療中又は治療終了直後に下痢を発症した患者に対して、上記疾患の診断を考慮することが重要である。

薬物相互作用

ダブトマイシンはチトクローム P450 (CYP450) によってほとんど又は全く代謝されない。In vitro 試験ではダブトマイシンは臨床的に重要なヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4) を阻害又は誘導しない。したがって、CYP450に関連した薬物相互作用は予想されない。

ミオパシーを引き起こす可能性のある薬剤と本剤との併用経験は限られている。しかしこれらの薬剤の1つと本剤との併用時に、著しい CPK 増加と横紋筋融解症が数件発現した。有益性が危険性を上回る場合を除き、本剤投与中にミオパシーに関連する薬剤の使用は、避けることを推奨する。もし、これらの薬剤の併用が避けられない場合は、CPK の測定を週2回以上行い、ミオパシーを示すあらゆる臨床所見について注意深く観察すること。

ダブトマイシンは主として腎臓ろ過により排泄されるため、腎臓ろ過を阻害する薬剤 (NSAIDs、COX-2阻害剤など) を併用すると血中濃度が上昇する可能性がある。さらにこれらの薬剤との併用中に腎臓での相加的効果により薬力学的な相互作用の可能性もある。したがって腎臓ろ過を阻害する薬剤を併用する際には注意が必要である。

市販後調査で、プロトロンビン時間 (PT) 及び国際標準比 (INR) の測定に使用された試薬と本剤との相互作用が報告された。この相互作用により見かけの PT 延長及び INR 増加がみられた。本剤投与により原因不明の PT 及び INR の異常がみられた場合は、臨床検査で in vitro の相互作用が起こった可能性を考慮すべきである。ダブトマイシン血中濃度のトラフ時に PT 及び INR 検査用の試料を採取することにより、誤った結果が出る可能性を最小限にできる。

妊婦及び授乳婦

本剤の妊婦における臨床データはない。非臨床試験では受胎能、妊娠、胚／胎児の発育、分娩、出生後の発育への直接的又は間接的な悪影響は示されなかった。

本剤は、有益性が危険性を上回る場合を除き、妊娠中には使用しないこと。

ダブトマイシンがヒト母乳中に分泌されるかは知られていない。したがって、本剤の投与中は授乳を中止すること。

運転及び機械作業への影響

自動車の運転及び機械作業への影響を調べる試験は行わなかった。

これまで報告された有害事象情報によれば、本剤の使用により自動車の運転及び機械作業へ影響があるとは予想されない。

副作用

1) 臨床試験

これまで臨床試験で2,011例が本剤を投与された。このうち1,211例が1日1回、4 mg/kg（患者1,108例、健康被験者113例）及び460例が1日1回、6 mg/kg（患者304例、健康被験者156例）を投与された。副作用（治験責任医師により、因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」、「確実にあり」とされたもの）の発現率は本剤群と対照薬群で類似していた。

本剤の投与中又は投与後観察期の患者に最も多く報告された副作用は、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、真菌感染、発疹、注入部位反応、クレアチンホスホキナーゼ増加、肝酵素〔アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリフォスファターゼ〕異常であった。

本剤投与中及び投与後観察期に報告された副作用を頻度別に[表1.6: 5]に示す。
頻度別分類では、好ましくない事象は重症度が高いものから示す。

表 1.6: 5 ダプトマイシン投与中及び投与後観察期に報告された副作用の頻度別集計

器官別大分類	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満	0.01%以上 0.1%未満	0.01% 未満
感染症および寄生虫症	真菌感染	尿路感染		
血液およびリンパ系障害		血小板血症、貧血、好酸球増加症		
代謝および栄養障害		食欲不振、高血糖		
精神障害		不安、不眠症		
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、味覚障害		
心臓障害		上室性頻脈、期外収縮		
血管障害		潮紅、高血圧、低血圧		
胃腸障害	悪心、嘔吐、下痢	便秘、腹痛、消化不良、舌炎		
肝胆道系障害		黄疸		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症、蕁麻疹		
筋骨格系および結合組織障害		筋炎、筋力低下、筋肉痛、関節痛		
腎および尿路障害		腎機能不全（腎機能障害、腎不全を含む）		
生殖系および乳房障害		膣炎		
全身障害および投与局所様態	注入部位反応	発熱、脱力、疲労、疼痛		
臨床検査	肝機能検査異常（AST上昇、ALT上昇、アルカリホスファターゼ上昇）、CPK 増加	電解質失調、血清クレアチニン増加、ミオグロビン増加、乳酸脱水素酵素増加		

ダブトマイシン2分間静脈内投与の安全性データは、健康成人を対象とした2試験で得られた。これらの試験では、本剤の30分間及び2分間の静脈内投与の安全性及び忍容性は類似していた。投与時間による局所刺激性又は副作用の種類や頻度に変化はみられなかった。

2) 市販後

市販後における副作用で、上記に含まれないものを[表1.6: 6]に示す。

表 1.6: 6 市販後における副作用

器官別大分類	詳細
免疫系障害	過敏症（自発的報告で明らかになったが、これに限定されない）； 肺好酸球増多症、粘膜関連の小水疱水疱性発疹及び口腔咽頭腫脹感 アナフィラキシー； 下記の徴候を含む注入部位反応：頻脈、喘鳴、発熱、悪寒、全身性潮紅、回転性めまい、失神及び金属味
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解症； 判定可能な患者の臨床情報が使用可能な場合では、本事象の約50%が腎機能障害を有する患者又は横紋筋融解症の誘発が知られている薬剤との併用時に発現した。
神経系障害	末梢性ニューロパシー
臨床検査	CPK 増加又は筋肉症状を伴うミオパシー発現例の一部で、トランスアミナーゼ上昇もみられた。これらのトランスアミナーゼ上昇は、骨格筋への薬理的作用によるものと考えられた。ほとんどのトランスアミナーゼ上昇は毒性グレード1から3に該当し、投与の中止により回復した。

過量投与

過量投与の場合は、必要に応じ支持療法を行うことが望ましい。本剤は血液透析（4時間で投与量の約15%除去）又は腹膜透析（48時間で約11%除去）により体内から緩やかに除去される。

Cubicin[®]

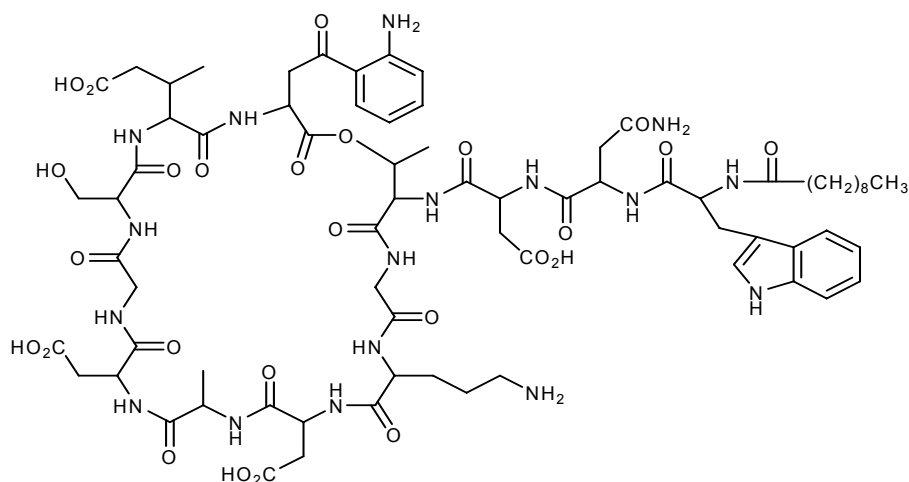
(daptomycin for injection)

Rx only

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of CUBICIN and other antibacterial drugs, CUBICIN should be used only to treat or prevent infections caused by bacteria.

DESCRIPTION

CUBICIN contains daptomycin, a cyclic lipopeptide antibacterial agent derived from the fermentation of *Streptomyces roseosporus*. The chemical name is *N*-decanoyl-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-threo-3-methyl-L-glutamyl-3-anthraniloyl-L-alanine ϵ_1 -lactone. The chemical structure is:



The empirical formula is $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$; the molecular weight is 1620.67. CUBICIN is supplied as a sterile, preservative-free, pale yellow to light brown, lyophilized cake containing approximately 900 mg/g of daptomycin for intravenous (IV) use following reconstitution with 0.9% sodium chloride injection. The only inactive ingredient is sodium hydroxide, which is used in minimal quantities for pH adjustment. Freshly reconstituted solutions of CUBICIN range in color from pale yellow to light brown.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacokinetics

The mean (SD) pharmacokinetic parameters of daptomycin at steady-state following IV administration of 4 to 12 mg/kg q24h to healthy young adults are summarized in Table 1.

Daptomycin pharmacokinetics were generally linear and time-independent at doses of 4 to 12 mg/kg q24h. Steady-state trough concentrations were achieved by the third daily dose. The mean (SD) steady-state trough concentrations attained following administration of 4, 6, 8, 10, and 12 mg/kg q24h were 5.9 (1.6), 6.7 (1.6), 10.3 (5.5), 12.9 (2.9), and 13.7 (5.2) µg/mL, respectively.

Table 1. Mean (SD) CUBICIN Pharmacokinetic Parameters in Healthy Volunteers at Steady-State

Dose[†] (mg/kg)	Pharmacokinetic Parameters*				
	AUC₀₋₂₄ (µg•h/mL)	t_{1/2} (h)	V_{ss} (L/kg)	CL_T (mL/h/kg)	C_{max} (µg/mL)
4 (N=6)	494 (75)	8.1 (1.0)	0.096 (0.009)	8.3 (1.3)	57.8 (3.0)
6 (N=6)	632 (78)	7.9 (1.0)	0.101 (0.007)	9.1 (1.5)	93.9 (6.0)
8 (N=6)	858 (213)	8.3 (2.2)	0.101 (0.013)	9.0 (3.0)	123.3 (16.0)
10 (N=9)	1039 (178)	7.9 (0.6)	0.098 (0.017)	8.8 (2.2)	141.1 (24.0)
12 (N=9)	1277 (253)	7.7 (1.1)	0.097 (0.018)	9.0 (2.8)	183.7 (25.0)

* AUC₀₋₂₄, area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; t_{1/2}, terminal elimination half-life; V_{ss}, volume of distribution at steady-state; CL_T, plasma clearance; C_{max}, maximum plasma concentration.

† Doses of CUBICIN in excess of 6 mg/kg have not been approved.

Distribution

Daptomycin is reversibly bound to human plasma proteins, primarily to serum albumin, in a concentration-independent manner. The overall mean binding ranged from 90 to 93%.

In clinical studies, mean serum protein binding in subjects with CL_{CR} ≥30 mL/min was comparable to that observed in healthy subjects with normal renal function. However, there was a trend toward decreasing serum protein binding among subjects with CL_{CR} <30 mL/min (87.6%), including those receiving hemodialysis (85.9%) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) (83.5%). The protein binding of daptomycin in subjects with hepatic impairment (Child-Pugh B) was similar to that in healthy adult subjects.

The volume of distribution at steady-state (V_{ss}) of daptomycin in healthy adult subjects was approximately 0.1 L/kg and was independent of dose.

Metabolism

In vitro studies with human hepatocytes indicate that daptomycin does not inhibit or induce the activities of the following human cytochrome P450 isoforms: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4. In *in vitro* studies, daptomycin was not metabolized by human liver microsomes. It is unlikely that daptomycin will inhibit or induce the metabolism of drugs metabolized by the P450 system.

In 5 healthy young adults after infusion of radiolabeled ¹⁴C-daptomycin, the plasma total radioactivity was similar to the concentration determined by microbiological assay. In a separate

study, no metabolites were observed in plasma on Day 1 following administration of CUBICIN at 6 mg/kg to subjects. Inactive metabolites have been detected in urine, as determined by the difference in total radioactive concentrations and microbiologically active concentrations. Minor amounts of three oxidative metabolites and one unidentified compound were detected in urine. The site of metabolism has not been identified.

Excretion

Daptomycin is excreted primarily by the kidney. In a mass balance study of 5 healthy subjects using radiolabeled daptomycin, approximately 78% of the administered dose was recovered from urine based on total radioactivity (approximately 52% of the dose based on microbiologically active concentrations) and 5.7% of the dose was recovered from feces (collected for up to 9 days) based on total radioactivity.

Because renal excretion is the primary route of elimination, dosage adjustment is necessary in patients with severe renal insufficiency ($CL_{CR} < 30$ mL/min) (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Special Populations

Renal Insufficiency

Population derived pharmacokinetic parameters were determined for infected patients (complicated skin and skin structure infections and *S. aureus* bacteremia) and noninfected subjects with varying degrees of renal function (Table 2). Plasma clearance (CL_T), elimination half-life ($t_{1/2}$), and volume of distribution (V_{ss}) were similar in patients with complicated skin and skin structure infections compared with those with *S. aureus* bacteremia. Following the administration of CUBICIN 4 mg/kg q24h, the mean CL_T was 9%, 22%, and 46% lower among subjects and patients with mild (CL_{CR} 50–80 mL/min), moderate (CL_{CR} 30–<50 mL/min), and severe ($CL_{CR} < 30$ mL/min) renal impairment, respectively, than in those with normal renal function ($CL_{CR} > 80$ mL/min). The mean steady-state systemic exposure (AUC), $t_{1/2}$, and V_{ss} increased with decreasing renal function, although the mean AUC was not markedly different for patients with CL_{CR} 30–80 mL/min compared with those with normal renal function. The mean AUC for patients with $CL_{CR} < 30$ mL/min and for patients on dialysis (CAPD and hemodialysis dosed post-dialysis) was approximately 2 and 3 times higher, respectively, than for patients with normal renal function. Following the administration of CUBICIN 4 mg/kg q24h, the mean C_{max} ranged from 60 to 70 µg/mL in patients with $CL_{CR} \geq 30$ mL/min, while the mean C_{max} for patients with $CL_{CR} < 30$ mL/min ranged from 41 to 58 µg/mL. The mean C_{max} ranged from 80 to 114 µg/mL in patients with mild-to-moderate renal impairment and was similar to that of patients with normal renal function after the administration of CUBICIN 6 mg/kg q24h. In patients with renal insufficiency, both renal function and creatine phosphokinase (CPK) should be monitored more frequently. CUBICIN should be administered following the completion of hemodialysis on hemodialysis days (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for recommended dosage regimens).

Table 2. Mean (SD) Daptomycin Population Pharmacokinetic Parameters Following Infusion of 4 mg/kg or 6 mg/kg to Infected Patients and Noninfected Subjects with Varying Degrees of Renal Function

Renal Function	$t_{1/2}$ * (h) 4 mg/kg	V_{ss} * (L/kg) 4 mg/kg	CL_T * (mL/h/kg) 4 mg/kg	$AUC_{0-\infty}$ * ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 4 mg/kg	AUC_{ss}^\dagger ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 6 mg/kg	$C_{min,ss}^\dagger$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 6 mg/kg
Normal ($CL_{CR} > 80$ mL/min)	9.39 (4.74) N=165	0.13 (0.05) N=165	10.9 (4.0) N=165	417 (155) N=165	545 (296) N=62	6.9 (3.5) N=61
Mild Renal Impairment ($CL_{CR} 50\text{--}80$ mL/min)	10.75 (8.36) N=64	0.12 (0.05) N=64	9.9 (4.0) N=64	466 (177) N=64	637 (215) N=29	12.4 (5.6) N=29
Moderate Renal Impairment ($CL_{CR} 30\text{--}<50$ mL/min)	14.70 (10.50) N=24	0.15 (0.06) N=24	8.5 (3.4) N=24	560 (258) N=24	868 (349) N=15	19.0 (9.0) N=14
Severe Renal Impairment ($CL_{CR} < 30$ mL/min)	27.83 (14.85) N=8	0.20 (0.15) N=8	5.9 (3.9) N=8	925 (467) N=8	1050, 892 N=2	24.4, 21.4 N=2
Hemodialysis and CAPD	29.81 (6.13) N=21	0.15 (0.04) N=21	3.7 (1.9) N=21	1244 (374) N=21	NA	NA

Note: CL_{CR} , creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault equation with actual body weight; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; $AUC_{0-\infty}$, area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{ss} , area under the concentration-time curve calculated over the 24-hour dosing interval at steady-state; $C_{min,ss}$, trough concentration at steady-state; NA, not applicable.

* Parameters obtained following a single dose from patients with complicated skin and skin structure infections and healthy subjects.

† Parameters obtained at steady-state from patients with *S. aureus* bacteremia.

Hepatic Insufficiency

The pharmacokinetics of daptomycin were evaluated in 10 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) and compared with healthy volunteers (N=9) matched for gender, age, and weight. The pharmacokinetics of daptomycin were not altered in subjects with moderate hepatic impairment. No dosage adjustment is warranted when administering CUBICIN to patients with mild-to-moderate hepatic impairment. The pharmacokinetics of daptomycin in patients with severe hepatic insufficiency have not been evaluated.

Gender

No clinically significant gender-related differences in daptomycin pharmacokinetics have been observed. No dosage adjustment is warranted based on gender when administering CUBICIN.

Geriatric

The pharmacokinetics of daptomycin were evaluated in 12 healthy elderly subjects (≥ 75 years of age) and 11 healthy young controls (18 to 30 years of age). Following administration of a single 4 mg/kg IV dose, the mean total clearance of daptomycin was reduced approximately 35% and the mean $AUC_{0-\infty}$ increased approximately 58% in elderly subjects compared with young healthy

subjects. There were no differences in C_{\max} . No dosage adjustment is warranted for elderly patients with normal renal function.

Obesity

The pharmacokinetics of daptomycin were evaluated in 6 moderately obese (Body Mass Index [BMI] 25 to 39.9 kg/m²) and 6 extremely obese (BMI \geq 40 kg/m²) subjects and controls matched for age, sex, and renal function. Following administration of a single 4 mg/kg IV dose based on total body weight, the plasma clearance of daptomycin normalized to total body weight was approximately 15% lower in moderately obese subjects and 23% lower in extremely obese subjects compared with nonobese controls. The $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin increased approximately 30% in moderately obese and 31% in extremely obese subjects compared with nonobese controls. The differences were most likely due to differences in the renal clearance of daptomycin. No dosage adjustment of CUBICIN is warranted in obese patients.

Pediatric

The pharmacokinetics of daptomycin in pediatric populations (<18 years of age) have not been established.

Drug-Drug Interactions

Drug-drug interaction studies were performed with CUBICIN and other drugs that are likely to be either coadministered or associated with overlapping toxicity.

Aztreonam

In a study in which 15 healthy adult subjects received a single dose of CUBICIN 6 mg/kg IV, aztreonam 1 g IV, and both in combination, the C_{\max} and $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin were not significantly altered by aztreonam; the C_{\max} and $AUC_{0-\infty}$ of aztreonam also were not significantly altered by daptomycin. No dosage adjustment of either antibiotic is warranted when coadministered.

Tobramycin

In a study in which 6 healthy adult males received a single dose of CUBICIN 2 mg/kg IV, tobramycin 1 mg/kg IV, and both in combination, the mean C_{\max} and $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin increased 12.7% and 8.7%, respectively, when administered with tobramycin. The mean C_{\max} and $AUC_{0-\infty}$ of tobramycin decreased 10.7% and 6.6%, respectively, when administered with CUBICIN. These differences were not statistically significant. The interaction between daptomycin and tobramycin with a clinical dose of CUBICIN is unknown. Caution is warranted when CUBICIN is coadministered with tobramycin.

Warfarin

In 16 healthy subjects, concomitant administration of CUBICIN 6 mg/kg q24h for 5 days followed by a single oral dose of warfarin (25 mg) had no significant effect on the pharmacokinetics of either drug and did not significantly alter the INR (International Normalized Ratio) (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

Simvastatin

In 20 healthy subjects on a stable daily dose of simvastatin 40 mg, administration of CUBICIN 4 mg/kg IV q24h for 14 days (N=10) was not associated with a higher incidence of adverse events than in subjects receiving placebo once daily (N=10) (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

Probenecid

Concomitant administration of probenecid (500 mg 4 times daily) and a single dose of CUBICIN 4 mg/kg IV did not significantly alter the C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin. No dosage adjustment of CUBICIN is warranted when CUBICIN is coadministered with probenecid.

MICROBIOLOGY

Daptomycin is an antibacterial agent of a new class of antibiotics, the cyclic lipopeptides. Daptomycin is a natural product that has clinical utility in the treatment of infections caused by aerobic Gram-positive bacteria. The *in vitro* spectrum of activity of daptomycin encompasses most clinically relevant Gram-positive pathogenic bacteria. Daptomycin retains potency against antibiotic-resistant Gram-positive bacteria, including isolates resistant to methicillin, vancomycin, and linezolid.

Daptomycin exhibits rapid, concentration-dependent bactericidal activity against Gram-positive organisms *in vitro*. This has been demonstrated both by time-kill curves and by MBC/MIC ratios (minimum bactericidal concentration/minimum inhibitory concentration) using broth dilution methodology. Daptomycin maintained bactericidal activity *in vitro* against stationary phase *S. aureus* in simulated endocardial vegetations. The clinical significance of this is not known.

Mechanism of Action

The mechanism of action of daptomycin is distinct from that of any other antibiotic. Daptomycin binds to bacterial membranes and causes a rapid depolarization of membrane potential. This loss of membrane potential causes inhibition of protein, DNA, and RNA synthesis, which results in bacterial cell death.

Mechanism of Resistance

At this time, no mechanism of resistance to daptomycin has been identified. Currently, there are no known transferable elements that confer resistance to daptomycin.

Cross-Resistance

Cross-resistance has not been observed with any other antibiotic class.

Interactions with Other Antibiotics

In vitro studies have investigated daptomycin interactions with other antibiotics. Antagonism, as determined by kill curve studies, has not been observed. *In vitro* synergistic interactions of daptomycin with aminoglycosides, β -lactam antibiotics, and rifampin have been shown against

some isolates of staphylococci (including some methicillin-resistant isolates) and enterococci (including some vancomycin-resistant isolates).

Complicated Skin and Skin Structure Infection (cSSSI) Studies

The emergence of daptomycin non-susceptible isolates occurred in 2 infected patients across the set of Phase 2 and pivotal Phase 3 clinical trials. In one case, a non-susceptible *S. aureus* was isolated from a patient in a Phase 2 study who received CUBICIN at less than the protocol-specified dose for the initial 5 days of therapy. In the second case, a non-susceptible *Enterococcus faecalis* was isolated from a patient with an infected chronic decubitus ulcer enrolled in a salvage trial.

***S. aureus* Bacteremia/Endocarditis and Other Post-Approval Studies**

In subsequent clinical trials, non-susceptible isolates were recovered. *S. aureus* was isolated from a patient in a compassionate-use study and from 7 patients in the *S. aureus* bacteremia/endocarditis study (see **PRECAUTIONS**). An *E. faecium* was isolated from a patient in a VRE study.

Daptomycin has been shown to be active against most isolates of the following microorganisms both *in vitro* and in clinical infections, as described in the **INDICATIONS AND USAGE** section.

Aerobic and facultative Gram-positive microorganisms:

Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible isolates only)
Staphylococcus aureus (including methicillin-resistant isolates)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*
Streptococcus pyogenes

The following *in vitro* data are available, but their clinical significance is unknown. Greater than 90% of the following microorganisms demonstrate an *in vitro* MIC less than or equal to the susceptible breakpoint for daptomycin versus the bacterial genus. The efficacy of daptomycin in treating clinical infections due to these microorganisms has not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Aerobic and facultative Gram-positive microorganisms:

Corynebacterium jeikeium
Enterococcus faecalis (vancomycin-resistant isolates)
Enterococcus faecium (including vancomycin-resistant isolates)
Staphylococcus epidermidis (including methicillin-resistant isolates)
Staphylococcus haemolyticus

Susceptibility Testing Methods

Susceptibility testing by dilution methods requires the use of daptomycin susceptibility powder. The testing of daptomycin also requires the presence of physiological levels of free calcium ions (50 mg/L of calcium, using calcium chloride) in Mueller-Hinton broth medium.

Dilution Technique

Quantitative methods are used to determine antimicrobial MICs. These MICs provide estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The MICs should be determined using a standardized procedure^{1,2} based on a broth dilution method or equivalent using standardized inoculum and concentrations of daptomycin. The use of the agar dilution method is not recommended with daptomycin². The MICs should be interpreted according to the criteria in Table 3.

A report of “Susceptible” indicates that the pathogen is likely to be inhibited if the antimicrobial compound in the blood reaches the concentrations usually achievable.

Table 3. Susceptibility Interpretive Criteria for Daptomycin

Pathogen	Broth Dilution MIC* (µg/mL)		
	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible and methicillin-resistant)	≤1	(†)	(†)
<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , and <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	≤1	(†)	(†)
<i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible only)	≤4	(†)	(†)

Note: S, Susceptible; I, Intermediate; R, Resistant.

- * The MIC interpretive criteria for *S. aureus* and *E. faecalis* are applicable only to tests performed by broth dilution using Mueller-Hinton broth adjusted to a calcium content of 50 mg/L; the MIC interpretive criteria for *Streptococcus* spp. other than *S. pneumoniae* are applicable only to tests performed by broth dilution using Mueller-Hinton broth adjusted to a calcium content of 50 mg/L, supplemented with 2 to 5% lysed horse blood, inoculated with a direct colony suspension and incubated in ambient air at 35°C for 20 to 24 hours.
- † The current absence of data on daptomycin-resistant isolates precludes defining any categories other than “Susceptible.” Isolates yielding test results suggestive of a “Non-Susceptible” category should be retested, and if the result is confirmed, the isolate should be submitted to a reference laboratory for further testing.

Diffusion Technique

Quantitative methods that require measurement of zone diameters have not been shown to provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to daptomycin. The use of the disk diffusion method is not recommended with daptomycin^{2,3}.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of quality control microorganisms to control the technical aspects of the procedures. Standard daptomycin powder should provide the range of values noted in Table 4. Quality control microorganisms are specific strains of organisms with intrinsic biological properties relating to resistance mechanisms and their genetic

expression within bacteria; the specific strains used for microbiological quality control are not clinically significant.

Table 4. Acceptable Quality Control Ranges for Daptomycin to Be Used in Validation of Susceptibility Test Results

Quality Control Strain	Broth Dilution MIC Range* (µg/mL)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1–4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.25–1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619†	0.06–0.5

* The quality control ranges for *S. aureus* and *E. faecalis* are applicable only to tests performed by broth dilution using Mueller-Hinton broth adjusted to a calcium content of 50 mg/L; the quality control ranges for *S. pneumoniae* are applicable only to tests performed by broth dilution using Mueller-Hinton broth adjusted to a calcium content of 50 mg/L, supplemented with 2 to 5% lysed horse blood, inoculated with a direct colony suspension and incubated in ambient air at 35°C for 20 to 24 hours.

† This organism may be used for validation of susceptibility test results when testing *Streptococcus* spp. other than *S. pneumoniae*.

INDICATIONS AND USAGE

CUBICIN (daptomycin for injection) is indicated for the following infections (see also **DOSAGE AND ADMINISTRATION** and **CLINICAL STUDIES**):

Complicated skin and skin structure infections (cSSSI) caused by susceptible isolates of the following Gram-positive microorganisms: *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant isolates), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, and *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only). Combination therapy may be clinically indicated if the documented or presumed pathogens include Gram-negative or anaerobic organisms.

***Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia), including those with right-sided infective endocarditis**, caused by methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. Combination therapy may be clinically indicated if the documented or presumed pathogens include Gram-negative or anaerobic organisms.

The efficacy of CUBICIN in patients with left-sided infective endocarditis due to *S. aureus* has not been demonstrated. The clinical trial of CUBICIN in patients with *S. aureus* bloodstream infections included limited data from patients with left-sided infective endocarditis; outcomes in these patients were poor (see **CLINICAL STUDIES**). CUBICIN has not been studied in patients with prosthetic valve endocarditis or meningitis.

Patients with persisting or relapsing *S. aureus* infection or poor clinical response should have repeat blood cultures. If a culture is positive for *S. aureus*, MIC susceptibility testing of the isolate should be performed using a standardized procedure, as well as diagnostic evaluation to rule out sequestered foci of infection (see **PRECAUTIONS**).

CUBICIN is not indicated for the treatment of pneumonia.

Appropriate specimens for microbiological examination should be obtained in order to isolate and identify the causative pathogens and to determine their susceptibility to daptomycin. Empiric therapy may be initiated while awaiting test results. Antimicrobial therapy should be adjusted as needed based upon test results.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of CUBICIN and other antibacterial drugs, CUBICIN should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information is available, it should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

CONTRAINDICATIONS

CUBICIN is contraindicated in patients with known hypersensitivity to daptomycin.

WARNINGS

Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including CUBICIN, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon, leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B, which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin-producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, since these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary because CDAD has been reported to occur over 2 months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

PRECAUTIONS

General

The use of antibiotics may promote the selection of non-susceptible organisms. Should superinfection occur during therapy, appropriate measures should be taken.

Prescribing CUBICIN in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

Information for Patients

Diarrhea is a common problem caused by antibiotics that usually ends when the antibiotic is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as 2 or more months after having received the last dose of the antibiotic. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible.

Persisting or Relapsing *S. aureus* Infection

Patients with persisting or relapsing *S. aureus* infection or poor clinical response should have repeat blood cultures. If a culture is positive for *S. aureus*, MIC susceptibility testing of the isolate should be performed using a standardized procedure, as well as diagnostic evaluation to rule out sequestered foci of infection. Appropriate surgical intervention (e.g., debridement, removal of prosthetic devices, valve replacement surgery) and/or consideration of a change in antibiotic regimen may be required.

Failure of treatment due to persisting or relapsing *S. aureus* infections was assessed by the Adjudication Committee in 19/120 (15.8%) CUBICIN-treated patients (12 with MRSA and 7 with MSSA) and 11/115 (9.6%) comparator-treated patients (9 with MRSA treated with vancomycin and 2 with MSSA treated with anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin). Among all failures, 6 CUBICIN-treated patients and 1 vancomycin-treated patient developed increasing MICs (reduced susceptibility) by central laboratory testing on or following therapy. Most patients who failed due to persisting or relapsing *S. aureus* infection had deep-seated infection and did not receive necessary surgical intervention (see **CLINICAL STUDIES**).

Skeletal Muscle

In a Phase 1 study examining doses up to 12 mg/kg q24h of CUBICIN for 14 days, no skeletal muscle effects or CPK elevations were observed.

In Phase 3 cSSSI trials of CUBICIN at a dose of 4 mg/kg, elevations in CPK were reported as clinical adverse events in 15/534 (2.8%) CUBICIN-treated patients, compared with 10/558 (1.8%) comparator-treated patients.

In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, at a dose of 6 mg/kg, elevations in CPK were reported as clinical adverse events in 8/120 (6.7%) CUBICIN-treated patients compared with 1/116 (<1%) comparator-treated patients. There were a total of 11 patients who experienced CPK elevations to above 500 U/L. Of these 11 patients, 4 had prior or concomitant treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor.

Skeletal muscle effects associated with CUBICIN were observed in animals (see **ANIMAL PHARMACOLOGY**).

Patients receiving CUBICIN should be monitored for the development of muscle pain or weakness, particularly of the distal extremities. In patients who receive CUBICIN, CPK levels should be monitored weekly, and more frequently in patients who received recent prior or concomitant therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor. In patients with renal insufficiency, both renal function and CPK should be monitored more frequently. Patients who develop unexplained elevations in CPK while receiving CUBICIN should be monitored more frequently. In the cSSSI studies, among patients with abnormal CPK (>500 U/L) at baseline, 2/19 (10.5%)

treated with CUBICIN and 4/24 (16.7%) treated with comparator developed further increases in CPK while on therapy. In this same population, no patients developed myopathy. CUBICIN-treated patients with baseline CPK >500 U/L (N=19) did not experience an increased incidence of CPK elevations or myopathy relative to those treated with comparator (N=24). In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis study, 3 (2.6%) CUBICIN-treated patients, including 1 with trauma associated with a heroin overdose and 1 with spinal cord compression, had an elevation in CPK >500 U/L with associated musculoskeletal symptoms. None of the patients in the comparator group had an elevation in CPK >500 U/L with associated musculoskeletal symptoms.

CUBICIN should be discontinued in patients with unexplained signs and symptoms of myopathy in conjunction with CPK elevation >1,000 U/L (~5X ULN), or in patients without reported symptoms who have marked elevations in CPK >2,000 U/L (≥10X ULN). In addition, consideration should be given to temporarily suspending agents associated with rhabdomyolysis, such as HMG-CoA reductase inhibitors, in patients receiving CUBICIN.

In a Phase 1 study examining doses up to 12 mg/kg q24h of CUBICIN for 14 days, no evidence of nerve conduction deficits or symptoms of peripheral neuropathy was observed. In a small number of patients in Phase 1 and Phase 2 studies at doses up to 6 mg/kg, administration of CUBICIN was associated with decreases in nerve conduction velocity and with adverse events (e.g., paresthesias, Bell's palsy) possibly reflective of peripheral or cranial neuropathy. Nerve conduction deficits were also detected in a similar number of comparator subjects in these studies. In Phase 3 cSSSI and community-acquired pneumonia (CAP) studies, 7/989 (0.7%) CUBICIN-treated patients and 7/1,018 (0.7%) comparator-treated patients experienced paresthesias. New or worsening peripheral neuropathy was not diagnosed in any of these patients. In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, a total of 11/120 (9.2%) CUBICIN-treated patients had treatment-emergent adverse events related to the peripheral nervous system. All of the events were classified as mild to moderate in severity; most were of short duration and resolved during continued treatment with CUBICIN or were likely due to an alternative etiology. In animals, effects of CUBICIN on peripheral nerve were observed (see **ANIMAL PHARMACOLOGY**). Therefore, physicians should be alert to the possibility of signs and symptoms of neuropathy in patients receiving CUBICIN.

Drug Interactions

Warfarin

Concomitant administration of CUBICIN (6 mg/kg q24h for 5 days) and warfarin (25 mg single oral dose) had no significant effect on the pharmacokinetics of either drug, and the INR was not significantly altered. As experience with the concomitant administration of CUBICIN and warfarin is limited, anticoagulant activity in patients receiving CUBICIN and warfarin should be monitored for the first several days after initiating therapy with CUBICIN (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Drug-Drug Interactions**).

HMG-CoA Reductase Inhibitors

Inhibitors of HMG-CoA reductase may cause myopathy, which is manifested as muscle pain or weakness associated with elevated levels of CPK. There were no reports of skeletal myopathy in a placebo-controlled Phase 1 trial in which 10 healthy subjects on stable simvastatin therapy

were treated concurrently with CUBICIN (4 mg/kg q24h) for 14 days. In the Phase 3 *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, 5/22 CUBICIN-treated patients who received prior or concomitant therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor developed CPK elevations >500 U/L.

Experience with coadministration of HMG-CoA reductase inhibitors and CUBICIN in patients is limited; therefore, consideration should be given to temporarily suspending use of HMG-CoA reductase inhibitors in patients receiving CUBICIN (see **ADVERSE REACTIONS, Post-Marketing Experience**).

Drug-Laboratory Test Interactions

Clinically relevant plasma levels of daptomycin have been observed to cause a significant concentration-dependent false prolongation of prothrombin time (PT) and elevation of International Normalized Ratio (INR) when certain recombinant thromboplastin reagents are utilized for the assay. The possibility of an erroneously elevated PT/INR result due to interaction with a recombinant thromboplastin reagent may be minimized by drawing specimens for PT or INR testing near the time of trough plasma concentrations of daptomycin. However, sufficient daptomycin levels may be present at trough to cause interaction.

If confronted with an abnormally high PT/INR result in a patient being treated with CUBICIN, it is recommended that clinicians:

1. Repeat the assessment of PT/INR, requesting that the specimen be drawn just prior to the next CUBICIN dose (i.e., at trough concentration). If the PT/INR value drawn at trough remains substantially elevated over what would otherwise be expected, consider evaluating PT/INR utilizing an alternative method.
2. Evaluate for other causes of abnormally elevated PT/INR results.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies in animals have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of daptomycin. However, neither mutagenic nor clastogenic potential was found in a battery of genotoxicity tests, including the Ames assay, a mammalian cell gene mutation assay, a test for chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary cells, an *in vivo* micronucleus assay, an *in vitro* DNA repair assay, and an *in vivo* sister chromatid exchange assay in Chinese hamsters.

Daptomycin did not affect the fertility or reproductive performance of male and female rats when administered intravenously at doses up to 150 mg/kg/day, which is approximately 9 times the estimated human exposure level based upon AUCs.

Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category B

Reproductive and teratology studies performed in rats and rabbits at doses of up to 75 mg/kg, 2 and 4 times the 6 mg/kg human dose, respectively, on a body surface area basis, have revealed no evidence of harm to the fetus due to daptomycin. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, CUBICIN should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers

It is not known if daptomycin is excreted in human milk. Caution should be exercised when CUBICIN is administered to nursing women.

Pediatric Use

Safety and efficacy of CUBICIN in patients under the age of 18 have not been established.

Geriatric Use

Of the 534 patients treated with CUBICIN in Phase 3 controlled clinical trials of cSSSI, 27.0% were 65 years of age or older and 12.4% were 75 years of age or older. Of the 120 patients treated with CUBICIN in the Phase 3 controlled clinical trial of *S. aureus* bacteremia/endocarditis, 25.0% were 65 years of age or older and 15.8% were 75 years of age or older. In Phase 3 clinical studies of cSSSI and *S. aureus* bacteremia/endocarditis, lower clinical success rates were seen in patients ≥ 65 years of age compared with those < 65 years of age. In addition, treatment-emergent adverse events were more common in patients ≥ 65 years old than in patients < 65 years of age.

ANIMAL PHARMACOLOGY

In animals, daptomycin administration has been associated with effects on skeletal muscle with no changes in cardiac or smooth muscle. Skeletal muscle effects were characterized by degenerative/regenerative changes and variable elevations in CPK. No fibrosis or rhabdomyolysis was evident in repeat-dose studies up to the highest doses tested in rats (150 mg/kg/day) and dogs (100 mg/kg/day). The degree of skeletal myopathy showed no increase when treatment was extended from 1 month to up to 6 months. Severity was dose-dependent. All muscle effects, including microscopic changes, were fully reversible within 30 days following cessation of dosing.

In adult animals, effects on peripheral nerve (characterized by axonal degeneration and frequently accompanied by significant losses of patellar reflex, gag reflex, and pain perception) were observed at doses higher than those associated with skeletal myopathy. Deficits in the dogs' patellar reflexes were seen within 2 weeks of the start of treatment at 40 mg/kg (9 times the human C_{max} at the 6 mg/kg q24h dose), with some clinical improvement noted within 2 weeks of the cessation of dosing. However, at 75 mg/kg/day for 1 month, 7/8 dogs failed to regain full patellar reflex responses within the duration of a 3-month recovery period. In a separate study in dogs receiving doses of 75 and 100 mg/kg/day for 2 weeks, minimal residual histological changes were noted at 6 months after cessation of dosing. However, recovery of peripheral nerve function was evident.

Tissue distribution studies in rats have shown that daptomycin is retained in the kidney but appears to only minimally penetrate across the blood-brain barrier following single and multiple doses.

ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical

trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The adverse reaction information from clinical trials does, however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to drug use and for approximating rates.

Clinical studies sponsored by Cubist enrolled 1,667 patients treated with CUBICIN and 1,319 treated with comparator. Most adverse events reported in Cubist-sponsored Phase 1, 2, and 3 clinical studies were described as mild or moderate in intensity. In Phase 3 cSSSI trials, CUBICIN was discontinued in 15/534 (2.8%) patients due to an adverse event, while comparator was discontinued in 17/558 (3.0%) patients. In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, CUBICIN was discontinued in 20/120 (16.7%) patients due to an adverse event, while comparator was discontinued in 21/116 (18.1%) patients.

Gram-Negative Infections

In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, serious Gram-negative infections and nonserious Gram-negative bloodstream infections were reported in 10/120 (8.3%) CUBICIN-treated and 0/115 comparator-treated patients. Comparator patients received dual therapy that included initial gentamicin for 4 days. Events were reported during treatment and during early and late follow-up. Gram-negative infections included cholangitis, alcoholic pancreatitis, sternal osteomyelitis/mediastinitis, bowel infarction, recurrent Crohn's disease, recurrent line sepsis, and recurrent urosepsis caused by a number of different Gram-negative organisms. One patient with sternal osteomyelitis following mitral valve repair developed *S. aureus* endocarditis with a 2 cm mitral vegetation and had a course complicated with bowel infarction, polymicrobial bacteremia, and death.

Other Adverse Reactions

The rates of most common adverse events, organized by body system, observed in cSSSI patients are displayed in Table 5.

Table 5. Incidence (%) of Adverse Events that Occurred in $\geq 2\%$ of Patients in Either CUBICIN or Comparator Treatment Groups in Phase 3 cSSSI Studies

Adverse Event	CUBICIN 4 mg/kg (N=534)	Comparator* (N=558)
Gastrointestinal disorders		
Constipation	6.2%	6.8%
Nausea	5.8%	9.5%
Diarrhea	5.2%	4.3%
Vomiting	3.2%	3.8%
Dyspepsia	0.9%	2.5%
General disorders		
Injection site reactions	5.8%	7.7%
Fever	1.9%	2.5%
Nervous system disorders		
Headache	5.4%	5.4%
Insomnia	4.5%	5.4%
Dizziness	2.2%	2.0%
Skin/subcutaneous disorders		
Rash	4.3%	3.8%
Pruritus	2.8%	3.8%
Diagnostic investigations		
Abnormal liver function tests	3.0%	1.6%
Elevated CPK	2.8%	1.8%
Infections		
Fungal infections	2.6%	3.2%
Urinary tract infections	2.4%	0.5%
Vascular disorders		
Hypotension	2.4%	1.4%
Hypertension	1.1%	2.0%
Renal/urinary disorders		
Renal failure	2.2%	2.7%
Blood/lymphatic disorders		
Anemia	2.1%	2.3%
Respiratory disorders		
Dyspnea	2.1%	1.6%
Musculoskeletal disorders		
Limb pain	1.5%	2.0%
Arthralgia	0.9%	2.2%

* Comparators were vancomycin (1 g IV q12h) and anti-staphylococcal semi-synthetic penicillins (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

Additional adverse events that occurred in 1 to 2% of patients in either CUBICIN (4 mg/kg) or comparator treatment groups in the cSSSI studies are as follows: edema, cellulitis, hypoglycemia, elevated alkaline phosphatase, cough, back pain, abdominal pain, hypokalemia, hyperglycemia, decreased appetite, anxiety, chest pain, sore throat, cardiac failure, confusion, and Candida infections. These events occurred at rates ranging from 0.2 to 1.7% in CUBICIN-treated patients and at rates of 0.4 to 1.8% in comparator-treated patients.

Additional drug-related adverse events (possibly or probably related) that occurred in <1% of patients receiving CUBICIN in the cSSSI trials are as follows:

Body as a Whole: fatigue, weakness, rigors, discomfort, jitteriness, flushing, hypersensitivity

Blood/Lymphatic System: leukocytosis, thrombocytopenia, thrombocytosis, eosinophilia, increased International Normalized Ratio (INR)

Cardiovascular System: supraventricular arrhythmia

Dermatologic System: eczema

Digestive System: abdominal distension, flatulence, stomatitis, jaundice, increased serum lactate dehydrogenase

Metabolic/Nutritional System: hypomagnesemia, increased serum bicarbonate, electrolyte disturbance

Musculoskeletal System: myalgia, muscle cramps, muscle weakness, osteomyelitis

Nervous System: vertigo, mental status change, paraesthesia

Special Senses: taste disturbance, eye irritation

The rates of most common adverse events, organized by System Organ Class (SOC), observed in *S. aureus* bacteremia/endocarditis (6 mg/kg CUBICIN) patients are displayed in Table 6.

Table 6. Incidence (%) of Adverse Events that Occurred in $\geq 5\%$ of Patients in Either CUBICIN or Comparator Treatment Groups in the *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis Study

Adverse Event	CUBICIN 6 mg/kg (N=120) n (%)	Comparator* (N=116) n (%)
Infections and infestations	65 (54.2%)	56 (48.3%)
Urinary tract infection NOS	8 (6.7%)	11 (9.5%)
Osteomyelitis NOS	7 (5.8%)	7 (6.0%)
Sepsis NOS	6 (5.0%)	3 (2.6%)
Bacteraemia	6 (5.0%)	0 (0%)
Pneumonia NOS	4 (3.3%)	9 (7.8%)
Gastrointestinal disorders	60 (50.0%)	68 (58.6%)
Diarrhoea NOS	14 (11.7%)	21 (18.1%)
Vomiting NOS	14 (11.7%)	15 (12.9%)
Constipation	13 (10.8%)	14 (12.1%)
Nausea	12 (10.0%)	23 (19.8%)
Abdominal pain NOS	7 (5.8%)	4 (3.4%)

Adverse Event	CUBICIN 6 mg/kg (N=120) n (%)	Comparator* (N=116) n (%)
Dyspepsia	5 (4.2%)	8 (6.9%)
Loose stools	5 (4.2%)	6 (5.2%)
Gastrointestinal haemorrhage NOS	2 (1.7%)	6 (5.2%)
General disorders and administration site conditions	53 (44.2%)	69 (59.5%)
Oedema peripheral	8 (6.7%)	16 (13.8%)
Pyrexia	8 (6.7%)	10 (8.6%)
Chest pain	8 (6.7%)	7 (6.0%)
Oedema NOS	8 (6.7%)	5 (4.3%)
Asthenia	6 (5.0%)	6 (5.2%)
Injection site erythema	3 (2.5%)	7 (6.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	38 (31.7%)	43 (37.1%)
Pharyngolaryngeal pain	10 (8.3%)	2 (1.7%)
Pleural effusion	7 (5.8%)	8 (6.9%)
Cough	4 (3.3%)	7 (6.0%)
Dyspnoea	4 (3.3%)	6 (5.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	36 (30.0%)	40 (34.5%)
Rash NOS	8 (6.7%)	10 (8.6%)
Pruritus	7 (5.8%)	6 (5.2%)
Erythema	6 (5.0%)	6 (5.2%)
Sweating increased	6 (5.0%)	0 (0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	35 (29.2%)	42 (36.2%)
Pain in extremity	11 (9.2%)	11 (9.5%)
Back pain	8 (6.7%)	10 (8.6%)
Arthralgia	4 (3.3%)	13 (11.2%)
Psychiatric disorders	35 (29.2%)	28 (24.1%)
Insomnia	11 (9.2%)	8 (6.9%)
Anxiety	6 (5.0%)	6 (5.2%)
Nervous system disorders	32 (26.7%)	32 (27.6%)
Headache	8 (6.7%)	12 (10.3%)
Dizziness	7 (5.8%)	7 (6.0%)
Investigations	30 (25.0%)	33 (28.4%)
Blood creatine phosphokinase increased	8 (6.7%)	1 (<1.0%)
Blood and lymphatic system disorders	29 (24.2%)	24 (20.7%)
Anaemia NOS	15 (12.5%)	18 (15.5%)
Metabolism and nutrition disorders	26 (21.7%)	38 (32.8%)
Hypokalaemia	11 (9.2%)	15 (12.9%)

Adverse Event	CUBICIN 6 mg/kg (N=120) n (%)	Comparator* (N=116) n (%)
Hyperkalaemia	6 (5.0%)	10 (8.6%)
Vascular disorders	21 (17.5%)	20 (17.2%)
Hypertension NOS	7 (5.8%)	3 (2.6%)
Hypotension NOS	6 (5.0%)	9 (7.8%)
Renal and urinary disorders	18 (15.0%)	26 (22.4%)
Renal failure NOS	4 (3.3%)	11 (9.5%)
Renal failure acute	4 (3.3%)	7 (6.0%)

* Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 2 g IV q4h), each with initial low-dose gentamicin.

The following events, not included above, were reported as possibly or probably drug-related in the CUBICIN-treated group:

Blood and Lymphatic System Disorders: eosinophilia (1.7%), lymphadenopathy (<1%), thrombocythaemia (<1%), thrombocytopenia (<1%)

Cardiac Disorders: atrial fibrillation (<1%), atrial flutter (<1%), cardiac arrest (<1%)

Ear and Labyrinth Disorders: tinnitus (<1%)

Eye Disorders: vision blurred (<1%)

Gastrointestinal Disorders: dry mouth (<1%), epigastric discomfort (<1%), gingival pain (<1%), hypoaesthesia oral (<1%)

Infections and Infestations: candidal infection NOS (1.7%), vaginal candidiasis (1.7%), fungaemia (<1%), oral candidiasis (<1%), urinary tract infection fungal (<1%)

Investigations: blood phosphorous increased (2.5%), blood alkaline phosphatase increased (1.7%), INR increased (1.7%), liver function test abnormal (1.7%), alanine aminotransferase increased (<1%), aspartate aminotransferase increased (<1%), prothrombin time prolonged (<1%)

Metabolism and Nutrition Disorders: appetite decreased NOS (<1%)

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: myalgia (<1%)

Nervous System Disorders: dyskinesia (<1%), paraesthesia (<1%)

Psychiatric Disorders: hallucination NOS (<1%)

Renal and Urinary Disorders: proteinuria (<1%), renal impairment NOS (<1%)

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: heat rash (<1%), pruritus generalized (<1%), rash vesicular (<1%)

In Phase 3 studies of community-acquired pneumonia (CAP), the death rate and rates of serious cardiorespiratory adverse events were higher in CUBICIN-treated patients than in comparator-treated patients. These differences were due to lack of therapeutic effectiveness of CUBICIN in the treatment of CAP in patients experiencing these adverse events (see **INDICATIONS AND USAGE**).

Laboratory Changes

In Phase 3 comparator-controlled cSSSI and CAP studies, there was no clinically or statistically significant difference ($p < 0.05$) in the incidence of CPK elevations between patients treated with CUBICIN and those treated with comparator. CPK elevations in both groups were generally related to medical conditions—for example, skin and skin structure infection, surgical procedures, or intramuscular injections—and were not associated with muscle symptoms.

In the Phase 3 cSSSI studies, 0.2% of patients treated with CUBICIN had symptoms of muscle pain or weakness associated with CPK elevations to greater than 4X ULN. The symptoms resolved within 3 days and CPK returned to normal within 7 to 10 days after discontinuing treatment (see **PRECAUTIONS, Skeletal Muscle**). Table 7 summarizes the CPK shifts from Baseline through End of Therapy in the cSSSI trials.

Table 7. Incidence (%) of Creatine Phosphokinase (CPK) Elevations from Baseline while on Therapy in Either CUBICIN or Comparator Treatment Groups in Phase 3 cSSSI Studies

Change	All Patients				Patients with Normal CPK at Baseline			
	CUBICIN (N=430)		Comparator (N=459)		CUBICIN (N=374)		Comparator (N=392)	
	%	N	%	N	%	N	%	N
No Increase	90.7%	390	91.1%	418	91.2%	341	91.1%	357
Maximum Value >1X ULN*	9.3%	40	8.9%	41	8.8%	33	8.9%	35
>2X ULN	4.9%	21	4.8%	22	3.7%	14	3.1%	12
>4X ULN	1.4%	6	1.5%	7	1.1%	4	1.0%	4
>5X ULN	1.4%	6	0.4%	2	1.1%	4	0.0%	0
>10X ULN	0.5%	2	0.2%	1	0.2%	1	0.0%	0

Note: Elevations in CPK observed in patients treated with CUBICIN or comparator were not clinically or statistically significantly different.

* ULN (Upper Limit of Normal) is defined as 200 U/L.

In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis study, a total of 11 CUBICIN-treated patients (9.2%) had treatment-emergent elevations in CPK to >500 U/L, including 4 patients with elevations >10X ULN. Three of these 11 patients had CPK levels return to the normal range during continued CUBICIN treatment, 6 had values return to the normal range during follow-up, 1 had values returning toward baseline at the last assessment, and 1 did not have follow-up values reported. Three patients discontinued CUBICIN due to CPK elevation.

There was more renal dysfunction in comparator-treated patients than in CUBICIN-treated patients. The incidence of decreased renal function, defined as the proportion of patients with a creatinine clearance level <50 mL/min if baseline clearance was ≥ 50 mL/min or with a decrease of ≥ 10 mL/min if baseline clearance was <50 mL/min, is shown in Table 8.

Table 8. Incidence of Decreased Renal Function Based on Creatinine Clearance Levels

Study Interval	CUBICIN 6 mg/kg (N=120) n/N (%)	Comparator* (N=116) n/N (%)
Days 2 to 4	2/96 (2.1%)	6/90 (6.7%)
Days 2 to 7	6/115 (5.2%)	16/113 (14.2%)
Day 2 to End of Study	13/118 (11.0%)	30/114 (26.3%)

* Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 2 g IV q4h), each with initial low-dose gentamicin.

Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been reported with CUBICIN in worldwide post-marketing experience. Because these events are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made and causal relationship cannot be precisely established.

Immune System Disorders: anaphylaxis; hypersensitivity reactions, including pruritus, hives, shortness of breath, difficulty swallowing, truncal erythema, and pulmonary eosinophilia

Infections and Infestations: *Clostridium difficile*–associated diarrhea

Musculoskeletal Disorders: myoglobin increased; rhabdomyolysis (some reports involved patients treated concurrently with CUBICIN and HMG-CoA reductase inhibitors)

Nervous System Disorders: peripheral neuropathy

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: vesiculobullous rash with or without mucous membrane involvement

OVERDOSAGE

In the event of overdosage, supportive care is advised with maintenance of glomerular filtration. Daptomycin is slowly cleared from the body by hemodialysis (approximately 15% recovered over 4 hours) or peritoneal dialysis (approximately 11% recovered over 48 hours). The use of high-flux dialysis membranes during 4 hours of hemodialysis may increase the percentage of dose removed compared with low-flux membranes.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Complicated Skin and Skin Structure Infections

CUBICIN 4 mg/kg should be administered over a 30-minute period by IV infusion in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for 7 to 14 days. In Phase 1 and 2 clinical studies, CPK elevations appeared to be more frequent when CUBICIN was dosed more frequently than once daily. Therefore, CUBICIN should not be dosed more frequently than once a day.

***Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia), Including Those with Right-Sided Infective Endocarditis, Caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Isolates**

CUBICIN 6 mg/kg should be administered over a 30-minute period by IV infusion in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for a minimum of 2 to 6 weeks. Duration of treatment should be based on the treating physician's working diagnosis. There are limited safety data for the use of CUBICIN for more than 28 days of therapy. In the Phase 3 study, there were a total of 14 patients who were treated with CUBICIN for more than 28 days, 8 of whom were treated for 6 weeks or longer.

In Phase 1 and 2 clinical studies, CPK elevations appeared to be more frequent when CUBICIN was dosed more frequently than once daily. Therefore, CUBICIN should not be dosed more frequently than once a day.

Patients with Renal Impairment

Because daptomycin is eliminated primarily by the kidney, a dosage modification is recommended for patients with creatinine clearance <30 mL/min, including patients receiving hemodialysis or CAPD, as listed in Table 9. The recommended dosing regimen is 4 mg/kg (cSSSI) or 6 mg/kg (*S. aureus* bloodstream infections) once every 24 hours for patients with CL_{CR} ≥30 mL/min and 4 mg/kg (cSSSI) or 6 mg/kg (*S. aureus* bloodstream infections) once every 48 hours for patients with CL_{CR} <30 mL/min, including those on hemodialysis or CAPD. In patients with renal insufficiency, both renal function and CPK should be monitored more frequently. When possible, CUBICIN should be administered following hemodialysis on hemodialysis days (see **CLINICAL PHARMACOLOGY**).

Table 9. Recommended Dosage of CUBICIN (daptomycin for injection) in Adult Patients

Creatinine Clearance (CL_{CR})	Dosage Regimen	
	cSSSI	<i>S. aureus</i> Bloodstream Infections
≥30 mL/min	4 mg/kg once every 24 hours	6 mg/kg once every 24 hours
<30 mL/min, including hemodialysis or CAPD	4 mg/kg once every 48 hours	6 mg/kg once every 48 hours

Preparation of CUBICIN for Administration

CUBICIN is supplied in single-use vials containing 500 mg daptomycin as a sterile, lyophilized powder. The contents of a CUBICIN 500 mg vial should be reconstituted using aseptic technique as follows:

Note: To minimize foaming, AVOID vigorous agitation or shaking of the vial during or after reconstitution.

1. Remove the polypropylene flip-off cap from the CUBICIN vial to expose the central portion of the rubber stopper.

2. Slowly transfer 10 mL of 0.9% sodium chloride injection through the center of the rubber stopper into the CUBICIN vial, pointing the transfer needle toward the wall of the vial.
3. Ensure that the entire CUBICIN product is wetted by gently rotating the vial.
4. Allow the product to stand undisturbed for 10 minutes.
5. Gently rotate or swirl the vial contents for a few minutes, as needed, to obtain a completely reconstituted solution.

Reconstituted CUBICIN should be further diluted with 0.9% sodium chloride injection to be administered by IV infusion over a period of 30 minutes.

Since no preservative or bacteriostatic agent is present in this product, aseptic technique must be used in preparation of final IV solution. Stability studies have shown that the reconstituted solution is stable in the vial for 12 hours at room temperature or up to 48 hours if stored under refrigeration at 2 to 8°C (36 to 46°F). The diluted solution is stable in the infusion bag for 12 hours at room temperature or 48 hours if stored under refrigeration. The combined storage time (reconstituted solution in vial and diluted solution in infusion bag) at room temperature should not exceed 12 hours; the combined storage time (reconstituted solution in vial and diluted solution in infusion bag) under refrigeration should not exceed 48 hours.

CUBICIN should not be used in conjunction with ReadyMED[®] elastomeric infusion pumps (Cardinal Health, Inc.). Stability studies of CUBICIN solutions stored in ReadyMED[®] elastomeric infusion pumps identified an impurity (2-mercaptobenzothiazole) leaching from this pump system into the CUBICIN solution.

CUBICIN vials are for single use only.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration.

Because only limited data are available on the compatibility of CUBICIN with other IV substances, additives or other medications should not be added to CUBICIN single-use vials or infused simultaneously through the same IV line. If the same IV line is used for sequential infusion of several different drugs, the line should be flushed with a compatible infusion solution before and after infusion with CUBICIN (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Compatible Intravenous Solutions**).

Compatible Intravenous Solutions

CUBICIN is compatible with 0.9% sodium chloride injection and lactated Ringer's injection. CUBICIN is not compatible with dextrose-containing diluents.

HOW SUPPLIED

CUBICIN (daptomycin for injection) – Pale yellow to light brown lyophilized cake
Single-use 10 mL capacity vial, 500 mg/vial: Package of 1 (NDC 67919-011-01)

STORAGE

Store original packages at refrigerated temperatures, 2 to 8°C (36 to 46°F); avoid excessive heat.

CLINICAL STUDIES

Complicated Skin and Skin Structure Infections

Adult patients with clinically documented cSSSI (Table 10) were enrolled in two randomized, multinational, multicenter, investigator-blinded studies comparing CUBICIN (4 mg/kg IV q24h) with either vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g IV per day). Patients known to have bacteremia at baseline were excluded. Patients with creatinine clearance (CL_{CR}) between 30 and 70 mL/min were to receive a lower dose of CUBICIN as specified in the protocol; however, the majority of patients in this subpopulation did not have the dose of CUBICIN adjusted. Patients could switch to oral therapy after a minimum of 4 days of IV treatment if clinical improvement was demonstrated.

One study was conducted primarily in the United States and South Africa (study 9801), and the second (study 9901) was conducted at non-US sites only. Both studies were similar in design but differed in patient characteristics, including history of diabetes and peripheral vascular disease. There were a total of 534 patients treated with CUBICIN and 558 treated with comparator in the two studies. The majority (89.7%) of patients received IV medication exclusively.

The efficacy endpoints in both studies were the clinical success rates in the intent-to-treat (ITT) population and in the clinically evaluable (CE) population. In study 9801, clinical success rates in the ITT population were 62.5% (165/264) in patients treated with CUBICIN and 60.9% (162/266) in patients treated with comparator drugs. Clinical success rates in the CE population were 76.0% (158/208) in patients treated with CUBICIN and 76.7% (158/206) in patients treated with comparator drugs. In study 9901, clinical success rates in the ITT population were 80.4% (217/270) in patients treated with CUBICIN and 80.5% (235/292) in patients treated with comparator drugs. Clinical success rates in the CE population were 89.9% (214/238) in patients treated with CUBICIN and 90.4% (226/250) in patients treated with comparator drugs.

The success rates by pathogen for microbiologically evaluable patients are presented in Table 11.

Table 10. Investigator's Primary Diagnosis in the cSSSI Studies (Population: ITT)

Primary Diagnosis	Study 9801 CUBICIN/Comparator* N=264/N=266	Study 9901 CUBICIN/Comparator* N=270/N=292	Pooled CUBICIN/Comparator* N=534/N=558
Wound Infection	99 (37.5%)/116 (43.6%)	102 (37.8%)/108 (37.0%)	201 (37.6%)/224 (40.1%)
Major Abscess	55 (20.8%)/43 (16.2%)	59 (21.9%)/65 (22.3%)	114 (21.3%)/108 (19.4%)
Ulcer Infection	71 (26.9%)/75 (28.2%)	53 (19.6%)/68 (23.3%)	124 (23.2%)/143 (25.6%)
Other Infection [†]	39 (14.8%)/32 (12.0%)	56 (20.7%)/51 (17.5%)	95 (17.8%)/83 (14.9%)

* Vancomycin or anti-staphylococcal semi-synthetic penicillins.

[†] The majority of cases were subsequently categorized as complicated cellulitis, major abscesses, or traumatic wound infections.

Table 11. Clinical Success Rates by Infecting Pathogen, Primary Comparative cSSSI Studies (Population: Microbiologically Evaluable)

Pathogen	Success Rate	
	CUBICIN n/N (%)	Comparator* n/N (%)
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) [†]	170/198 (85.9)	180/207 (87.0)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) [†]	21/28 (75.0)	25/36 (69.4)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	79/84 (94.0)	80/88 (90.9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	23/27 (85.2)	22/29 (75.9)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8/8 (100)	9/11 (81.8)
<i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible only)	27/37 (73.0)	40/53 (75.5)

* Vancomycin or anti-staphylococcal semi-synthetic penicillins.

[†] As determined by the central laboratory.

***S. aureus* Bacteremia/Endocarditis**

The efficacy of CUBICIN in the treatment of patients with *S. aureus* bacteremia was demonstrated in a randomized, controlled, multinational, multicenter open-label study. In this study, adult patients with at least one positive blood culture for *S. aureus* obtained within 2 calendar days prior to the first dose of study drug and irrespective of source were enrolled and randomized to either CUBICIN (6 mg/kg IV q24h) or standard of care [anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin 2 g IV q4h (nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin) or vancomycin 1 g IV q12h, both with initial gentamicin 1 mg/kg IV every 8 hours for first 4 days]. Of the patients in the comparator group, 93% received initial gentamicin for a median of 4 days compared with 1 patient (<1%) in the CUBICIN group. Patients with prosthetic heart valves, intravascular foreign material that was not planned for removal within 4 days after the first dose of study medication, severe neutropenia, known osteomyelitis, polymicrobial bloodstream infections, creatinine clearance <30 mL/min, and pneumonia were excluded.

Upon entry, patients were classified for likelihood of endocarditis using the modified Duke criteria (Possible, Definite, or Not Endocarditis). Echocardiography, including a transesophageal echocardiogram (TEE), was performed within 5 days following study enrollment. The choice of comparator agent was based on the oxacillin susceptibility of the *S. aureus* isolate. The duration of study treatment was based on the investigator's clinical diagnosis. Final diagnoses and outcome assessments at Test of Cure (6 weeks after the last treatment dose) were made by a treatment-blinded Adjudication Committee, using protocol-specified clinical definitions and a composite primary efficacy endpoint (clinical and microbiological success) at the Test of Cure visit.

A total of 246 patients ≥18 years of age (124 CUBICIN, 122 comparator) with *S. aureus* bacteremia were randomized from 48 centers in the US and Europe. In the ITT population, 120 patients received CUBICIN and 115 received comparator (62 anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin and 53 vancomycin). Thirty-five patients treated with anti-staphylococcal semi-synthetic penicillins received vancomycin initially for 1 to 3 days, pending final susceptibility

results for the *S. aureus* isolates. The median age among the 235 patients in the ITT population was 53 years (range: 21 to 91 years); 30/120 (25%) in the CUBICIN group and 37/115 (32%) in the comparator group were ≥ 65 years of age. Of the 235 ITT patients, there were 141 (60%) males and 156 (66%) Caucasians across the two treatment groups. In addition, 176 (75%) of the ITT population had systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and 85 (36%) had surgical procedures within 30 days of onset of the *S. aureus* bacteremia. Eighty-eight patients (38%) had bacteremia caused by MRSA. Entry diagnosis was based on the modified Duke criteria and included 37 (16%) Definite, 144 (61%) Possible, and 54 (23%) Not Endocarditis. Of the 37 patients with an entry diagnosis of Definite Endocarditis, all (100%) had a final diagnosis of infective endocarditis, and of the 144 patients with an entry diagnosis of Possible Endocarditis, 15 (10%) had a final diagnosis of infective endocarditis as assessed by the Adjudication Committee. Of the 54 patients with an entry diagnosis of Not Endocarditis, 1 (2%) had a final diagnosis of infective endocarditis as assessed by the Adjudication Committee.

There were 182 patients with bacteremia and 53 patients with infective endocarditis as assessed by the Adjudication Committee in the ITT population, including 35 with right-sided and 18 with left-sided endocarditis. The 182 patients with bacteremia included 121 with complicated and 61 with uncomplicated *S. aureus* bacteremia.

Complicated bacteremia was defined as *S. aureus* isolated from blood cultures obtained on at least 2 different calendar days, and/or metastatic foci of infection (deep tissue involvement), and classification of the patient as not having endocarditis according to the modified Duke criteria. Uncomplicated bacteremia was defined as *S. aureus* isolated from blood culture(s) obtained on a single calendar day, no metastatic foci of infection, no infection of prosthetic material, and classification of the patient as not having endocarditis according to the modified Duke criteria. The definition of right-sided infective endocarditis (RIE) used in the clinical trial was Definite or Possible Endocarditis according to the modified Duke criteria and no echocardiographic evidence of predisposing pathology or active involvement of either the mitral or aortic valve. Complicated RIE included patients who were not intravenous drug users, had a positive blood culture for MRSA, serum creatinine ≥ 2.5 mg/dL, or evidence of extrapulmonary sites of infection. Patients who were intravenous drug users, had a positive blood culture for MSSA, serum creatinine < 2.5 mg/dL, and were without evidence of extrapulmonary sites of infection were considered to have uncomplicated RIE.

The co-primary efficacy endpoints in the study were the Adjudication Committee success rates at the Test of Cure visit (6 weeks after the last treatment dose) in the ITT and Per Protocol (PP) populations. The overall Adjudication Committee success rates in the ITT population were 44.2% (53/120) in patients treated with CUBICIN and 41.7% (48/115) in patients treated with comparator (difference = 2.4% [95% CI -10.2, 15.1]). The success rates in the PP population were 54.4% (43/79) in patients treated with CUBICIN and 53.3% (32/60) in patients treated with comparator (difference = 1.1% [95% CI -15.6, 17.8]).

Adjudication Committee success rates are shown in Table 12.

Eighteen (18/120) patients in the CUBICIN arm and 19/116 patients in the comparator arm died during the study. These include 3/28 CUBICIN-treated and 8/26 comparator-treated patients with endocarditis, as well as 15/92 CUBICIN-treated and 11/90 comparator-treated patients with bacteremia. Among patients with persisting or relapsing *S. aureus* infections, 8/19 CUBICIN-treated and 7/11 comparator-treated patients died.

Overall, there was no difference in time to clearance of *S. aureus* bacteremia between CUBICIN and comparator. The median time to clearance in patients with MSSA was 4 days and in patients with MRSA was 8 days.

Failure of treatment due to persisting or relapsing *S. aureus* infections was assessed by the Adjudication Committee in 19/120 (15.8%) CUBICIN-treated patients (12 with MRSA and 7 with MSSA) and 11/115 (9.6%) comparator-treated patients (9 with MRSA treated with vancomycin and 2 with MSSA treated with anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin). Among all failures, 6 CUBICIN-treated patients and 1 vancomycin-treated patient developed increasing MICs (reduced susceptibility) by central laboratory testing on or following therapy. Most patients who failed due to persisting or relapsing *S. aureus* infection had deep-seated infection and did not receive necessary surgical intervention (see **PRECAUTIONS**).

Table 12. Adjudication Committee Success Rates at Test of Cure (Population: ITT)

Population	CUBICIN 6 mg/kg n/N (%)	Comparator* n/N (%)	Difference: CUBICIN – Comparator (Confidence Interval)
Overall	53/120 (44.2%)	48/115 (41.7%)	2.4% (–10.2, 15.1) [†]
Baseline Pathogen			
MSSA	33/74 (44.6%)	34/70 (48.6%)	–4.0% (–22.6, 14.6) [‡]
MRSA	20/45 (44.4%)	14/44 (31.8%)	12.6% (–10.2, 35.5) [‡]
Entry Diagnosis [§]			
Definite or Possible Infective Endocarditis	41/90 (45.6%)	37/91 (40.7%)	4.9% (–11.6, 21.4) [‡]
Not Infective Endocarditis	12/30 (40.0%)	11/24 (45.8%)	–5.8% (–36.2, 24.5) [‡]
Final Diagnosis			
Uncomplicated Bacteremia	18/32 (56.3%)	16/29 (55.2%)	1.1% (–31.7, 33.9) [¶]
Complicated Bacteremia	26/60 (43.3%)	23/61 (37.7%)	5.6% (–17.3, 28.6) [¶]
Right-Sided Infective Endocarditis	8/19 (42.1%)	7/16 (43.8%)	–1.6% (–44.9, 41.6) [¶]
Uncomplicated Right-Sided Infective Endocarditis	3/6 (50.0%)	1/4 (25.0%)	25.0% (–51.6, 100.0) [¶]
Complicated Right-Sided Infective Endocarditis	5/13 (38.5%)	6/12 (50.0%)	–11.5% (–62.4, 39.4) [¶]
Left-Sided Infective Endocarditis	1/9 (11.1%)	2/9 (22.2%)	–11.1% (–55.9, 33.6) [¶]

* Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 2 g IV q4h), each with initial low-dose gentamicin

† 95% Confidence Interval

‡ 97.5% Confidence Interval (adjusted for multiplicity)

§ According to the modified Duke criteria⁴

¶ 99% Confidence Interval (adjusted for multiplicity)

REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard—seventh edition. CLSI Document M7-A7; Wayne, PA. 2006 January.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. CLSI Document M100-S16; Wayne, PA. 2006 January.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard—ninth edition. CLSI Document M2-A9; Wayne, PA. 2006 January.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633–638.

Rx only

CUBICIN is a registered trademark of Cubist Pharmaceuticals, Inc. All other trademarks are property of their respective owners.

Manufactured for:

Cubist Pharmaceuticals, Inc.
Lexington, MA 02421 USA

For all medical inquiries call: (866) 793-2786

January 2010 (1004-9)

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 350 mg daptomycin.

One ml provides 50 mg of daptomycin after reconstitution with 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or water for injections.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection or infusion

A pale yellow to light brown lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cubicin is indicated for the treatment of the following infections in adults (see sections 4.4 and 5.1).

- Complicated skin and soft-tissue infections (cSSTI).
- Right-sided infective endocarditis (RIE) due to *Staphylococcus aureus*. It is recommended that the decision to use daptomycin should take into account the antibacterial susceptibility of the organism and should be based on expert advice. See sections 4.4 and 5.1.
- *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB) when associated with RIE or with cSSTI.

Daptomycin is active against Gram positive bacteria only (see section 5.1). In mixed infections where Gram negative and/or certain types of anaerobic bacteria are suspected, Cubicin should be co-administered with appropriate antibacterial agent(s).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Clinical studies in patients employed infusion of daptomycin over 30 minutes. There is no clinical experience in patients with the administration of daptomycin as an injection over 2 minutes. This mode of administration was only studied in healthy subjects. However, when compared with the same doses given as intravenous infusions over 30 minutes there were no clinically important differences in the pharmacokinetics and safety profile of daptomycin (see also sections 4.8 and 5.2).

Posology

- cSSTI without concurrent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: The recommended dose is 4 mg/kg administered once every 24 hours for 7-14 days or until the infection is resolved (see section 5.1).
- cSSTI with concurrent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: The recommended dose is 6 mg/kg administered once every 24 hours. See below for dose adjustments in patients with renal insufficiency. The duration of therapy may need to be longer than 14 days in accordance with the perceived risk of complications in the individual patient.

- Known or suspected right-sided infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: The recommended dose is 6 mg/kg administered once every 24 hours. See below for dose adjustments in patients with renal insufficiency. The duration of therapy should be in accordance with available official recommendations.

Renal insufficiency

Daptomycin is eliminated primarily by the kidney.

Due to limited clinical experience (see table and footnotes below) Cubicin should only be used in patients with any degree of renal insufficiency (Cr Cl < 80 ml/min) when it is considered that the expected clinical benefit outweighs the potential risk. The response to treatment and renal function should be closely monitored in all patients with some degree of renal insufficiency (see also sections 4.4 and 5.2).

Dose adjustments in patients with renal insufficiency by indication and creatinine clearance

Indication for use (1)	Creatinine clearance (1)	Dose recommendation (1)	Comments
cSSTI without <i>S. aureus</i> bacteraemia	≥ 30 ml/min	4 mg/kg once daily	See section 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg every 48 hours	(1, 2)
RIE or cSSTI associated with <i>S. aureus</i> bacteraemia	≥ 50 ml/min	6 mg/kg once daily	(3)

(1) The safety and efficacy of the dose interval adjustment has not been clinically evaluated and the recommendation is based on pharmacokinetic modelling data (see sections 4.4 and 5.2).

(2) The same dose adjustments, which are also based solely on modelling are recommended for patients on haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Whenever possible, Cubicin should be administered following the completion of dialysis on dialysis days (see section 5.2).

(3) There are insufficient data to support a dose recommendation for patients with RIE or cSSTI associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia who have a creatinine clearance < 50 ml/min. There are no data available to support the efficacy of 4 mg/kg daily in patients with RIE or cSSTI associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia whose creatinine clearance is between 30-49 ml/min or to support the use of 4 mg/kg every 48 hours in such patients whose creatinine clearance is < 30 ml/min.

Hepatic insufficiency

No dose adjustment is necessary when administering Cubicin to patients with mild or moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh Class B) (see section 5.2). No data are available in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh Class C). Therefore caution should be exercised if Cubicin is given to such patients.

Elderly patients

The recommended doses should be used in elderly patients except those with severe renal insufficiency (see above and section 4.4). However, there are limited data on the safety and efficacy of daptomycin in patients aged > 65 years and caution should be exercised if Cubicin is given to such patients.

Children and adolescents

Cubicin is not recommended for use in children and adolescents below the age of 18 years due to a lack of data on safety and efficacy (see section 5.2).

Method of administration

Cubicin is given by intravenous infusion (see section 6.6) and administered over a 30-minute period or by intravenous injection (see section 6.6) and administered over a 2-minute period.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

If a focus of infection other than cSSTI or RIE is identified after initiation of Cubicin therapy consideration should be given to instituting alternative antibacterial therapy that has been demonstrated to be efficacious in the treatment of the specific type of infection(s) present.

It has been demonstrated in clinical studies that Cubicin is not effective in the treatment of pneumonia.

Clinical data on the use of Cubicin to treat RIE due to *Staphylococcus aureus* are limited to 19 patients (see “Information from clinical trials” in section 5.1).

The efficacy of Cubicin in patients with prosthetic valve infections or with left-sided infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus* has not been demonstrated.

Patients with deep-seated infections should receive any required surgical interventions (e.g. debridement, removal of prosthetic devices, valve replacement surgery) without delay.

There is insufficient evidence to be able to draw any conclusions regarding the possible clinical efficacy of Cubicin against infections due to enterococci, including *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. In addition, dose regimens of daptomycin that might be appropriate for the treatment of enterococcal infections, with or without bacteraemia, have not been identified. Failures with daptomycin in the treatment of enterococcal infections that were mostly accompanied by bacteraemia have been reported. In some instances treatment failure has been associated with the selection of organisms with reduced susceptibility or frank resistance to daptomycin (see section 5.1).

Creatine phosphokinase and myopathy

Increases in plasma creatine phosphokinase (CPK; MM isoenzyme) levels associated with muscular pains and/or weakness and cases of myositis, myoglobinaemia and rhabdomyolysis have been reported during therapy with Cubicin (see also sections 4.5, 4.8 and 5.3). In clinical studies, marked increases in plasma CPK to > 5x Upper Limit of Normal (ULN) without muscle symptoms occurred more commonly in Cubicin-treated patients (1.9%) than in those that received comparators (0.5%).

Therefore, it is recommended that:

- Plasma CPK should be measured at baseline and at regular intervals (at least once weekly) during therapy in all patients.
- It cannot be ruled out that those patients with CPK greater than 5 times upper limit of normal at baseline may be at increased risk of further increases during daptomycin therapy. This should be taken into account when initiating daptomycin therapy and, if daptomycin is given, these patients should be monitored more frequently than once weekly.
- CPK should be measured more frequently than once weekly in patients who are at higher risk of developing myopathy. These patients include those with severe renal insufficiency (creatinine clearance < 30 ml/min; see also section 4.2) and patients taking other medicinal products known to be associated with myopathy (e.g. HMG-CoA reductase inhibitors, fibrates and ciclosporin).

- Cubicin should not be administered to patients who are taking other medicinal products associated with myopathy unless it is considered that the benefit to the patient outweighs the risk.
- Patients should be reviewed regularly while on therapy for any signs or symptoms that might represent myopathy.
- Any patient that develops unexplained muscle pain, tenderness, weakness or cramps should have CPK levels monitored every 2 days. Cubicin should be discontinued in the presence of unexplained muscle symptoms if the CPK level reaches greater than 5 times upper limit of normal.

Peripheral neuropathy

Patients who develop signs or symptoms that might represent a peripheral neuropathy during therapy with Cubicin should be investigated and consideration should be given to discontinuation of daptomycin (see sections 4.8 and 5.3).

Renal insufficiency

Renal insufficiency has been reported during treatment with Cubicin. Severe renal insufficiency may in itself also pre-dispose to elevations in daptomycin levels which may increase the risk of development of myopathy (see above).

Dose adjustment is needed for patients with cSSTI without bacteraemia whose creatinine clearance is < 30 ml/min (see sections 4.2 and 5.2). The safety and efficacy of the dose interval adjustment guidelines provided in section 4.2 are based on pharmacokinetic modelling and have not been clinically evaluated. In addition there are no data to support the use of 6 mg/kg daptomycin once daily in patients with RIE or with cSSTI associated with bacteraemia whose creatinine clearance is < 50 ml/min. Cubicin should only be used in such patients when it is considered that the expected clinical benefit outweighs the potential risk.

Caution is advised when administering Cubicin to patients who already have some degree of renal insufficiency (creatinine clearance < 80 ml/min) before commencing therapy with Cubicin. Regular monitoring of renal function is advised (see also section 5.2).

In addition, regular monitoring of renal function is advised during concomitant administration of potentially nephrotoxic agents, regardless of the patient's pre-existing renal function (see also section 4.5).

In obese subjects with Body Mass Index (BMI) > 40 kg/m² but with creatinine clearance > 70 ml/min, the AUC_{0-∞} daptomycin was significantly increased (mean 42% higher) compared with non-obese matched controls. There is limited information on the safety and efficacy of daptomycin in the very obese and so caution is recommended. However, there is currently no evidence that a dose reduction is required (see section 5.2).

The use of antibiotics may promote the overgrowth of non-susceptible micro-organisms. If superinfection occurs during therapy, appropriate measures should be taken.

Antibiotic-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with nearly all antibacterial agents and may range in severity from mild to life-threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or shortly following treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Daptomycin undergoes little to no Cytochrome P450 (CYP450) mediated metabolism. *In vitro* studies have determined that daptomycin does not inhibit or induce the activities of clinically significant human CYP isoforms (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Therefore, no CYP450-related drug interactions are to be expected.

There is limited experience regarding concomitant administration of daptomycin with other medicinal products that may trigger myopathy. However, some cases of marked rises in CPK levels and cases of rhabdomyolysis occurred in patients taking one of these medicinal products at the same time as Cubicin. It is recommended that other medicinal products associated with myopathy should if possible be temporarily discontinued during treatment with Cubicin unless the benefits of concomitant administration outweigh the risk. If co-administration cannot be avoided, CPK levels should be measured more frequently than once weekly and patients should be closely monitored for any signs or symptoms that might represent myopathy. See sections 4.4, 4.8 and 5.3.

Daptomycin is primarily cleared by renal filtration and so plasma levels may be increased during co-administration with medicinal products that reduce renal filtration (e.g. NSAIDs and COX-2 inhibitors). In addition, there is a potential for a pharmacodynamic interaction to occur during co-administration due to additive renal effects. Therefore, caution is advised when daptomycin is co-administered with any other medicinal product known to reduce renal filtration.

During post-marketing surveillance, cases of interference between daptomycin and particular reagents used in some assays of Prothrombin Time/International Normalised Ratio (PT/INR) have been reported. This interference led to an apparent prolongation of PT and elevation of INR. If unexplained abnormalities of PT/INR are observed in patients taking daptomycin, consideration should be given to a possible *in vitro* interaction with the laboratory test. The possibility of erroneous results may be minimised by drawing samples for PT or INR testing near the time of trough plasma concentrations of daptomycin.

4.6 Pregnancy and lactation

No clinical data on pregnancies are available for daptomycin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility, pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

Cubicin should not be used during pregnancy unless clearly necessary i.e., only if the potential benefit outweighs the possible risk.

It is not known whether daptomycin is excreted in human milk. Therefore, breastfeeding should be discontinued during treatment with Cubicin.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

On the basis of reported adverse drug reactions, Cubicin is presumed to be unlikely to produce an effect on the ability to drive or use machinery.

4.8 Undesirable effects

In clinical studies, 2,011 subjects received Cubicin. Within these trials, 1,221 subjects received a daily dose of 4 mg/kg, of whom 1,108 were patients and 113 were healthy volunteers; 460 subjects received a daily dose of 6 mg/kg, of whom 304 were patients and 156 were healthy volunteers. Adverse reactions (i.e. considered by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to the medicinal product) were reported at similar frequencies for Cubicin and comparator regimens.

For subjects who received Cubicin, the adverse reactions that were most frequently reported during therapy plus follow-up were: headache, nausea, vomiting, diarrhoea, fungal infections, rash, infusion site reaction, increased Creatine phosphokinase (CPK) and abnormal liver enzymes; Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST), Alkaline phosphatase.

The following adverse reactions were reported during therapy and during follow-up with frequencies corresponding to common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$):

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Infections and infestations

Common: Fungal infections

Uncommon: Urinary tract infection

Blood and lymphatic system disorders

Uncommon: Thrombocythaemia, anaemia, eosinophilia

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon: Anorexia, hyperglycaemia

Psychiatric disorders

Uncommon: Anxiety, insomnia

Nervous system disorders

Common: Headache

Uncommon: Dizziness, paraesthesiae, taste disorder

Cardiac disorders

Uncommon: Supraventricular tachycardia, extrasystole

Vascular disorders

Uncommon: Flashes, hypertension, hypotension

Gastrointestinal disorders

Common: Nausea, vomiting, diarrhoea

Uncommon: Constipation, abdominal pain, dyspepsia, glossitis

Hepatobiliary disorders

Uncommon: Jaundice

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash

Uncommon: Pruritis, urticaria

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Uncommon: Myositis, muscle weakness, muscle pain, arthralgia

Renal and urinary disorders

Uncommon: Renal insufficiency, including renal impairment and renal failure

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: Vaginitis

General disorders and administration site conditions

Common: Infusion site reactions

Uncommon: Pyrexia, weakness, fatigue, pain

Investigations

Common: Liver function tests abnormal (increased AST, ALT and alkaline phosphatase), increased CPK

Uncommon: Electrolyte imbalance, increased serum creatinine, increased myoglobin, Lactic dehydrogenase (LDH) increased

The safety data for the administration of daptomycin via 2-minute intravenous injection are derived from two pharmacokinetic studies in healthy volunteers. Based on these study results, both methods of daptomycin administration, the 2-minute intravenous injection and the 30-minute intravenous infusion, had a similar safety and tolerability profile. There was no relevant difference in local tolerability or in the nature and frequency of adverse reactions.

Post-marketing

Adverse reactions that have been reported during post-marketing and that are not listed above are:

Immune system disorders

Hypersensitivity, manifested by isolated spontaneous reports including, but not limited to; pulmonary eosinophilia, vesicobullous rash with mucous membrane involvement and sensation of oropharyngeal swelling.

Anaphylaxis

Infusion reactions including the following symptoms: tachycardia, wheezing, pyrexia, rigors, systemic flushing, vertigo, syncope and metallic taste.

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Rhabdomyolysis

When clinical information on the patients was available to make a judgement, approximately 50% of the cases occurred in patients with pre-existing renal insufficiency, or in those receiving concomitant medicinal products known to cause rhabdomyolysis.

Nervous system disorders

Peripheral neuropathy

Investigations

In some cases of myopathy involving raised CPK and muscle symptoms, the patients also presented with elevated transaminases. These transaminase increases were likely to be related to the skeletal muscle effects. The majority of transaminase elevations were of Grade 1-3 toxicity and resolved upon discontinuation of treatment.

4.9 Overdose

In the event of overdose, supportive care is advised. Daptomycin is slowly cleared from the body by haemodialysis (approximately 15% of the administered dose is removed over 4 hours) or by peritoneal dialysis (approximately 11% of the administered dose is removed over 48 hours).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterials for systemic use, Other antibacterials, ATC code: J01XX09

Mode of action

Daptomycin is a cyclic lipopeptide natural product that is active against Gram positive bacteria only.

The mechanism of action involves binding (in the presence of calcium ions) to bacterial membranes of both growing and stationary phase cells causing depolarisation and leading to a rapid inhibition of protein, DNA, and RNA synthesis. This results in bacterial cell death with negligible cell lysis.

PK/PD relationship

Daptomycin exhibits rapid, concentration dependent bactericidal activity against sensitive Gram positive organisms *in vitro*. In animal models AUC/MIC and C_{max}/MIC correlate with efficacy and predicted bacterial kill *in vivo* at single doses equivalent to human doses of 4 mg/kg and 6 mg/kg once daily.

Mechanisms of resistance

Strains with decreased susceptibility to daptomycin have been reported especially during the treatment of patients with difficult-to-treat infections and/or following administration for prolonged periods. In particular, there have been reports of treatment failures in patients infected with *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* or *Enterococcus faecium*, including bacteraemic patients, that have been associated with the selection of organisms with reduced susceptibility or frank resistance to daptomycin during therapy.

The mechanism of resistance to daptomycin has not yet been identified.

Breakpoints

Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoint established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for Staphylococci and Streptococci (except *S. pneumoniae*) are Susceptible ≤ 1 mg/l and Resistant > 1 mg/l.

Susceptibility

The prevalence of resistance may vary geographically and over time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Commonly Susceptible Species
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Coagulase negative staphylococci
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Group G streptococci
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Inherently resistant organisms
Gram negative organisms

* denotes species against which it is considered that activity has been satisfactorily demonstrated in clinical studies.

Information from clinical trials

In two clinical trials in complicated skin and soft tissues infections, 36% of patients treated with Cubicin met the criteria for systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The most common type of infection treated was wound infection (38% of patients), while 21% had major abscesses. These limitations of the patients population treated should be taken into account when deciding to use Cubicin.

In a randomised controlled open-label study in 235 patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia (i.e, at least one positive blood culture of *Staphylococcus aureus* prior to receiving the first dose) 19 of 120 patients treated with Cubicin met the criteria for RIE. Of these 19 patients 11 were infected with methicillin-susceptible and 8 with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The success rates in RIE patients are shown in the table below.

Population	Daptomycin	Comparator	Differences in Success
	n/N (%)	n/N (%)	Rates (95% CI)
ITT (intention to treat) Population			
RIE	8/19 (42.1%)	7/16 (43.8%)	-1.6% (-34.6, 31.3)
PP (per protocol) Population			
RIE	6/12 (50.0%)	4/8 (50.0%)	0.0% (-44.7, 44.7)

Failure of treatment due to persisting or relapsing *Staphylococcus aureus* infections was observed in 19/120 (15.8%) patients treated with Cubicin, 9/53 (16.7%) patients treated with vancomycin and 2/62 (3.2%) patients treated with an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin. Among these failures six patients treated with Cubicin and one patient treated with vancomycin were infected with *Staphylococcus aureus* that developed increasing MICs of daptomycin on or following therapy (see “Mechanisms of resistance” above). Most patients who failed due to persisting or relapsing *Staphylococcus aureus* infection had deep-seated infection and did not receive necessary surgical intervention.

5.2 Pharmacokinetic properties

Daptomycin pharmacokinetics are generally linear and time-independent at doses of 4 to 12 mg/kg administered as a single daily dose by 30-minute intravenous infusion for up to 14 days in healthy volunteers. Steady-state concentrations are achieved by the third daily dose.

Daptomycin administered as a 2-minute intravenous injection also exhibited dose proportional pharmacokinetics in the approved therapeutic dose range of 4 to 6 mg/kg. Comparable exposure (AUC and C_{max}) was demonstrated in healthy subjects following administration of daptomycin as a 30-minute intravenous infusion or as a 2-minute intravenous injection.

Animal studies showed that daptomycin is not absorbed to any significant extent after oral administration.

Distribution

The steady state volume of distribution of daptomycin was approximately 0.1 l/kg in healthy adult volunteers, consistent with distribution primarily within the extracellular space. Tissue distribution studies in animals have shown that daptomycin preferentially distributes into highly vascularised tissues and to a lesser degree penetrates the blood-brain barrier and the placental barrier following single and multiple doses.

Daptomycin is reversibly bound to human plasma proteins in a concentration independent manner. In healthy volunteers and patients treated with daptomycin, protein binding averaged about 90% including subjects with renal insufficiency.

Metabolism

In vitro studies have demonstrated that there is no or limited liver microsomal mediated metabolism of daptomycin in humans and that CYP450 involvement in daptomycin metabolism is minimal. Analysis of plasma samples from subjects who received a 6 mg/kg dose of daptomycin did not show any trace of metabolism, suggesting little to no systemic metabolism.

Furthermore, no metabolites have been observed in plasma following administration of radiolabelled drug to humans based on total radiolabel and microbiologically active concentrations. Of the four minor metabolites detected in urine, two are Phase I oxidative metabolites present in low concentrations.

Elimination

Daptomycin is excreted primarily by the kidneys. Concomitant administration of probenecid and daptomycin has no effect on daptomycin pharmacokinetics in humans suggesting minimal to no active tubular secretion of daptomycin.

Following intravenous administration, plasma clearance of daptomycin is approximately 7 to 9 ml/h/kg and its renal clearance is 4 to 7 ml/h/kg.

In a mass balance study using radiolabelled material, 78% of the administered dose was recovered from the urine based on total radioactivity, whilst urinary recovery of unchanged daptomycin was approximately 50% of the dose. About 5% of the administered radiolabel was excreted in the faeces.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is necessary based on age alone. However, renal function should be assessed and the dose should be reduced if there is evidence of severe renal insufficiency.

Children and adolescents (< 18 years of age)

Pharmacokinetic profiles were obtained following single intravenous administration of daptomycin 4 mg/kg in paediatric patients with proven or suspected Gram-positive infection, divided into three age groups (2-6 years, 7-11 years and 12-17 years). The pharmacokinetics of daptomycin following a single 4 mg/kg dose in adolescents aged 12-17 years are generally similar to those of healthy adult subjects with normal renal function with trends towards lower AUC and C_{max} in adolescents. In the younger age groups (2-6 years and 7-11 years), exposure (C_{max} and AUC) and elimination half-life for the same mg/kg dose were reduced compared with adolescents.

Obesity

Relative to non-obese subjects daptomycin systemic exposure measured by AUC is increased by about 28% in moderately obese subjects (Body Mass Index of 25-40 kg/m²) and by 42% in extremely obese subjects (Body Mass Index of > 40 kg/m²). However, no dose adjustment is considered to be necessary based on obesity alone.

Gender

No clinically significant gender-related differences in daptomycin pharmacokinetics have been observed.

Renal insufficiency

Following administration of a single 4 mg/kg or 6 mg/kg dose of daptomycin to subjects with various degrees of renal insufficiency, daptomycin clearance (CL) was reduced and systemic exposure (AUC) was increased. In subjects with severe renal insufficiency (CL_{cr} < 30 ml/min) and end-stage renal disease, exposure (AUC) and elimination half life were increased between 2-3-fold relative to healthy subjects. See section 4.2 regarding the need for dose adjustment.

Hepatic insufficiency

The pharmacokinetics of daptomycin is not altered in subjects with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh B classification of hepatic insufficiency) compared with healthy volunteers matched for gender, age and weight following a single 4 mg/kg dose. No dosage adjustment is necessary when administering daptomycin in patients with moderate hepatic insufficiency. The pharmacokinetics of daptomycin in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh C classification) have not been evaluated.

5.3 Preclinical safety data

In studies of clinically-relevant duration (14-28 days), daptomycin administration was associated with minimal to mild degenerative/regenerative changes in skeletal muscle in the rat and dog. Microscopic changes in skeletal muscle were minimal (approximately 0.05% of myofibres affected) and at the higher doses were accompanied by elevations in CPK. No fibrosis or rhabdomyolysis was observed. Depending on the study duration, all muscle effects, including microscopic changes, were fully reversible within 1-3 months following cessation of dosing. No functional or pathological changes in smooth or cardiac muscle were observed.

The lowest observable effect level (LOEL) for myopathy in rats and dogs occurred at exposure levels of 0.8 to 2.3-fold the human therapeutic levels at 6 mg/kg (30-minute intravenous infusion) for patients with normal renal function. As the pharmacokinetics (see section 5.2) is comparable, the safety margins for both methods of administration are very similar.

A study in dogs demonstrated that skeletal myopathy was reduced upon once daily administration as compared to fractionated dosing at same total daily dose, suggesting that myopathic effects in animals were primarily related to time between doses.

Effects on peripheral nerves were observed at higher doses than those associated with skeletal muscle effects in adult rats and dogs, and were primarily related to plasma C_{max} . Peripheral nerve changes were characterised by minimal to slight axonal degeneration and were frequently accompanied by functional changes. Reversal of both the microscopic and functional effects was complete within 6 months post-dose. Safety margins for peripheral nerve effects in rats and dogs are 8- and 6-fold, respectively, based on comparison of C_{max} values at the No Observed Effect Level (NOEL) with the C_{max} achieved on dosing with 30-minute intravenous infusion of 6 mg/kg once daily in patients with normal renal function.

The findings of *in vitro* and some *in vivo* studies designed to investigate the mechanism of daptomycin myotoxicity indicate that the plasma membrane of differentiated spontaneously contracting muscle cells is the target of toxicity. The specific cell surface component directly targeted has not been identified. Mitochondrial loss/damage was also observed; however the role and significance of this finding in the overall pathology are unknown. This finding was not associated with an effect on muscle contraction.

In contrast to adult dogs, juvenile dogs appeared to be more sensitive to peripheral nerve lesions as compared to skeletal myopathy. Juvenile dogs developed peripheral and spinal nerve lesions at doses lower than those associated with skeletal muscle toxicity.

Reproductive toxicity testing showed no evidence of effects on fertility, embryofetal, or postnatal development. However, daptomycin can cross the placenta in pregnant rats (see section 5.2). Excretion of daptomycin into milk of lactating animals has not been studied.

Long-term carcinogenicity studies in rodents were not conducted. Daptomycin was not mutagenic or clastogenic in a battery of *in vivo* and *in vitro* genotoxicity tests.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Cubicin is not physically or chemically compatible with glucose-containing solutions. This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years

After reconstitution: Chemical and physical in-use stability of the reconstituted solution in the vial has been demonstrated for 12 hours at 25°C and up to 48 hours at 2°C – 8°C. Chemical and physical stability of the diluted solution in infusion bags is established as 12 hours at 25°C or 24 hours at 2°C – 8°C.

For the 30-minute intravenous infusion, the combined storage time (reconstituted solution in vial and diluted solution in infusion bag; see section 6.6) at 25°C should not exceed 12 hours (or 24 at 2°C – 8°C).

For the 2-minute intravenous injection, the storage time of the reconstituted solution in the vial (see section 6.6) at 25°C should not exceed 12 hours (or 48 at 2°C – 8°C).

However, from a microbiological point of view the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times are the responsibility of the user and would not normally be longer than 24 hours at 2°C – 8°C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

For storage conditions of the reconstituted or reconstituted and diluted medicinal product see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Single use 10 ml type I clear glass vials with type I rubber stoppers and aluminium closures with yellow plastic flip off caps.

Available in packs containing 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Daptomycin may be administered intravenously as an infusion over 30 minutes or as an injection over 2 minutes (see sections 4.2 and 5.2). Preparation of the solution for infusion requires an additional dilution step as detailed below.

Cubicin given as 30-minute intravenous infusion

A 50 mg/ml concentration of Cubicin for infusion is obtained by reconstituting the lyophilised product with 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, or water for injections.

The lyophilised product takes approximately 15 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial.

To prepare Cubicin for intravenous infusion, please adhere to the following instructions:

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute lyophilised Cubicin.

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Draw 7 ml of either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or water for injections into a syringe, then slowly inject through the centre of the rubber stopper into the vial pointing the needle towards the wall of the vial.
2. The vial should be gently rotated to ensure complete wetting of the product and then allowed to stand for 10 minutes.
3. Finally the vial should be gently rotated/swirled for a few minutes as needed to obtain a clear reconstituted solution. Vigorous shaking/agitation should be avoided to prevent foaming of the product.
4. The reconstituted solution should be checked carefully to ensure that the product is in solution and visually inspected for the absence of particulates prior to use. Reconstituted solutions of Cubicin range in colour from pale yellow to light brown.
5. The reconstituted solution should then be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) (typical volume 50 ml).
6. Invert the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new syringe, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted, position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
7. Replace needle with a new needle for the intravenous infusion.
8. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
9. The reconstituted and diluted solution should then be infused intravenously over 30 minutes as directed in section 4.2.

The following have been shown to be compatible when added to Cubicin containing infusion solutions: aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicin, fluconazole, levofloxacin, dopamine, heparin and lidocaine.

Cubicin given as 2-minute intravenous injection

Water should not be used for reconstitution of Cubicin for intravenous injection. Cubicin should only be reconstituted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

A 50 mg/ml concentration of Cubicin for injection is obtained by reconstituting the lyophilised product with 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.

The lyophilised product takes approximately 15 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial.

To prepare Cubicin for intravenous injection, please adhere to the following instructions:

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute lyophilised Cubicin.

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Draw 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection into a syringe, then slowly inject through the centre of the rubber stopper into the vial pointing the needle towards the wall of the vial.
2. The vial should be gently rotated to ensure complete wetting of the product and then allowed to stand for 10 minutes.
3. Finally the vial should be gently rotated/swirled for a few minutes as needed to obtain a clear reconstituted solution. Vigorous shaking/agitation should be avoided to prevent foaming of the product.

4. The reconstituted solution should be checked carefully to ensure that the product is in solution and visually inspected for the absence of particulates prior to use. Reconstituted solutions of Cubicin range in colour from pale yellow to light brown.
5. Invert the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new syringe, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted, position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
6. Replace needle with a new needle for the intravenous injection.
7. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
8. The reconstituted solution should then be injected intravenously slowly over 2 minutes as directed in section 4.2.

Cubicin vials are for single-use only.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately after reconstitution (see section 6.3).

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/328/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

19 January 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 500 mg daptomycin.

One ml provides 50 mg of daptomycin after reconstitution with 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or water for injections.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection or infusion

A pale yellow to light brown lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cubicin is indicated for the treatment of the following infections in adults (see sections 4.4 and 5.1).

- Complicated skin and soft-tissue infections (cSSTI).
- Right-sided infective endocarditis (RIE) due to *Staphylococcus aureus*. It is recommended that the decision to use daptomycin should take into account the antibacterial susceptibility of the organism and should be based on expert advice. See sections 4.4 and 5.1.
- *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB) when associated with RIE or with cSSTI.

Daptomycin is active against Gram positive bacteria only (see section 5.1). In mixed infections where Gram negative and/or certain types of anaerobic bacteria are suspected, Cubicin should be co-administered with appropriate antibacterial agent(s).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Clinical studies in patients employed infusion of daptomycin over 30 minutes. There is no clinical experience in patients with the administration of daptomycin as an injection over 2 minutes. This mode of administration was only studied in healthy subjects. However, when compared with the same doses given as intravenous infusions over 30 minutes there were no clinically important differences in the pharmacokinetics and safety profile of daptomycin (see also sections 4.8 and 5.2).

Posology

- cSSTI without concurrent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: The recommended dose is 4 mg/kg administered once every 24 hours for 7-14 days or until the infection is resolved (see section 5.1).
- cSSTI with concurrent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: The recommended dose is 6 mg/kg administered once every 24 hours. See below for dose adjustments in patients with renal insufficiency. The duration of therapy may need to be longer than 14 days in accordance with the perceived risk of complications in the individual patient.

- Known or suspected right-sided infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: The recommended dose is 6 mg/kg administered once every 24 hours. See below for dose adjustments in patients with renal insufficiency. The duration of therapy should be in accordance with available official recommendations.

Renal insufficiency

Daptomycin is eliminated primarily by the kidney.

Due to limited clinical experience (see table and footnotes below) Cubicin should only be used in patients with any degree of renal insufficiency (Cr Cl < 80 ml/min) when it is considered that the expected clinical benefit outweighs the potential risk. The response to treatment and renal function should be closely monitored in all patients with some degree of renal insufficiency (see also sections 4.4 and 5.2).

Dose adjustments in patients with renal insufficiency by indication and creatinine clearance

Indication for use (1)	Creatinine clearance (1)	Dose recommendation (1)	Comments
cSSTI without <i>S. aureus</i> bacteraemia	≥ 30 ml/min	4 mg/kg once daily	See section 5.1
	< 30 ml/min	4 mg/kg every 48 hours	(1, 2)
RIE or cSSTI associated with <i>S. aureus</i> bacteraemia	≥ 50 ml/min	6 mg/kg once daily	(3)

(1) The safety and efficacy of the dose interval adjustment has not been clinically evaluated and the recommendation is based on pharmacokinetic modelling data (see sections 4.4 and 5.2).

(2) The same dose adjustments, which are also based solely on modelling are recommended for patients on haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Whenever possible, Cubicin should be administered following the completion of dialysis on dialysis days (see section 5.2).

(3) There are insufficient data to support a dose recommendation for patients with RIE or cSSTI associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia who have a creatinine clearance < 50 ml/min. There are no data available to support the efficacy of 4 mg/kg daily in patients with RIE or cSSTI associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia whose creatinine clearance is between 30-49 ml/min or to support the use of 4 mg/kg every 48 hours in such patients whose creatinine clearance is < 30 ml/min.

Hepatic insufficiency

No dose adjustment is necessary when administering Cubicin to patients with mild or moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh Class B) (see section 5.2). No data are available in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh Class C). Therefore caution should be exercised if Cubicin is given to such patients.

Elderly patients

The recommended doses should be used in elderly patients except those with severe renal insufficiency (see above and section 4.4). However, there are limited data on the safety and efficacy of daptomycin in patients aged > 65 years and caution should be exercised if Cubicin is given to such patients.

Children and adolescents

Cubicin is not recommended for use in children and adolescents below the age of 18 years due to a lack of data on safety and efficacy (see section 5.2).

Method of administration

Cubicin is given by intravenous infusion (see section 6.6) and administered over a 30-minute period or by intravenous injection (see section 6.6) and administered over a 2-minute period.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

If a focus of infection other than cSSTI or RIE is identified after initiation of Cubicin therapy consideration should be given to instituting alternative antibacterial therapy that has been demonstrated to be efficacious in the treatment of the specific type of infection(s) present.

It has been demonstrated in clinical studies that Cubicin is not effective in the treatment of pneumonia.

Clinical data on the use of Cubicin to treat RIE due to *Staphylococcus aureus* are limited to 19 patients (see “Information from clinical trials” in section 5.1).

The efficacy of Cubicin in patients with prosthetic valve infections or with left-sided infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus* has not been demonstrated.

Patients with deep-seated infections should receive any required surgical interventions (e.g. debridement, removal of prosthetic devices, valve replacement surgery) without delay.

There is insufficient evidence to be able to draw any conclusions regarding the possible clinical efficacy of Cubicin against infections due to enterococci, including *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. In addition, dose regimens for daptomycin that might be appropriate for the treatment of enterococcal infections, with or without bacteraemia, have not been identified. Failures with daptomycin in the treatment of enterococcal infections that were mostly accompanied by bacteraemia have been reported. In some instances treatment failure has been associated with the selection of organisms with reduced susceptibility or frank resistance to daptomycin (see section 5.1).

Creatine phosphokinase and myopathy

Increases in plasma creatine phosphokinase (CPK; MM isoenzyme) levels associated with muscular pains and/or weakness and cases of myositis, myoglobinaemia and rhabdomyolysis have been reported during therapy with Cubicin (see also sections 4.5, 4.8 and 5.3). In clinical studies, marked increases in plasma CPK to > 5x Upper Limit of Normal (ULN) without muscle symptoms occurred more commonly in Cubicin-treated patients (1.9%) than in those that received comparators (0.5%).

Therefore, it is recommended that:

- Plasma CPK should be measured at baseline and at regular intervals (at least once weekly) during therapy in all patients.
- It cannot be ruled out that those patients with CPK greater than 5 times upper limit of normal at baseline may be at increased risk of further increases during daptomycin therapy. This should be taken into account when initiating daptomycin therapy and, if daptomycin is given, these patients should be monitored more frequently than once weekly.
- CPK should be measured more frequently than once weekly in patients who are at higher risk of developing myopathy. These patients include those with severe renal insufficiency (creatinine clearance < 30 ml/min; see also section 4.2) and patients taking other medicinal products known to be associated with myopathy (e.g. HMG-CoA reductase inhibitors, fibrates and ciclosporin).

- Cubicin should not be administered to patients who are taking other medicinal products associated with myopathy unless it is considered that the benefit to the patient outweighs the risk.
- Patients should be reviewed regularly while on therapy for any signs or symptoms that might represent myopathy.
- Any patient that develops unexplained muscle pain, tenderness, weakness or cramps should have CPK levels monitored every 2 days. Cubicin should be discontinued in the presence of unexplained muscle symptoms if the CPK level reaches greater than 5 times upper limit of normal.

Peripheral neuropathy

Patients who develop signs or symptoms that might represent a peripheral neuropathy during therapy with Cubicin should be investigated and consideration should be given to discontinuation of daptomycin (see sections 4.8 and 5.3).

Renal insufficiency

Renal insufficiency has been reported during treatment with Cubicin. Severe renal insufficiency may in itself also pre-dispose to elevations in daptomycin levels which may increase the risk of development of myopathy (see above).

Dose adjustment is needed for patients with cSSTI without bacteraemia whose creatinine clearance is < 30 ml/min (see sections 4.2 and 5.2). The safety and efficacy of the dose interval adjustment guidelines provided in section 4.2 are based on pharmacokinetic modelling and have not been clinically evaluated. In addition there are no data to support the use of 6 mg/kg daptomycin once daily in patients with RIE or with cSSTI associated with bacteraemia whose creatinine clearance is < 50 ml/min. Cubicin should only be used in such patients when it is considered that the expected clinical benefit outweighs the potential risk.

Caution is advised when administering Cubicin to patients who already have some degree of renal insufficiency (creatinine clearance < 80 ml/min) before commencing therapy with Cubicin. Regular monitoring of renal function is advised (see also section 5.2).

In addition, regular monitoring of renal function is advised during concomitant administration of potentially nephrotoxic agents, regardless of the patient's pre-existing renal function (see also section 4.5).

In obese subjects with Body Mass Index (BMI) > 40 kg/m² but with creatinine clearance > 70 ml/min, the AUC_{0-∞} daptomycin was significantly increased (mean 42% higher) compared with non-obese matched controls. There is limited information on the safety and efficacy of daptomycin in the very obese and so caution is recommended. However, there is currently no evidence that a dose reduction is required (see section 5.2).

The use of antibiotics may promote the overgrowth of non-susceptible micro-organisms. If superinfection occurs during therapy, appropriate measures should be taken.

Antibiotic-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with nearly all antibacterial agents and may range in severity from mild to life-threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or shortly following treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Daptomycin undergoes little to no Cytochrome P450 (CYP450) mediated metabolism. *In vitro* studies have determined that daptomycin does not inhibit or induce the activities of clinically significant human CYP isoforms (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Therefore, no CYP450-related drug interactions are to be expected.

There is limited experience regarding concomitant administration of daptomycin with other medicinal products that may trigger myopathy. However, some cases of marked rises in CPK levels and cases of rhabdomyolysis occurred in patients taking one of these medicinal products at the same time as Cubicin. It is recommended that other medicinal products associated with myopathy should if possible be temporarily discontinued during treatment with Cubicin unless the benefits of concomitant administration outweigh the risk. If co-administration cannot be avoided, CPK levels should be measured more frequently than once weekly and patients should be closely monitored for any signs or symptoms that might represent myopathy. See sections 4.4, 4.8 and 5.3.

Daptomycin is primarily cleared by renal filtration and so plasma levels may be increased during co-administration with medicinal products that reduce renal filtration (e.g. NSAIDs and COX-2 inhibitors). In addition, there is a potential for a pharmacodynamic interaction to occur during co-administration due to additive renal effects. Therefore, caution is advised when daptomycin is co-administered with any other medicinal product known to reduce renal filtration.

During post-marketing surveillance, cases of interference between daptomycin and particular reagents used in some assays of Prothrombin Time/International Normalised Ratio (PT/INR) have been reported. This interference led to an apparent prolongation of PT and elevation of INR. If unexplained abnormalities of PT/INR are observed in patients taking daptomycin, consideration should be given to a possible *in vitro* interaction with the laboratory test. The possibility of erroneous results may be minimised by drawing samples for PT or INR testing near the time of trough plasma concentrations of daptomycin.

4.6 Pregnancy and lactation

No clinical data on pregnancies are available for daptomycin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility, pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

Cubicin should not be used during pregnancy unless clearly necessary i.e., only if the potential benefit outweighs the possible risk.

It is not known whether daptomycin is excreted in human milk. Therefore, breastfeeding should be discontinued during treatment with Cubicin.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

On the basis of reported adverse drug reactions, Cubicin is presumed to be unlikely to produce an effect on the ability to drive or use machinery.

4.8 Undesirable effects

In clinical studies, 2,011 subjects received Cubicin. Within these trials, 1,221 subjects received a daily dose of 4 mg/kg, of whom 1,108 were patients and 113 were healthy volunteers; 460 subjects received a daily dose of 6 mg/kg, of whom 304 were patients and 156 were healthy volunteers. Adverse reactions (i.e. considered by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to the medicinal product) were reported at similar frequencies for Cubicin and comparator regimens.

For subjects who received Cubicin, the adverse reactions that were most frequently reported during therapy plus follow-up were: headache, nausea, vomiting, diarrhoea, fungal infections, rash, infusion site reaction, increased Creatine phosphokinase (CPK) and abnormal liver enzymes; Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST), Alkaline phosphatase.

The following adverse reactions were reported during therapy and during follow-up with frequencies corresponding to common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$):

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Infections and infestations

Common: Fungal infections

Uncommon: Urinary tract infection

Blood and lymphatic system disorders

Uncommon: Thrombocythaemia, anaemia, eosinophilia

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon: Anorexia, hyperglycaemia

Psychiatric disorders

Uncommon: Anxiety, insomnia

Nervous system disorders

Common: Headache

Uncommon: Dizziness, paraesthesiae, taste disorder

Cardiac disorders

Uncommon: Supraventricular tachycardia, extrasystole

Vascular disorders

Uncommon: Flushes, hypertension, hypotension

Gastrointestinal disorders

Common: Nausea, vomiting, diarrhoea

Uncommon: Constipation, abdominal pain, dyspepsia, glossitis

Hepatobiliary disorders

Uncommon: Jaundice

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash

Uncommon: Pruritis, urticaria

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Uncommon: Myositis, muscle weakness, muscle pain, arthralgia

Renal and urinary disorders

Uncommon: Renal insufficiency, including renal impairment and renal failure

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: Vaginitis

General disorders and administration site conditions

Common: Infusion site reactions

Uncommon: Pyrexia, weakness, fatigue, pain

Investigations

Common: Liver function tests abnormal (increased AST, ALT and alkaline phosphatase), increased CPK

Uncommon: Electrolyte imbalance, increased serum creatinine, increased myoglobin, Lactic dehydrogenase (LDH) increased

The safety data for the administration of daptomycin via 2-minute intravenous injection are derived from two pharmacokinetic studies in healthy volunteers. Based on these study results, both methods of daptomycin administration, the 2-minute intravenous injection and the 30-minute intravenous infusion, had a similar safety and tolerability profile. There was no relevant difference in local tolerability or in the nature and frequency of adverse reactions.

Post-marketing

Adverse reactions that have been reported during post-marketing and that are not listed above are:

Immune system disorders

Hypersensitivity, manifested by isolated spontaneous reports including, but not limited to; pulmonary eosinophilia, vesicobullous rash with mucous membrane involvement and sensation of oropharyngeal swelling.

Anaphylaxis

Infusion reactions including the following symptoms: tachycardia, wheezing, pyrexia, rigors, systemic flushing, vertigo, syncope and metallic taste.

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Rhabdomyolysis

When clinical information on the patients was available to make a judgement, approximately 50% of the cases occurred in patients with pre-existing renal insufficiency, or in those receiving concomitant medicinal products known to cause rhabdomyolysis.

Nervous system disorders

Peripheral neuropathy

Investigations

In some cases of myopathy involving raised CPK and muscle symptoms, the patients also presented with elevated transaminases. These transaminase increases were likely to be related to the skeletal muscle effects. The majority of transaminase elevations were of Grade 1-3 toxicity and resolved upon discontinuation of treatment.

4.9 Overdose

In the event of overdose, supportive care is advised. Daptomycin is slowly cleared from the body by haemodialysis (approximately 15% of the administered dose is removed over 4 hours) or by peritoneal dialysis (approximately 11% of the administered dose is removed over 48 hours).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterials for systemic use, Other antibacterials, ATC code: J01XX09

Mode of action

Daptomycin is a cyclic lipopeptide natural product that is active against Gram positive bacteria only.

The mechanism of action involves binding (in the presence of calcium ions) to bacterial membranes of both growing and stationary phase cells causing depolarisation and leading to a rapid inhibition of protein, DNA, and RNA synthesis. This results in bacterial cell death with negligible cell lysis.

PK/PD relationship

Daptomycin exhibits rapid, concentration dependent bactericidal activity against sensitive Gram positive organisms *in vitro*. In animal models AUC/MIC and C_{max}/MIC correlate with efficacy and predicted bacterial kill *in vivo* at single doses equivalent to human doses of 4 mg/kg and 6 mg/kg once daily.

Mechanisms of resistance

Strains with decreased susceptibility to daptomycin have been reported especially during the treatment of patients with difficult-to-treat infections and/or following administration for prolonged periods. In particular, there have been reports of treatment failures in patients infected with *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* or *Enterococcus faecium*, including bacteraemic patients, that have been associated with the selection of organisms with reduced susceptibility or frank resistance to daptomycin during therapy.

The mechanism of resistance to daptomycin has not yet been identified.

Breakpoints

Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoint established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for Staphylococci and Streptococci (except *S. pneumoniae*) are Susceptible ≤ 1 mg/l and Resistant > 1 mg/l.

Susceptibility

The prevalence of resistance may vary geographically and over time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Commonly Susceptible Species
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Coagulase negative staphylococci
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Group G streptococci
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Inherently resistant organisms
Gram negative organisms

* denotes species against which it is considered that activity has been satisfactorily demonstrated in clinical studies.

Information from clinical trials

In two clinical trials in complicated skin and soft tissues infections, 36% of patients treated with Cubicin met the criteria for systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The most common type of infection treated was wound infection (38% of patients), while 21% had major abscesses. These limitations of the patients population treated should be taken into account when deciding to use Cubicin.

In a randomised controlled open-label study in 235 patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia (i.e, at least one positive blood culture of *Staphylococcus aureus* prior to receiving the first dose) 19 of 120 patients treated with Cubicin met the criteria for RIE. Of these 19 patients 11 were infected with methicillin-susceptible and 8 with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The success rates in RIE patients are shown in the table below.

Population	Daptomycin	Comparator	Differences in Success
	n/N (%)	n/N (%)	Rates (95% CI)
ITT (intention to treat) Population			
RIE	8/19 (42.1%)	7/16 (43.8%)	-1.6% (-34.6, 31.3)
PP (per protocol) Population			
RIE	6/12 (50.0%)	4/8 (50.0%)	0.0% (-44.7, 44.7)

Failure of treatment due to persisting or relapsing *Staphylococcus aureus* infections was observed in 19/120 (15.8%) patients treated with Cubicin, 9/53 (16.7%) patients treated with vancomycin and 2/62 (3.2%) patients treated with an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin. Among these failures six patients treated with Cubicin and one patient treated with vancomycin were infected with *Staphylococcus aureus* that developed increasing MICs of daptomycin on or following therapy (see “Mechanisms of resistance” above). Most patients who failed due to persisting or relapsing *Staphylococcus aureus* infection had deep-seated infection and did not receive necessary surgical intervention.

5.2 Pharmacokinetic properties

Daptomycin pharmacokinetics are generally linear and time-independent at doses of 4 to 12 mg/kg administered as a single daily dose by 30-minute intravenous infusion for up to 14 days in healthy volunteers. Steady-state concentrations are achieved by the third daily dose.

Daptomycin administered as a 2-minute intravenous injection also exhibited dose proportional pharmacokinetics in the approved therapeutic dose range of 4 to 6 mg/kg. Comparable exposure (AUC and C_{max}) was demonstrated in healthy subjects following administration of daptomycin as a 30-minute intravenous infusion or as a 2-minute intravenous injection.

Animal studies showed that daptomycin is not absorbed to any significant extent after oral administration.

Distribution

The steady state volume of distribution of daptomycin was approximately 0.1 l/kg in healthy adult volunteers, consistent with distribution primarily within the extracellular space. Tissue distribution studies in animals have shown that daptomycin preferentially distributes into highly vascularised tissues and to a lesser degree penetrates the blood-brain barrier and the placental barrier following single and multiple doses.

Daptomycin is reversibly bound to human plasma proteins in a concentration independent manner. In healthy volunteers and patients treated with daptomycin, protein binding averaged about 90% including subjects with renal insufficiency.

Metabolism

In vitro studies have demonstrated that there is no or limited liver microsomal mediated metabolism of daptomycin in humans and that CYP450 involvement in daptomycin metabolism is minimal. Analysis of plasma samples from subjects who received a 6 mg/kg dose of daptomycin did not show any trace of metabolism, suggesting little to no systemic metabolism.

Furthermore, no metabolites have been observed in plasma following administration of radiolabelled drug to humans based on total radiolabel and microbiologically active concentrations. Of the four minor metabolites detected in urine, two are Phase I oxidative metabolites present in low concentrations.

Elimination

Daptomycin is excreted primarily by the kidneys. Concomitant administration of probenecid and daptomycin has no effect on daptomycin pharmacokinetics in humans suggesting minimal to no active tubular secretion of daptomycin.

Following intravenous administration, plasma clearance of daptomycin is approximately 7 to 9 ml/h/kg and its renal clearance is 4 to 7 ml/h/kg.

In a mass balance study using radiolabelled material, 78% of the administered dose was recovered from the urine based on total radioactivity, whilst urinary recovery of unchanged daptomycin was approximately 50% of the dose. About 5% of the administered radiolabel was excreted in the faeces.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is necessary based on age alone. However, renal function should be assessed and the dose should be reduced if there is evidence of severe renal insufficiency.

Children and adolescents (< 18 years of age)

Pharmacokinetic profiles were obtained following single intravenous administration of daptomycin 4 mg/kg in paediatric patients with proven or suspected Gram-positive infection, divided into three age groups (2-6 years, 7-11 years and 12-17 years). The pharmacokinetics of daptomycin following a single 4 mg/kg dose in adolescents aged 12-17 years are generally similar to those of healthy adult subjects with normal renal function with trends towards lower AUC and C_{max} in adolescents. In the younger age groups (2-6 years and 7-11 years), exposure (C_{max} and AUC) and elimination half-life for the same mg/kg dose were reduced compared with adolescents.

Obesity

Relative to non-obese subjects daptomycin systemic exposure measured by AUC is increased by about 28% in moderately obese subjects (Body Mass Index of 25-40 kg/m²) and by 42% in extremely obese subjects (Body Mass Index of > 40 kg/m²). However, no dose adjustment is considered to be necessary based on obesity alone.

Gender

No clinically significant gender-related differences in daptomycin pharmacokinetics have been observed.

Renal insufficiency

Following administration of a single 4 mg/kg or 6 mg/kg dose of daptomycin to subjects with various degrees of renal insufficiency, daptomycin clearance (CL) was reduced and systemic exposure (AUC) was increased. In subjects with severe renal insufficiency (CL_{cr} < 30 ml/min) and end-stage renal disease, exposure (AUC) and elimination half life were increased between 2-3-fold relative to healthy subjects. See section 4.2 regarding the need for dose adjustment.

Hepatic insufficiency

The pharmacokinetics of daptomycin is not altered in subjects with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh B classification of hepatic insufficiency) compared with healthy volunteers matched for gender, age and weight following a single 4 mg/kg dose. No dosage adjustment is necessary when administering daptomycin in patients with moderate hepatic insufficiency. The pharmacokinetics of daptomycin in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh C classification) have not been evaluated.

5.3 Preclinical safety data

In studies of clinically-relevant duration (14-28 days), daptomycin administration was associated with minimal to mild degenerative/regenerative changes in skeletal muscle in the rat and dog. Microscopic changes in skeletal muscle were minimal (approximately 0.05% of myofibres affected) and at the higher doses were accompanied by elevations in CPK. No fibrosis or rhabdomyolysis was observed. Depending on the study duration, all muscle effects, including microscopic changes, were fully reversible within 1-3 months following cessation of dosing. No functional or pathological changes in smooth or cardiac muscle were observed.

The lowest observable effect level (LOEL) for myopathy in rats and dogs occurred at exposure levels of 0.8 to 2.3-fold the human therapeutic levels at 6 mg/kg (30-minute intravenous infusion) for patients with normal renal function. As the pharmacokinetics (see section 5.2) is comparable, the safety margins for both methods of administration are very similar.

A study in dogs demonstrated that skeletal myopathy was reduced upon once daily administration as compared to fractionated dosing at same total daily dose, suggesting that myopathic effects in animals were primarily related to time between doses.

Effects on peripheral nerves were observed at higher doses than those associated with skeletal muscle effects in adult rats and dogs, and were primarily related to plasma C_{max} . Peripheral nerve changes were characterised by minimal to slight axonal degeneration and were frequently accompanied by functional changes. Reversal of both the microscopic and functional effects was complete within 6 months post-dose. Safety margins for peripheral nerve effects in rats and dogs are 8- and 6-fold, respectively, based on comparison of C_{max} values at the No Observed Effect Level (NOEL) with the C_{max} achieved on dosing with 30-minute intravenous infusion of 6 mg/kg once daily in patients with normal renal function.

The findings of *in vitro* and some *in vivo* studies designed to investigate the mechanism of daptomycin myotoxicity indicate that the plasma membrane of differentiated spontaneously contracting muscle cells is the target of toxicity. The specific cell surface component directly targeted has not been identified. Mitochondrial loss/damage was also observed; however the role and significance of this finding in the overall pathology are unknown. This finding was not associated with an effect on muscle contraction.

In contrast to adult dogs, juvenile dogs appeared to be more sensitive to peripheral nerve lesions as compared to skeletal myopathy. Juvenile dogs developed peripheral and spinal nerve lesions at doses lower than those associated with skeletal muscle toxicity.

Reproductive toxicity testing showed no evidence of effects on fertility, embryofetal, or postnatal development. However, daptomycin can cross the placenta in pregnant rats (see section 5.2). Excretion of daptomycin into milk of lactating animals has not been studied.

Long-term carcinogenicity studies in rodents were not conducted. Daptomycin was not mutagenic or clastogenic in a battery of *in vivo* and *in vitro* genotoxicity tests.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Cubicin is not physically or chemically compatible with glucose-containing solutions. This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years

After reconstitution: Chemical and physical in-use stability of the reconstituted solution in the vial has been demonstrated for 12 hours at 25°C and up to 48 hours at 2°C – 8°C. Chemical and physical stability of the diluted solution in infusion bags is established as 12 hours at 25°C or 24 hours at 2°C – 8°C.

For the 30-minute intravenous infusion, the combined storage time (reconstituted solution in vial and diluted solution in infusion bag; see section 6.6) at 25°C should not exceed 12 hours (or 24 at 2°C – 8°C).

For the 2-minute intravenous injection, the storage time of the reconstituted solution in the vial (see section 6.6) at 25°C should not exceed 12 hours (or 48 at 2°C – 8°C).

However, from a microbiological point of view the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times are the responsibility of the user and would not normally be longer than 24 hours at 2°C – 8°C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

For storage conditions of the reconstituted or reconstituted and diluted medicinal product see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Single use 10 ml type I clear glass vials with type I rubber stoppers and aluminium closures with blue plastic flip off caps.

Available in packs containing 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Daptomycin may be administered intravenously as an infusion over 30 minutes or as an injection over 2 minutes (see sections 4.2 and 5.2). Preparation of the solution for infusion requires an additional dilution step as detailed below.

Cubicin given as 30-minute intravenous infusion

A 50 mg/ml concentration of Cubicin for infusion is obtained by reconstituting the lyophilised product with 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, or water for injections.

The lyophilised product takes approximately 15 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial.

To prepare Cubicin for intravenous infusion, please adhere to the following instructions:

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute lyophilised Cubicin.

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Draw 10 ml of either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or water for injections into a syringe, then slowly inject through the centre of the rubber stopper into the vial pointing the needle towards the wall of the vial.
2. The vial should be gently rotated to ensure complete wetting of the product and then allowed to stand for 10 minutes.
3. Finally the vial should be gently rotated/swirled for a few minutes as needed to obtain a clear reconstituted solution. Vigorous shaking/agitation should be avoided to prevent foaming of the product.
4. The reconstituted solution should be checked carefully to ensure that the product is in solution and visually inspected for the absence of particulates prior to use. Reconstituted solutions of Cubicin range in colour from pale yellow to light brown.
5. The reconstituted solution should then be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) (typical volume 50 ml).
6. Invert the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new syringe, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted, position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
7. Replace needle with a new needle for the intravenous infusion.
8. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
9. The reconstituted and diluted solution should then be infused intravenously over 30 minutes as directed in section 4.2.

The following have been shown to be compatible when added to Cubicin containing infusion solutions: aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicin, fluconazole, levofloxacin, dopamine, heparin and lidocaine.

Cubicin given as 2-minute intravenous injection

Water should not be used for reconstitution of Cubicin for intravenous injection. Cubicin should only be reconstituted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

A 50 mg/ml concentration of Cubicin for injection is obtained by reconstituting the lyophilised product with 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.

The lyophilised product takes approximately 15 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial.

To prepare Cubicin for intravenous injection, please adhere to the following instructions:

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute lyophilised Cubicin.

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Draw 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection into a syringe, then slowly inject through the centre of the rubber stopper into the vial pointing the needle towards the wall of the vial.
2. The vial should be gently rotated to ensure complete wetting of the product and then allowed to stand for 10 minutes.
3. Finally the vial should be gently rotated/swirled for a few minutes as needed to obtain a clear reconstituted solution. Vigorous shaking/agitation should be avoided to prevent foaming of the product.

4. The reconstituted solution should be checked carefully to ensure that the product is in solution and visually inspected for the absence of particulates prior to use. Reconstituted solutions of Cubicin range in colour from pale yellow to light brown.
5. Invert the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new syringe, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted, position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
6. Replace needle with a new needle for the intravenous injection.
7. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
8. The reconstituted solution should then be injected intravenously slowly over 2 minutes as directed in section 4.2.

Cubicin vials are for single-use only.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately after reconstitution (see section 6.3).

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/328/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

19 January 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to medical prescription

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, as described in version 8.0 presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation Application, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

Risk Management Plan

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version 2.1 dated 18th July 07 of the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the EMEA

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion
daptomycin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 350 mg daptomycin.
One ml provides 50 mg of daptomycin after reconstitution with 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or water for injections.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sodium hydroxide

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use for directions on reconstitution.
When administration is by injection reconstitute with 0.9% sodium chloride only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP
Read the leaflet for the shelf life of the reconstituted product

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of in accordance with local requirements

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/328/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion
daptomycin

For intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

When administration is by injection reconstitute with 0.9% sodium chloride only.
Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

350 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion
daptomycin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 500 mg daptomycin.
One ml provides 50 mg of daptomycin after reconstitution with 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or water for injections.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sodium hydroxide

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use for directions on reconstitution.
When administration is by injection reconstitute with 0.9% sodium chloride only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP
Read the leaflet for the shelf life of the reconstituted product

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of in accordance with local requirements

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/328/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion
daptomycin

For intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

When administration is by injection reconstitute with 0.9% sodium chloride only.
Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

500 mg

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion daptomycin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, nurse or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor, nurse or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Cubicin is and what it is used for
2. Before you are given Cubicin
3. How Cubicin is given
4. Possible side effects
5. How to store Cubicin
6. Further information

1. WHAT CUBICIN IS AND WHAT IT IS USED FOR

The active substance in Cubicin powder for solution for injection or infusion is daptomycin. Daptomycin is an antibiotic that can stop the growth of certain bacteria. Cubicin is used in adults to treat infections of the skin and the tissues below the skin. It is also used in adults to treat infections in the tissues that line the inside of the heart (including heart valves) which are caused by a bacterium called *Staphylococcus aureus* and to treat infections in the blood caused by the same bacterium when associated with skin or heart infection.

Depending on the type of infection(s) that you have, your doctor may also prescribe other antibiotics while you are receiving treatment with Cubicin.

2. BEFORE YOU ARE GIVEN CUBICIN

You should not be given Cubicin

If you are allergic (hypersensitive) to daptomycin or to sodium hydroxide.

If this applies to you, tell your doctor or nurse. If you think you may be allergic, ask your doctor or nurse for advice.

Take special care with Cubicin

- If you have, or have previously had kidney problems. Your doctor may need to change the dose of Cubicin (see section 3 of this leaflet).
- Occasionally, patients receiving Cubicin may develop tender or aching muscles or muscle weakness (see section 4 of this leaflet for more information). If this happens tell your doctor. Your doctor will make sure you have a blood test and will advise whether or not to continue with Cubicin. The symptoms generally go away within a few days of stopping Cubicin.
- If you are very overweight. There is a possibility that your blood levels of Cubicin could be higher than those found in persons of average weight and you may need careful monitoring in case of side effects.

If any of these applies to you, tell your doctor or nurse before you are given Cubicin.

Tell your doctor if you develop any of the following symptoms:

- Any unusual tingling or numbness of the hands or feet, loss of feeling or difficulties with movements. If this happens, tell your doctor who will decide whether you should continue the treatment.
- Diarrhoea, especially if you notice blood.
- Cubicin may interfere with laboratory tests that measure how well your blood is clotting. The results can suggest poor blood clotting when, in fact, there is no problem. Therefore it is important that your doctor takes into account that you are receiving Cubicin. Please inform your doctor that you are on treatment with Cubicin.

Your doctor will perform blood tests to monitor the health of your muscles both before you start treatment and frequently during treatment with Cubicin.

Use in children

The use of Cubicin in children has not been studied and is therefore not recommended.

Use in elderly

People over the age of 65 can be given the same dose as other adults, provided their kidneys are working well.

Taking other medicines

Please tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

It is particularly important that you mention the following:

- Medicines called statins or fibrates (to lower cholesterol) or ciclosporin (a medicinal product used in transplantation to prevent organ rejection or for other conditions, e.g. rheumatoid arthritis or atopic dermatitis). It is possible that the risk of side effects affecting the muscles may be higher when any of these medicines (and some others that can affect muscles) is taken during treatment with Cubicin. Your doctor may decide not to give you Cubicin or to stop the other medicine for a while.
- Pain killing medicines called non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or COX-2 inhibitors (e.g. celecoxib). These could interfere with the effects of Cubicin in the kidney.

Pregnancy and breast-feeding

Cubicin is not usually given to pregnant women. Tell your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to become pregnant.

Do not breast-feed if you are receiving Cubicin, because it may pass into your breast milk and could affect the baby.

Driving and using machines

Cubicin has no known effects on the ability to drive or use machines.

3. HOW CUBICIN IS GIVEN

Cubicin will usually be given to you by a doctor or a nurse.

The dose will depend on how much you weigh and the type of infection being treated. The usual dose for adults is 4 mg for every kilogram (kg) of body weight once daily for skin infections or 6 mg for every kg of body weight once daily for a heart infection or a blood infection associated with skin or heart infection. This dose is given directly into your blood stream (into a vein), either as an infusion lasting about 30 minutes or as an injection lasting about 2 minutes. The same dose is recommended in people aged over 65 years provided their kidneys are working well.

If your kidneys do not work well, you may receive Cubicin less often, e.g. once every other day. If you are receiving dialysis, and your next dose of Cubicin is due on a dialysis day, you will be usually given Cubicin after the dialysis session.

A course of treatment usually lasts for 1 to 2 weeks for skin infections. For blood or heart infections and skin infections your doctor will decide how long you should be treated.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Cubicin can cause side effects, although not everybody gets them.

The frequency of possible side effects listed below is defined using the following convention:

very common (affects more than 1 user in 10)

common (affects 1 to 10 users in 100)

uncommon (affects 1 to 10 users in 1,000)

rare (affects 1 to 10 users in 10,000)

very rare (affects less than 1 user in 10,000)

not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Some side effects are very rare

A hypersensitivity reaction (serious allergic reaction including anaphylaxis) has been reported, in some cases during administration of Cubicin. This serious allergic reaction needs immediate medical attention. Tell your doctor or nurse straight away if you experience any of the following symptoms:

- Chest pain or tightness
- Rash with blistering, sometimes affecting the mouth and genitals
- Swelling around throat
- Rapid or weak pulse
- Wheezing
- Fever
- Shivering or trembling
- Hot flushes
- Dizziness
- Fainting
- Metallic taste

Tell your doctor if you experience unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. In very rare cases (reported in less than 1 in every 10,000 patients), muscle problems can be serious, including muscle breakdown (rhabdomyolysis), which can result in kidney damage.

Cubicin may also cause other side effects:

Some side effects are common

- Fungal infections such as thrush,
- Headache,
- Diarrhoea, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting),
- Skin rash,
- Pain, itchiness or redness at the site of infusion,
- Blood testing showing higher levels of liver enzymes or creatine phosphokinase (CPK).

Some side effects are uncommon

- Urinary tract infection,
- Blood disorders (e.g increased number of small blood particles called platelets, which may increase the tendency for blood clotting, decreased number of red blood cells, known as anaemia, or higher levels of certain types of white blood cells),
- Decreased appetite,
- Dizziness, anxiety, difficulty in sleeping, tingling or numbness of the hands or feet, taste disturbance,
- Changes in heart rhythm, flushes, high or low blood pressure,
- Constipation, abdominal pain, indigestion, inflammation of the tongue,
- Yellowing of the skin and eyes,
- Itchy rash of skin,
- Muscle pain or weakness, joint pain,
- kidney problems,
- Inflammation and irritation of the vagina,
- General pain or weakness, fever, tiredness,
- Blood test showing increased levels of blood sugar, serum creatinine, myoglobin, or lactic dehydrogenase (LDH), or imbalance of salts.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor, nurse or pharmacist.

5. HOW TO STORE CUBICIN

- Keep out of the reach and sight of children.
- Do not use after the expiry date which is stated on the carton and label. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
- Dispose of in accordance with local requirements.

6. FURTHER INFORMATION**What Cubicin contains**

- The active substance is daptomycin.
- The other ingredient is sodium hydroxide.

What Cubicin looks like and contents of the pack

Cubicin powder for solution for injection or infusion is supplied as a pale yellow to light brown powder in a glass vial. It is mixed with a solvent to form a liquid before it is administered.

Cubicin is available in packs containing 1 vial.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 7 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last approved in

The following information is intended for medical or healthcare professionals only

Important: Please refer to the Summary of Product Characteristics before prescribing.

Instructions for use and handling

350 mg presentation:

Daptomycin may be administered intravenously as an infusion over 30 minutes or as an injection over 2 minutes. Preparation of the solution for infusion requires an additional dilution step as detailed below.

Cubicin given as 30-minute intravenous infusion

A 50 mg/ml concentration of Cubicin for infusion can be achieved by reconstituting the lyophilised product with 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, or water for injections.

The lyophilised product takes approximately 15 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial.

To prepare Cubicin for intravenous infusion, please adhere to the following instructions:

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute lyophilised Cubicin.

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Draw 7 ml of either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or water for injections into a syringe, then slowly inject through the centre of the rubber stopper into the vial pointing the needle towards the wall of the vial.
2. The vial should be gently rotated to ensure complete wetting of the product and then allowed to stand for 10 minutes.
3. Finally the vial should be gently rotated/swirled for a few minutes as needed to obtain a clear reconstituted solution. Vigorous shaking/agitation should be avoided to prevent foaming of the product.
4. The reconstituted solution should be checked carefully to ensure that the product is in solution and visually inspected for the absence of particulates prior to use. Reconstituted solutions of Cubicin range in colour from pale yellow to light brown.
5. The reconstituted solution should then be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) (typical volume 50 ml).
6. Invert the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new syringe, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted, position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
7. Replace needle with a new needle for the intravenous infusion.
8. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
9. The reconstituted and diluted solution should then be infused intravenously over 30 minutes.

Cubicin is not physically or chemically compatible with glucose-containing solutions. The following have been shown to be compatible when added to Cubicin containing infusion solutions: aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicin, fluconazole, levofloxacin, dopamine, heparin and lidocaine.

The combined storage time (reconstituted solution in vial and diluted solution in infusion bag) at 25°C should not exceed 12 hours (24 hours if refrigerated).

Stability of the diluted solution in infusion bags is established as 12 hours at 25°C or 24 hours if stored under refrigeration at 2°C – 8°C.

Cubicin given as 2-minute intravenous injection

Water should not be used for reconstitution of Cubicin for intravenous injection. Cubicin should only be reconstituted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

A 50 mg/ml concentration of Cubicin for injection is obtained by reconstituting the lyophilised product with 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.

The lyophilised product takes approximately 15 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial.

To prepare Cubicin for intravenous injection, please adhere to the following instructions:

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute lyophilised Cubicin.

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Draw 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection into a syringe, then slowly inject through the centre of the rubber stopper into the vial pointing the needle towards the wall of the vial.
2. The vial should be gently rotated to ensure complete wetting of the product and then allowed to stand for 10 minutes.
3. Finally the vial should be gently rotated/swirled for a few minutes as needed to obtain a clear reconstituted solution. Vigorous shaking/agitation should be avoided to prevent foaming of the product.
4. The reconstituted solution should be checked carefully to ensure that the product is in solution and visually inspected for the absence of particulates prior to use. Reconstituted solutions of Cubicin range in colour from pale yellow to light brown.
5. Invert the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new syringe, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted, position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
6. Replace needle with a new needle for the intravenous injection.
7. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
8. The reconstituted solution should then be injected intravenously slowly over 2 minutes.

Chemical and physical in-use stability on the reconstituted solution in the vial has been demonstrated for 12 hours at 25°C and up to 48 hours if stored under refrigeration (2°C – 8°C).

However, from a microbiological point of view the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C – 8°C unless reconstitution /dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned above.

Cubicin vials are for single-use only. Any unused portion remaining in the vial should be discarded.

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion daptomycin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, nurse or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor, nurse or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Cubicin is and what it is used for
2. Before you are given Cubicin
3. How Cubicin is given
4. Possible side effects
5. How to store Cubicin
6. Further information

1. WHAT CUBICIN IS AND WHAT IT IS USED FOR

The active substance in Cubicin powder for solution for injection or infusion is daptomycin. Daptomycin is an antibiotic that can stop the growth of certain bacteria. Cubicin is used in adults to treat infections of the skin and the tissues below the skin. It is also used in adults to treat infections in the tissues that line the inside of the heart (including heart valves) which are caused by a bacterium called *Staphylococcus aureus* and to treat infections in the blood caused by the same bacterium when associated with skin or heart infection.

Depending on the type of infection(s) that you have, your doctor may also prescribe other antibiotics while you are receiving treatment with Cubicin.

2. BEFORE YOU ARE GIVEN CUBICIN

You should not be given Cubicin

If you are allergic (hypersensitive) to daptomycin or to sodium hydroxide.

If this applies to you, tell your doctor or nurse. If you think you may be allergic, ask your doctor or nurse for advice.

Take special care with Cubicin

- If you have, or have previously had kidney problems. Your doctor may need to change the dose of Cubicin (see section 3 of this leaflet).
- Occasionally, patients receiving Cubicin may develop tender or aching muscles or muscle weakness (see section 4 of this leaflet for more information). If this happens tell your doctor. Your doctor will make sure you have a blood test and will advise whether or not to continue with Cubicin. The symptoms generally go away within a few days of stopping Cubicin.
- If you are very overweight. There is a possibility that your blood levels of Cubicin could be higher than those found in persons of average weight and you may need careful monitoring in case of side effects.

If any of these applies to you, tell your doctor or nurse before you are given Cubicin.

Tell your doctor if you develop any of the following symptoms:

- Any unusual tingling or numbness of the hands or feet, loss of feeling or difficulties with movements. If this happens, tell your doctor who will decide whether you should continue the treatment.
- Diarrhoea, especially if you notice blood.
- Cubicin may interfere with laboratory tests that measure how well your blood is clotting. The results can suggest poor blood clotting when, in fact, there is no problem. Therefore it is important that your doctor takes into account that you are receiving Cubicin. Please inform your doctor that you are on treatment with Cubicin.

Your doctor will perform blood tests to monitor the health of your muscles both before you start treatment and frequently during treatment with Cubicin.

Use in children

The use of Cubicin in children has not been studied and is therefore not recommended.

Use in elderly

People over the age of 65 can be given the same dose as other adults, provided their kidneys are working well.

Taking other medicines

Please tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

It is particularly important that you mention the following:

- Medicines called statins or fibrates (to lower cholesterol) or ciclosporin (a medicinal product used in transplantation to prevent organ rejection or for other conditions, e.g. rheumatoid arthritis or atopic dermatitis). It is possible that the risk of side effects affecting the muscles may be higher when any of these medicines (and some others that can affect muscles) is taken during treatment with Cubicin. Your doctor may decide not to give you Cubicin or to stop the other medicine for a while.
- Pain killing medicines called non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or COX-2 inhibitors (e.g. celecoxib). These could interfere with the effects of Cubicin in the kidney.

Pregnancy and breast-feeding

Cubicin is not usually given to pregnant women. Tell your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to become pregnant.

Do not breast-feed if you are receiving Cubicin, because it may pass into your breast milk and could affect the baby.

Driving and using machines

Cubicin has no known effects on the ability to drive or use machines.

3. HOW CUBICIN IS GIVEN

Cubicin will usually be given to you by a doctor or a nurse.

The dose will depend on how much you weigh and the type of infection being treated. The usual dose for adults is 4 mg for every kilogram (kg) of body weight once daily for skin infections or 6 mg for every kg of body weight once daily for a heart infection or a blood infection associated with skin or heart infection. This dose is given directly into your blood stream (into a vein), either as an infusion lasting about 30 minutes or as an injection lasting about 2 minutes. The same dose is recommended in people aged over 65 years provided their kidneys are working well.

If your kidneys do not work well, you may receive Cubicin less often, e.g. once every other day. If you are receiving dialysis, and your next dose of Cubicin is due on a dialysis day, you will be usually given Cubicin after the dialysis session.

A course of treatment usually lasts for 1 to 2 weeks for skin infections. For blood or heart infections and skin infections your doctor will decide how long you should be treated.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Cubicin can cause side effects, although not everybody gets them.

The frequency of possible side effects listed below is defined using the following convention:

very common (affects more than 1 user in 10)

common (affects 1 to 10 users in 100)

uncommon (affects 1 to 10 users in 1,000)

rare (affects 1 to 10 users in 10,000)

very rare (affects less than 1 user in 10,000)

not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Some side effects are very rare

A hypersensitivity reaction (serious allergic reaction including anaphylaxis) has been reported, in some cases during administration of Cubicin. This serious allergic reaction needs immediate medical attention. Tell your doctor or nurse straight away if you experience any of the following symptoms:

- Chest pain or tightness
- Rash with blistering, sometimes affecting the mouth and genitals
- Swelling around throat
- Rapid or weak pulse
- Wheezing
- Fever
- Shivering or trembling
- Hot flushes
- Dizziness
- Fainting
- Metallic taste

Tell your doctor if you experience unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. In very rare cases (reported in less than 1 in every 10,000 patients), muscle problems can be serious, including muscle breakdown (rhabdomyolysis), which can result in kidney damage.

Cubicin may also cause other side effects:

Some side effects are common

- Fungal infections such as thrush,
- Headache,
- Diarrhoea, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting),
- Skin rash,
- Pain, itchiness or redness at the site of infusion,
- Blood testing showing higher levels of liver enzymes or creatine phosphokinase (CPK).

Some side effects are uncommon

- Urinary tract infection,
- Blood disorders (e.g increased number of small blood particles called platelets, which may increase the tendency for blood clotting, decreased number of red blood cells, known as anaemia, or higher levels of certain types of white blood cells),
- Decreased appetite,
- Dizziness, anxiety, difficulty in sleeping, tingling or numbness of the hands or feet, taste disturbance,
- Changes in heart rhythm, flushes, high or low blood pressure,
- Constipation, abdominal pain, indigestion, inflammation of the tongue,
- Yellowing of the skin and eyes,
- Itchy rash of skin,
- Muscle pain or weakness, joint pain,
- kidney problems,
- Inflammation and irritation of the vagina,
- General pain or weakness, fever, tiredness,
- Blood test showing increased levels of blood sugar, serum creatinine, myoglobin, or lactic dehydrogenase (LDH), or imbalance of salts.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor, nurse or pharmacist.

5. HOW TO STORE CUBICIN

- Keep out of the reach and sight of children.
- Do not use after the expiry date which is stated on the carton and label. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
- Dispose of in accordance with local requirements.

6. FURTHER INFORMATION**What Cubicin contains**

- The active substance is daptomycin.
- The other ingredient is sodium hydroxide.

What Cubicin looks like and contents of the pack

Cubicin powder for solution for injection or infusion is supplied as a pale yellow to light brown powder in a glass vial. It is mixed with a solvent to form a liquid before it is administered.

Cubicin is available in packs containing 1 vial.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 7 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last approved in

The following information is intended for medical or healthcare professionals only

Important: Please refer to the Summary of Product Characteristics before prescribing.

Instructions for use and handling

500 mg presentation:

Daptomycin may be administered intravenously as an infusion over 30 minutes or as an injection over 2 minutes. Preparation of the solution for infusion requires an additional dilution step as detailed below.

Cubicin given as 30-minute intravenous infusion

A 50 mg/ml concentration of Cubicin for infusion can be achieved by reconstituting the lyophilised product with 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, or water for injections.

The lyophilised product takes approximately 15 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial.

To prepare Cubicin for intravenous infusion, please adhere to the following instructions:

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute lyophilised Cubicin.

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Draw 10 ml of either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or water for injections into a syringe, then slowly inject through the centre of the rubber stopper into the vial pointing the needle towards the wall of the vial.
2. The vial should be gently rotated to ensure complete wetting of the product and then allowed to stand for 10 minutes.
3. Finally the vial should be gently rotated/swirled for a few minutes as needed to obtain a clear reconstituted solution. Vigorous shaking/agitation should be avoided to prevent foaming of the product.
4. The reconstituted solution should be checked carefully to ensure that the product is in solution and visually inspected for the absence of particulates prior to use. Reconstituted solutions of Cubicin range in colour from pale yellow to light brown.
5. The reconstituted solution should then be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) (typical volume 50 ml).
6. Invert the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new syringe, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted, position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
7. Replace needle with a new needle for the intravenous infusion.
8. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
9. The reconstituted and diluted solution should then be infused intravenously over 30 minutes.

Cubicin is not physically or chemically compatible with glucose-containing solutions. The following have been shown to be compatible when added to Cubicin containing infusion solutions: aztreonam, ceftazidime, ceftriaxone, gentamicin, fluconazole, levofloxacin, dopamine, heparin and lidocaine.

The combined storage time (reconstituted solution in vial and diluted solution in infusion bag) at 25°C should not exceed 12 hours (24 hours if refrigerated).

Stability of the diluted solution in infusion bags is established as 12 hours at 25°C or 24 hours if stored under refrigeration at 2°C – 8°C.

Cubicin given as 2-minute intravenous injection

Water should not be used for reconstitution of Cubicin for intravenous injection. Cubicin should only be reconstituted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

A 50 mg/ml concentration of Cubicin for injection is obtained by reconstituting the lyophilised product with 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.

The lyophilised product takes approximately 15 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial.

To prepare Cubicin for intravenous injection, please adhere to the following instructions:

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute lyophilised Cubicin.

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Draw 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection into a syringe, then slowly inject through the centre of the rubber stopper into the vial pointing the needle towards the wall of the vial.
2. The vial should be gently rotated to ensure complete wetting of the product and then allowed to stand for 10 minutes.
3. Finally the vial should be gently rotated/swirled for a few minutes as needed to obtain a clear reconstituted solution. Vigorous shaking/agitation should be avoided to prevent foaming of the product.
4. The reconstituted solution should be checked carefully to ensure that the product is in solution and visually inspected for the absence of particulates prior to use. Reconstituted solutions of Cubicin range in colour from pale yellow to light brown.
5. Invert the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new syringe, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted, position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
6. Replace needle with a new needle for the intravenous injection.
7. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
8. The reconstituted solution should then be injected intravenously slowly over 2 minutes.

Chemical and physical in-use stability on the reconstituted solution in the vial has been demonstrated for 12 hours at 25°C and up to 48 hours if stored under refrigeration (2°C – 8°C).

However, from a microbiological point of view the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C – 8°C unless reconstitution /dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned above.

Cubicin vials are for single-use only. Any unused portion remaining in the vial should be discarded.

キュビシン 静注用350mg

1.7 同種同効品一覧表

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表.....	3

表一覧

	頁
表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）	4
表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）	18

1.7.1 同種同効品一覧表

申請薬剤であるダプトマイシン及び、現在、国内でMRSA感染症の効能を有しているバンコマイシン塩酸塩、リネゾリド、テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩の注射剤を同種同効薬として、[\[表 1.7: 1\]](#)及び[\[表 1.7: 2\]](#)に示す。

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダブトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）

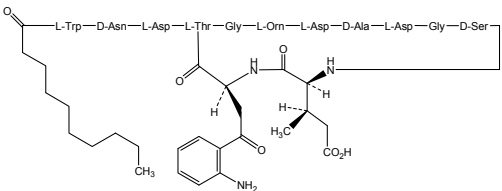
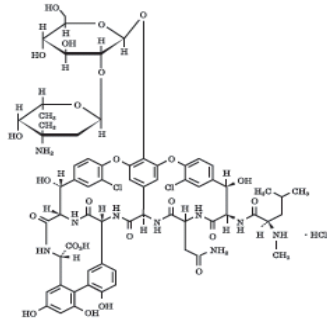
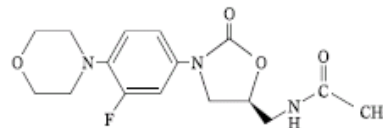
一般的名称	ダブトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
販売名	キュピシン [®] 静注用350mg	塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g 塩酸バンコマイシン点滴静注用キット0.5 g	ザイボックス [®] 注射液600 mg
会社名	MSD 株式会社（旧萬有製薬株式会社）	塩野義製薬株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	-	塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g：平成7年6月1日 塩酸バンコマイシン点滴静注用キット0.5 g：平成18年5月24日	平成13年4月4日
再評価年月日	-	-	-
再審査年月日	-	平成11年3月3日（再審査結果）	-
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式			
剤型・含量	凍結乾燥した微黄色～淡褐色の塊又は粉末（無菌製剤）。1バイアル中、有効成分としてダブトマイシン350mg 含有（調製時の損失を考慮に入れ、1バイアル中367.5mg を含む）。	白色の塊又は粉末注射剤。1瓶中、有効成分としてバンコマイシン塩酸塩0.5 g（力価）含有。	無色～黄色澄明の水性注射液。1バック（300 mL）中、有効成分としてリネゾリド600 mg 含有。
効能・効果	<p><適応菌種> ダブトマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染</p>	<p>1. <適応菌種> バンコマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、腹膜炎、化膿性髄膜炎</p> <p>2. <適応菌種> バンコマイシンに感性的ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）</p> <p><適応症> 敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎</p>	<p>1. <適応菌種> 本剤に感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）</p> <p><適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎</p> <p>2. <適応菌種> 本剤に感性的バンコマイシン耐性エンテロкокカス・フェシウム</p> <p><適応症> 各種感染症</p>

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダプトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
効能・効果に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1) 左心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は認められていないため、右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。〔左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。〕 2) 本剤は肺炎に使用しないこと。〔本剤は肺サーファクタントに結合し、不活性化される。〕 	<ol style="list-style-type: none"> 1) PRSP 肺炎の場合には、アレルギー、薬剤感受性など他剤による効果が期待できない場合にのみ使用すること。 2) 本剤の副作用として聴力低下、難聴等の第8脳神経障害がみられることがあり、また化膿性髄膜炎においては、後遺症として聴覚障害が発現するおそれがあるので、特に小児等、適応患者の選択に十分注意し、慎重に投与すること。 	-
用法・用量	<p>〔敗血症、感染性心内膜炎の場合〕</p> <p>通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。</p> <p>〔深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合〕</p> <p>通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。</p>	<p>通常、成人にはバンコマイシン塩酸塩として1日2 g（力価）を1回0.5 g（力価）6時間ごと又は1回1 g（力価）12時間ごとに分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。</p> <p>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>高齢者には、1回0.5 g（力価）12時間ごと又は1回1 g（力価）24時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。</p> <p>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>小児、乳児には、1日40 mg（力価）/kgを2～4回に分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。</p> <p>新生児には、1回投与量を10～15 mg（力価）/kgとし、生後1週までの新生児に対しては12時間ごと、生後1ヵ月までの新生児に対しては8時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。</p>	<p>通常、成人にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は1バイアルにつき7mLの生理食塩液を加えて溶解し、この溶解液の濃度を50mg/mLとして用いること。〔「適用上の注意」の項参照〕 2) ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析（CAPD）を受けている患者を含む腎機能障害の患者では、下表を目安に本剤の用量調節をすること。〔「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 急速なワンショット静注又は短時間での点滴静注を行うとヒスタミンが遊離されてred neck（red man）症候群（顔、頸、軀幹の紅斑性充血、そう痒等）、血圧低下等の副作用が発現することがあるので、60分以上かけて点滴静注すること。 2) 腎障害のある患者、高齢者には、投与量・投与間隔の調節を行い、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 3) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。 (2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認すること。 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。 (2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認すること。〔「薬効薬理」1.(2)の項参照〕 (3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2) 点滴静注、経口投与及び切り替え投与のいずれの投与方法においても、28日を超える投与の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、原則として本剤の投与は28日を超えないことが望ましい。なお、本剤

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダブトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダブトマイシン		バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
	クレアチニン クリアランス (CL _{cr}) (mL／min)	効能・効果		を28日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがある。〔「重要な基本的注意」3)の項参照〕 3) 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。 4) 本剤は添加物としてブドウ糖5%（1バック300 mL 中、15.072 g）を含有する。点滴静注する場合の速度は、10 mL/Kg/hr（ブドウ糖として0.5 g/Kg/hr）以下とすること。 5) 注射剤から錠剤への切り替え 注射剤からリネゾリドの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。
		敗血症、感染性心内膜炎	深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染	
	≥30	1回6mg／kgを24時間ごと	1回4mg／kgを24時間ごと	
	<30 （血液透析 [†] 又はCAPDを受けている患者を含む）	1回6mg／kgを48時間ごと	1回4mg／kgを48時間ごと	
	[†] 可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週3回でも可。 3) 本剤は、1日2回以上投与しないこと。〔海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において1日2回以上投与した場合、血中クレアチンキナーゼ（血中クレアチンホスホキナーゼ）〔CK（CPK）〕値が上昇した。〕 4) ダブトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は本剤と適切な薬剤を併用して治療を行うこと。 5) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、次のことに注意すること。 （1） 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。 （2） 原則として他の抗菌薬及びダブトマイシンに対する感受性を確認すること。〔「薬効薬理」の項参照〕 （3） 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。〔「臨床成績」の項参照〕			

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダプトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
警告	-	本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。	本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分によるショックの既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	-	-	-
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害がある患者	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) バイアル及びキット共通 (1) 腎障害のある患者〔排泄が遅延し、蓄積するため、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕 (2) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 (4) 低出生体重児、新生児〔「小児等への投与」、「薬物動態」の項参照〕 2) キットのみ (1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔ナトリウムの負荷により障害が悪化することがある。〕 (2) 腎障害のある患者〔ナトリウムの貯留を助長することがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制が確認されている患者、骨髄抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投薬されていた、あるいは、本剤と併用して投薬される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者〔「重要な基本的注意」1)の項参照〕 2) 高度な腎機能障害のある患者〔「薬物動態」1.(3)の項参照〕 3) 体重40 kg 未満の患者〔臨床試験においての使用経験が限られている。〕 4) 授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」2)の項参照〕
	2. 重要な基本的注意 1) 本剤投与中に、CK（CPK）上昇が報告されているので、以下の点について十分注意すること。 (1) CK（CPK）値を投与期間中は定期的に（週1回以上）モニタリングすること。腎機能障害がある患者、原因不明のCK（CPK）上昇を発現した患者及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者ではCK（CPK）値を更に頻回にモニタリングすること。 (2) CK（CPK）値が $1,000\text{U/L}$ （基準値上限の約5倍）を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症	2. 重要な基本的注意 1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 (1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 (2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 (3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 2) 本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）	2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与にあたっては、血液検査を定期的（週1回を目処）に実施すること。特に投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制が確認されている患者、骨髄抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投薬されていた、あるいは、本剤と併用して投薬される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者には血液検査値に注意すること。貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制の傾向や悪化が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「副作用」1)の(1)の項参照〕

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダプトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
	<p>状はないが CK (CPK) 値が2,000U/L (基準値上限の約10倍) を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を中止すること。</p> <p>2) 腎機能障害がある患者では、腎機能を頻回にモニタリングすること。</p> <p>3) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>(1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>(2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>(3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p>	<p>感染症及びペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症に対してのみ有用性が認められている。ただし、ブドウ球菌性腸炎に対しては非経口的に投与しても有用性は認められない。</p> <p>3) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。</p>	<p>2) 本剤の投与により、まれに発熱、腹痛、白血球増多、粘液・血液便を伴う激症下痢を主症状とする重篤な大腸炎で、内視鏡検査により偽膜斑等の形成をみる偽膜性大腸炎があらわれることがある。発症後直ちに投与を中止しなければ電解質失調、低蛋白血症等に陥り、特に高齢者及び衰弱患者では予後不良となることがある。したがって本剤を投与する場合には、投与患者に対し、投与中又は投与後2～3週間までに腹痛、頻回な下痢があらわれた場合、直ちに医師に通知するよう注意すること。</p> <p>また、偽膜性大腸炎の症状が重篤な場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 本剤を28日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがあり、さらに視力喪失に進行する可能性があるので観察を十分に行うこと。また、視力低下、色覚異常、霧視、視野欠損のような自覚症状があらわれた場合、直ちに医師に連絡するように患者を指導すること。これらの症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「副作用」1)の(2)の項参照]</p> <p>4) 本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) を含むセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群がまれに報告されている。本剤とセロトニン作動薬との併用投与にあたっては、セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱）に十分注意すること。[「相互作用」の項参照]</p> <p>5) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>(1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>(2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>(3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投</p>

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダブトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダブトマイシン			バンコマイシン塩酸塩			リネゾリド		
							<p>与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>6) 抗菌薬の使用は、非感受性菌の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。</p>		
	3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること）			3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	HMG-CoA 還元酵素阻害剤	本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を患者に併用した経験は限られている。本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。	機序不明	全身麻酔薬 チオペンタール 等	同時に投与すると、紅斑、ヒスタミン様潮紅、アナフィラキシー反応等の副作用が発現することがある。全身麻酔の開始1時間前には本剤の点滴静注を終了する。	全身麻酔薬には、アナフィラキシー作用、ヒスタミン遊離作用を有するものがあり、本剤にもヒスタミン遊離作用がある。しかし、相互作用の機序は不明	モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 塩酸セレギリン	両薬剤が相加的に作用し血圧上昇等があらわれるおそれがある。	本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。
	ワルファリンカリウム	本剤とワルファリンを患者に併用した経験は限られている。本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。	機序不明	腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 アルベカシン、トブラマイシン 等 白金含有抗悪性腫瘍剤 シスプラチン、ネダプラチン等	腎障害、聴覚障害が発現、悪化するおそれがあるため、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、慎重に投与する。	機序：両剤共に腎毒性、聴器毒性を有するが、相互作用の機序は不明 危険因子：腎障害のある患者、高齢者、長期投与の患者等	アドレナリン作動薬 ドパミン塩酸塩 アドレナリン フェニルプロパノールアミン 等	血圧上昇、動悸があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら、これらの薬剤の初回量を減量するなど用量に注意すること。	本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。
				腎毒性を有する薬剤 アムホテリシン B シクロスポリン 等	腎障害が発現、悪化するおそれがあるため、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、慎重に投与する。	機序：両剤共に腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明 危険因子：腎障害のある患者、高齢者、長期投与の患者等	セロトニン作動薬	セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱）があらわれるおそれがあるため、十分に注意すること。これらの徴候や症状が認められた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。	本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。
							リファンピシン	リファンピシンとの併用により本剤の C_{max} 及び AUC がそれ	機序不明

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダクトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド		
				それぞれ21%及び32%低下した ¹⁾ 。	
			チラミンを多く含有する飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等 ^{注)}	血圧上昇、動悸があらわれることがあるので、本剤投与中には、チラミン含有量の高い飲食物の過量摂取（1食あたりチラミン100 mg 以上）を避けさせること。	本剤は非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。
			注：チラミン含有量：チーズ；0～5.3 mg/10 g、ビール；1.1 mg/100 mL、赤ワイン；0～2.5 mg/100 mL		
	4. 副作用 国内で実施した実薬対照試験において、安全性解析対象例99例中11例（11.1%）に副作用が認められ、16例（16.2%）に臨床検査値の副作用が認められた。主なものは AST (GOT) 上昇7例（7.1%）、ALT (GPT) 上昇7例（7.1%）、湿疹2例（2.0%）、発熱2例（2.0%）、下痢2例（2.0%）、血小板数減少2例（2.0%）、Al-P 上昇2例（2.0%）、CK (CPK) 上昇2例（2.0%）、好酸球数増加2例（2.0%）であった。 外国で実施した菌血症及び感染性心内膜炎を対象にした実薬対照比較試験において、安全性解析対象例120例中42例（35.0%）に副作用が認められ、主なものは、CK (CPK) 上昇6例（5.0%）、軟便4例（3.3%）、消化不良3例（2.5%）、発疹3例（2.5%）、血中リン増加3例（2.5%）であった。 外国で実施した複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象にした2つの実薬対照比較試験及び1つの薬物動態試験において、安全性解析対象例550例中99例（18.0%）に副作用が認められ、主なものは、悪心13例（2.4%）、CK (CPK) 上昇12例（2.2%）、嘔吐10例（1.8%）、下痢9例（1.6%）、便秘7例（1.3%）、皮膚炎7例（1.3%）であった。 1) 重大な副作用 (1) ショック・アナフィラキシー様症状（1.0%）：ショック・アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合	4. 副作用 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症承認時における安全性評価対象例107例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は33例（30.8%）に認められた。 再審査終了時における安全性評価対象例3009例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は404例（13.43%）に認められた。 ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染症承認時における安全性評価対象例14例中、副作用は4例（29%）に認められた。臨床検査値の異常変動は認められなかった。 （副作用の発現頻度は、承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等に基づく。） 1) 重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、浮腫等）を起こ	4. 副作用 国内で実施された1件の第Ⅲ相対照薬比較試験（注射剤及び錠剤を用いた試験）における安全性評価対象例100例中、副作用の発現症例は55例（55.0%）であった。その主なものは、血小板減少症19例（19.0%）、貧血13例（13.0%）、下痢10例（10.0%）、白血球減少症7例（7.0%）及び低ナトリウム血症7例（7.0%）等であった。（承認時までの調査の集計） 外国で実施された8件の第Ⅲ相対照薬比較試験（注射剤及び錠剤を用いた試験）における安全性評価対象例2,367例中、副作用の発現症例は489例（20.7%）であった。その主なものは、下痢101例（4.3%）、悪心70例（3.0%）、頭痛45例（1.9%）、脛カンジダ症25例（1.1%）、味覚倒錯24例（1.0%）及び嘔吐24例（1.0%）等であった。（承認時までの調査の集計） 1) 重大な副作用 (1) 可逆的な貧血（13.0%）・白血球減少症（7.0%）・汎血球減少症（3.0%）・血小板減少症（19.0%）等の骨髄抑制：投与中止によって回復しうる貧		

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダブトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダブトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
	<p>には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 横紋筋融解症（頻度不明）^{注1)}：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 値上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 好酸球性肺炎（頻度不明）^{注1)}：本剤投与2～4週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 末梢性ニューロパシー（頻度不明）^{注1)}：末梢性ニューロパシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は末梢性ニューロパシーの徴候及び症状に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 腎不全（頻度不明）^{注1)}：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 偽膜性大腸炎（頻度不明）^{注1)}：偽膜性大腸炎は、ダブトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されている。偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を考慮すること。</p> <p>注1) 外国において認められている。</p>	<p>すことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 急性腎不全（0.5%）、間質性腎炎（頻度不明）：急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける場合には減量するなど慎重に投与すること。</p> <p>(3) 汎血球減少（0.1%未満）、無顆粒球症、血小板減少（頻度不明）：汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、剥脱性皮膚炎（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 第8脳神経障害（0.1%未満）：眩暈、耳鳴、聴力低下等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、聴力検査等観察を十分に行うこと。また、このような症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける場合には慎重に投与すること。</p> <p>(6) 偽膜性大腸炎（頻度不明）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST (GOT)、</p>	<p>血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を定期的の実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の臨床試験において、14日を超えて本剤を投与した場合に血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向が認められている。</p> <p>(2) 視神経症（頻度不明）：視神経症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 間質性肺炎（1.0%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 腎不全（2.0%）：クレアチニン上昇、BUN 上昇等を伴う腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダブトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダブトマイシン			バンコマイシン塩酸塩				リネゾリド			
	2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。			2) その他の副作用				2) その他の副作用			
	種類／頻度	2～10%	頻度不明 ^{注1)}	種類／頻度	0.1～2%	0.1%未満	頻度不明		5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症			尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症	過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒、発赤	蕁麻疹、顔面潮紅	線状 IgA 水疱症	血液		好酸球増加症、血小板血症	好中球減少症、白血球増加症、紫斑
血液及びリンパ系障害			貧血 ^{注2)} 、血小板増加症、好酸球増加症	肝臓 ^{注2)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇、ビリルビン上昇	LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、LAP 上昇		代謝・栄養	低ナトリウム血症	アミラーゼ増加、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症、リパーゼ増加、高尿酸血症、代謝性アシドーシス、CK (CPK) 増加	乳酸アシドーシス ^{注2)} 、脱水、痛風、低カルシウム血症、体重増加
代謝及び栄養障害			高血糖、電解質失調、食欲減退	腎臓 ^{注3)}	BUN 上昇、クレアチニン上昇			神経		浮動性めまい、痙攣、意識消失、振戦、落着きのなさ	末梢神経障害、一過性脳虚血発作、回転性めまい、感覚鈍麻、錯感覚、不眠症、傾眠、失見当識、不安、多幸症、幻覚
精神障害			不安、不眠症	血液	貧血（赤血球減少）、白血球減少、血小板減少、好酸球増多			感覚器			霧視、眼の障害、視覚異常、瞳孔反射障害、耳鳴、耳の障害、味覚消失、味覚倒錯
神経系障害			浮動性めまい、頭痛、錯感覚、振戦、味覚異常	消化器		下痢、嘔気	嘔吐、腹痛	循環器		上室性期外収縮、高血圧、動悸	QT 延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎、血栓性静脈炎
耳及び迷路障害			回転性めまい	その他	発熱	静脈炎、血管痛	皮膚血管炎、悪寒、注射部疼痛	呼吸器		呼吸困難、肺炎、肺水腫、気胸	咳嗽、喘鳴、咽頭炎、気管炎、気管支炎、胸水、鼻出血
心臓障害			上室性不整脈	^{注1)} ：症状（異常）が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。				消化器	下痢、悪心、嘔吐	食道炎・胃腸炎、胃腸出血、腹痛、麻痺性イレウス、食欲不	腹部膨満、口渇、口唇炎、口内炎、口腔内潰瘍、口腔内白斑症、舌障害、舌炎、舌変色、歯の変色、食欲亢
血管障害			高血圧、低血圧、潮紅	^{注2)} ：症状（異常）が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。							
胃腸障害	下痢		消化器痛／腹痛、嘔吐、鼓腸／腹部膨満感／腹部膨満、便秘、悪心、消化不良	^{注3)} ：症状（異常）が認められた場合には、投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける場合には適切な処置を行うこと。							
肝胆道系障害			黄疸								
皮膚及び皮下組織障害	湿疹		癢痒症、発疹、蕁麻疹 ^{注2)} 、小水疱水疱性皮疹（粘膜性又は非粘膜性）								
筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛、筋力低下、筋肉痛、関節痛								

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダプトマイシン			バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド			
	腎及び尿路障害		腎障害				振	進、肺炎、消化不良、胃食道逆流、便秘、メレナ
	生殖系及び乳房障害		膣炎		肝臓	肝機能検査値異常	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加、ALP 増加、ビリルビン血症	LDH 増加、肝炎
	全身障害及び投与局所様態	発熱	無力症、注射部位反応、悪寒、疲労		皮膚		発疹、水疱	皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎、皮膚単純疱疹、湿疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚感染、真菌性皮膚炎、皮膚びらん、瘙痒、皮膚刺激
	臨床検査	肝機能検査異常（AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇）、血小板数減少、CK (CPK) 上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR 増加、LDH 上昇 ^{注2)} 、プロトロンビン時間延長、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇		筋・骨格		筋痛	
					泌尿器・生殖器		排尿困難、頻尿、多尿	陰痛、陰感染、性器分泌物、不正子宮出血、陰茎感染
注1) 外国において認められている。 注2) 国内においても認められている（1.0%）。					その他		頭痛、背部痛、血管痛、発熱、カンジダ症、倦怠感、下肢脱力、浮腫、網状赤血球減少症、網状赤血球数増加、 β -HCG 増加	血管神経性浮腫、顔面浮腫、アレルギー反応、光線過敏性反応、無力症、疲労、悪寒、発汗、粘膜乾燥、膿瘍、真菌感染、注射部／血管カテーテル部浮腫、注射部／血管カテーテル部痒感、注射部／血管カテーテル部疼痛、注射部／血管カテーテル部静脈炎／血栓性静脈炎、注射部／血管カテーテル部反応
					注1)：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明 注2)：本剤の投与中に嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた時には、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。その場合、アシドーシス、血中重炭酸塩減少の症状を観察すること。			

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダブトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダブトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
	5. 高齢者への投与 高齢者では一般的に生理機能が低下しているので注意すること。 $CL_{CR} \geq 30 \text{ mL/min}$ の高齢者では用量調節は必要ない。	5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下している場合が多いので、投与前及び投与中に腎機能検査を行い、腎機能低下の程度により投与量・投与間隔を調節し、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]	-
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットにおいて、ダブトマイシンは胎盤を通過することが認められている。] 2) 授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[症例報告にて、ヒト母乳中へダブトマイシンが低濃度（ $0.045 \mu\text{g/mL}$ 、乳汁中濃度／血漿中濃度比：0.12%）で移行することが報告された。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 2) 授乳中の婦人には、投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。[ヒト母乳中に移行する。]	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 2) 授乳婦 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。]
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。（国内での使用経験がない）[「薬物動態」の項参照]	7. 小児等への投与 腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、血中濃度をモニタリングするなど、慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]	6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[比較試験等によるデータは得られていない。（ 10 mg/kg を静脈内投与した小児患者の C_{max} については、 625 mg のリネゾリドを投与した成人との類似性が認められたが、小児の体重（kg）あたりの平均クリアランスは高く、見かけの消失半減期が短くなることが明らかとなっている。小児患者については、成人と同様の薬物動態を示すような用法・用量は確立されていない。）]
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダブトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間（PT）延長及び国際標準比（INR）増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬とダブトマイシンの相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダブトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可	-	-

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダプトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
	<p>能性を最小限にできる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こす可能性が十分にある。</p> <p>本剤投与中に PT 又は INR が異常に高い場合には、以下を行うことが望ましい。</p> <p>1) 2回目以降の本剤投与直前（トラフ時）に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は INR の評価を検討すること。</p> <p>2) PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。</p>		
	<p>9. 過量投与</p> <p>本剤の過量投与が疑われた場合は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ支持療法を行うことが望ましい。本剤は、血液透析（4時間で投与量の約15%除去）又は腹膜透析（48時間で約11%除去）により体内から緩やかに除去される。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状： 急性腎不全等の腎障害、難聴等の第8脳神経障害を起こすおそれがある。</p> <p>処置： HPM（high performance membrane）を用いた血液透析により血中濃度を下げることが有効であるとの報告がある^{1), 2)}。</p>	<p>7. 過量投与</p> <p>1) 症状 ヒトに過量投与した時の影響は知られていないが、動物実験（イヌ、ラット）において、ラットに自発運動低下と運動失調（投与量3,000 mg/kg/日）、イヌに嘔吐と振戦（投与量2,000 mg/kg/日）があらわれた。</p> <p>2) 処置 患者の状態を注意深く観察し、本剤の過量投与が疑われた場合は、必要に応じ糸球体ろ過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネゾリドの急速な消失が認められた。第 I 相臨床試験において、リネゾリドの投与量の約30%は、リネゾリド投与3時間後に始めた3時間の血液透析期間中に除去された。腹膜透析又は血液灌流によるリネゾリドの除去については、データが得られていない。</p>
	<p>10. 適用上の注意</p> <p>1) 調製方法</p> <p>(1) 本剤1バイアルにつき7mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50mg/mLの溶液とする。なお、泡立ちを抑えるため、溶解時又は溶解後のバイアルは激しく振とうせずに、以下の手順に従って調製する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゴム栓の中央部に針を刺す。 ・ 生理食塩液7mLをバイアルの内壁をつ 	<p>9. 適用上の注意</p> <p>1) 調製方法</p> <p>(1) 本剤0.5 g（力価）バイアルに注射用水10 mLを加えて溶解し、更に0.5 g（力価）に対し100 mL以上の割合で日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液等の輸液に加えて希釈し、60分以上かけて点滴静注すること。</p> <p>キットの場合 キット品は、両頭針を介して添付の日局生</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>本剤は用法・用量にしたがって、点滴静注のみに使用すること。本剤の使用に際しては、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 投与前</p> <p>(1) 本剤は、調製不要の使い切りバッグであるので残液は使用しないこと。</p> <p>(2) バッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。</p> <p>(3) 投与前に、不溶物の認められるものは使用しないこと。</p>

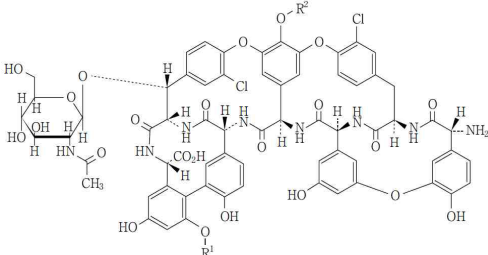
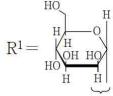
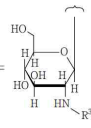
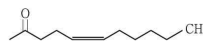
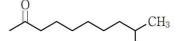
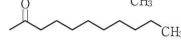
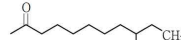

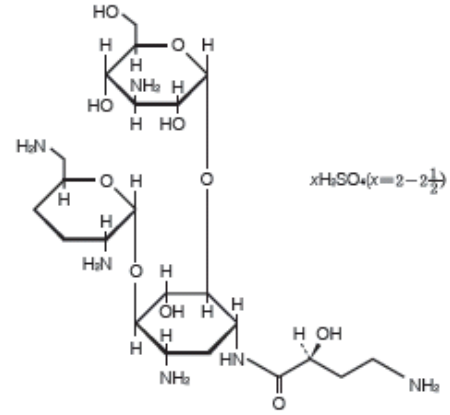
表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダブトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダブトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
	<p>たわらせながらゆっくりと注入する。</p> <ul style="list-style-type: none"> バイアルをゆっくりと回しながら塊又は粉末を十分に湿らせる。 溶解するまで約10分間静置する。 数分間ゆっくりとバイアルを回す。 完全に溶解したことを確認する。 <p>(2) (1)の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。</p> <p>(3) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、調製開始後、室温では12時間以内、冷所（2～8℃）では48時間以内に使用すること。</p> <p>2) 投与前 不溶物がないことを目視で確認すること。</p> <p>3) 配合適性</p> <p>(1) 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。</p> <p>(2) ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。</p> <p>(3) 配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配合変化を起こさない輸液（生理食塩液又は乳酸リンゲル液）を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。</p>	<p>理食塩液100 mL に溶解し、60分以上かけて点滴静注すること。（詳しい溶解方法については「キット品溶解操作方法」を参照のこと。）</p> <p>(2) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温、冷蔵庫保存共に24時間以内に使用すること。</p> <p>キット品は、栓体キャップを開栓後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。</p> <p>2) 調製時 現在までに、次の注射剤と混合すると、配合変化を起こすことが確認されているので、混注しないこと。</p> <p>(1) アミノフィリン、フルオロウラシル製剤と混合すると外観変化と共に経時的に著しい力価低下を来すことがある。</p> <p>(2) ヒドロコルチゾンコハク酸エステル、セフトキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフォゾプラン、パニペナム・ベタミプロン、アズトレオナム製剤と混合すると著しい外観変化を起こすことがある。</p> <p>3) 投与時</p> <p>(1) 血栓性静脈炎が起こることがあるので、薬液の濃度及び点滴速度に十分注意し、繰り返し投与する場合は、点滴部位を変更すること。</p> <p>(2) 薬液が血管外に漏れると壊死が起こるおそれがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。</p> <p>4) 投与経路：筋肉内注射は痛みを伴うので行わないこと。</p>	<p>(4) バッグを押すことにより液漏れの有無の確認を行うこと。液漏れが認められた場合には、無菌性が損なわれている可能性があるため使用しないこと。</p> <p>(5) 投与は、バッグのゴム栓のついていないポートより行い、ゴム栓付きのポートは使用しないこと。</p> <p>(6) 本剤は、軟らかいバッグであるので、大気圧で自然に内容液が排出されるため、通気針は不要である。</p> <p>(7) U字管連結は行わないこと。</p> <p>(8) バッグの液目盛りはおよその目安として使用すること。</p> <p>(9) 本剤は、時間の経過とともに黄色を呈することがあるが、効力に影響を及ぼすことはない。</p> <p>2) 配合変化</p> <p>(1) 本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。 アムホテリシン B、塩酸クロルプロマジン、ジアゼパム、イセチオン酸ペンタミジン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、フェニトインナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セフトリアキソンナトリウム</p> <p>(2) 本剤を他の薬剤と併用投与する場合には、各薬剤の定められた用法・用量に従い、別々に投与すること。</p> <p>(3) 本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、本剤及び他の薬剤と配合変化を起こさない輸液（生理食塩液）を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。</p> <p>3) 静脈内投与時 本剤に他の薬剤を注入して使用しないこと。</p>
	<p>11. その他の注意 ラット及びイヌにおいて、ダブトマイシン投与により骨格筋に影響がみられたが、心筋及び平滑筋に変化は認められなかった。この変化は、病理組織学的に骨格筋の変性又は再生像を呈し、CK（CPK）の</p>	<p>10. その他の注意 外国で急速静注により心停止を起こしたとの報告がある</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>1) イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験（0、20、40及び80 mg/kg/日）において、対照群を含み投与群の雄に前立腺、精巣及び精巣上体の低形成が報告されているが、イヌにおける他の反復投与毒性試験では生殖</p>

表 1.7: 1 同種同効品一覧（ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド）（続き）

一般的名称	ダプトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
	上昇を伴っていた。線維化及び横紋筋融解症は認められなかった。病理組織学的変化を含む骨格筋への影響はすべて、ラットにおいて休薬後4週以内及びイヌにおいて休薬後11週以内に完全に回復した。ラット及びイヌにおいて、末梢神経に変化（軸索の変性像を呈し、機能的な変化を伴うこともあった）がみられ、この変化はミオパシーよりも高用量で認められた。病理組織学的及び機能的な影響はイヌで評価したところ、実質的に休薬後6ヵ月以内に回復した。		器に変化は認められていない。 2) ラットにおける授（受）胎能・生殖能及び授乳期における生殖試験（0、2.5、15及び50 mg/kg/日）において、高用量群に統計学的に有意差の認められない精子運動能の軽度低下が報告されている。 3) ラットにおける雄性生殖能回復試験（0、50及び100 mg/kg/日、9週間投与）において、投与4週目のテストステロン値に減少がみられたが、回復12週目のテストステロン値に変化はみられていないと報告されている。雄性ラットにおける他の生殖能試験では、テストステロン値の減少は認められていない。
添付文書の作成年月日	-	平成21年6月改訂 （第12版、指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂）	平成21年6月改訂（第12版）
備考	-	本邦第Ⅲ相試験の対照薬	-

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）

一般の名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩
販売名	注射用タゴシッド [®] 200 mg	ハベカシン [®] 注射液25 mg、ハベカシン [®] 注射液75 mg、ハベカシン [®] 注射液100 mg、ハベカシン [®] 注射液200 mg
会社名	アステラス製薬株式会社	明治製薬株式会社
承認年月日	平成18年5月29日（旧販売名 注射用タゴシッド：平成10年4月10日）	ハベカシン [®] 注射液25 mg、75 mg、100 mg：平成18年7月21日 ハベカシン [®] 注射液200 mg：平成20年2月29日 （旧販売名 ハベカシン注射液75 mg/1.5 mL、100 mg/2 mL：平成2年11月22日） （旧販売名 ハベカシン注射液25 mg/0.5 mL：平成11年2月19日）
再評価年月日	平成16年9月30日（再評価結果）	平成10年3月12日（再評価結果）
再審査年月日	-	平成17年1月13日（小児適応追加）
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	 <p> $R^1 =$  </p> <p> テイコプラニン A₂群： $R^2 =$  </p> <p> テイコプラニン A_{2.1}： $R^3 =$  </p> <p> テイコプラニン A_{2.2}： $R^3 =$  </p> <p> テイコプラニン A_{2.3}： $R^3 =$  </p> <p> テイコプラニン A_{2.4}： $R^3 =$  </p> <p> テイコプラニン A_{2.5}： $R^3 =$  </p> <p> テイコプラニン A_{3.1}： $R^2 = H$ </p>	 <p> $xH_2SO_4 (x=2-2\frac{1}{2})$ </p>
剤型・含量	凍結乾燥した白色～淡黄色の塊又は粉末注射剤。1バイアル中、有効成分としてテイコプラニン200 mg（力価）含有。	無色澄明の注射液。 1アンプル（0.5 mL、1.5 mL、2 mL 又は4 mL）中、有効成分としてアルベカシン硫酸塩25 mg、75 mg、100 mg 又は200 mg（力価）含有。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）（続き）

一般的名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩
効能・効果	<p><適応菌種> 本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）</p> <p><適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染</p>	<p><適応菌種> アルベカシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）</p> <p><適応症> 敗血症、肺炎</p>
効能・効果に関連する使用上の注意	-	-
用法・用量	<p>通常、成人にはテイコプラニンとして初日400 mg（力価）又は800 mg（力価）を2回に分け、以後1日1回200 mg（力価）又は400 mg（力価）を30分以上かけて点滴静注する。</p> <p>敗血症には、初日800 mg（力価）を2回に分け、以後1日1回400 mg（力価）を30分以上かけて点滴静注する。</p> <p>通常、乳児、幼児又は小児にはテイコプラニンとして10 mg（力価）/kg を12時間間隔で3回、以後6～10 mg（力価）/kg（敗血症などの重症感染症では10 mg（力価）/kg）を24時間ごとに30分以上かけて点滴静注する。また、新生児（低出生体重児を含む）にはテイコプラニンとして初回のみ16 mg（力価）/kg を、以後8 mg（力価）/kg を24時間ごとに30分以上かけて点滴静注する。</p> <p>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>	<p>1) 成人への投与 通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、1日1回150～200 mg（力価）を30分～2時間かけて点滴静注する。必要に応じ、1日150～200 mg（力価）を2回に分けて点滴静注することもできる。また、静脈内投与が困難な場合、アルベカシン硫酸塩として、1日150～200 mg（力価）を1回又は2回に分けて筋肉内注射することもできる。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>2) 小児への投与 通常、小児にはアルベカシン硫酸塩として、1日1回4～6 mg（力価）/kg を30分かけて点滴静注する。必要に応じ、1日4～6 mg（力価）/kg を2回に分けて点滴静注することもできる。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>2) 腎障害のある患者には、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>3) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。トラフレベルの血中濃度は5～10 µg/mLを保つことが投与の目安となるが、敗血症などの重症感染症においては確実な臨床効果を得るために10 µg/mL以上を保つこと。（「その他の注意」の項参照）</p>	<p>1) 本剤の薬効は最高血中濃度と最も相関するとされていることから、1日1回静脈内投与が望ましい。</p> <p>2) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>3) 本剤の使用にあたっては、腎機能異常及び聴力障害等の副作用に留意し、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。患者の状態などから判断して、14日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、漫然とした継続投与は行わないこと。</p>
警告	-	-
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分並びにアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	<p>1) アミノグリコシド系抗生物質、ペプチド系抗生物質又はバンコマイシン類に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2) アミノグリコシド系抗生物質、ペプチド系抗生物質又はバンコマイシン類による難聴又はその他の難聴のある患者</p>	<p>1) 本人又はその血族がアミノグリコシド系抗生物質による難聴又はその他の難聴のある患者〔難聴が発現又は増悪するおそれがある。〕</p> <p>2) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続し、腎障害が悪化するおそれがあり、また、第8脳神経障害等の副作用が強くあらわれるおそれがある。【薬物動態】の項参照〕</p> <p>3) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p>

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）（続き）

一般的名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 腎障害のある患者〔排泄が遅延し、蓄積するため、血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること。〕 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 低出生体重児、新生児（「小児等への投与」、「薬物動態」の項参照） <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 <ol style="list-style-type: none"> 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 ショック及びレッドマン症候群（顔、頸、軀幹の紅斑性充血、そう痒等）が報告されているので、本剤の使用にあたっては30分以上かけて点滴静注し、急速なワンショット静注では使用しないこと。 本剤はメチシリン耐性の黄色ブドウ球菌感染症に対してのみ有用性が認められている。 	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 低出生体重児、新生児〔「小児等への投与」の2)、3)の項参照〕 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 <ol style="list-style-type: none"> 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 眩暈、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。特に腎機能障害患者、小児（特に低出生体重児及び新生児）、高齢者、長期間投与患者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなり易く、聴力障害の危険性がより大きくなるので、可能な限り聴力検査を実施することが望ましい。 アミノグリコシド系抗生物質の聴力障害は、高周波音に始まり低周波音へと波及するので、障害の早期発見のために、聴力検査の最高周波数である8 kHzでの検査が有用である。また、3歳未満の患者においては、ABR（聴性脳幹反応）を用いた聴力検査が有用である。 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、投与中は腎機能検査を行うなど慎重に投与すること。特に高齢者や重篤な基礎疾患・合併症を有する患者では、投与量の設定等にも十分留意し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 神経筋遮断作用による呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、麻酔剤、筋弛緩剤と併用する場合、あるいは重症筋無力症の患者に投与する場合には、慎重に投与すること。 本剤を点滴静脈内投与するときには、副作用の発生を防ぐため、必ず30分以上かけて投与すること。また、投与後は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。小児に投与する場合には、原則として本剤の投与終了直後と次回投与直前に血中濃度を測定し、適切な投与計画をたてること。 本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症に対してのみ有用性が認められている。なお、MRSA が検出されただけでは MRSA 感染症とは限

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）（続き）

一般的名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩																								
		<p>らないので、本剤投与にあたっては、次の点に留意すること。</p> <p>(1) MRSA 感染症の診断が確定した場合にのみ投与することを原則とする。</p> <p>(2) 臨床症状及び菌の検出状況から MRSA 感染症であることが推定された場合には、個々の患者背景や臨床症状の推移などを考慮のうえ、本剤の投与の可否を判断する。</p> <p>7) 小児に投与する場合には、本剤により症状が改善されない場合は、速やかに他剤に切り替えること。〔小児（特に低出生体重児・新生児）では防御機構が未熟であるため、容易に症状が増悪するおそれがある。〕</p> <p>8) 肝機能障害があらわれることがあるので、投与中は肝機能検査を行うなど慎重に投与すること。</p>																								
	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド 等</td><td>腎障害、聴覚障害を増強するおそれがあるので併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合は、慎重に投与すること。</td><td>腎障害、聴覚毒性が増強される。</td></tr> <tr> <td>腎障害、聴覚障害を起こす可能性のある薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ペプチド系抗生物質 アムホテリシン B シクロスポリン シスプラチン 等</td><td>腎障害、聴覚障害を増強するおそれがあるので併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合は、慎重に投与すること。</td><td>腎障害、聴覚毒性が増強される。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド 等	腎障害、聴覚障害を増強するおそれがあるので併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合は、慎重に投与すること。	腎障害、聴覚毒性が増強される。	腎障害、聴覚障害を起こす可能性のある薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ペプチド系抗生物質 アムホテリシン B シクロスポリン シスプラチン 等	腎障害、聴覚障害を増強するおそれがあるので併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合は、慎重に投与すること。	腎障害、聴覚毒性が増強される。	<p>3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>腎障害を起こすおそれのある血液代用剤 デキストラン ヒドロキシエチルデンプン 等</td><td>腎障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。腎障害が発生した場合には、投与を中止し、透析療法等適切な処置を行うこと。</td><td>機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中への蓄積、近位尿管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。</td></tr> <tr> <td>ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド アゾセミド 等</td><td>腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。</td><td>機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるという報告がある。</td></tr> <tr> <td>腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン エンビオマイシン 白金含有抗悪性腫瘍剤（シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン）等</td><td>腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、減量するなど慎重に投与すること。ただし、小児（特に低出生体重児・新生児）では、バンコマイシンは原則併用しないこと。</td><td>両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが相互作用の機序は不明。</td></tr> <tr> <td>（小児に投与する場合）</td><td>腎障害及び聴器障害が</td><td>小児（特に低出生体重児・</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	腎障害を起こすおそれのある血液代用剤 デキストラン ヒドロキシエチルデンプン 等	腎障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。腎障害が発生した場合には、投与を中止し、透析療法等適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中への蓄積、近位尿管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。	ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド アゾセミド 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるという報告がある。	腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン エンビオマイシン 白金含有抗悪性腫瘍剤（シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン）等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、減量するなど慎重に投与すること。ただし、小児（特に低出生体重児・新生児）では、バンコマイシンは原則併用しないこと。	両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが相互作用の機序は不明。	（小児に投与する場合）	腎障害及び聴器障害が	小児（特に低出生体重児・
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド 等	腎障害、聴覚障害を増強するおそれがあるので併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合は、慎重に投与すること。	腎障害、聴覚毒性が増強される。																								
腎障害、聴覚障害を起こす可能性のある薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ペプチド系抗生物質 アムホテリシン B シクロスポリン シスプラチン 等	腎障害、聴覚障害を増強するおそれがあるので併用は避けることが望ましいが、やむを得ず併用する場合は、慎重に投与すること。	腎障害、聴覚毒性が増強される。																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
腎障害を起こすおそれのある血液代用剤 デキストラン ヒドロキシエチルデンプン 等	腎障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。腎障害が発生した場合には、投与を中止し、透析療法等適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中への蓄積、近位尿管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。																								
ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド アゾセミド 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるという報告がある。																								
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン エンビオマイシン 白金含有抗悪性腫瘍剤（シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン）等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、減量するなど慎重に投与すること。ただし、小児（特に低出生体重児・新生児）では、バンコマイシンは原則併用しないこと。	両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが相互作用の機序は不明。																								
（小児に投与する場合）	腎障害及び聴器障害が	小児（特に低出生体重児・																								

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）（続き）

一般的名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩		
		他のアミノグリコシド系 抗生物質（注射剤）	発現、悪化するおそれがある。	新生児）では腎機能が未発達であるため。
		麻酔剤 筋弛緩剤 ツボクラリン パンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物 トルペリゾン A 型ボツリヌス毒素 等	呼吸抑制があらわれるおそれがある。呼吸抑制があらわれた場合には、必要に応じ、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤ともに神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。
		腎毒性を有する薬剤 シクロスポリン アムホテリシン B 等	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	両薬剤ともに腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明。
	<p>4. 副作用</p> <p>成人では、安全性評価対象症例218例中、50例（22.9%）103件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は AST（GOT）上昇21件（9.6%）、ALT（GPT）上昇16件（7.3%）、好酸球増多14件（6.4%）、Al-P 上昇11件（5.0%）、γ-GTP 上昇7件（3.2%）、LDH 上昇5件（2.3%）、白血球減少4件（1.8%）、BUN 上昇4件（1.8%）、発熱4件（1.8%）であった。（承認時：1998年4月）</p> <p>また、小児等では、安全性評価対象症例62例中、12例（19.4%）24件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇各4件（6.5%）、LDH 上昇3件（4.8%）、発熱2件（3.2%）であった。（用法・用量追加時：2003年1月）</p>	<p>4. 副作用</p> <p>市販後使用成績調査の結果</p> <p>市販後使用成績調査の結果、全国5,106施設から総症例32,557例の臨床例が報告された。副作用発現症例数は2,125例（6.53%）であり、副作用発現件数は2,968件であった。</p> <p>主な副作用は、泌尿器系障害（腎障害、腎機能障害、BUN 上昇、腎不全、血中クレアチニン上昇等）1,087例（3.34%）、肝臓・胆管系障害（肝機能障害、肝障害、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等）836例（2.57%）、代謝・栄養障害（Al-P 上昇、LDH 上昇等）197例（0.61%）、皮膚・皮膚付属器障害（発疹、薬疹等）101例（0.31%）、白血球・網内系障害（好酸球増多、白血球減少等）92例（0.28%）であった。（ハベカシン注射液の再審査終了時）</p> <p>高齢者-市販後使用成績調査の結果</p> <p>市販後使用成績調査の結果、高齢者（65歳以上）は総症例22,921例の臨床例が報告された。副作用発現例数は1,493例（6.51%）であり、副作用発現件数は2,133件であった。</p> <p>主な副作用は、泌尿器系障害（腎障害、腎機能障害、BUN 上昇、腎不全、血中クレアチニン上昇等）811例（3.54%）、肝臓・胆管系障害（肝機能障害、肝障害、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等）595例（2.60%）等であった。（ハベカシン注射液の再審査終了時）</p> <p>小児-市販後使用成績調査の結果</p> <p>小児適応追加後の小児（15歳未満）を対象とした使用成績調査の結果、総症例750例の臨床例が報告された。副作用発現例数は55例（7.33%）であり、副作用発現件数は70件であった。</p> <p>主な副作用は、臨床検査17 例（2.27%）、肝胆道系障害15例（2.00%）、耳及び迷路障害11例（1.47%）であった。（ハベカシン注射液の小児適応追加再審査終了時）</p>		

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）（続き）

一般的名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩
	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、気管支痙攣、血管浮腫、呼吸困難、顔面蒼白、発汗、頻脈等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 第8脳神経障害：眩暈、耳鳴、聴力低下等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、聴力検査を行う等観察を十分に行うこと。このような症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける場合には減量するなど慎重に投与すること。</p> <p>(3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）： 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）及び紅皮症（剥脱性皮膚炎）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、Al-P、γ-GTP、総ビリルビン等の上昇、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>1日1回投与臨床薬理試験の結果</p> <p>1日1回投与について検討した臨床試験（19例）の結果、副作用発現例数は3例（15.8%）であり、副作用発現件数は3件であった。また、臨床検査値の異常変動に関する副作用発現例数は7例（36.8%）であり、副作用発現件数は12件であった。主な副作用は、臨床検査（好酸球百分率増加、単球百分率増加、血中尿素増加等）7例（36.8%）、胃腸障害（下痢）2例（10.5%）であった。（1日1回投与承認時）</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) ショック（0.1%未満）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 痙攣（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には、慎重に投与すること。</p> <p>(3) 眩暈、耳鳴、耳閉感（0.1%未満）、また、難聴（0.1～5%未満）等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には、慎重に投与すること。</p> <p>(4) 急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 汎血球減少（0.1%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）(続き)

一般的名称	テイコプラニン				アルベカシン硫酸塩		
	2) その他の副作用				2) その他の副作用		
		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明	種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
	過敏症 ^{注1)}		発熱、発疹		肝臓 ^{注2)}	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇等	黄疸等
	肝臓 ^{注2)}	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	黄疸、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン 上昇等		腎臓	腎機能障害 ^{注3)} （BUN、クレアチニンの上昇等）、蛋白尿、カリウム等電解質の異常	浮腫、血尿
	血液	好酸球増多	白血球減少	貧血	過敏症 ^{注4)}	発疹等	瘙痒、発赤、発熱、蕁麻疹等
	腎臓 ^{注2)}		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇		血液 ^{注5)}	貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多等	-
	循環器 ^{注3)}		動悸、血圧低下	血圧上昇	消化器	下痢等	下血 ^{注2)} 、軟便、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等
	消化器		食欲不振	悪心、嘔吐、下痢	注射部位	-	注射局所の疼痛又は硬結（筋肉内注射時）
	その他			注射部位疼痛、静脈炎、痙攣、悪寒、頭痛、菌交代症	ビタミン欠乏症	-	ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
	その他				その他	-	頭痛、手指しびれ感、全身倦怠感
^{注1)} このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。なお、海外の報告によれば、使用期間中、そう痒は7日目までに、また、発熱、発疹は14日目まで（特に8～14日目）にあらわれることが多いので観察を十分に行うこと。また、本剤投与終了後においても遅発性の副作用が発現する可能性が否定できないので、特に外来患者に対しては、発疹、そう痒などの皮膚症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。				^{注2)} 観察を十分に行い、異常が認められた場合又は症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
^{注2)} 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。				^{注3)} 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。			
^{注3)} このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、ネコを用いたヒスタミン試験において24 mg/kg 投与で、投与直後にごくわずかな一過性の血圧低下がみられたが速やかに回復した。				^{注4)} 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。			
				^{注5)} 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
5. 高齢者への投与 高齢者は腎機能が低下している場合が多いので、投与前及び投与中に腎機能検査を行い、腎機能の低下の程度により、4日目以降の用量を減量するなど慎重に投与すること。				5. 高齢者への投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 1) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあり、第8脳神経障害、腎障害等の副作用があらわれやすい。（【薬物動態】(5)血中濃度モニタリングの項参照） 2) 高齢者では、ビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。			

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）(続き)

一般的名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>2) 授乳婦：授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>〔妊婦に投与すると新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがあり、またラットの筋注による器官形成期投与試験で出生児の発育遅滞が認められている。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、原則として初期負荷用量（小児では10 mg/kg 12時間間隔3回、新生児では16 mg/kg）投与終了後の次回投与開始前のトラフ値及びその後1週間間隔でトラフ値の血中濃度をモニタリングするなど、慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>1) 体の大きい小児に投与するときには、成人の1日最高量200 mg（力価）を超えないよう注意すること。</p> <p>2) 筋注については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。点滴静注については、低出生体重児に対する安全性は確立していない。</p> <p>3) 腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続することにより、最低血中濃度2 µg/mLを超えるおそれがあるので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。</p> <p>特に低出生体重児においては、正常な新生児と比較しても著しく半減期が延長し、かつ、個体差が大きいことが知られているので、少なくとも次回投与直前に血中濃度を測定し、投与間隔を調整すること。</p> <p>4) 小児に投与する場合には、腎毒性の発現を防ぐため、腎機能検査を行い、慎重に投与すること。</p>
	-	<p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状： 腎障害、聴覚障害、前庭障害、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。</p> <p>処置： 血液透析、腹膜透析による薬剤の除去を行う。神経筋遮断症状、呼吸麻痺に対してはコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与又は機械的呼吸補助を行う。</p>
	<p>8. 適用上の注意</p> <p>1) 調製方法：注射液の調製にあたっては、本剤1バイアル〔200 mg（力価）〕に注射用水又は生理食塩液約5 mLを加えてなるべく泡立たないように穏やかに溶解し溶液とする。この溶解液を100 mL以上の生理食塩液等に加えて希釈する。なお、新生児、乳児、幼児及び小児においては、注射用水又は生理食塩液5 mLを加えた溶解液から投与量相当分を採取し、生理食塩液等にて適宜</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>1) 調製時</p> <p>(1) アンブルカット時に異物の混入を避けるため、アンブルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。</p> <p>(2) 現在までに、次の注射剤と混合後、配合変化をおこすことが確認されているので、混注しないこと。</p>

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）（続き）

一般的名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩
	<p>希釈して調製する。</p> <p>2) 調製時</p> <p>(1) 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、ガベキサートメシル酸塩、アムホテリシン B、ミノサイクリン塩酸塩と配合すると白濁・沈殿を生じることが確認されているので、これらの薬剤とは混注しないこと。</p> <p>(2) セフォチアムと混合すると、本剤の活性低下を来すことが確認されているので、併用する場合には別々に投与すること。</p> <p>(3) 現在までに24時間以内に配合変化のないことが確認されているのは、リンゲル液、乳酸リンゲル液、プロテアミン12X、ボタコール R、ラクテック注、KN 補液3B、ソリタ T3号、フィジオゾール3号、アクチット注等である。</p> <p>(4) 大塚糖液5%、マルトス輸液10%、マルトース ML 輸液10%、アミノフリード輸液との配合については、調製後、速やかに使用すること。</p> <p>3) 調製後：調製後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。</p> <p>4) 投与方法：注射液は30分以上かけて点滴静注すること。</p>	<p>ア. スルバクタム／セフォペラゾン、セファゾリン、セフゾナム、フェノバルビタール、D-マンニトール、ブロムヘキシリン塩酸塩、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル、塩化カルシウム水和物、ドキソルビシン塩酸塩と混注すると、白濁・沈殿を生じることがある。</p> <p>イ. アンピシリン、アンピシリン／クロキサシリン、イミペネム／シラスタチン、セフメタゾール、ピペラシリン、フロモキシセフ、ラタモキシセフと混注すると、両剤の反応によりアミドを形成し、本剤の活性低下を来すので、それぞれ別経路で投与すること。</p> <p>(3) 点滴静注にあたって本剤の希釈には、通常「日局」生理食塩液、「日局」5%ブドウ糖注射液を用いるが、この他に現在までに配合変化がないことが確認されている補液は、アスバラ K 注射液、マルトス-10、10%ES ポリタミン注射液、強力モリアミン S、ソリタ T3号、フィジオゾール3・号、ボタコール R、プロテアミン12X 注射液、KN 補液3B、ラクテック G 注があり、これらのいずれも用いることができる。</p> <p>2) 溶解後 点滴静注に用いる場合は、希釈後は速やかに使用すること。</p> <p>3) 筋肉内注射時 筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。</p> <p>(1) 同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。 また、小児には特に注意すること。（「小児等への投与」の2)の項参照）</p> <p>(2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。 なお、注射針を刺入したとき、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。</p> <p>(3) 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。</p> <p>(4) 硬結をきたすことがあるので、注射直後は局所を十分にもむこと。</p>
	<p>9. その他の注意</p> <p>1) 血中濃度モニタリング 長期間投与中の患者、高齢者、腎機能障害又は難聴のある患者あるいは腎障害、聴覚障害を起こす可能性のある薬剤（アミノグリコシド系抗生物質、ループ利尿剤等）を併用している患者においては、血中濃度をモニタリングするなど安全性の確保に配慮すること。 米国においては感染性心内膜炎・敗血症及び骨・関節感染症を対象とし、高用量を用いた臨床試験〔投与量：6～30 mg/kg（400～2,000 mg）を初日は2回、2日目以降1日1回〕で、トラフレベルの血中濃度が60 µg/mL 以上を示した症</p>	<p>10. その他の注意 クエン酸水和物で抗凝固処理した血液を大量輸血された患者にアミノグリコシド系抗生物質を投与すると、投与経路にかかわらず、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。</p>

表 1.7: 2 同種同効品一覧（テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩）（続き）

一般的名称	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩												
	<p>例に血清クレアチニンの異常変動の発現頻度が高かったことから、トラフレベルの血中濃度が60 µg/mL 以上になった場合には腎障害・聴覚障害等の副作用の発現に注意すること。</p> <p>また、トラフレベルの血中濃度が20 µg/mL 以上で、一過性に肝機能検査値が軽度上昇したとの報告がある。</p> <p>2) 腎機能障害患者への投与方法</p> <p>本剤は主として腎臓から排泄され、腎機能障害患者では腎機能正常者よりも血中半減期が延長するので、投与量を調節して使用する必要がある。クレアチニン・クリアランスから投与量又は投与間隔を調節する目安は以下のとおりである。なお、血液透析あるいは腹膜透析を受けている患者への投与は、クレアチニン・クリアランスが10 mL/min 以下の患者と同様とする。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>障害度</th><th>初期投与 (3日目まで)</th><th>4日目以降</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60≧Ccr>40</td><td>腎機能正常者と等しい投与量</td><td>1日の用量を半減するかあるいは隔日に投与する。</td></tr> <tr> <td>40≧Ccr>10</td><td>腎機能正常者と等しい投与量</td><td>1日の用量を1/3に減ずるかあるいは3日ごとに投与する。</td></tr> <tr> <td>10≧Ccr</td><td>腎機能正常者と等しい投与量</td><td>1日の用量を1/5に減ずるかあるいは5日ごとに投与する。</td></tr> </tbody> </table> <p>3) 血液透析患者への投与に際しては、透析膜の種類によっては除去される場合もあるが、一般にテイコプラニンは血液透析によって除去されない場合が多いので、血中濃度をモニタリングするなどして必要なトラフレベルの血中濃度の確保に注意すること。</p>	障害度	初期投与 (3日目まで)	4日目以降	60≧Ccr>40	腎機能正常者と等しい投与量	1日の用量を半減するかあるいは隔日に投与する。	40≧Ccr>10	腎機能正常者と等しい投与量	1日の用量を1/3に減ずるかあるいは3日ごとに投与する。	10≧Ccr	腎機能正常者と等しい投与量	1日の用量を1/5に減ずるかあるいは5日ごとに投与する。	
障害度	初期投与 (3日目まで)	4日目以降												
60≧Ccr>40	腎機能正常者と等しい投与量	1日の用量を半減するかあるいは隔日に投与する。												
40≧Ccr>10	腎機能正常者と等しい投与量	1日の用量を1/3に減ずるかあるいは3日ごとに投与する。												
10≧Ccr	腎機能正常者と等しい投与量	1日の用量を1/5に減ずるかあるいは5日ごとに投与する。												
添付文書の作成年月日	平成21年11月改訂（第14版、薬事法改正に伴う改訂）	平成21年8月改訂（第6版 指定医薬品の規制区分の廃止等）												
備考	-	-												

キュビシン静注用350mg

1.8 添付文書（案）

MSD株式会社

環状リポペプチド系
抗生物質製剤

日本標準商品分類番号

876119

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

キュビシン® 静注用350mg

貯法：2～8℃

使用期間：3年

使用期限：外箱に表示

CUBICIN® IV 350mg

注射用ダプトマイシン

承認番号	未定
薬価収載	未定
販売開始	未定
国際誕生	2003 年 9 月

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	キュビシン® 静注用350mg
有効成分の名称	ダプトマイシン
含量	350mg (調製時の損失を考慮に入れ、1バイアル中367.5mgを含む。)
添加物	水酸化ナトリウム (pH 調節剤)
容器	10mL バイアル (単回用)
pH	4.0～5.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)
性状	凍結乾燥した微黄色～淡褐色の塊又は粉末 (無菌製剤)

【効能・効果】

＜適応菌種＞

ダプトマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

＜適応症＞

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 左心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は認められていないため、右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。〔左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。〕
- (2) 本剤は肺炎に使用しないこと。〔本剤は肺サーファクタントに結合し、不活性化される。〕

【用法・用量】

〔敗血症、感染性心内膜炎の場合〕

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注する。

〔深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合〕

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤はバイアルにつき7mL の生理食塩液を加えて溶解し、この溶解液の濃度を50mg/mL として用いること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (2) ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析 (CAPD) を受けている患者を含む腎機能障害の患者では、下表を目安に本剤の用量調節をすること。〔「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

効能・効果

クレアチニン クリアランス (CL _{CR}) (mL/min)	効能・効果	
	敗血症、感染性心内膜炎	深在性皮膚感染症、 外傷・熱傷及び手術創 等の二次感染、びらん・ 潰瘍の二次感染
≥30	1 回 6mg/kg を 24 時間ごと	1 回 4mg/kg を 24 時間ごと
<30 (血液透析 [†] 又は CAPDを受けている 患者を含む)	1 回 6mg/kg を 48 時間ごと	1 回 4mg/kg を 48 時間ごと

[†] 可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週3回でも可。

- (3) 本剤は、1日2回以上投与しないこと。〔海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において1日2回以上投与した場合、血中クレアチンキナーゼ (血中クレアチンホスホキナーゼ) [CK (CPK)] 値が上昇した。〕
- (4) ダプトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は本剤と適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
- (5) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、次のことに注意すること。
 - 1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
 - 2) 原則として他の抗菌薬及びダプトマイシンに対する感受性を確認すること。〔「薬効薬理」の項参照〕
 - 3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。〔「臨床成績」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
腎機能障害がある患者
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤投与中に、CK (CPK) 上昇が報告されているので、以下の点について十分注意すること。
 - 1) CK (CPK) 値を投与期間中は定期的に (週1回以上) モニタリングすること。腎機能障害がある患者、原因不明の CK (CPK) 上昇を発現した患者及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者では、CK (CPK) 値を更に頻回にモニタリングすること。
 - 2) CK (CPK) 値が1,000U/L (基準値上限の約5倍) を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないが CK (CPK) 値が2,000U/L (基準値上限の約10倍) を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を

中止すること。

- (2) 腎機能障害がある患者では、腎機能を頻回モニタリングすること。
- (3) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を患者に併用した経験は限られている。本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。	機序不明
ワルファリン カリウム	本剤とワルファリンを患者に併用した経験は限られている。本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。	機序不明

4. 副作用

国内で実施した実薬対照試験において、安全性解析対象例99例中11例（11.1%）に副作用が認められ、16例（16.2%）に臨床検査値の副作用が認められた。主なものはAST（GOT）上昇7例（7.1%）、ALT（GPT）上昇7例（7.1%）、湿疹2例（2.0%）、発熱2例（2.0%）、下痢2例（2.0%）、血小板数減少2例（2.0%）、Al-P 上昇2例（2.0%）、CK（CPK）上昇2例（2.0%）、好酸球数増加2例（2.0%）であった。

外国で実施した菌血症及び感染性心内膜炎を対象にした実薬対照比較試験において、安全性解析対象例120例中42例（35.0%）に副作用が認められ、主なものは、CK（CPK）上昇6例（5.0%）、軟便4例（3.3%）、消化不良3例（2.5%）、発疹3例（2.5%）、血中リン増加3例（2.5%）であった。

外国で実施した複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象にした2つの実薬対照比較試験及び1つの薬物動態試験において、安全性解析対象例550例中99例（18.0%）に副作用が認められ、主なものは、悪心13例（2.4%）、CK（CPK）上昇12例（2.2%）、嘔吐10例（1.8%）、下痢9例（1.6%）、便秘7例（1.3%）、皮膚炎7例（1.3%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック・アナフィラキシー様症状（1.0%）：ショック・アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症（頻度不明）^{注1)}：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）値上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 好酸球性肺炎（頻度不明）^{注1)}：本剤投与2～4週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。

- 4) 末梢性ニューロパシー（頻度不明）^{注1)}：末梢性ニューロパシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は末梢性ニューロパシーの徴候及び症状に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全（頻度不明）^{注1)}：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 偽膜性大腸炎（頻度不明）^{注1)}：偽膜性大腸炎は、ダブトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されている。偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を考慮すること。

注1) 外国において認められている。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

種類／頻度	2～10%	頻度不明 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症		尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血 ^{注2)} 、血小板増加症、好酸球増加症
代謝及び栄養障害		高血糖、電解質失調、食欲減退
精神障害		不安、不眠症
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、振戦、味覚異常
耳及び迷路障害		回転性めまい
心臓障害		上室性不整脈
血管障害		高血圧、低血圧、潮紅
胃腸障害	下痢	消化器痛／腹痛、嘔吐、鼓腸／腹部膨満感／腹部膨満、便秘、悪心、消化不良
肝胆道系障害		黄疸
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	掻痒症、発疹、蕁麻疹 ^{注2)} 、小水疱水疱性皮疹（粘膜性又は非粘膜性）
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋力低下、筋肉痛、関節痛
腎及び尿路障害		腎障害
生殖系及び乳房障害		膣炎
全身障害及び投与局所様態	発熱	無力症、注射部位反応、悪寒、疲労
臨床検査	肝機能検査異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇）、血小板数減少、CK（CPK）上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR 増加、LDH 上昇 ^{注2)} 、プロトロンビン時間延長、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇

注1) 外国において認められている。

注2) 国内においても認められている（1.0%）。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので注意すること。
CL_{CR} ≥30mL/min の高齢者では用量調節は必要ない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益

性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットにおいて、ダプトマイシンは胎盤を通過することが認められている。〕

- (2) 授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔症例報告にて、ヒト母乳中へダプトマイシンが低濃度 ($0.045\mu\text{g}/\text{mL}$ 、乳汁中濃度/血漿中濃度比: 0.12%) で移行することが報告された。¹⁾〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。(国内での使用経験がない)〔「薬物動態」の項参照〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダプトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間 (PT) 延長及び国際標準比 (INR) 増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬とダプトマイシンの相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダプトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可能性を最小限にできる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こす可能性が十分にある。

本剤投与中に PT 又は INR が異常に高い場合には、以下を行うことが望ましい。

- (1) 2回目以降の本剤投与直前 (トラフ時) に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は INR の評価を検討すること。
- (2) PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。

9. 過量投与

本剤の過量投与が疑われた場合は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ支持療法を行うことが望ましい。本剤は、血液透析 (4時間で投与量の約15%除去) 又は腹膜透析 (48時間で約11%除去) により体内から緩やかに除去される。

10. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 1) 本剤1バイアルにつき7mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、 $50\text{mg}/\text{mL}$ の溶液とする。なお、泡立ちを抑えるため、溶解時又は溶解後のバイアルは激しく振とうせず、以下の手順に従って調製する。
 - ・ ゴム栓の中央部に針を刺す。
 - ・ 生理食塩液7mLをバイアルの内壁をつたわせながらゆっくりと注入する。
 - ・ バイアルをゆっくりと回しながら塊又は粉末を十分に湿らせる。
 - ・ 溶解するまで約10分間静置する。
 - ・ 数分間ゆっくりとバイアルを回す。
 - ・ 完全に溶解したことを確認する。
- 2) 1)の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。
- 3) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、調製開始後、室温では12時間以内、冷所 ($2\sim 8^{\circ}\text{C}$) では48時間以内に使用すること。

(2) 投与前

不溶物がないことを目視で確認すること。

(3) 配合適性

- 1) 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。
- 2) ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。
- 3) 配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配

合変化を起こさない輸液 (生理食塩液又は乳酸リンゲル液) を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

11. その他の注意

ラット及びイヌにおいて、ダプトマイシン投与により骨格筋に影響がみられたが、心筋及び平滑筋に変化は認められなかった。この変化は、病理組織学的に骨格筋の変性又は再生像を呈し、CK (CPK) の上昇を伴っていた。線維化及び横紋筋融解症は認められなかった。病理組織学的変化を含む骨格筋への影響はすべて、ラットにおいて休薬後4週以内及びイヌにおいて休薬後11週以内に完全に回復した。

ラット及びイヌにおいて、末梢神経に変化 (軸索の変性像を呈し、機能的な変化を伴うこともあった) がみられ、この変化はミオパシーよりも高用量で認められた。病理組織学的及び機能的な影響はイヌで評価したところ、実質的に休薬後6ヵ月以内に回復した。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人にダプトマイシン 2、4、6、9及び $12\text{mg}/\text{kg}$ を30分間単回点滴静脈内投与した際、ダプトマイシンの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) は、ほぼ用量に比例して増加した。終末相消失半減期 ($t_{1/2}$)、血漿クリアランス (CL) 及び分布容積 (V_d) は、用量によらずほぼ一定であった (図1及び表1)。

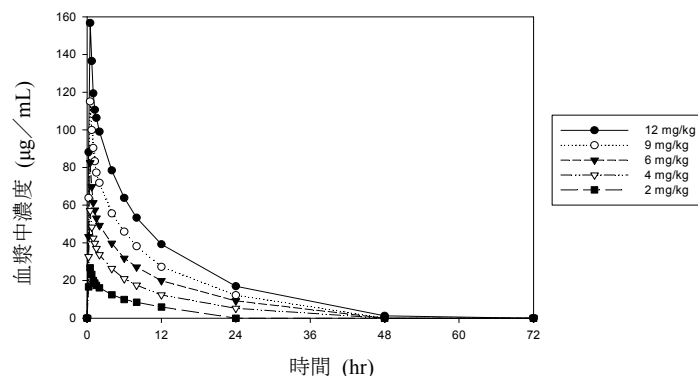


図1 健康成人におけるダプトマイシン30分間点滴静注時の平均血漿中濃度の推移 (平均、 $n=6$)

表1 健康成人におけるダブトマイシン30分間点滴静注時の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} [†] (μg・hr/mL)	C _{max} [†] (μg/mL)	t _{1/2} [‡] (hr)	V _d [§] (L/kg)	CL [§] (mL/hr/kg)
2	202.8 (188.0, 218.9)	26.4 (23.8, 29.3)	7.4 (0.7)	0.1087 (0.0103)	10.07 (0.58)
4	457.4 (423.4, 494.1)	58.0 (52.2, 64.5)	9.1 (0.9)	0.1175 (0.0156)	8.90 (1.26)
6	728.1 (674.7, 785.6)	83.8 (75.5, 93.1)	10.2 (1.1)	0.1212 (0.0098)	8.20 (0.74)
9	998.8 (924.6, 1079.0)	113.5 (102.0, 126.2)	9.7 (1.0)	0.1262 (0.0146)	8.92 (0.73)
12	1434.8 (1329.7, 1548.3)	155.4 (140.0, 172.5)	9.4 (0.9)	0.1147 (0.0067)	8.47 (0.73)

n = 6

[†] パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)

[‡] 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)

[§] 算術平均 (標準偏差)

(2) 反復投与

健康成人にダブトマイシン 4、6及び10mg/kg を1日1回7日間反復静脈内投与した際、ダブトマイシンの薬物動態はおおむね線形(用量比例)で、時間(投与日数)非依存的であった。ダブトマイシンの血漿中濃度は、おおむね3～5日目で定常状態に達した。反復投与による蓄積性はほとんど認められず、4、6及び10mg/kg 投与による AUC_{0-24 hr} 及び C_{max} の累積係数(7日目/1日目)はそれぞれ1.15～1.17及び1.03～1.08であった。

2. 分布

- (1) 健康成人におけるダブトマイシンの分布容積は約0.1L/kg で、2～12mg/kg の用量範囲ではほぼ一定であった。また、ダブトマイシンは濃度非依存的にヒト血漿蛋白に可逆的に結合する(平均値90～93%)。
- (2) 著しい腎機能障害患者(外国人、クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満又は透析)においてダブトマイシンの血清蛋白結合率(83.5～87.6%)が低下する傾向を示した。軽度から中等度肝機能障害患者(外国人、Child-Pugh 分類 B)における蛋白結合率は健康成人と同様であった。
- (3) ラットにおける組織分布試験の結果、ダブトマイシンは単回投与及び反復投与後、血液-脳関門及び胎盤をごくわずかしこ通過しなかった。

3. 代謝(外国人データ)

- (1) 健康成人(外国人)に¹⁴C-ダブトマイシン静脈内投与後の血漿中放射能濃度は、微生物学的分析で測定した濃度と類似していた。総放射能濃度と微生物学的活性濃度の差より、不活性代謝物が尿中に認められた。別試験において、血漿中に代謝物は認められず、微量の3種類の酸化代謝物及び1種類の構造未知な代謝物が尿中に検出された。代謝部位は特定されていない。
- (2) ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、ダブトマイシンは CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4の活性を阻害せず、さらにそれらの活性を誘導しないことが示された。また、in vitro 試験において、ダブトマイシンはヒト肝ミクロソームにより代謝されなかった。ダブトマイシンは、P450を介して代謝される薬物の代謝を阻害又は誘導する可能性は低い。

4. 排泄

- (1) ダブトマイシンは主に腎臓から排泄される。健康成人にダブトマイシン 12mg/kg 単回静脈内投与した際、未変化体ダブトマイシンの投与後48時間までの尿中排泄率は73.4%で、腎ク

リアランスは約6mL/hr/kg であった。

- (2) 健康成人(外国人)に放射能標識したダブトマイシンを静脈内投与した際、総放射能に基づく、投与量の約78%が尿中に排泄され、このうち未変化体の尿中排泄率は投与量の約52%であった。また総放射能に基づく、投与量の約6%が糞中に排泄された。

5. 腎機能障害患者(外国人データ)

腎機能障害の程度がさまざまな患者(複雑性皮膚軟部組織感染症(cSSSI)及び黄色ブドウ球菌菌血症)にダブトマイシン4mg/kg 又は6mg/kg を静脈内投与した場合、ダブトマイシンのクリアランスは減少し、AUC は増加した。CL_{cr} (30mL/min 未満)の患者及び透析患者(連続携行式腹膜透析(CAPD)又は血液透析後に投与)における AUC は、腎機能正常の患者に比べてそれぞれ約2倍及び3倍高かった。腎機能障害患者にダブトマイシン4mg/kg もしくは6mg/kg 静脈内投与時の薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 腎機能障害患者にダブトマイシン4mg/kg 又は6mg/kg 静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害	血液透析、CAPD
4mg/kg					
AUC _{0-∞} [†] (μg・hr/mL)	417 ± 155 N=165	466 ± 177 N=64	560 ± 258 N=24	925 ± 467 N=8	1244 ± 374 N=21
t _{1/2} [‡] (hr)	9.39 ± 4.74 N=165	10.75 ± 8.36 N=64	14.70 ± 10.50 N=24	27.83 ± 14.85 N=8	29.81 ± 6.13 N=21
CL [†] (mL/hr/kg)	10.9 ± 4.0 N=165	9.9 ± 4.0 N=64	8.5 ± 3.4 N=24	5.9 ± 3.9 N=8	3.7 ± 1.9 N=21
6mg/kg					
AUC _{ss} [‡] (μg・hr/mL)	545 ± 296 N=62	637 ± 215 N=29	868 ± 349 N=15	1050, 892 N=2	NA

平均 ± 標準偏差

腎機能の程度 [CL_{cr} (mL/min)]: 正常 (>80)、軽度 (50～80)、中等度 (30～<50)、重度 (<30)

[†] cSSSI 患者及び健康被験者より得られた単回投与後の薬物動態パラメータ

[‡] 黄色ブドウ球菌菌血症患者より得られた定常状態での薬物動態パラメータ

また、末期腎不全患者[血液透析実施患者及び連続携行式腹膜透析(CAPD)実施患者含む]にダブトマイシン4mg/kg もしくは6mg/kg 反復静脈内投与時の定常状態での推定曝露量(シミュレーションにより算出)を表3に示す。

表3 末期腎不全患者にダブトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 反復静脈内投与時の定常状態での曝露量の推定値

	用法	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24 hr} (μg・hr/mL)	AUC _{24-48 hr} (μg・hr/mL)	AUC _{48-72 hr} (μg・hr/mL)	AUC _{72-168 hr} (μg・hr/mL)
4mg/kg						
血液透析未実施	48時間間隔	54.8	798	482	798	4638
血液透析未実施	48時間-48時間-72時間間隔 [†]	48.6～53.9 [‡]	781	471	289	3838
血液透析(投与後) [†]	48時間-48時間-72時間間隔 [†]	43.9～47.1 [‡]	496	285	175	2425
血液透析(投与前) [‡]	48時間-48時間-72時間間隔 [†]	45.1～48.6 [‡]	680	409	246	3368

CAPD [†]	48時間 間隔	51.9	723	409	723	4119
6mg/kg						
血液透 析未実 施	48時間 間隔	82.1	1196	722	1196	6950
血液透 析未実 施	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [‡]	72.9~ 80.8 [‡]	1171	707	434	5756
血液透 析（投 与後） [†]	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [‡]	65.9~ 70.7 [‡]	743	428	262	3637
血液透 析（投 与前） [†]	48時間 -48時間 -72時間 間隔 [‡]	67.7~ 72.9 [‡]	1019	614	369	5052
CAPD [†]	48時間 間隔	77.9	1085	614	1085	6182

[†] 投与終了後0～4時間に実施

[‡] 1回目及び2回目投与時は投与終了後44～48時間に、3回目投与時は投与終了後68～72時間に実施

[§] 連続携帯式腹膜透析

^{||} 定常状態の1回目投与時の C_{max} ～3回目投与時の C_{max}

[¶] 週3回投与

6. 肝機能障害患者（外国人データ）

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）にダブトマイシン6mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態は、健康成人と変わらなかった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）での薬物動態は検討していない。

7. 高齢者（外国人データ）

健康高齢者（75歳以上）及び健康若年者（18～30歳）に、ダブトマイシン4mg/kg 単回静脈内投与した際、高齢者では若年者に比べてダブトマイシンの血漿クリアランスは約35%低く、 $AUC_{0-\infty}$ は約58%高かったが、 C_{max} に差はなかった。

8. 小児等（外国人データ）

本剤4mg/kg を単回静脈内投与した後のダブトマイシンの薬物動態を、グラム陽性菌に感染した小児患者3群において評価した。12歳から17歳の小児患者での曝露量は低かったが、薬物動態プロファイルは健康成人と類似していた。12歳未満の小児患者（7～11歳及び2～6歳）では、12歳から17歳の小児患者と比較するとクリアランスが高く、曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} ）が低下し消失半減期が短くなった。本試験において有効性は評価されなかった。

9. 肥満（外国人データ）

ダブトマイシンの薬物動態を中等度肥満〔体格指数（BMI）25～39.9kg/m²〕の被験者6例、重度肥満（BMI 40 kg/m²以上）の被験者6例において検討した。AUC は、非肥満対照被験者と比較して中等度の肥満被験者では約30%、重度肥満の被験者では31%高かった。

10. 薬物相互作用（外国人データ）

(1) トブラマイシンとの併用

健康成人にダブトマイシン2mg/kg とトブラマイシン1mg/kg を併用して静脈内投与した場合、ダブトマイシンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ8.7%及び12.7%上昇し、トブラマイシンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ6.6%及び10.7%低下した。臨床用量のダブトマイシンとトブラマイシンの相互作用は不明である。

(2) その他の薬剤との併用

ヒトにおけるダブトマイシンとアズトレオナム、ワルファリン及びプロベネシドとの薬物相互作用が検討された。ダブトマイシンはワルファリン及びプロベネシドの薬物動態に影響を及ぼさず、またこれらの薬剤もダブトマイシンの薬物動態に影響を与えなかった。アズトレオナムはダブトマイシンの薬物動態にほとんど影響を与えなかった。

【臨床成績】

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症

MRSA 感染症あるいはMRSA 感染症が疑われる成人患者を対象として、ダブトマイシンを敗血症に対しては1日6mg/kg を14～42日間、皮膚・軟部組織感染症に対しては1日4mg/kg を7～14日間投与する実薬対照試験を行った。組入れ時にMRSA 感染が確認された modified intent-to-treat 集団（MITT-MRSA）患者における追跡有効性調査時（敗血症：投与終了後38～46日目、皮膚・軟部組織感染症：投与終了後7～14日目）の臨床効果（「治癒」及び「改善」を「有効」とした）、微生物学的効果（「消失」及び「推定消失」を「有効」とした）は以下のとおりであった。

	臨床効果		微生物学的効果	
	n/N	%	n/N	%
皮膚・軟部組織感染症	45/55	81.8	31/55	56.4
・深在性皮膚感染症	4/6	66.7	4/6	66.7
・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	31/38	81.6	23/38	60.5
・びらん・潰瘍の二次感染	9/9	100.0	4/9	44.4
・その他の皮膚関連疾患（伝染性膿痂疹、乾癬の二次感染）	1/2	50.0	0/2	0.0
敗血症	2/4	50.0	2/4	50.0

2. 菌血症及び感染性心内膜炎（外国人における成績）²⁾

黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎が疑われる成人患者を対象にダブトマイシンを10～42日間投与する実薬対照比較試験を行った。組入れ時にMRSA 感染が確認された intent-to-treat 集団（ITT）患者における追跡調査終了時の臨床効果の有効率は44.4%（20/45）であった。

3. 複雑性皮膚・軟部組織感染症（外国人における成績）³⁾

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症が疑われる成人患者を対象にダブトマイシンを7～14日間投与する2つの実薬対照比較試験を行った。両試験での組入れ時にMRSA 感染が確認された microbiologically evaluable 集団（ME）患者における追跡調査終了時の臨床効果の有効率は75.0%（21/28）であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

ダブトマイシンは、MRSA を含むブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属等、臨床的に最も重要な好気性グラム陽性菌に対して、in vitro で抗菌力を示す。メチシリン、バンコマイシン及びリネゾリド耐性を含む薬剤耐性グラム陽性菌にも抗菌力を示す。また、ダブトマイシンは、in vitro 及び in vivo 動物モデルにおいて、グラム陽性菌に対して速やかかつ用量依存的な殺菌作用を示す。

2. 作用機序^{4)～7)}

ダブトマイシンは菌の細胞膜と結合し、速やかに膜電位を脱分極させる。また、ダブトマイシンにより、DNA、RNA 及び蛋白質の合成阻害が生じることが示されている。これら膜電位の消失、並びに DNA、RNA 及び蛋白質の合成阻害により細菌が死滅する。

3. 耐性機序

ダブトマイシンに対する耐性機序は明らかにされていない。耐性をもたらず伝達性因子は知られていない。他クラスの抗菌薬に対する特異的な耐性機序による交差耐性はみられていない。臨床において、ダブトマイシンによる治療後に、ダブトマイシン感受性が低下した黄色ブドウ球菌及び腸球菌の出現が報告されている。

4. 他の抗菌薬との相互作用^{8)、9)}

ダブトマイシンと他抗菌薬との in vitro 相互作用試験では、殺菌曲線の検討において拮抗作用はみられていない。ダブトマイシンと、

アミノグリコシド系薬剤、βラクタム系薬剤又はリファンピシンとの併用により、メチシリン耐性株を含む黄色ブドウ球菌及びバンコマイシン耐性株を含む腸球菌属に対し *in vitro* において、相乗作用が示されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダプトマイシン (Daptomycin)

略 号：DAP

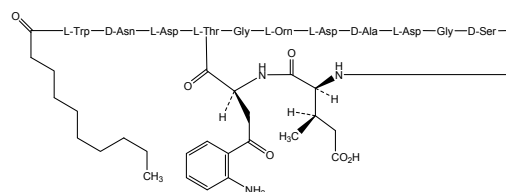
化学名：*N*-(Decanoyl)-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-(3*R*)-3-methyl-L-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 1.13→3.4-lactone

分子式： $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$

分子量：1620.67

性 状：暗黄色～淡褐色の澄明な液

構造式：



【承認条件】

患者より検出されたMRSAのバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施し、医療関係者に対して、必要な情報提供を継続すること。

【包 装】

1バイアル 350mg：10バイアル

【主要文献】

- 1) Buitrago MI et al. : Pharmacotherapy., 29(3) : 347, 2009
- 2) Fowler VG Jr et al. : N Engl J Med., 355(7) : 653, 2006
- 3) Arbeit RD et al. : Clin Infect Dis., 38(12) : 1673, 2004
- 4) Silverman JA et al. : Antimicrob Agents Chemother., 47(8) : 2538, 2003
- 5) Canepari P et al. : Antimicrob Agents Chemother., 34(6) : 1220, 1990
- 6) Laganas V et al. : Antimicrob Agents Chemother., 47(8) : 2682, 2003
- 7) Hobbs JK et al. : J Antimicrob Chemother., 62(5) : 1003, 2008
- 8) Snyderman DR et al. : J Chemother., 17(6) : 614, 2005
- 9) Rand KH et al. : J Antimicrob Chemother., 53(3) : 530, 2004

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9：00～18：00（土曜祝日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	13

表一覧

	頁
表 1.8: 1 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）（MITT-MRSA集団、002試験）	6
表 1.8: 2 追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）（MITT-MRSA集団、002試験）	6

略号及び用語の定義

略 号	省略していない名称（英語）	省略していない名称（日本語）
9801試験	Protocol DAP-SST-98-01	DAP-SST-98-01試験
9901試験	Protocol DAP-SST-99-01	DAP-SST-99-01試験
0102試験	Protocol DAP-IE-01-02	DAP-IE-01-02試験
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CE 集団	Clinical Evaluable	臨床評価可能な集団
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute	臨床検査標準協会
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
Cubist 社	Cubist Pharmaceuticals. Inc	米国 Cubist Pharmaceuticals. Inc
Lilly 社	Eli Lilly and Co.	米国 Eli Lilly and Co.
ITT 集団	Intention to Treat	Intention to Treat
ME 集団	Microbiologically Evaluable	Microbiologically Evaluable
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MITT 集団	Modified Intention to Treat	Modified Intention to Treat
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態／薬力学的
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
治験責任 医師等	Investigators	治験責任医師又は治験分担医師

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

<適応菌種>

ダブトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

【設定根拠】

ダブトマイシンは、新規環状リポペプチド系抗生物質で、グラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示す。

海外では、本剤感受性のグラム陽性菌〔MRSAを含む黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及び *Enterococcus faecalis*（バンコマイシン感受性菌のみ）〕による複雑性皮膚・軟部組織感染症、又はメチシリン感受性及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎患者等による血流感染（菌血症）に適応を有する。

一方、本邦での開発では、申請者は、XXXXXXXXXX、海外での適応菌種のうち、MRSAのみによる敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を本邦での適応症とすることとした。

適応菌種の設定根拠

本邦での MRSA 臨床分離株に対する本剤の抗菌活性は、20XXXX年に本邦で収集された MRSA 臨床分離株300株を用いて評価した。その結果、この MRSA 分離株に対する本剤の MIC₅₀は0.5 µg/mL、MIC₉₀は1 µg/mL であった[2.6.2.2.2.1 項]。また、20XXXX年から20XXXX年に国内第Ⅲ相試験（002試験）に組み入れられた患者からスクリーニング時に分離・収集した MRSA 分離株78株に対する本剤の感受性も評価した結果、本剤の MIC₅₀及び MIC₉₀はいずれも0.5 µg/mL であり、良好な感受性が示された[2.6.2.2.2.1 項]。

また、20XXXX年に北米で採取された MRSA 臨床分離株1,797株に対する本剤の MIC₅₀及び MIC₉₀が0.5 µg/mL であり[資料5.3.6: PSUR]、この数値は、国内第Ⅲ相試験（002試験）で収集した分離株に対する MIC と同様に低値であった。

以上より、本剤の抗菌活性は、本邦で収集された MRSA 臨床分離株に対して、海外の臨床分離株と同様の高い感受性を示すことが確認された。

敗血症及び右心系感染性心内膜炎の適応症の設定根拠

国内第Ⅲ相試験（002試験）において、MRSA による感染症（敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染症）に対するダブトマイシンの有効性を評価した。

002試験で、MRSA による敗血症及び感染性心内膜炎患者に本剤6 mg/kg を1日1回14～42日間静

脈内投与した結果、敗血症に対しては、主要評価項目である追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）が50.0%（2/4例）、微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）が50.0%（2/4例）の有効性を示した。右心系感染性心内膜炎患者は、MRSA 感染疑いの患者が1例組み入れられたが、有効性解析対象集団からは除外された。この患者の追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は無効であったものの、投与終了時調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は有効であった[2.5.4.2.4.1.1 項] [2.5.4.2.4.2.1 項] [2.5.4.2.4.3.1 項]。

また、海外第Ⅲ相試験（0102試験）において、MRSA による複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎患者に、本剤6 mg/kg を1日1回14～42日間静脈内投与した結果、ダプトマイシンの追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は46.7%（14/30例）、微生物学的効果（有効性評価委員会判定）は50.0%（15/30例）となった[2.5.4.2.4.1.2 項] [2.5.4.2.4.2.2 項] [2.5.4.2.4.3.2 項]。このように、国内第Ⅲ相試験（002試験）での有効性は、海外での有効性と類似していた。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の適応症の設定根拠

国内第Ⅲ相試験（002試験）では、MRSA による皮膚・軟部組織感染症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染等の患者）に対して、本剤4 mg/kg を1日1回7～14日間静脈内投与した。その結果、ダプトマイシンの追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）は81.8%（45/55例）、微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）は56.4%（31/55例）で、対照薬のバンコマイシン [84.2%（16/19例）、47.4%（9/19例）] と同程度の有効性がみられた[2.5.4.2.3.1.1 項] [2.5.4.2.3.2.1 項]。

また、2つの海外第Ⅲ相試験（DAP-SST-98-01試験及び DAP-SST-99-01試験の併合）で MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に本剤4 mg/kg を1日1回7～14日間静脈内投与した際のダプトマイシンの追跡有効性調査の臨床効果（治験依頼者判定）は、52.5%（21/40例）、追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定）は、53.6%（15/28例）であった[2.5.4.2.3.1.2 項] [2.5.4.2.3.2.2 項]。このように、国内第Ⅲ相試験（002試験）での有効性は、海外での有効性と類似していた。

以上の結果より、本剤は国内外の MRSA 分離株いずれに対しても高い抗菌活性を有することが認められた。また、国内第Ⅲ相試験（002試験）において、MRSA による皮膚・軟部組織感染症（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染患者）に対する本剤の有効性が確認され、MRSA による敗血症及び感染性心内膜炎に対しても例数は少ないものの有効性が示唆された。さらに、海外第Ⅲ相試験の結果から、MRSA による複雑性菌血症及び右心系感染性心内膜炎、並びに複雑性皮膚・軟部組織感染症に対して有意な効果が示されたことから、上記適応症を設定することは可能と考えた。よって、これらの適応症を添付文書（案）に記載した。

表 1.8: 1 追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）
（MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダブトマイシン†			バンコマイシン		
	m	有効	有効率 (%)‡	m	有効	有効率 (%)‡
皮膚・軟部組織感染症	55	45	81.8 (69.1, 90.9)	19	16	84.2 (60.4, 96.6)
深在性皮膚感染症	6	4	66.7	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	38	31	81.6	13	11	84.6
びらん・潰瘍の二次感染	9	9	100.0	5	4	80.0
その他 §	2	1	50.0	1	1	100.0
敗血症	4	2	50.0 (6.8, 93.2)			
† 皮膚・軟部組織感染症には4 mg/kg、敗血症及び右心系感染性心内膜炎には6 mg/kg 1日1回30分間点滴静脈内投与 ‡ 有効率 = 有効 / m × 100 (%) § ダブトマイシン4 mg/kg 群：伝染性膿痂疹及び乾癬の二次感染が各1例、バンコマイシン群：背部膿皮症が1例 m：診断名ごとの例数						

表 1.8: 2 追跡有効性調査の微生物学的効果（治験依頼者判定、有効性評価委員会確認）
（MITT-MRSA 集団、002 試験）

	ダブトマイシン†			バンコマイシン		
	m	有効	有効率 (%)‡	m	有効	有効率 (%)‡
皮膚・軟部組織感染症	55	31	56.4 (42.3, 69.7)	19	9	47.4 (24.4, 71.1)
深在性皮膚感染症	6	4	66.7	0	0	-
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	38	23	60.5	13	7	53.8
びらん・潰瘍の二次感染	9	4	44.4	5	2	40.0
その他 §	2	0	0.0	1	0	0.0
敗血症	4	2	50.0 (6.8, 93.2)			
† 皮膚・軟部組織感染症には4 mg/kg、敗血症及び右心系感染性心内膜炎には6 mg/kg 1日1回30分間点滴静脈内投与 ‡ 有効率 = 有効 / m × 100 (%) § ダブトマイシン4 mg/kg 群：伝染性膿痂疹及び乾癬の二次感染が各1例、バンコマイシン群：背部膿皮症が1例 m：診断名ごとの例数						

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 左心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は認められていないため、右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。〔左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。〕
- (2) 本剤は肺炎に使用しないこと。〔本剤は肺サーファクタントに結合し、不活性化される。〕

【設定根拠】

以下の理由から、効能・効果に関連する使用上の注意を合わせて設定することとした。

- (1) 国内臨床試験では、左心系感染性心内膜炎患者への投与経験はない。海外第Ⅲ相試験（0102試験）で、MRSA による左心系感染性心内膜炎患者が5例と限定された組み入れであったものの、追跡有効性調査の臨床効果（有効性評価委員会判定）が、ダプトマイシン6 mg/kg 群で、0.0%（0/5例）、対照薬群（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）で0.0%（0/4例）で、いずれも臨床効果で有効性が示されなかったことから、注意を喚起することとし、添付文書（案）に記載した[2.5.4.2.4.1.2 項]。
- (2) 国内臨床試験では、市中肺炎患者への投与経験はない。市中肺炎を対象とした海外第Ⅲ相試験（DAP-CAP-00-05試験）では、臨床効果の有効率が70.9%（231/326例）で、対照薬であるセフトリアキソン（有効率：77.0%、258/335例）と比較し、統計学的に非劣性が示されず〔有効率の差（セフトリアキソン群－ダプトマイシン群）の95%信頼区間の上限が10%超〕、本剤よりセフトリアキシンの有効率の方が高かった（ITT 集団）[2.7.6.3.9 項]。また、in vitro で、本剤が肺サーファクタントと結合して不活性化されることが確認されており[資料5.4: 10]、この事実は臨床試験の結果を裏付けるものであったことから、注意を喚起することとし、添付文書（案）に記載した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

[敗血症、感染性心内膜炎の場合]

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。

[深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合]

通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。

【設定根拠】

国内第Ⅰ相試験（001試験）において、本剤単回及び反復静脈内投与した際の薬物動態は、日本人と非日本人の健康成人とで類似し[2.7.2.3.1 項]、本試験のみで測定したβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加及び尿中β₂ミクログロブリン増加の有害事象がみられたものの、日本人で特に懸念される安全性上の問題は認められなかった[2.7.6.2.1 項]。さらに、国内及び海外では、抗MRSA治療薬として、いずれも標準的にバンコマイシンが使用されており、MRSA感染症治療の国内外の医療環境に大きな差はない[2.7.3.3 項]。また、本剤は国内外のMRSA臨床分離株に対して、いずれも高い抗菌作用を示した[2.6.2.2.2.1 項]。

以上の点から、国内第Ⅲ相試験（002試験）では、海外で承認された用法・用量を用いて、MRSA感染症（敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染）に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。

その結果、002試験では、MRSA感染症患者での良好な忍容性及び有効性が確認されたため、本剤の本邦での推奨用法・用量を海外で承認された用法・用量と同一とし、添付文書（案）に記載した。

用法（1日1回投与）の設定根拠

非臨床毒性試験及び臨床試験の結果、以下に述べるように、本剤1日1回静脈内投与が分割投与と比べて安全性が高いことが認められたため、日本人患者における本剤の用法は1日1回静脈内投与とした。

海外臨床試験では、Eli Lilly and Co.（以下、Lilly社）による第Ⅰ相試験（B8B-MC-AVAP試験）で、本剤4 mg/kgを1日2回14日間静脈内投与した5例中2例に症候性ミオパシーが認められた。この2例では、筋力低下や筋痛等の臨床症状を伴うCPK増加（正常範囲上限の10倍以上の増加）が認められた。また、Lilly社による海外第Ⅱ相臨床試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG試験）では、本剤2 mg/kgを1日1回5～28日間静脈内投与した結果、良好な安全性が確認された。

非臨床安全性試験では、本剤の分割投与が骨格筋毒性に対して作用を及ぼす影響について、イヌに1日1回と8時間ごとの投与について比較検討した。その結果、溶媒対照群に比べ、いずれの用法でもCPKの上昇及び骨格筋のごく軽度な変性は認められたが、1日の総用量が同一でも、分割投与の方が1日1回投与より強かった[2.6.6.4.2 項]。

Cubist社は、上述の非臨床毒性試験及びLilly社による海外臨床試験成績を再評価した結果、本剤4 mg/kg以上の投与でも、1日2回投与と比較し、1日1回投与で安全性上の問題が生じる可能性は低いと考え、開発を再開した。その後、複数の海外第Ⅲ相試験で、1日1回静脈内投与の良好な安全性及び忍容性が確認され、本剤の用法を1日1回静脈内投与とした。

敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対する用量（6 mg/kg）の設定根拠

グラム陽性菌による感染性心内膜炎及び菌血症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAM 試験）では、本剤3 mg/kg を1日2回静脈内投与（1日6 mg/kg）の有効性が確認された。また、菌血症及び感染性心内膜炎には、疾患の重症度を考慮し、皮膚・軟部組織感染症（4 mg/kg）より高用量での治療が望ましいと考え、Cubist 社は、菌血症及び感染性心内膜炎に対する用量を本剤6 mg/kg として、海外第Ⅲ相試験（0102試験）を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。海外第Ⅲ相試験（0102試験）では、本剤6 mg/kg を1日1回静脈内投与し、対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）と比較し、有効性が非劣性であること及び、安全性が同様であることが確認されたことから、海外では、右心系感染性心内膜炎を含む菌血症患者に対して、本剤6 mg/kg 1日1回静脈内投与が承認された。

国内第Ⅲ相試験（002試験）でも、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対し、本剤6 mg/kg を1日1回14～42日間静脈内投与し、少数例の組入れではあったものの（MITT-MRSA 集団4例）、本剤の有効性及び安全性が示唆された。

よって、本邦における敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者に対する本剤の用量を6 mg/kg とし、添付文書（案）に記載した。

深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染患者に対する用量（4 mg/kg）の設定根拠

Lilly 社が実施した、グラム陽性菌による皮膚・軟部組織感染症や菌血症患者などを対象とした海外第Ⅱ相試験（B8B-MC-AVAE/B8B-EW-AVAG 試験）で、本剤2 mg/kg 1日1回投与は、皮膚・軟部組織感染症患者では有効性を示したが、菌血症など重症度の高い疾患では対照薬と比べて有効性が低かった。そのため、重度の皮膚・軟部組織感染症を含むグラム陽性菌感染症に対する至適用量は、2 mg/kg よりも高用量が望ましいと考えられた。よって、Cubist 社は、複雑性皮膚・軟部組織感染症に対する用量を本剤4 mg/kg として、2つの海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）では、本剤4 mg/kg を1日1回静脈内投与し、対照薬（バンコマイシン又は半合成ペニシリン）と比較したところ、同程度の有効性及び安全性が確認されたことから、海外では、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対する用量として4 mg/kg が承認された。

国内第Ⅲ相試験（002試験）でも、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染患者に対し、本剤4 mg/kg を1日1回静脈内投与し、対照薬であるバンコマイシンと同程度の有効性及び安全性が確認された。

よって、本邦における深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染患者に対する本剤の用量を4 mg/kg とし、添付文書（案）に記載した。

投与時間の設定根拠

ダプトマイシンの投与方法は2種類ある。国内臨床試験（001試験及び002試験）で使用した30分間点滴静脈内投与に加え、救急や外来での治療に有用な、2分間静脈内投与も投与方法として記載した。

国内臨床試験では、臨床開発開始時に海外で既に承認されていた30分間点滴静脈内投与とした。国内第Ⅰ相試験（001試験）では、日本人健康成人への本剤2～12 mg/kg 単回投与及び4～10 mg/kg の反復投与を30分間点滴静脈内投与で実施し、良好な忍容性が認められた。この結果から、国内第Ⅲ相試験（002試験）でも、本剤4 mg/kg 又は6 mg/kg を30分間点滴静脈内投与し、MRSA による皮膚・軟部組織感染症（4 mg/kg）、敗血症及び右心系感染性心内膜炎（6 mg/kg）患者に対する良好な安全性及び有効性が認められた。

海外では、救急治療や外来でのニーズより、新たな投与方法として、2分間静脈内投与に対する臨床試験が実施された。

海外第Ⅰ相試験（DAP-001試験及び DAP-003試験）では、非日本人健康成人への6 mg/kg の単回投与及び4 mg/kg 又は6 mg/kg 反復投与を2分間静脈内投与し、良好な安全性が認められた[2.5.5.4 項]。また、非日本人健康成人に、ダプトマイシン4 mg/kg 又は6 mg/kg を2分間静脈内投与時の薬物動態プロファイルは、いずれの用量でも30分間点滴静脈内投与時と同様であった[2.5.3.5 項]。

これらの結果から、2分間静脈内投与は、2009年に EU で承認されて以来、2011年2月現在、42カ国（地域）で承認された。

また、上記の海外第Ⅰ相試験における2分間静脈内投与時の有害事象は、30分間点滴静脈内投与した日本人及び非日本人で既に報告されている事象と類似しており、2分間静脈内投与の忍容性は良好であることが示された。非日本人健康成人での本剤4 mg/kg 及び6 mg/kg の2分間静脈内投与時の C_{max} は、日本人健康成人への30分間静脈内投与時よりやや高い値を示したが、これを上回る C_{max} を示した日本人での本剤12 mg/kg 単回静脈内投与及び10 mg/kg 7日間反復静脈内投与時に、本剤の良好な安全性及び忍容性が示されており、日本人に対する2分間静脈内投与の安全性に問題はないと考えた。

これらのことから、本邦での投与方法を、30分かけて点滴静脈内投与又は2分かけて静脈内投与とし、これらの2つの投与方法を添付文書（案）に記載し、製造販売承認申請した。しかしながら、
[REDACTED]、本邦での投与方法から「2分かけて静脈内注射」の承認申請を取り下げることとした。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は1バイアルにつき7mLの生理食塩液を加えて溶解し、この溶解液の濃度を50mg/mLとして用いること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (2) ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析（CAPD）を受けている患者を含む腎機能障害の患者では、下表を目安に本剤の用量調節をすること。〔「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

クレアチニン クリアランス (CL _{CR}) (mL/min)	効能・効果	
	敗血症、感染性心内膜炎	深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
≥30	1回6mg/kgを24時間ごと	1回4mg/kgを24時間ごと
<30 (血液透析 [†] :又はCAPD を受けている患者を含む)	1回6mg/kgを48時間ごと	1回4mg/kgを48時間ごと

[†]:可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週3回でも可。

- (3) 本剤は、1日2回以上投与しないこと。〔海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において1日2回以上投与した場合、血中クレアチンキナーゼ（血中クレアチンホスホキナーゼ）〔CK（CPK）〕値が上昇した。〕
- (4) ダプトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は本剤と適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
- (5) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、次のことに注意すること。
- 1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
 - 2) 原則として他の抗菌薬及びダプトマイシンに対する感受性を確認すること。〔「薬効薬理」の項参照〕
 - 3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。〔「臨床成績」の項参照〕

【設定根拠】

以下の理由から、用法・用量に関連する使用上の注意を合わせて設定することとした。

- (1) 本剤は、ブドウ糖を含む希釈液に溶解するとダプトマイシン含量（濃度）が低下する[2.3.P2 項]。したがって、生理食塩液を用いて希釈することを強く注意喚起する必要があると考え、用法・用量の使用上の注意に記載した。また、調製の際の参考として溶解後の濃度を記載した。なお、生理食塩液により溶解した液は、少なくとも室温では12時間、冷所（2～8℃）では48時間、安定であることが確認されている[2.3.P2 項]。

- (2) 本剤は主に腎臓で排泄されることから、腎機能は本剤の薬物動態に影響する最も重要な因子である。海外臨床薬理試験データの母集団薬物動態解析により、軽度から中等度の腎機能障害患者（CLcr：30～80 mL/min）での $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ が、正常腎機能患者と比べて大きな差はみられなかった。一方、重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/min 未満）、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎機能障害を合併する患者では、本剤の $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ が、正常腎機能患者と比べ約2倍高かった[2.5.3.8.4 項]。よって海外の添付文書には、クレアチニンクリアランス30 mL/min 未満、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎機能障害を合併する患者では、本剤の用法・用量を調節して投与することが記載されている。また、海外第Ⅳ相試験（DAP-4REN-03-06試験）では、ダプトマイシン4 mg/kg を48時間ごとに投与した際の安全性は良好であった。さらに、国内臨床試験（001試験及び002試験）の結果で、日本人の薬物動態は、非日本人の薬物動態と類似していた[2.5.3.1 項] [2.5.3.8 項]。これらのことから、非日本人と同様にクレアチニンクリアランスに応じて本剤の用量を調節することとし、注意喚起のため、添付文書（案）に記載した。
- (3) 本剤を1日2回投与した海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において、血中クレアチンキナーゼ（血中クレアチンホスホキナーゼ）[CK（CPK）] 値の上昇が認められており、本剤の分割投与は1日1回投与と比べて安全性が懸念されるため、注意喚起のため、添付文書（案）に記載した。
- (4) 本剤は、作用機序よりグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有するため、起炎菌にグラム陰性菌を含む場合、グラム陰性菌に有効な適切な薬剤による治療を併用することとし、注意喚起のため、添付文書（案）に記載した。
- (5) 本剤に対する耐性菌の発現を防ぐため、専門医による指導のもと、使用する抗菌薬に対する感受性を確認した上で使用することを注意喚起するため、添付文書（案）に記載した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【設定根拠】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性が高いため、禁忌とした。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

腎機能障害がある患者

【設定根拠】

用法・用量に関連する使用上の注意参照。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与中に、CK（CPK）上昇が報告されているので、以下の点について十分注意すること。
 - 1) CK（CPK）値を投与期間中は定期的に（週1回以上）モニタリングすること。腎機能障害がある患者、原因不明のCK（CPK）上昇を発現した患者及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者ではCK（CPK）値を更に頻回にモニタリングすること。
 - 2) CK（CPK）値が1,000 U/L（基準値上限の約5倍）を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないがCK（CPK）値が2,000 U/L（基準値上限の約10倍）を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
- (2) 腎機能障害がある患者では、腎機能を頻回にモニタリングすること。
- (3) 本剤による**ショック、アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ず**ショック**等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

【設定根拠】

- (1) CPK増加による投与中止例は、国内臨床試験（001試験及び002試験）ではみられなかった。国内第Ⅲ相試験（002試験）では、ダプトマイシン4 mg/kg 群で、最高値が2,000 U/Lを超えるCPK増加が1例にみられた。この患者では、投与終了時よりCPKが増加し、最終投与6日後に回復した[2.7.4.3.1 項]。海外臨床試験でも、本剤の投与によりCPK増加が報告されている。また、非臨床安全性試験においても、本剤投与により骨格筋ミオパシーが認められている[2.7.4.2.1.7.1 項]。これらの結果から、海外添付文書を参考に注意事項を、添付文書（案）に記載した。

- (2) 腎機能障害がある患者では、本剤の投与間隔を変更する必要があるため、血清クレアチニン値等の腎機能を頻回にモニタリングすることと添付文書（案）に記載した。
- (3) ショック又はアナフィラキシー様症状は、国内第Ⅲ相試験（002試験）で1例にみられており、海外第Ⅲ相試験（9801試験及び9901試験）でも少数例みられている。本剤のショック又はアナフィラキシー様症状の発現頻度は、対照薬と同程度であり、本剤投与によるリスクが他の抗菌薬と比較して高いとは考えられない。しかしながら、一般にショック又はアナフィラキシー様症状は薬剤投与により発現しうる重大な症状であり、発生を確実に予知できる方法がないため、類薬の使用上の注意を参考に、添付文書（案）に記載した。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を患者に併用した経験は限られている。本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。	機序不明
ワルファリン カリウム	本剤とワルファリンを患者に併用した経験は限られている。本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。	機序不明

【設定根拠】

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

本剤及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用投与した海外臨床試験（DAP-STAT-01-10試験）では薬物相互作用はみられなかったものの[2.7.4.5.3 項]、いずれも CPK 増加が認められる薬剤であるため、本剤の投与中は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の休薬を考慮することを、海外の添付文書を参考に、添付文書（案）に記載した。

ワルファリン

ワルファリン、本剤ともに蛋白結合率が高いが、両剤の間には薬物動態学的・薬力学的相互作用は認められなかった[2.7.4.5.3 項]。しかしながら、本剤は、見かけ上プロトロンビン時間（PT）延長又は国際標準比（INR）増加を発現することがあるため[資料5.4: 11]、本剤とワルファリンを併用する場合は、本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすることを、海外の添付文書を参考に、添付文書（案）に記載した。

4. 副作用

国内で実施した実薬対照試験において、安全性解析対象例99例中11例（11.1％）に副作用が認められ、16例（16.2％）に臨床検査値の副作用が認められた。主なものはAST（GOT）上昇7例（7.1％）、ALT（GPT）上昇7例（7.1％）、湿疹2例（2.0％）、発熱2例（2.0％）、下痢2例（2.0％）、血小板数減少2例（2.0％）、Al-P 上昇2例（2.0％）、CK（CPK）上昇2例（2.0％）、好酸球数増加2例（2.0％）であった。

外国で実施した菌血症及び感染性心内膜炎を対象にした実薬対照比較試験において、安全性解析対象例120例中42例（35.0％）に副作用が認められ、主なものは、CK（CPK）上昇6例（5.0％）、軟便4例（3.3％）、消化不良3例（2.5％）、発疹3例（2.5％）、血中リン増加3例（2.5％）であった。

外国で実施した複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象にした2つの実薬対照比較試験及び1つの薬物動態試験において、安全性解析対象例550例中99例（18.0％）に副作用が認められ、主なものは、悪心13例（2.4％）、CK（CPK）上昇12例（2.2％）、嘔吐10例（1.8％）、下痢9例（1.6％）及び便秘7例（1.3％）、皮膚炎7例（1.3％）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック・アナフィラキシー様症状（1.0％）：ショック・アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症（頻度不明）^{注1)}：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）値上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 好酸球性肺炎（頻度不明）^{注1)}：本剤投与2～4週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。
- 4) 末梢性ニューロパシー（頻度不明）^{注1)}：末梢性ニューロパシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は末梢性ニューロパシーの徴候及び症状に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全（頻度不明）^{注1)}：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 偽膜性大腸炎（頻度不明）^{注1)}：偽膜性大腸炎は、ダプトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されている。偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を考慮すること。

注1) 外国において認められている。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

種類／頻度	2～10%	頻度不明 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症		尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血 ^{注2)} 、血小板増加症、好酸球増加症
代謝及び栄養障害		高血糖、電解質失調、食欲減退
精神障害		不安、不眠症
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、振戦、味覚異常
耳及び迷路障害		回転性めまい
心臓障害		上室性不整脈
血管障害		高血圧、低血圧、潮紅
胃腸障害	下痢	消化器痛／腹痛、嘔吐、鼓腸／腹部膨満感／腹部膨満、便秘、悪心、消化不良
肝胆道系障害		黄疸
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	痒疹症、発疹、蕁麻疹 ^{注2)} 、小水疱水疱性皮疹（粘膜性又は非粘膜性）
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋力低下、筋肉痛、関節痛
腎及び尿路障害		腎障害
生殖系及び乳房障害		膣炎
全身障害及び投与局所様態	発熱	無力症、注射部位反応、悪寒、疲労
臨床検査	肝機能検査異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇）、血小板数減少、CK（CPK）上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR 増加、LDH 上昇 ^{注2)} 、プロトロンビン時間延長、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇

注1) 外国において認められている。

注2) 国内においても認められている（1.0%）。

【設定根拠】

副作用として、国内第Ⅲ相試験（002試験）でダプトマイシン全投与群（4 mg/kg 群及び6 mg/kg 群）に2例以上みられた副作用を添付文書（案）に記載した。

また、非日本人での副作用として、菌血症及び感染性心内膜炎を対象とした海外第Ⅲ相試験（0102試験）で本剤投与群に2%以上みられた副作用並びに複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び9801B 試験の併合）で本剤投与群に1%以上みられた副作用を記載した。

重大な副作用として、海外添付文書に記載のある副作用のうち、以下の特に注意すべき事象について記載した。

ショック・アナフィラキシー様症状としては、国内第Ⅲ相試験（002試験）でアナフィラキシーショックが1例、海外第Ⅲ相試験で重度のアレルギー反応（9801試験）が1例、重度の好酸球増加症（9901試験）が1例報告されている。アナフィラキシーショック、アレルギー反応及び好中球増加症を含む過敏症の発現頻度は低く、可逆的な事象であるが、重大な副作用であるため、記載した。

横紋筋融解症は、本剤の主な毒性所見が骨格筋障害であり、海外臨床試験では少数例ながら横紋筋融解症の報告があるため、添付文書（案）に記載した。

好酸球性肺炎に関して、本邦での製造販売承認申請後に、FDA が、海外で市販後に発現した好酸球性肺炎の有害事象に関する情報から、患者及び医療関係者に好酸球性肺炎のリスクに関する

通知を発出した。この通知を受け、本邦でも本事象に対する安全性の注意喚起が必要と判断し、添付文書（案）に記載した。

末梢性ニューロパシーは、国内臨床試験（001試験及び002試験）ではみられなかったものの、海外第Ⅲ相試験（9801試験、9901試験及び0102試験）ではダプトマイシン投与により約10%に「神経系障害」の有害事象がみられた。すべての事象が軽度から中等度であり、大半は治験薬投与期間中に回復又は、治験薬との因果関係が否定された[2.7.4.2.1.7.2 項]。末梢神経機能を評価した海外第Ⅰ相試験（DAP-QTNC-01-06試験）では、末梢性ニューロパシーに関連する機能障害が誘発されることはなかった[2.7.6.2.23 項]。また、非臨床安全性試験では、末梢神経ニューロパシーが認められている[2.6.6 項]。これらの結果から、海外添付文書を参考に、添付文書（案）に記載した。

腎不全は、海外で市販後にまれに報告されており、発見が遅れた場合や適切な処置が行われなかった場合に重篤な予後をもたらす可能性があるため、添付文書（案）に記載した。

偽膜性大腸炎は、ダプトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されており、国内臨床試験（001試験及び002試験）ではみられなかったものの、海外市販後安全性情報[資料5.3.6: PSUR]でクロストリジウム・ディフィシル性下痢（CDAD）等の報告があることから、添付文書（案）に記載した。

その他の副作用として、国内第Ⅲ相試験（002試験）で本剤が投与された患者（99例）のうち2%以上にみられた副作用を添付文書（案）に記載した。重大な副作用又は国内第Ⅲ相試験（002試験）で本剤が投与された患者（99例）のうち2%以上に発現した副作用以外の、海外添付文書に記載されている副作用を、頻度不明の副作用として添付文書（案）に記載した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので注意すること。 $CL_{CR} \geq 30 \text{ mL/min}$ の高齢者では用量調節は必要ない。

【設定根拠】

国内臨床試験（002試験）では、高齢者（65歳以上）の有効性に、非高齢者（65歳未満）との差は認められなかった[2.7.3.3.3.1 項]。

海外臨床試験（DAP-GER-01-11）[2.7.6.2.9 項]では、ダプトマイシン4 mg/kg 1日1回投与の安全性に対する年齢の影響を検討した結果、高齢者（75歳以上）及び若年者（18～30歳）でのダプトマイシンの安全性及び忍容性はいずれも良好であった。高齢者の薬物動態は、若年者との相違がみられた（高齢者では、ダプトマイシンの $AUC_{0-\infty}$ が58%高く、クリアランスと腎クリアランスが35～41%低い）。これは、高齢者では一般に腎機能が低下していることによるものであり、高齢者での安全性及び忍容性は良好であったため、年齢のみに基づく用量の調整は不要と考えた[2.7.4.5.1.1 項]。

高齢者では一般的に腎機能が低下していることを鑑み、注意喚起のため、添付文書（案）に記載した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットにおいて、ダプトマイシンは胎盤を通過することが認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔症例報告にて、ヒト母乳中へダプトマイシンが低濃度（0.045 µg/mL、乳汁中濃度／血漿中濃度比：0.12%）で移行することが報告された。〕

【設定根拠】

妊婦、産婦、授乳婦への本剤投与による安全性は確立していないため、注意喚起を添付文書（案）に記載した。

本剤は、妊婦、産婦、授乳婦を対象として、適切な対照薬を設定し、十分管理された臨床試験を実施していない。なお、海外市販後では、20例の妊産婦への投与経験があるが、特別な安全性上の懸念事項は報告されていない。

本剤を投与された授乳婦の症例報告によると、本剤はヒト母乳中にわずか（0.045 µg/mL）に移行することが認められた[2.7.4.5.4 項]。

非臨床薬物動態試験では、妊娠ラットで本剤が胎盤を通過することが認められている [2.6.4.4.3 項]。

これらの結果より、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を避けさせることを、注意事項として添付文書（案）に記載した。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（国内での使用経験がない）。〔「薬物動態」の項参照〕

【設定根拠】

日本人小児への本剤の投与経験がないことから、その旨を記載した。なお、海外臨床試験で小児の薬物動態データが得られているため、添付文書（案）の「薬物動態」の項に記載した。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダプトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間（PT）延長及び国際標準比（INR）増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬とダプトマイシンの相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダプトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可能性を最小限にできる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こす可能性が十分にある。

本剤投与中に PT 又は INR が異常に高い場合には、以下を行うことが望ましい。

- (1) 2回目以降の本剤投与直前（トラフ時）に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は INR の評価を検討すること。
- (2) PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。

【設定根拠】

本剤の投与中に、見かけ上、濃度依存的かつ有意なプロトロンビン時間（PT）延長及び国際標準比（INR）増加がみられることがあるため[資料5.4: 11]、PT 又は INR の異常高値がみられた場合の注意事項を添付文書（案）に記載した。

9. 過量投与

本剤の過量投与が疑われた場合は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ支持療法を行うことが望ましい。本剤は、血液透析（4時間で投与量の約15%除去）又は腹膜透析（48時間で約11%除去）により体内から緩やかに除去される。

【設定根拠】

非日本人のデータでは、本剤8 mg/kg 及び10 mg/kg 1日1回4日間投与の安全性及び忍容性が確認されているものの、海外でも6 mg/kg 1日1回投与を超える用量は承認されていない。このため、本剤の過量投与時の対処方法及び DAP-00-01試験での血液透析又は腹膜透析での除去率[資料5.3.3.3.4:0001]を添付文書（案）に記載した。

10. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 1) 本剤1バイアルにつき7mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50mg/mLの溶液とする。なお、泡立ちを抑えるため、溶解時又は溶解後のバイアルは**激しく振とうせず**に、以下の手順に従って調製する。
 - ・ ゴム栓の中央部に針を刺す。
 - ・ 生理食塩液7mLをバイアルの内壁をつたわせながらゆっくりと注入する。
 - ・ バイアルをゆっくりと回しながら塊又は粉末を十分に湿らせる。
 - ・ 溶解するまで約10分間静置する。
 - ・ 数分間ゆっくりとバイアルを回す。
 - ・ 完全に溶解したことを確認する。
- 2) 1)の溶液を、さらに生理食塩液で希釈し使用する。
- 3) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、調製開始後、室温では12時間以内、冷所（2～8℃）では48時間以内に使用すること。

(2) 投与前

不溶物がないことを目視で確認すること。

(3) 配合適性

- 1) 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。
- 2) **ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。**
- 3) 配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配合変化を起こさない輸液（生理食塩液又は乳酸リンゲル液）を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

【設定根拠】

本剤は、発泡性があるため、溶解時に激しく振とうしない等、薬剤調製手順に注意が必要である。また、生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能であるが、ブドウ糖を含む希釈液に溶解するとダプトマイシン含量（濃度）が低下することが確認されている[2.3.P.2 項]。したがって、生理食塩液及び乳酸リンゲル液以外とは配合不適であることを、Cubist 社の CCDS[資料5.3.6: PSUR]を参考に、添付文書（案）に記載した。

11. その他の注意

ラット及びイヌにおいて、ダブトマイシン投与により骨格筋に影響がみられたが、心筋及び平滑筋に変化は認められなかった。この変化は、病理組織学的に骨格筋の変性又は再生像を呈し、CK（CPK）の上昇を伴っていた。線維化及び横紋筋融解症は認められなかった。病理組織学的変化を含む骨格筋への影響はすべて、ラットにおいて休薬後4週以内及びイヌにおいて休薬後11週以内に完全に回復した。

ラット及びイヌにおいて、末梢神経に変化（軸索の変性像を呈し、機能的な変化を伴うこともあった）がみられ、この変化はミオパシーよりも高用量で認められた。病理組織学的及び機能的な影響はイヌで評価したところ、実質的に休薬後6ヵ月以内に回復した。

【設定根拠】

非臨床毒性試験の結果に基づき、本剤で予想される毒性とその特徴として骨格筋への影響及び末梢神経への影響を、注意喚起のため、添付文書（案）に記載した。

骨格筋への影響については、Tox 34試験において、ラットにダブトマイシンを0、5、20、40又は80 mg/kg/日の用量で1日1回、1～3ヵ月間静脈内投与した[資料4.2.3.2.13: Tox34]。投与後1及び3ヵ月の計画解剖時の病理組織学的変化として、40及び80 mg/kg/日群で臨床症状や CPK の上昇を伴わない骨格筋の変性及び再生像が認められた。しかしながら、4週間の休薬後、病理組織学的に骨格筋は完全に回復した。また、Tox 52試験において、イヌにダブトマイシンを0、25、50、75又は100 mg/kg/日の用量で1日1回、14日間静脈内投与した[資料4.2.3.2.15: Tox52]。投与に関連した骨格筋への影響として、これらのダブトマイシン投与群に CPK の約2～約10倍の上昇及び病理組織学的な骨格筋の変性／再生像が認められ、75及び100 mg/kg/日の高用量群では臨床症状として震えが観察された。しかしながら、11週間の休薬後、骨格筋への影響は完全に回復した。したがって、ラット及びイヌにダブトマイシンを反復静脈内投与後、投与に関連した骨格筋への影響が認められたが、それぞれ4及び11週間の休薬後完全に回復した。

神経への影響については、Tox 52試験において、ダブトマイシン投与に関連した神経への影響の可逆性を、イヌを用いて評価した[資料4.2.3.2.15: Tox52]。イヌにダブトマイシンを0、25、50、75又は100 mg/kg/日の用量で1日1回、14日間静脈内投与した。50 mg/kg/日群では、病理組織学的変化として臨床症状や機能障害を伴わないごく軽度の軸索変性が認められた。75及び100 mg/kg/日の高用量群では軸索変性に臨床症状（異常歩行）及び電気生理学的な機能障害を伴っていた。神経に対する影響の回復速度はその症状の重症度に依存していた。ほとんどの臨床症状は休薬後2週間以内に回復した。また、電気生理学的な測定値も約2ヵ月以内に正常範囲内に戻った。末梢神経の軸索変性も投与終了6ヵ月以内に完全に回復した。後根における変化（極めて軽度なミエリンの腫大）は投与終了6ヵ月後にもみられたが、残存しているこのわずかな変化に臨床的な意義はないと判断した。したがって、休薬後6ヵ月以内にこれらの変化はほぼ完全に回復した。

キュビシン 静注用350mg

1.9 一般的名称に係る文書

MSD株式会社

目次

	頁
1.9.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.2 国際一般名 (INN)	2

1.9.1 一般的名称 (JAN)

- ・ JAN は、平成21年(2009年)の12月28日付薬食審査発1228第15号により通知された。

JAN : (日本名) ダプトマイシン
(英 名) Daptomycin

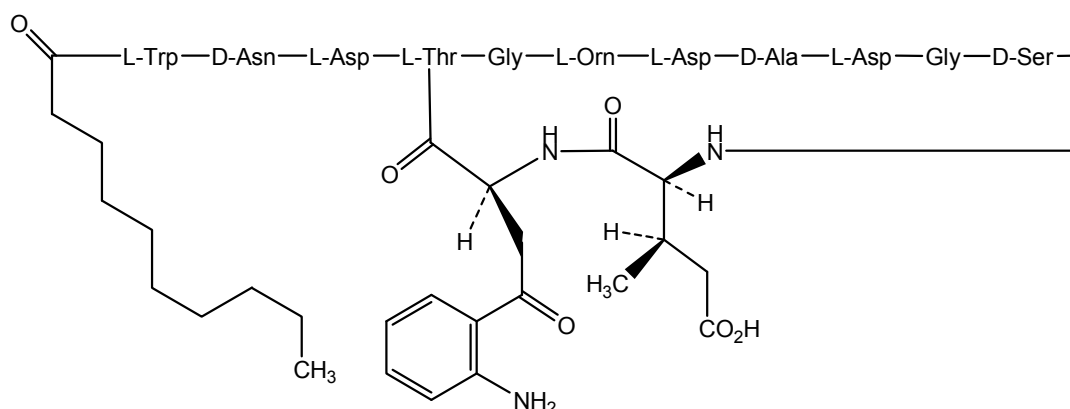
化学名 : (日本名)

N-(デカノイル)-*L*-トリプトフィル-*D*-アスパラギニル-*L*-アスパルチル-*L*-トレオニルグリシル-*L*-オルニチル-*L*-アスパルチル-*D*-アラニル-*L*-アスパルチルグリシル-*D*-セリル-(3*R*)-3-メチル-*L*-グルタミル-3-(2-アミノベンゾイル)-*L*-アラニン 1.13→3.4-ラク トン

(英 名)

N-(Decanoyl)-*L*-tryptophyl-*D*-asparaginyll-*L*-aspartyl-*L*-threonylglycyl-*L*-ornithyl-*L*-aspartyl-*D*-alanyl-*L*-aspartylglycyl-*D*-seryl-(3*R*)-3-methyl-*L*-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-*L*-alanine 1.13→3.4-lactone

化学構造式 :



分子式 : $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$

分子量 : 1,620.67

1.9.2 国際一般名 (INN)

- ・ r-INN は、daptomycin として List 29 (WHO Drug Information, 1989, Vol. 3, No. 3, P. 4) に収載された。

キュビシン 静注用350mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD株式会社

目次

	頁
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	2

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10: 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-(デカノイル)-L-トリプトフィル-D-アスパラギニル-L-アスパルチル-L-トレオニルグリシル-L-オルニチル-L-アスパルチル-D-アラニル-L-アスパルチルグリシル-D-セリル-(3R)-3-メチル-L-グルタミル-3-(2-アミノベンゾイル)-L-アラニン 1.13 →3.4-ラクトン																						
構造式																							
効能・効果	<p><適応菌種> ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染</p>																						
用法・用量	<p>〔敗血症、感染性心内膜炎の場合〕 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。</p> <p>〔深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合〕 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。</p>																						
劇薬等の指定																							
市販名及び有効成分・分量	原体：ダプトマイシン 製剤：キュビシン静注用350 mg（1バイアル中にダプトマイシンとして350 mg 含有）																						
毒性	<p>急性 LD₅₀</p> <table><tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>皮下 (mg/kg)</th><th>静脈内 (mg/kg)</th></tr><tr><td>マウス</td><td>♂ ♀</td><td>—</td><td>♂:866, ♀:703</td></tr><tr><td>ラット</td><td>♂ ♀</td><td>♀:>700</td><td>♂:142, ♀:159</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>♂ ♀</td><td>—</td><td>♂ ♀:>200</td></tr><tr><td>サル</td><td>♂ ♀</td><td>—</td><td>♂ ♀:200</td></tr></table>			動物種	性別	皮下 (mg/kg)	静脈内 (mg/kg)	マウス	♂ ♀	—	♂:866, ♀:703	ラット	♂ ♀	♀:>700	♂:142, ♀:159	イヌ	♂ ♀	—	♂ ♀:>200	サル	♂ ♀	—	♂ ♀:200
動物種	性別	皮下 (mg/kg)	静脈内 (mg/kg)																				
マウス	♂ ♀	—	♂:866, ♀:703																				
ラット	♂ ♀	♀:>700	♂:142, ♀:159																				
イヌ	♂ ♀	—	♂ ♀:>200																				
サル	♂ ♀	—	♂ ♀:200																				

キュビシン 静注用350mg

1.12 添付資料一覧

MSD株式会社

1.12.1 添付資料一覧表

3 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S Drug Substance

3.2.S.1 General Information

3.2.S.1.1 Nomenclature

3.2.S.1.2 Structure

3.2.S.1.3 General Properties

3.2.S.2 Manufacture

3.2.S.2.1 Manufacture

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls

3.2.S.2.3 Control of Materials

3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation

3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

3.2.S.3 Characterization

3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics

3.2.S.3.2 Impurities

3.2.S.4 Control of Drug Substance

3.2.S.4.1 Specifications

3.2.S.4.2 Analytical Procedures

3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.S.4.4 Batch Analysis

3.2.S.4.5 Justification of Specification

3.2.S.5 Reference Standards or Materials

3.2.S.6 Container Closure System

3.2.S.7 Stability

3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusion

3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.S.7.3 Stability Data

3.2.P Drug Product

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development




3.2.P.3 Manufacturer(s)

3.2.P.3.1 Manufacturer(s)

3.2.P.3.2 Batch Formula

- 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls
- 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
- 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Manufacturing Process
- 3.2.P.4 Control of Excipients
 - 3.2.P.4.1 Specifications
 - 3.2.P.4.2 Analytical Procedures
 - 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures
 - 3.2.P.4.4 Justification of Specifications
 - 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin
 - 3.2.P.4.6 Novel Excipients
- 3.2.P.5 Control of Drug Product
 - 3.2.P.5.1 Specification(s)
 - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures
 - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures
 - 3.2.P.5.4 Batch Analyses
 - 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities
 - 3.2.P.5.6 Justification of Specification
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container Closure System
- 3.2.P.8 Stability
 - 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
 - 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
 - 3.2.P.8.3 Stability Data
- 3.2.A Appendix
 - 3.2.A.1 Facilities and Equipment
 - 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation
 - 3.2.A.3 Excipients
- 3.2.R Regional Information

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料3.3: 1]	BSE risk assessment of Cubisin.		社内資料
[資料3.3: 2]	Characterization of daptomycin active pharmaceutical ingredient ( Lot 431-BYO14.05-2 and  Lot 990012-005/8).		社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料3.3: 3]	Comparability study of daptomycin active pharmaceutical ingredient manufactured by the original IND and proposed commercial processes.		社内資料
[資料3.3: 4]	Comparability study of daptomycin drug substance manufactured by and by .		社内資料
[資料3.3: 5]	Comparability of daptomycin drug substance manufactured by and .		社内資料
[資料3.3: 6]	A21978C, a complex of new acidic peptide antibiotics: isolation, chemistry, and mass spectral structure elucidation.	Debono M, Barnhart M, Carrell CB, Hoffmann JA, Occolowitz JL, Abbott BJ, et al.	J Antibiotics. 1978;60: 761-77.
[資料3.3: 7]	Amino acid sequence analysis of daptomycin.		社内資料
[資料3.3: 8]	Additional information on two-dimensional NMR , on proton chemical shift assignment and amino acid proton labeling and on C13-NMR with corresponding assignments.		社内資料
[資料3.3: 9]	Daptomycin amino acid stereochemistry determination.		社内資料
[資料3.3: 10]	Daptomycin biosynthesis in <i>Streptomyces roseosporus</i> :cloning and analysis of the gene cluster and revision of peptide stereochemistry.	Miao V, Coëffet-LeGal M, Brian P, Brost R, Penn J, Whiting A, et al.	Microbiology. 2005;151:1507-23.
[資料3.3: 11]	Verification of stereo specific configuration of asparagine (Asn) in daptomycin.		社内資料
[資料3.3: 12]	Validation report of method , "The identification of daptomycin in active pharmaceutical ingredient (API) liquid and finished drug product by UV method".		社内資料
[資料3.3: 13]	Validation report for , "Ftir ID testing of daptomycin API (active pharmaceutical ingredient) solutions".		社内資料
[資料3.3: 14]	Validation report for , daptomycin related substances assay utilizing the .		社内資料
[資料3.3: 15]	Response factors of daptomycin related substances at .		社内資料
[資料3.3: 16]	Validation report for intermediate precision.		社内資料
[資料3.3: 17]	/ CMC Supplement, CBE-30.		社内資料
[資料3.3: 18]	Validation of the GC method for the determination of residual isopropanol in daptomycin API liquid.		社内資料
[資料3.3: 19]	Validation report of endotoxin limit determination in daptomycin API samples.		社内資料

Restricted
Confidential
limited access

4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.1.1: DAP006MC]	Daptomycin penetration of bacteria.	[REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.2: DAP007MC]	Daptomycin binding to human tissue culture cells.	[REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.3: AAC [REDACTED] A3021]	最終報告書 臨床分離 MRSA 菌株の Daptomycin (MK-3009) に対する感受性測定.	[REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.4: AAC [REDACTED] K3027]	検査報告書 「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者を対象とした、MK-3009とバンコマイシンの有効性及び安全性を評価するための、第Ⅲ相非盲検無作為化試験」における微生物学的検査－薬剤感受性測定集計結果一覧－	[REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.5: Report_Sader_20 [REDACTED]]	Antimicrobial activity and spectrum of daptomycin: results from the surveillance program in North America (20 [REDACTED]).	[REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.6: Report_Preston_19 [REDACTED]]	Microbiology of antibiotic compound LY146032.	[REDACTED] 社: [REDACTED]	参考資料
[資料4.2.1.1.7: DAP016MC]	The in vitro activity of daptomycin and ciprofloxacin against 28 clinical isolates of <i>Bacillus anthracis</i> .	[REDACTED]	参考資料
[資料4.2.1.1.8: Report198_07_ [REDACTED]]	Comparison of the in vitro activity of daptomycin determined using NCCLS and BSAC procedures. (GR Micro Internal project No. IV107/24/99)	[REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.9: DAP008MC]	Screening of genomic libraries for genes contributing to daptomycin resistance.	[REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.10: Report_Verhoef_2 [REDACTED]]	In vitro susceptibility testing of daptomycin against European gram-positive isolates.	[REDACTED]	評価資料
[資料4.2.1.1.11: DAP_MICRO_03_ [REDACTED]]	In vitro studies to evaluate potential factors affecting daptomycin potency including vancomycin exposure and the susceptibility of glycopeptide-intermediate <i>S. aureus</i> (GISA) strains to daptomycin.	[REDACTED]	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.1.12: Report_Lai_20██]	Daptomycin stability Report. No. 20██-0214: Stability of daptomycin in water and buffer at 2 mg/mL stored at room temp., ref., and frozen conditions. No. AR20██-0158: Daptomycin stability in various broth conditions incubated over 48 hours at 37°C. No. AR20██-0206: Quantitation of daptomycin in micro plates.	██████	評価資料
[資料4.2.1.1.13: DAP025BA]	Reversible binding of daptomycin to human serum albumin, and the effect of protein binding on bactericidal activity.	██████	評価資料
[資料4.2.1.1.14: Report_Snydman_20██]	Effect of inoculum density on the MICs of daptomycin.	██████	評価資料
[資料4.2.1.1.15: DAP090MC]	Bactericidal activity of daptomycin against <i>S. aureus</i> and <i>E. faecium</i> .	██████	評価資料
[資料4.2.1.1.16: Report_Fuchs_20██ ██]	Daptomycin in vitro bactericidal activity against enterococci.	██████	評価資料
[資料4.2.1.1.17: Report_Adam]	In vitro activity of LY146032 alone and in combination with beta-lactam- and aminoglycoside-antibiotics. (██████ Research Laboratories Study Abstract: in vitro activity of LY146032 alone and synergism in combination with other antibiotics.)	██████	参考資料
[資料4.2.1.1.18: DAP_MICRO_05_██]	Evaluation of the potency of daptomycin in combination with other antimicrobial agents in vitro and in animal models of bacterial endocarditis.	██████	参考資料
[資料4.2.1.1.19: DAP026MC]	Daptomycin pharmacodynamic efficacy modeled against clonal isolates of <i>Staphylococcus aureus</i> of daptomycin MIC values of 1 to 16 µg/mL.	██████	評価資料
[資料4.2.1.1.20: DAP012MC]	Study of daptomycin in a rodent model of bacterial hematogenous lung infection.	██████	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料無し

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.3.1: G/S_Pharm1]	Cardiovascular, respiratory and neuromuscular effects of LY146032 in anesthetized dogs.	████ 社	評価資料
[資料4.2.1.3.2: G/S_Pharm2]	Central nervous system effects of LY146032 in mice after intravenous administration.	████ 社	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.3.3: G/S_Pharm3]	A study of the acute effects on urine and electrolyte excretion of LY146032 administered intravenously to female Crl: CD (SD) rats. (■■■■ study No. R14385)	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.1.3.4: G/S_Pharm4]	A study of the immune response in CD-1 mice treated intravenously with compound LY146032. (■■■■ study No. M04485)	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.1.3.5: G/S_Pharm5]	General pharmacological actions of daptomycin.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.1.3.6: Tox36]	Pharmacological evaluation of LY146032 in isolated smooth and cardiac muscle preparations in vitro.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.1.3.7: Tox37]	In vitro studies of LY146032 in the neuromuscular junction. (■■■■ study No. PM8812)	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.1.3.8: Tox38]	In vitro studies of daptomycin in the male Sprague Dawley rat phrenic nerve/diaphragm preparation. (■■■■ study No. PM8902)	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.1.3.9: Tox39]	Lack of calcium ionophore activity by LY146032 in sarcoplasmic reticulum vesicles.	■■■■ 社	参考資料
[資料4.2.1.3.10: Tox55]	Effects of daptomycin on cloned hERG channels expressed in human embryonic kidney (HEK) cells. (■■■■■■■■■■ Study No. 010801.DVQ)	■■■■■■■■■■	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料無し

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.1.1: AD1]	Microbiological agar diffusion assay for daptomycin.	■■■■ 社	参考資料
[資料4.2.2.1.2: HPLC1]	High performance liquid chromatography determination of daptomycin in plasma and urine.	■■■■ 社	参考資料
[資料4.2.2.1.3: DAP0004]	Cross - validation report: HPLC analysis of daptomycin in dog plasma.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.2.1.4: DAP0005]	Cross - validation report: HPLC analysis of daptomycin in dog urine.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.2.1.5: DAP0006]	Validation report: HPLC analysis of daptomycin in rat plasma.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.2.1.6: DAP0007]	Validation report: HPLC analysis of daptomycin in rat urine.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.2.1.7: RI]	Test article characterization for lots of daptomycin used in ADME studies.	■■■■■■■■■■	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.1.8: DAP0008]	Stability of daptomycin in heparinized dog plasma.	■■■■	参考資料
[資料4.2.2.1.9: DAP0009]	Stability of daptomycin in dog urine.	■■■■	参考資料
[資料4.2.2.1.10: DAP0010]	Stability of daptomycin in heparinized rat plasma at various storage conditions as analyzed by HPLC.	■■■■	参考資料

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.2.1: adme1]	Plasma concentrations and disposition of LY146032 in laboratory animals.	■■■■ 社	参考資料
[資料4.2.2.2.2: adme3]	Studies on the oral absorption of ¹⁴ C-daptomycin in the male Fischer 344 rat.	■■■■ 社	参考資料
[資料4.2.2.2.3: adme14]	Pharmacokinetics and renal clearance of daptomycin following intravenous administration to adult dogs.	■■■■	参考資料

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.3.1: adme4]	Preliminary results of administering daptomycin (LY146032) orally to fasted male Fischer 344 rats.	■■■■ 社	参考資料
[資料4.2.2.3.2: adme5]	Whole-body autoradiographic determination of the tissue distribution of radioactivity in male Fischer 344 rats after single or multiple intravenous doses of ¹⁴ C-daptomycin (LY146032).	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.2.3.3: adme7]	Tissue levels of radiocarbon in the kidneys of male F344 rats following a single 10 mg/kg intravenous dose of ¹⁴ C-LY146032 (daptomycin).	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.2.3.4: adme8]	Tissue distribution of radioactivity in male Fischer 344 rats following a single 10 mg/kg intravenous dose of ¹⁴ C-LY146032 (Daptomycin).	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.2.3.5: adme10]	Tissue distribution of radioactivity in male Fischer 344 rats following seven daily 10 mg/kg intravenous doses of ¹⁴ C-LY146032 (daptomycin).	■■■■ 社	評価資料

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.4.1: adme2]	Metabolism of ¹⁴ C-LY146032 to carbon dioxide by Fischer 344 rats.	■■■■ 社	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.4.2: adme6]	Excretion of radiocarbon (balance study) in male F344 rats following a single 10 mg/kg intravenous dose of ^{14}C -LY146032 (daptomycin).	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.2.4.3: adme12]	An investigation of the potential for daptomycin to inhibit cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 in cryopreserved human hepatocytes.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.2.4.4: adme13]	An investigation of the potential of daptomycin to induce cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 in cultured human hepatocytes.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.2.4.5: PKR05_007]	Pharmacokinetics and drug metabolism report No.PKR 05-007: Evaluation of in vitro metabolism of daptomycin by human liver microsomes (HLM).	■■■■ 社	評価資料

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.5.1: adme9]	Excretion of radiocarbon (balance study) from male F344 rats following seven daily 10 mg/kg intravenous doses of ^{14}C -LY146032 (daptomycin).	■■■■ 社	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.6.1: adme11]	Summary report for daptomycin (LY146032), tobramycin (LY47633) interaction study in dogs.	■■■■ 社	評価資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.7.1: adme15]	■■■■ ADME Study Number 15: Study of daptomycin pharmacokinetics in rats with renal impairment.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.2.7.2: DAP014BA]	Summary of noncompartmental analyses of daptomycin plasma concentration versus time data from ■■■■ (■■■■) non-clinical studies.	■■■■ 社	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.1.1: Tox8]	The acute toxicity of compound LY146032 administered intravenously to the ICR mouse.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.1.2: Tox6]	The acute toxicity of compound LY146032 administered intravenously to the Fischer 344 rat.	■■■■ 社	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.1.3: Tox7]	The acute toxicity of compound LY146032 administered subcutaneously to the Fischer 344 rat.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.1.4: Tox9]	A two week acute toxicity study in beagle dogs given LY146032 intravenously.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.1.5: Tox10]	An acute toxicity study in rhesus monkeys given LY146032 intravenously.	■■■■ 社	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.2.1: Tox32]	The effect of intravenous doses of daptomycin on the kidney in Fischer 344 rats.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.2.2: Tox11]	A two week pilot toxicity study in Fischer 344 rats given LY146032 intravenously.	■■■■ 社	参考資料
[資料4.2.3.2.3: Tox46]	A timecourse study of myotoxicity associated with daptomycin administered intravenously to rats for 14 days.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.3.2.4: Tox49]	Repeated intravenous dose study of daptomycin to assess skeletal muscle fiber type affected in rats.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.3.2.5: Tox35]	Chronic dosing of rat with daptomycin and morphological alterations in peripheral nerves.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.3.2.6: Tox54]	A 14-day repeated dose toxicity study of daptomycin in dogs: Comparison of intravenous infusion versus bolus injection.	■■■■■■■■■■	評価資料
[資料4.2.3.2.7: Tox42]	A 20-day exploratory research study of daptomycin in dogs to assess dose fractionation of a toxic dose.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.3.2.8: Tox43]	A 20-day exploratory research study of intravenous daptomycin in dogs to assess effects of a decreased dose interval at a no-effect level.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.3.2.9: Tox45]	A 20-day exploratory research study of intravenous daptomycin in dogs to compare skeletal muscle toxicity at different dosing regimens with comparable AUC values.	■■■■■■■■■■	評価資料
[資料4.2.3.2.10: Tox12]	A one month subchronic toxicity study in Fischer 344 rats given LY146032 intravenously.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.2.11: Tox13]	A one month subchronic toxicity study in Fischer 344 rats given LY146032 intravenously.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.2.12: Tox24]	A three month subchronic toxicity study of LY146032 given intravenously to Fischer 344 rats.	■■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.2.13: Tox34]	A three month toxicity study in rats given daily intravenous doses of daptomycin.	■■■■■■■■■■	参考資料
[資料4.2.3.2.14: Tox27]	A chronic toxicity study in Fischer 344 rats with daptomycin (LY146032) administered intravenously for six months followed by a two-month reversibility period.	■■■■ 社	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.2.15: Tox52]	A 14-day repeated dose toxicity study of daptomycin in dogs: Evaluations of skeletal muscle and peripheral nerve effects.	■■■■■	評価資料
[資料4.2.3.2.16: Tox14]	A four month subchronic toxicity study with reversibility in beagle dogs given LY146032 intravenously.	■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.2.17: Tox15]	A one month subchronic toxicity study in beagle dogs given LY146032 intravenously.	■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.2.18: Tox25]	A three month subchronic toxicity study of LY146032 given intravenously to beagle dogs.	■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.2.19: Tox28]	A chronic toxicity in beagle dogs with daptomycin (LY146032) administered intravenously for six-months followed by a three month reversibility period.	■■■ 社	評価資料
[資料4.2.3.2.20: Tox16]	A one month subchronic toxicity study in rhesus monkeys given LY146032 intravenously.	■■■ 社	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.3.1.1: Tox1]	The effect of LY146032 on the induction of bacterial mutation using a modification of the Ames test.	■■■ 社	参考資料
[資料4.2.3.3.1.2: Tox2]	The effect of LY146032 on the induction of reverse mutations in <i>Salmonella typhimurium</i> using the Ames test.	■■■ 社	参考資料
[資料4.2.3.3.1.3: Tox22]	The effect of LY146032 on the induction of reverse mutation in <i>Escherichia coli</i> strain WP2uvrA-using the Ames test.	■■■ 社	参考資料
[資料4.2.3.3.1.4: Tox23]	The effects of LY146032 on the induction of reverse mutations in <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> using the Ames test.	■■■ 社	参考資料
[資料4.2.3.3.1.5: Tox26]	Mutagenicity test on LY146032 in an in vitro cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.	■■■■■	評価資料
[資料4.2.3.3.1.6: Tox3]	The effect of ■■■ compound LY146032 on the induction of DNA repair synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes.	■■■ 社	参考資料
[資料4.2.3.3.1.7: Tox4]	The effect of LY146032 on the induction of forward mutation at the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells.	■■■ 社	参考資料

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.3.2.1: Tox30]	The effect of daptomycin (LY146032) on the in vivo induction of micronuclei in bone marrow of ICR mice.	社	評価資料
[資料4.2.3.3.2.2: Tox5]	The effect of LY146032 on the in vivo induction of sister chromatid exchange in bone marrow of Chinese hamsters.	社	参考資料

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料無し

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.1: Tox21]	An eighteen-week basic fertility study of compound LY146032 administered intravenously to CD rats.	社	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.2.1: Tox20]	A teratology study of compound LY146032 administered intravenously to CD rats.	社	評価資料
[資料4.2.3.5.2.2: Tox19]	A teratology study of compound LY146032 administered intravenously to New Zealand White rabbits.	社	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.3: Tox31]	An 8-month fertility, perinatal and postnatal study, including behavioral and reproductive assessment of the F1 generation, in CD rats given intravenous injections of daptomycin (LY146032).	社	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.4.1: Tox50]	Dose rangefinding toxicity study of daptomycin in juvenile beagle dogs.		参考資料
[資料4.2.3.5.4.2: Tox51]	28-day toxicity study of daptomycin in juvenile beagle dogs.		参考資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.6: Tox29]	Acute dermal and ocular studies of LY146032 in rabbits to support safe handling procedures in the industrial environment.	社	参考資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.1: Tox58]	A study of the immunogenicity of daptomycin.		参考資料

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料無し

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.3.1: Tox56]	Development of an in vitro model for myotoxicity.		参考資料
[資料4.2.3.7.3.2: Tox53]	In vitro investigation of daptomycin-related skeletal muscle effects: Development and mechanistic investigations tier 1 studies.		参考資料
[資料4.2.3.7.3.3: Tox57]	A series of exploratory intramuscular toxicity studies of daptomycin in rats and mice.		参考資料
[資料4.2.3.7.3.4: Tox66]	Characterization of skeletal muscle effects associated with daptomycin in adult rats.		参考資料
[資料4.2.3.7.3.5: Tox67]	Effect of daptomycin on primary rat muscle cell cultures in vitro.		参考資料

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料無し

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料無し

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料無し

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.7.1: Tox17]	In vitro hemolysis and serum flocculation tests using solutions of compound LY146032 in pooled whole blood and serum from dogs and rats.	社	評価資料
[資料4.2.3.7.7.2: Tox33]	An ototoxicity study in guinea pigs given 28-day repeated intraperitoneal doses of daptomycin.		参考資料
[資料4.2.3.7.7.3: Tox41]	Ototoxicity of LY146032.	社	参考資料
[資料4.2.3.7.7.4: Tox48]	An interaction study of intravenous daptomycin in combination with oral simvastatin in rats.		評価資料
[資料4.2.3.7.7.5: Tox40]	Summary report for Daptomycin (LY146032) and Tobramycin (LY047663) interaction study in rats.	社	参考資料
[資料4.2.3.7.7.6: Tox47]	A 10-day exploratory nephrotoxicity interaction study of intravenous daptomycin in combination with intramuscular gentamycin in dogs.		評価資料
[資料4.2.3.7.7.7: Tox44]	A comparison intravenous toxicity study of two manufactured lots of daptomycin in rats.		評価資料

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 1]	Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in <i>Staphylococcus aureus</i> .	Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 2538-44.
[資料4.3: 2]	Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca ²⁺ and albumin on these drugs.	Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B.	Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35: 1710-6.
[資料4.3: 3]	Daptomycin exerts bactericidal activity without lysis of <i>Staphylococcus aureus</i> .	Cotroneo N, Harris R, Perlmutter N, Beveridge T, Silverman JA.	Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 2223-5.
[資料4.3: 4]	Scanning electronmicroscopy of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Enterococcus faecalis</i> exposed to daptomycin.	Wale LJ, Shelton AP, Greenwood D.	J Med Microbiol. 1989; 30: 45-9.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 5]	In vitro activity of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers.	Barry AL, Fuchs PC, Brown SD.	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1919-22.
[資料4.3: 6]	Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests.	Fuchs PC, Barry AL, Brown SD.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 38: 51-8.
[資料4.3: 7]	In vitro activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 Gram-positive anaerobic and 31 <i>Corynebacterium</i> clinical isolates.	Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 337-41.
[資料4.3: 8]	Daptomycin for line-related <i>Leuconostoc</i> bacteraemia.	Golan Y, Poutsika DD, Tozzi S, Hadley S, Snyderman DR.	J Antimicrob Chemother. 2001; 47: 364-5.
[資料4.3: 9]	The in vitro activity of daptomycin against 514 gram-positive aerobic clinical isolates.	King A, Phillips I.	J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 219-23.
[資料4.3: 10]	Activity of daptomycin against <i>Listeria monocytogenes</i> isolates from cerebrospinal fluid.	Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CMJE.	Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 1850-1.
[資料4.3: 11]	Resistance studies with daptomycin.	Silverman JA, Oliver N, Andrew T, Li T.	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 1799-802.
[資料4.3: 12]	Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in <i>Staphylococcus aureus</i> .	Friedman L, Alder JD, Silverman JA.	Antimicrob Agent Chemother. 2006; 50: 2137-45.
[資料4.3: 13]	Cubicin® (daptomycin for injection) Periodic Safety Update Report, [REDACTED] 20[REDACTED] (period covered by this report: [REDACTED] 20[REDACTED] - [REDACTED] 20[REDACTED]).	[REDACTED]	社内資料
[資料4.3: 14]	Daptomycin activity tested against linezolid-nonsusceptible gram-positive clinical isolates.	Mendes RE, Jones RN, Deshpande LM, Ross JE, Sader HS.	Microbial Drug Resistance. 2009; 15:245-9.
[資料4.3: 15]	In vitro bactericidal activity of daptomycin against staphylococci.	Fuchs PC, Barry AL, Brown SD.	J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 467-70.
[資料4.3: 16]	Bactericidal activities of daptomycin, quinupristin-dalfopristin, and linezolid against vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations.	Cha R, Brown WJ, Rybak MJ.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 3960-3.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 17]	Daptomycin bactericidal activity and correlation between disk and broth microdilution method results in testing of <i>Staphylococcus aureus</i> strains with decreased susceptibility to vancomycin.	Sader HS, Fritsche TR, Jones RN.	Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 2330-6.
[資料4.3: 18]	Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolates collected from 1985 to 2007.	Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD.	Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 :1735-8.
[資料4.3: 19]	Impact of high-inoculum <i>Staphylococcus aureus</i> on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model.	LaPlante KL, Rybak MJ.	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 4665-72.
[資料4.3: 20]	In vitro postantibiotic effect of daptomycin (LY146032) against <i>Enterococcus faecalis</i> and methicillin-susceptible and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains.	Bush LM, Boscia JA, Wendeler M, Pitsakis PG, Kaye D.	Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1198-200.
[資料4.3: 21]	Evaluation of in vitro interaction of daptomycin with gentamicin or beta-lactam antibiotics against <i>Staphylococcus aureus</i> and enterococci by FIC index and timed-kill curves.	Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV.	J Chemother. 2005; 17: 614-21.
[資料4.3: 22]	Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci.	Rand KH, Houck H.	J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 530-2.
[資料4.3: 23]	In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin.	Safdar N, Andes D, Craig WA.	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 63-8.
[資料4.3: 24]	Pharmacodynamics of daptomycin in a murine thigh model of <i>Staphylococcus aureus</i> infection.	Louie A, Kaw P, Liu W, Jumbe N, Miller MH, Drusano GL.	Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 845-51.
[資料4.3: 25]	Influence of daptomycin on staphylococcal abscesses and experimental tobramycin nephrotoxicity.	Wood CA, Finkbeiner HC, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Gilbert DN.	Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1280-5.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 26]	In vivo efficacy of daptomycin against systemic infection induced by vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i> (VRE) in the mouse.	Li T, Zhang X, Oliver N, Andrew T, Silverman J, Tally FP.	In: Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. 1998 September 24-27. San Diego, California. Abstract #F-116.
[資料4.3: 27]	Daptomycin versus vancomycin treatment for <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia in a murine model.	Smith K, Cobbs G, Dill R, Lyon D, Graves A, Avent K.	Chemotherapy. 1990; 36: 428-34.
[資料4.3: 28]	Rapid bactericidal activity of daptomycin against methicillin-resistant and methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> peritonitis in mice as measured with bioluminescent bacteria.	Mortin LI, Li T, Van Praagh ADG, Zhang S, Zhang X, Alder JD.	Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 1787-94.
[資料4.3: 29]	Daptomycin (LY146032) for prevention and treatment of experimental aortic valve endocarditis in rabbits.	Kennedy S, Chambers HF.	Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1522-5.
[資料4.3: 30]	Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin and cloxacillin for the treatment of <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis in rats and role of test conditions in this determination.	Cantoni L, Glauser MP, Bille J.	Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34: 2348-53.
[資料4.3: 31]	Daptomycin compared with teicoplanin and vancomycin for therapy of experimental <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis.	Kaatz GW, Seo SM, Reddy VN, Bailey EM, Rybak MJ.	Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34: 2081-5.
[資料4.3: 32]	Role of tolerance in treatment and prophylaxis of experimental <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis with vancomycin, teicoplanin, and daptomycin.	Voorn GP, Kuyvenhoven J, Goessens WHF, Schmal-Bauer WC, Broeders PHM, Thompson J, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38: 487-93.
[資料4.3: 33]	LY146032 compared with penicillin G in experimental aortic valve endocarditis caused by group G streptococci.	Bayer AS, Yih J, Hirano L.	Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 141-3.
[資料4.3: 34]	Comparison of daptomycin, vancomycin, and ampicillin-gentamicin for treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant enterococci.	Ramos MC, Grayson ML, Eliopoulos GM, Bayer AS.	Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 1864-9.
[資料4.3: 35]	Daptomycin (LY146032) treatment of experimental enterococcal endocarditis.	Bush LM, Boscia JA, Kaye D.	Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 877-81.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 36]	Treatment of experimental endocarditis caused by a β -lactamase-producing strain of <i>Enterococcus faecalis</i> with high-level resistance to gentamicin.	Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, Rice LB, Eliopoulos CT, Murray BE, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1019-22.
[資料4.3: 37]	In vivo activity of the combination of daptomycin and fosfomycin compared with daptomycin alone against a strain of <i>Enterococcus faecalis</i> with high-level gentamicin resistance in the rat endocarditis model.	Rice LB, Eliopoulos CT, Yao JDC, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr.	Diagn Microbiol Infect Dis. 1992; 15: 173-6.
[資料4.3: 38]	In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic.	Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC Jr.	Antimicrob Agents Chemother. 1986; 30: 532-5.
[資料4.3: 39]	Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	Sakoulas G, Eliopoulos GM, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 1714-8.
[資料4.3: 40]	Comparison of the investigational drug, LY146032, with vancomycin in experimental pneumonia due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	Kephart PA, Esposito AL.	J Antimicrob Chemother. 1988; 21: 33-9.
[資料4.3: 41]	LY146032 in a hamster model of <i>Staphylococcus aureus</i> pneumonia-effect on in vivo clearance and mortality and in vitro opsonophagocytic killing.	Vergheze A, Haire C, Franzus B, Smith K.	Chemotherapy. 1988; 34: 497-503.
[資料4.3: 42]	Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact.	Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh ADG, Li T, Alder J.	J Infect Dis. 2005; 191: 2149-52.
[資料4.3: 43]	Analysis of daptomycin efficacy and breakpoint standards in a murine model of <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> renal infection.	Alder J, Li T, Yu D, Morton L, Silverman J, Zhang X, Critchley I, Thorne G.	Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 3561-6.
[資料4.3: 44]	Activity of LY146032 in vitro and in experimental enterococcal pyelonephritis.	Minitier PM, Patterson TF, Johnson MA, Andriole VT.	Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 1199-203.
[資料4.3: 45]	LY146032, alone and in combination with gentamicin, for the treatment of enterococcal pyelonephritis in the rat model.	Sapico FL, Ginunas VJ, Canawati HN, Montgomerie JZ.	Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 81-3.
[資料4.3: 46]	Effect of abscess milieu on bactericidal activity of LY146032 against staphylococci.	Bryant RE, Mazza JA, Gardner EM.	Eur J Clin Microbiol. 1987; 6: 186-8.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 47]	Expert opinion letter, 20		社内資料
[資料4.3: 48]	In vitro activity and mechanism of action of A21978C ₁ , a novel cyclic lipopeptide antibiotic.	Eliopoulos GM, Thauvin C, Gerson B, Moellering RC Jr.	Antimicrob Agents Chemother. 1985; 27: 357-62.
[資料4.3: 49]	Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical gram-positive organisms.	Streit JM, Jones RN, Sader HS.	J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 669-74.
[資料4.3: 50]	Evaluation of daptomycin susceptibility testing by Etest and the effect of different batches of media.	Fuchs PC, Barry AL, Brown SD.	J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 557-61.
[資料4.3: 51]	Etest [®] Daptomycin.	AB BIODISK.	-
[資料4.3: 52]	Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of <i>Enterococcus faecium</i> .	Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 2611-6.
[資料4.3: 53]	Daptomycin efficacy against vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)-induced pyelonephritis in the mouse.	Li T, Zhang X, Oliver N, Silverman JA, Smith S, Lai JJ, et al.	Programs and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999; Abstract 1003.
[資料4.3: 54]	LY146032 compared with penicillin G in experimental aortic valve endocarditis caused by group G streptococci.	Bayer AS, Yih J, Hirano L.	Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:141-3.
[資料4.3: 55]	Daptomycin (LY146032) for prevention and treatment of experimental aortic valve endocarditis in rabbits.	Kennedy S, Chambers HF.	Antimicrob Agents Chemother. 1989;33:1522-5.
[資料4.3: 56]	Daptomycin compared with teicoplanin and vancomycin for therapy of experimental <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis.	Kaatz GW, Seo SM, Reddy VN, Bailey EM, Rybak MJ.	Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:2081-5.
[資料4.3: 57]	Pharmacodynamics of daptomycin in a murine thigh model of <i>Staphylococcus aureus</i> infection.	Louie A, Kaw P, Liu W, Jumbe N, Miller MH, Drusano GL.	Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:845-51.
[資料4.3: 58]	In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin.	Safdar N, Andes D, Craig WA.	Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:63-8.
[資料4.3: 59]	Role of tolerance in treatment and prophylaxis of experimental <i>Staphylococcus aureus</i> endocarditis with vancomycin, teicoplanin, and daptomycin.	Voorn GP, Kuyvenhoven J, Goessens WHF, Schmal-BauerWC, Broeders PHM, Thompson J, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:487-93.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 60]	Activity of LY146032 in vitro and in experimental enterococcal pyelonephritis.	Miniter PM, Patterson TF, Johnson MA, Andriole VT.	Antimicrob Agents Chemother. 1987;31:1199-203.
[資料4.3: 61]	Comparison of the investigational drug, LY146032, with vancomycin in experimental pneumonia due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	Kephart PA, Esposito AL.	J Antimicrob Chemother. 1988;21:33-9.
[資料4.3: 62]	Antimicrobial prophylaxis of surgical wound infection: Development of an animal model and comparative evaluation of antistaphylococcal antibiotics [study abstract].		19...;Study Abstract B8B MC A031.
[資料4.3: 63]	Comparative evaluation of daptomycin (LY146032) and vancomycin in the treatment of experimental methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> osteomyelitis in rabbits.	Mader JT, Adams K.	Antimicrob Agents Chemother. 1989;33:689-92.
[資料4.3: 64]	Daptomycin (LY146032) treatment of experimental enterococcal endocarditis.	Bush LM, Boscia JA, Kaye D.	Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32:877-81.
[資料4.3: 65]	<i>Staphylococcus aureus</i> ventriculitis treated with single-dose intraventricular vancomycin or daptomycin (LY146032): Bacterial and antibiotic kinetics in hydrocephalic rabbits.	Haworth CS, Sobieski MW, Scheld WM, Park TS.	Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:245-51.
[資料4.3: 66]	Ocular pharmacokinetics of LY146032 (LY), teicoplanin and vancomycin in a rabbit model [abstract].	Barza M, Baum JL, Sliwowski M.	Abstr. 27th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. 1987; Abstract 152.
[資料4.3: 67]	Pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters (PKPs) affecting activity of LY146032 against <i>Staphylococcus aureus</i> [abstract].	Leggett J, Totsuka K, Ebert S, Vogelmann B, Craig WA.	Abstr. 27th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. 1987; Abstract 154.
[資料4.3: 68]	Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity.	Lee BL, Sachdeva M, Chambers HF.	Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:2505-8.
[資料4.3: 69]	Experimental studies on nephrotoxicity and pharmacokinetics of LY146032 (daptomycin) in rats.	Kreft B, de Wit C, Krech R, Marre R, Schulz E, Sack K.	J Antimicrob Chemother. 1990;25:635-43.
[資料4.3: 70]	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	Pharm Res. 1993;10:1093-5.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 71]	Metabolism.	Altman PL, Dittmer DS.	Federation of American Societies for Experimental Biology: Bethesda, Maryland; 1968. p571-2.
[資料4.3: 72]	Interacting Drugs.	Rowland M, Tozer TN.	In: Clinical pharmacokinetics. 3rd ed. Philadelphia: A Lea & Febiger Book; 1995.p267-89.
[資料4.3: 73]	A physiological approach to hepatic drug clearance.	Wilkinson GR, Shand DG.	Clin Pharmacol Ther. 1975;18:377-90.
[資料4.3: 74]	Adverse drug reactions: a review of relevant factors.	Ajayi FO, Sun H, Perry J.	J Clin Pharmacol. 2000;40:1093-101.
[資料4.3: 75]	Antimicrobial drug interactions with oral anticoagulants.	Serlin MJ.	J Antimicrob Chemother. 1979;5:628-30.
[資料4.3: 76]	Skeletal muscle effects associated with daptomycin in comparison with exercise.	[REDACTED]	[REDACTED] 20 [REDACTED].
[資料4.3: 77]	Kinetics of the aspartyl transpeptidation of daptomycin, a novel lipopeptide antibiotic.	Kirsch LE, Molloy RM, Debono M, Baker P, Farid KZ.	Pharm Res. 1989;6:387-93.
[資料4.3: 78]	Effect of alcohol and electrical stimulation on leakage of creatine kinase from isolated fast and slow muscles of rat.	Amaladevi B, Pagala S, Pagala M, Namba T, Grob D.	Alcohol Clin Exp Res. 1995;19:147-52.
[資料4.3: 79]	Experimental corticosteroid myopathy.	Braunstein PW Jr., DeGirolami U.	Acta Neuropathol (Berl). 1981;55:167-72.
[資料4.3: 80]	Effects of acute steroid administration on ventilatory and peripheral muscles in rats.	Nava S, Gayan-Ramirez G, Rollier H, Bisschop A, Dom R, deBock V, et al.	Am J Respir Crit Care Med. 1996;153(6 pt 1):1888-96.
[資料4.3: 81]	Zocor ® (simvastatin) Summary of Product Characteristics, 2004.	Merck Sharp & Dohme Limited.	-
[資料4.3: 82]	Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety.	Oleson FB Jr., Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai J-J, Tally FP.	Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:2948-53.
[資料4.3: 83]	Effects of vancomycin, teicoplanin, daptomycin and coumermycin on normal immune capabilities.	Tawfik AF.	J Chemother. 1991;3:226-31.
[資料4.3: 84]	Influence of LY146032 on human polymorphonuclear leucocytes in vitro.	Van der Auwera P, Petrikos G, Matsumoto T, Husson M.	J Antimicrob Chemother. 1988;21:57-63.
[資料4.3: 85]	Influence of antibiotics on motility and adherence of human neutrophils studied in vitro.	Van der Auwera P, Husson M.	Drugs Exp Clin Res. 1989;15:211-8.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 86]	Influence of LY146032 on chemotaxis, chemiluminescence of PMN and lymphocyte transformation in vitro.	Schubert S, Ullmann U.	Infection. 1989;17:374-77.
[資料4.3: 87]	Ototoxicity of vancomycin: an experimental study in guinea pigs.	Lutz H, Lenarz T, Weidauer H, Federspil P, Hoth S.	ORL. 1991;53:273-8.
[資料4.3: 88]	Statin-associated myopathy.	Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.	Journal of the American Medical Association. 2003; 289:1681-90.
[資料4.3: 89]	Influence of daptomycin on staphylococcal abscesses and experimental tobramycin nephrotoxicity.	Wood CA, Finkbeiner HC, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Gilbert DN.	Antimicrob Agents Chemother. 1989;33:1280-5.
[資料4.3: 90]	Protection against gentamicin nephrotoxicity by daptomycin in nephrectomized rats.	Thibault N, Grenier L, Simard M, Bergeron MG, Beauchamp D.	Life Sci. 1995;56:1877-87.
[資料4.3: 91]	Daptomycin may attenuate experimental tobramycin nephrotoxicity by electrostatic complexation to tobramycin.	Couture M, Simard M, Gourde P, Lessard C, Gurnani K, Lin L, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:742-9.
[資料4.3: 92]	Modulation of phospholipase A ₂ activity by aminoglycosides and daptomycin: a fourier transform infrared spectroscopic study.	Carrier D, Khalil MB, Kealey A.	Biochemistry. 1998;37:7589-97.
[資料4.3: 93]	Basic reactions of muscle.	Banker BQ, Engel AG.	In: Engel AG, Franzini Armstrong C. Myology: Basic and Clinical. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 1996.p.832-88.
[資料4.3: 94]	Comparison of serum creatine kinase and creatine kinase MB activities post marathon race versus post myocardial infarction.	Apple FS, Rogers MA, Sherman WM, Ivy JL.	Clin Chim Acta. 1984;138:111-8.
[資料4.3: 95]	Increased serum creatine kinase after exercise: A sex-linked phenomenon.	Shumate JB, Brooke MH, Carroll JE, Davis JE.	Neurology. 1979;29:902-4.
[資料4.3: 96]	Creatine kinase isoenzyme activities in men and women following a marathon race.	Rogers MA, Stull GA, Apple FS.	Med Sci Sports Exerc. 1985;17:679-82.
[資料4.3: 97]	Delayed onset muscle soreness following repeated bouts of downhill running.	Byrnes WC, Clarkson PM, White JS, Hsieh SS, Frykman PN, Maughan RJ.	J Appl Physiol. 1985;59:710-5.
[資料4.3: 98]	Studies on the muscle toxicant 2,3,5,6-tetramethyl <i>p</i> -phenylenediamine: effects on various biomarkers including urinary creatine and taurine.	Draper RP, Waterfield CJ, York MJ, Timbrell JA.	Arch Toxicol. 1994;69:111-7.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 99]	Increased serum alanine aminotransferase activity associated with muscle necrosis in the dog.	Valentine BA, Blue JT, Shelley SM, Cooper BJ.	J Vet Intern Med. 1990;4:140-3.
[資料4.3: 100]	Correlation between tests of muscle involvement and clinical muscle weakness in polymyositis and dermatomyositis.	Tymms KE, Beller EM, Webb J, Schrieber L, Buchanan WW.	Clin Rheumatol. 1990;9:523-9.
[資料4.3: 101]	Elevated aminotransferase activity as an indication of muscular dystrophy: case reports and review of the literature.	Zamora S, Adams C, Butzner JD, Machida H, Scott RB.	Can J Gastroenterol. 1996 ;10:389-93.
[資料4.3: 102]	Muscle.	Duncan JR, Prasse KW.	In: Duncan JR, Prasse KW, editors. Veterinary Laboratory Medicine, Clinical Pathology 2nd ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 1986.p.175-9.
[資料4.3: 103]	Clinical Biochemistry in Toxicology.	Turk JR, Casteel SW.	In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, editors. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 5th ed. San Diego: Academic Press 1997.p.829-43.
[資料4.3: 104]	Cardiovascular and Skeletal Muscle Systems.	Van Vleet JF, Ferrans VJ, Herman E.	In: Haschek WM, Rousseaux CG, editors. Handbook of Toxicologic Pathology. San Diego: Academic Press. 1991.p.539-624.
[資料4.3: 105]	Destruction and regeneration of skeletal muscle after treatment with a local anaesthetic, bupivacaine (Marcaine ®).	Benoit PW, Belt WD.	J Anat. 1970;107:547-56.
[資料4.3: 106]	Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation.	Clarkson PM, Nosaka K, Braun B.	Med Sci Sports Exerc. 1992;24:512-20.
[資料4.3: 107]	Creatine kinase release from regenerated muscles after eccentric contractions in rats.	Sakamoto K, Nosaka K, Shimegi S, Ohmori H, Katsuta S.	Eur J Appl Physiol. 1996;73:516-20.
[資料4.3: 108]	Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: A brief review.	Armstrong RB.	Med Sci Sports Exerc. 1984;16:529-38.
[資料4.3: 109]	Prevention of exercise induced muscle membrane damage by oestradiol.	Bär PR, Amelink GJ, Oldenburg B, Blankenstein MA.	Life Sci. 1988;42:2677-81.
[資料4.3: 110]	Tamoxifen and oestrogen both protect the rat muscle against physiological damage.	Koot RW, Amelink GJ, Blankenstein MA, Bär PR.	J Steroid Biochem Mol Biol. 1991;40:689-95.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 111]	Protective effect of estrogens against oxidative damage to heart and skeletal muscle in vivo and in vitro.	Persky AM, Green PS, Stubley L, Howell CO, Zaulyanov L, Brazeau GA, et al.	Proc Soc Exp Biol Med. 2000;223:59-66.
[資料4.3: 112]	Idiopathic inflammatory myopathies.	Amato AA, Barohn RJ.	Neurol Clin.1997;15:615-48.
[資料4.3: 113]	Drug-induced muscle damage.	Brazeau GA.	In: AZ Reznick, et al. Oxidative Stress in Skeletal Muscle. Basel: Birkhauser Verlag; 1998 p.295-315.
[資料4.3: 114]	AZT treatment induces molecular and ultrastructural oxidative damage to muscle mitochondria. Prevention by antioxidant vitamins.	de la Asunción JG, del Olmo ML, Sastre J, Millán A, Pellin A, Pallardó FV, et al.	J Clin Invest. 1998;102:4-9.
[資料4.3: 115]	Enzyme histochemical study of germanium dioxide-induced mitochondrial myopathy in rats.	Yim SY, Lee IY, Kim TS.	Yonsei Med J. 1999;40:69-75.
[資料4.3: 116]	Enzymes useful in clinical chemistry diagnosis.	Sacher RA, McPherson RA.	In: Sacher RA, McPherson editors. Widmann's Clinical Interpretation of Laboratory Tests. 10th ed. Philadelphia: FA Davis Company; 1991.p.397-415.
[資料4.3: 117]	Exercise-induced muscle protein leakage in the rat. Effects of hormonal manipulation.	Amelink GJ, Bär PR.	J Neurol Sci. 1986;76:61-8.
[資料4.3: 118]	Sex-linked variation in creatine kinase release, and its dependence on oestradiol, can be demonstrated in an in-vitro rat skeletal muscle preparation.	Amelink GJ, Koot RW, Erich WBM, Van Gijn J, Bär PR.	Acta Physiol Scand. 1990;138:115-24.
[資料4.3: 119]	Can estrogens diminish exercise induced muscle damage?	Tiidus PM.	Can J Appl Physiol. 1995;20:26-38 .
[資料4.3: 120]	Myoglobinuria.	Penn AS.	In: Engel AG, Franzini Armstrong C. Myology: Basic and Clinical. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Inc.;1996.p.1679-96.
[資料4.3: 121]	Impact of LY146032 on <i>Streptococcus (Enterococcus) faecalis</i> translocation in mice.	Dougherty SH, Hentges DJ, Casey SW, Thal WR.	Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:337-40.
[資料4.3: 122]	Chloramphenicol toxicity: 25 years of research.	Yunis AA.	Am J Med. 1989;87:44N-8N.
[資料4.3: 123]	Zyvox ® (linezolid) Package Insert, 2002	-	-
[資料4.3: 124]	Hepatic side-effects of antibiotics.	Westphal JF, Vetter D, Brogard JM.	J Antimicrob Chemother. 1994;33:387-401.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 125]	Gentamicin and tobramycin nephrotoxicity: a morphologic and functional comparison in the rat.	Houghton DC, Plamp CE III, DeFehr JM, Bennett WM, Porter G, Gilbert D.	Am J Pathol. 1978;93:137-52.
[資料4.3: 126]	Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin given once daily or continuously in dogs.	Reiner NE, Bloxham DD, Thompson WL.	J Antimicrob Chemother. 1978;4 (Suppl A):85-101.

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.4.10: PTL0050]	Validation report addendum: Stability of daptomycin in human urine at various storage conditions via HPLC with ultraviolet detection. (Protocol No. PTL0050.01)		参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料無し

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.1.1: P001]	治験総括報告書: MK-3009: 日本人健康成人男性被験者における daptomycin の安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2部構成、単回及び反復静脈内投与試験。 (Protocol 001)	萬有製薬株式会社	評価資料
[資料5.3.3.1.2: AVAP]	Clinical Study Report: Multiple dose intravenous administration of daptomycin (LY146032) up to 5mg/kg every 12 hours. (Protocol B8B-MC-AVAP)		参考資料
[資料5.3.3.1.3: 0004]	Clinical Study Report: An open-label, phase I study to assess the pharmacokinetics and concentration of Cidecin® in cantharides-induced skin blisters following intravenous infusion of a single 4 mg/kg dose in healthy volunteers. (Protocol DAP-00-04)		参考資料
[資料5.3.3.1.4: 0002]	Clinical Study Report: A randomized, double-blind, multiple-dose, pharmacokinetic and safety study of ascending doses of daptomycin in healthy volunteers. (Protocol DAP-00-02)		参考資料
[資料5.3.3.1.5: ADT]	Clinical Study Report: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multiple dose, safety and pharmacokinetic study of ascending doses of daptomycin in healthy volunteers. (Protocol DAP-ADT-04-02)		参考資料
[資料5.3.3.1.6: AVAC]	¹⁴ C-LY146032: Distribution and metabolism. (Protocol B8B-LC-AVAC)		参考資料
[資料5.3.3.1.7: DAP001]	Clinical Study Report: A phase I, randomised, open-label, single-dose, two-period crossover study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of daptomycin administered as an intravenous infusion and as an intravenous bolus in healthy adult volunteers. (Protocol DAP 001)		評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.1.8: DAP003]	Clinical Study Report: A phase I, randomized, single-blind, placebo-controlled, multiple-dose, parallel-group study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of daptomycin administered as an intravenous bolus once daily for 7 days in healthy adult volunteers. (Protocol DAP003)		評価資料

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
該当資料無し

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.3.1: GER]	Clinical Study Report: A single dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of Cidecin [®] (daptomycin for injection) in healthy geriatric and younger healthy subjects following a dose of 4 mg/kg total body weight. (Protocol DAP-GER-01-11)		参考資料
[資料5.3.3.3.2: OBSE]	Clinical Study Report: A single dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of Cidecin [®] (daptomycin for injection) in obese subjects and non-obese matched subjects following a dose of 4 mg/kg total body weight. (Protocol DAP-OBSE-01-07)		参考資料
[資料5.3.3.3.3: HEP]	Clinical Study Report: A comparison of the pharmacokinetics of Cidecin [®] (daptomycin) in subjects with impaired hepatic function (child-pugh B) and in matched healthy volunteers. (Protocol DAP-HEP-00-09)		参考資料
[資料5.3.3.3.4: 0001]	Clinical Study Report: Evaluation of the elimination and safety profile of daptomycin in subjects with graded renal insufficiency, end-stage renal disease, and healthy volunteers. (Protocol DAP-00-01)		参考資料
[資料5.3.3.3.5: MDRI0109]	Clinical Study Report: Evaluation of the pharmacokinetic and safety profile of multiple-dose daptomycin in subjects with moderately impaired renal Function. (CL _{cr} 30-50 mL/min). (Protocol DAP-MDRI-01-09)		参考資料
[資料5.3.3.3.6: REN0203]	Clinical Study Report: Evaluation of the tolerability and pharmacokinetic profile of multiple-dose daptomycin as compared with placebo in subjects with end stage renal disease (ESRD) on hemodialysis with high-flux dialysis membranes and low-flux dialysis membranes. (Protocol DAP-REN-02-03)		参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.3.7: REN0701]	Clinical Study Report: An evaluation of the pharmacokinetic profile and safety and tolerability of multiple doses of daptomycin, 6 mg/kg intravenously, in non-infected adult subjects with end stage renal disease on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. (Protocol DAP-REN-07-01)		参考資料
[資料5.3.3.3.8: 4REN0306]	Clinical Study Report: An open label phase 4 trial to further evaluate the pharmacokinetic profile of intravenous daptomycin, and a comparison of the safety and efficacy of daptomycin versus comparator in the treatment of adult patients with renal impairment and complicated skin and skin structure infections due, at least in part, to Gram-positive bacteria. (Protocol DAP-4REN-03-06)		参考資料
[資料5.3.3.3.9: PEDS0501]	Clinical Study Report: An evaluation of the pharmacokinetics of a single dose of daptomycin (4 mg/kg) in pediatric patients aged two to seventeen years who are concurrently receiving standard antibiotic therapy for proven or suspected gram-positive infection. (Protocol DAP-PEDS-05-01)		参考資料
[資料5.3.3.3.10: PEDS0702]	Clinical Study Report: An evaluation of the pharmacokinetic profile and safety of a single dose of daptomycin in pediatric subjects aged two to six years who are concurrently receiving standard antibiotic therapy for proven or suspected gram-positive infection. (Protocol DAP-PEDS-07-02)		参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.4.1: STAT]	Clinical Study Report: A randomized, double-blind study to evaluate the safety profile of multiple dose Cidecin [®] (daptomycin for injection) in subjects on Zocor [®] (simvastatin). (Protocol DAP-STAT-01-10)		参考資料
[資料5.3.3.4.2: DIW]	Clinical Study Report: Effects of Cidecin [®] (daptomycin for injection) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. (Protocol DAP-DIW-01-08)		参考資料
[資料5.3.3.4.3: DI]	Clinical Study Report: A double-blind, randomized, three-way crossover evaluation of the pharmacokinetics of daptomycin and aztreonam when administered alone and when administered in combination in normal volunteers. (Protocol DAP-DI-01-01)		参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.4.4: AVAJ]	Clinical Study Report: LY146032/tobramycin: durg interaction study. (Protocol B8B-LC-AVAJ)		参考資料

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.5.1: PPKj]	Technical Report: Population pharmacokinetic evaluation of daptomycin to support submission to the PMDA.		参考資料
[資料5.3.3.5.2: PPKnj]	Report: A population pharmacokinetic analysis of Cidecin® (daptomycin for injection). (Report number RACUB00100)		参考資料
[資料5.3.3.5.3: PPK1]	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of daptomycin in patients (endocarditis, bacteremia, or complicated skin and skin structure infections) and healthy subjects.		参考資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.4.1.1: QTNC]	Clinical Study Report: A randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of peripheral nerve function and cardiac repolarization in normal volunteers administered daptomycin intravenously once daily for 14 days. (Protocol DAP-QTNC-01-06)		参考資料





5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料無し


5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.1: AVAG]	Technical Report: LY146032 vs conventional therapy in gram-positive infections. (Protocol B8B-MC-AVAE / B8B-EW-AVAG)		参考資料
[資料5.3.5.1.2: AVAM]	Technical Report: Daptomycin vs conventional therapy in endocarditis and bacteremia. (Protocol B8B-MC-AVAM)		参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.3: HDSD]	Clinical Study Report: A phase 2 multicenter, randomized, semi-single blind study to compare the efficacy and safety of high-dose short duration daptomycin with that of conventional therapy in the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections due to gram-positive bacteria. (Protocol DAP-HDSD-06-01)		参考資料
[資料5.3.5.1.4: P002]	治験総括報告書: MK-3009: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎患者を対象とした、MK-3009及びバンコマイシンの有効性並びに安全性を評価するための、第Ⅲ相非盲検無作為化試験. (Protocol 002)	萬有製薬株式会社.	評価資料
[資料5.3.5.1.5: 9801]	Clinical Study Report: A multicenter, investigator-blinded, randomized study to compare the safety and efficacy of IV daptomycin with that of vancomycin or a semi-synthetic penicillin in the treatment of complicated bacterial skin and soft tissue infections due to gram-positive bacteria. (Protocol DAP-SST-98-01)		参考資料
[資料5.3.5.1.6: 9901]	Clinical Study Report: A phase III, investigator-blinded, multicenter, randomized study to compare the safety and efficacy of intravenous daptomycin with that of vancomycin or selected semi-synthetic penicillins in the treatment of adult hospitalized subjects with complicated bacterial skin and soft tissue infections due, at least in part, to gram-positive bacteria. (Protocol DAP-SST9901)		参考資料
[資料5.3.5.1.7: 0102]	Clinical Study Report: A phase 3, multicenter, randomized, open-label, comparative study to assess the safety and efficacy of daptomycin compared to conventional therapy in the treatment of subjects with infective endocarditis or bacteremia due to <i>Staphylococcus aureus</i> . (Protocol DAP-IE-01-02)		参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.2.1: 9801B]	Clinical Study Report: An open-label, non-comparative study to evaluate the pharmacokinetic, safety and efficacy of IV daptomycin in subjects with complicated skin and soft tissue infections due to gram-positive bacteria. (Protocol DAP-SST-9801-B)		参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.3.1: APP3]	Clinical Summary: Daptomycin therapy: risk assessment: musculoskeletal system.		参考資料

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.4.1: CAP]	Clinical Study Report: A randomized, double-blind, phase 3, comparative study of Cidecin™ (daptomycin) to rocephin® (ceftriaxone) in the treatment of moderate to severe community-acquired acute bacterial pneumonia due to <i>S. pneumoniae</i> . (Protocol DAP-00-05)		参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.6: PSUR]	Periodic Safety Update Report. (12 September 2009 – 11 March 2010)	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 1]	II. MRSA の病原性.	木村聡一郎、舘田一博.	MRSA—基礎・臨床・対策— 医学ジャーナル社 2006. p38-46.
[資料5.4: 2]	Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: The task force on infective endocarditis of the european society of cardiology.	Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al.	Eur Heart J. 2004; 25: 267-76.
[資料5.4: 3]	全入院患者部門 JANIS (一般向け) 季報・年報. 2006年 年報.	厚生労働省.	院内感染対策サーベイランス事業. [Internet] [cited 2010 Mar 3] http://www.nih-janis.jp/report/season/nenpou/2006/zen_note.html
[資料5.4: 4]	抗 MRSA 薬使用の手引き.	日本感染症学会, 日本化学療法学会.	日本感染症学会. 2008 [Internet] [cited 2010 Jul 26] http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/mrsa_tebiki.pdf

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 5]	ザイボックス注射液600mg 添付文書 2009年6月改訂（第12版）	ファイザー株式会社.	-
[資料5.4: 6]	Daptomycin: a review 4 years after first approval.	Sauermann R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhadar C.	Pharmacology 2008; 81: 79-91.
[資料5.4: 7]	Clinical Study Report: A multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of IV Cidecin TM (daptomycin) with that of vancomycin or a semi-synthetic penicillin in the treatment of bacteremic infections due to gram-positive bacteria. (Protocol DAP-BAC-9803)		社内資料
[資料5.4: 8]	Clinical Study Report: A multicenter, open-label, non-comparative study to assess the safety and efficacy of IV Cidecin [®] (daptomycin) in the treatment of hospitalized subjects with infections due to gram-positive bacteria that are resistant to vancomycin, or who are otherwise refractory to, or contraindicated for currently available therapy. (Protocol DAP-RCC-9804)		社内資料
[資料5.4: 9]	Clinical Study Report: A randomized, double-blind, phase III, comparative study of Cidecin [®] (daptomycin) to Rocephin [®] (ceftriaxone) in the treatment of moderate to severe community-acquired acute bacterial pneumonia due to <i>S. Pneumoniae</i> . (Protocol DAP-CAP-00-08)		社内資料
[資料5.4: 10]	Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: In vitro modeling and clinical impact.	Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh ADG, Li T, Alder J.	J Infect Dis 2005; 191: 2149-52.
[資料5.4: 11]	Interaction of daptomycin with two recombinant thromboplastin reagents leads to falsely prolonged patient prothrombin time/International Normalized Ratio results.	Webster PS, Oleson FB Jr., Paterson DL, Arkin CF, Mangili A, Craven DE, et al.	Blood Coagulation and Fibrinolysis 2008; 19: 32-8.
[資料5.4: 12]	I. MRSA の現状と将来; 1.基礎研究から見た MRSA の歴史.	太田美智男.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p16-23.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 13]	一地域病院におけるブドウ球菌の分離状況とその検討（第1報）	富澤和広、佐藤重明.	Jpn J Antibiot 1988; 41: 494-504.
[資料5.4: 14]	Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia: a meta-analysis.	Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y.	Clin Infect Dis. 2003; 36: 53-9.
[資料5.4: 15]	Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .	Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA.	Arch Intern Med. 2002; 162: 2229-35.
[資料5.4: 16]	Comparison of community- and health care- associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infection.	Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al.	JAMA 2003; 290: 2976-84.
[資料5.4: 17]	VII. 各領域別の MRSA 保菌者対策と MRSA 感染症の診断・治療; 1.市中感染型 MRSA.	山本達男、高野智洋.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p186-93.
[資料5.4: 18]	市中感染型 MRSA.	山本達男、高野智洋、堂前壮史.	日本外科感染症学会雑誌 2006; 3: 553-9.
[資料5.4: 19]	2. 市中感染型 MRSA 感染症.	山本達男、種池郁恵、大塚岳人.	化学療法の領域 2006; 22: 173-81.
[資料5.4: 20]	<i>Staphylococcus aureus</i> infections.	Lowy FD.	N Engl J Med 1998; 339: 520-32.
[資料5.4: 21]	IV. MRSA 耐性パターンの変遷と疫学.	柳原克紀.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p96-102.
[資料5.4: 22]	II-1. 敗血症.	日本感染症学会、日本化学療法学会.	抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画. 2005. p84-8.
[資料5.4: 23]	I. MRSA の現状と将来; 2.各国の MRSA の現状と対策.	森兼啓太.	MRSA—基礎・臨床・対策—. 医学ジャーナル社 2006. p24-30.
[資料5.4: 24]	III-3. 五類感染症（定点把握の感染症）.	日本感染症学会、日本化学療法学会	抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画. 2005. p228-31.
[資料5.4: 25]	院内感染対策サーベイランス; 薬剤耐性菌判定基準.	厚生労働省.	院内感染対策サーベイランス事業. [Internet] [updated 2007 Jul 12, cited 2010 Jul 26] http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver1.1_20070712.pdf
[資料5.4: 26]	Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections.	Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al.	Clin Infect Dis 2005; 41:1373-406.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 27]	Diagnosis and treatment of diabetic foot infections.	Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al.	Clin Infect Dis 2004; 39: 885-910.
[資料5.4: 28]	Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.	Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al.	Intensive Care Med 2004; 30: 536-55.
[資料5.4: 29]	Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.	Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al.	Crit Care Med 2008; 36: 296-327.
[資料5.4: 30]	Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009).	The task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the european society of cardiology (ESC).	Eur Heart J 2009; 30: 2369-413.
[資料5.4: 31]	ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis.	Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, et al.	J Am Coll Cardiol 2008; 52: 676-85.
[資料5.4: 32]	AHA scientific statement; Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications.	Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al.	Circulation 2005; 111: e394-434.
[資料5.4: 33]	Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America.	Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al.	Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45.
[資料5.4: 34]	ハベカシン注射液添付文書 2009年8月改訂（第6版）。	明治製菓株式会社.	-
[資料5.4: 35]	Clinical Study Report: LY146032: Disposition in renal impairment. (Protocol B8B-MC-AVAD)	██████████	社内資料
[資料5.4: 36]	Clinical Study Report: Evaluation of the pharmacokinetics and safety profile of multiple-dose daptomycin in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. (Protocol DAP-MDRI-01-03)	██████████	社内資料
[資料5.4: 37]	Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> pelvic inflammatory disease.	Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA.	Pharmacotherapy 2009; 29: 347-51.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 38]	Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement.	Wikler MA, Cockerill FR, Craig WA, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hecht DW, et al.	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100-S16; Wayne, PA. 2006 January.
[資料5.4: 39]	Method LC309; HPLC analysis of daptomycin in human plasma.		社内資料
[資料5.4: 40]	Method LC309.1; HPLC analysis of daptomycin in human urine.		社内資料
[資料5.4: 41]	Microbiology assay of plasma (and urine) containing LY 146032.		社内資料
[資料5.4: 42]	TM LY146032 validation: Plasma assay for LY146032.		社内資料
[資料5.4: 43]	Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers.	Wise R, Gee T, Andrews JM, Dvorchik B, Marshall G.	Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 31-3.
[資料5.4: 44]	Internal validation of daptomycin; August 2000.		社内資料
[資料5.4: 45]	Guidance for industry; Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Clinical Pharmacology, May 2003.
[資料5.4: 46]	Guidance for industry; E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	ICH, October 2005.
[資料5.4: 47]	Guidance for industry; In vivo drug metabolism/drug interaction studies - Study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Clin/Pharm, November 1999.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 48]	Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: Clinical and economic outcomes.	Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G Jr., Rose W, Wilson RF, et al.	Pharmacotherapy 2007; 27: 1611-8.
[資料5.4: 49]	抗菌薬臨床評価のガイドライン.	-	医薬審 第743号 平成10年8月25日
[資料5.4: 50]	MK-3009 PN002 第Ⅲ相試験; 右心系感染性心内膜炎で組入れられた症例 (患者識別コード 2005) に関する助言.	██████████	社内資料
[資料5.4: 51]	Guidance for industry; Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	BP 3, May 1998.
[資料5.4: 52]	Diagnostic value of creatine kinase and creatine kinase MB isoenzyme in chronic hemodialysis patients: a longitudinal study.	Green TR, Golper TA, Swenson RD, Pulliam JP, Morris CD.	Clin Nephrol 1986; 25: 22-7.
[資料5.4: 53]	Determinants of serum creatine kinase activity in dialysis patients.	Singhal PC, Barth RH, Ginsberg NS, Lynn RI.	Am J Nephrol 1988; 8: 220-4.
[資料5.4: 54]	Creatine phosphokinase in long-term dialysis patients.	Soffer O, Fellner SK, Rush RL.	Arch Inter Med 1981; 141:181-3.
[資料5.4: 55]	The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents.	Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A.	Pediatr Clin North Am 1987; 34: 571-90.
[資料5.4: 56]	A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria.	Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al.	Int J Clin Pract 2008; 62 : 1455-64.
[資料5.4: 57]	The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections.	Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, et al.	Clinical Infectious Disease 2004; 38: 1673-81.
[資料5.4: 58]	Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections.	Lipsky BA, Stoutenburg U.	J Antimicrob Chemother 2005; 55, 240-5.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 59]	Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections.	Krige JE, Lindfield K, Friedrich L, Otradovec C, Martone WJ, Katz DE, et al.	Curr Med Res Opin 2007; 23: 2147-56.
[資料5.4: 60]	Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by <i>Staphylococcus aureus</i> .	Fowler VG Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al.	N Engl J Med 2006; 355: 653-65.
[資料5.4: 61]	Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomycin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia.	Pertel PE, Bernardo P, Fogarty C, Matthews P, Northland R, Benvenuto M, et al.	Clin Infect Dis 2008; 46: 1142-51.
[資料5.4: 62]	Report to [REDACTED]; Relationship of MRSA Isolates; [REDACTED] 20[REDACTED].	[REDACTED]	社内資料
[資料5.4: 63]	Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections.	Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP.	J Antimicrob Chemother 2005; 55: 283-8.

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

5 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 In Vitro -In Vivo の関連を検討した試験報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書