

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

目次

	頁
表一覧.....	2
図一覧.....	3
略号及び用語の定義（任意）	4
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2 開発の経緯.....	5
1.5.2.1 非臨床試験の経緯.....	7
1.5.2.1.1 薬理試験.....	7
1.5.2.1.2 非臨床薬物動態試験.....	7
1.5.2.1.3 毒性試験.....	7
1.5.2.2 小児患者を対象とした海外臨床試験の経緯.....	7
1.5.2.3 小児患者を対象とした国内臨床試験の経緯.....	8
1.5.2.4 小児患者を対象とした本剤の申請効能・効果.....	8

表一覧

	頁
表 1.5-1 海外小児（1～17歳）における用法・用量	5

図一覧

	頁
図 1.5-1 開発の経緯図	6

略号及び用語の定義

略号	定義	
cSSTI	Complicated skin and soft-tissue infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EU	European Union	欧州連合
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
TOC	Test of Cure	治癒判定時

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ダプトマイシンは、米国 Eli Lilly and Co.によって発見され、米国 Cubist Pharmaceuticals, Inc.により開発された環状リポペプチド系抗生物質である。ダプトマイシンは、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。ダプトマイシンは、他のいずれの抗菌薬とも異なる作用機序を有し、グラム陽性菌の細胞膜に結合し、膜電位の脱分極誘導や、DNA、RNA 及び蛋白質の合成阻害により殺菌作用を示す[2.6.1 項]。

2020年9月現在、成人においてダプトマイシンは、米国、EUをはじめ世界各国で承認されている。本邦においても、成人に対して「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）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・潰瘍の二次感染の成人患者」の適応を2011年7月1日に取得した（販売名：キュビシン®静注用350mg）。用法・用量は、敗血症、感染性心内膜炎に対しては、本剤の1日1回6 mg/kgを24時間ごと、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しては、1日1回4 mg/kgを24時間ごとの投与である。なお、点滴静注（30分）に加え「緩徐に静脈内注射する」用法の適応は、2013年8月に追加取得した。

小児（1歳以上17歳以下）に対しても、海外で開発が進められており、[表 1.5-1]に示した用法・用量を臨床用量として成人と同じ製剤を用いて、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）については EU 及び米国で、それぞれ2015年11月及び2017年3月に承認されている。また、*Staphylococcus aureus*による血流感染（菌血症）については、[表 1.5-1]に示した用法・用量で、米国及び EU で、それぞれ2017年9月及び2017年11月に承認された。現在、ダプトマイシンは、小児に対しても成人と同様に世界各国で承認されている。

表 1.5-1 海外小児（1～17 歳）における用法・用量

年齢	グラム陽性菌による cSSTI	<i>S. aureus</i> による血流感染（菌血症）
12～17歳	5 mg/kg (24時間ごとに30分かけて点滴静注)	7 mg/kg (24時間ごとに30分かけて点滴静注)
7～11歳	7 mg/kg (24時間ごとに30分かけて点滴静注)	9 mg/kg (24時間ごとに30分かけて点滴静注)
2～6歳	9 mg/kg (24時間ごとに60分かけて点滴静注)	12 mg/kg (24時間ごとに60分かけて点滴静注)
1～2歳未満	10 mg/kg (24時間ごとに60分かけて点滴静注)	

1.5.2 開発の経緯

小児適応での開発のために実施した非臨床試験及び臨床試験の経緯を[図 1.5-1]に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目		
非臨床	生殖発生毒性	
臨床試験	第Ⅰ相及び臨床薬理	
	第Ⅱ相	
	第Ⅲ相	
	第Ⅳ相	

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1 薬理試験

今回のダプトマイシン小児適応追加のために新たに実施した薬理試験はない。

1.5.2.1.2 非臨床薬物動態試験

今回のダプトマイシン小児適応追加のために新たに実施した非臨床薬物動態試験はない。

1.5.2.1.3 毒性試験

ダプトマイシンの小児適応を支持するために、新たに新生児イヌを用いた試験（試験番号：DA.032.TX.002）を医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

1.5.2.2 小児患者を対象とした海外臨床試験の経緯

小児患者での薬物動態及び安全性を評価するため、グラム陽性菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法を受けている2～17歳（028試験、4 mg/kg）及び2～6歳（023試験、8 mg/kg 又は10 mg/kg）の小児患者並びに細菌感染症（確定又は疑い）に対する標準的な抗菌薬療法（手術前後の感染予防投与を含む）を受けている生後3～24ヵ月の小児患者〔018試験、6 mg/kg（生後13～24ヵ月）又は4 mg/kg（生後3～12ヵ月）〕を対象に海外第Ⅰ相試験を3試験実施した。いずれの試験でもダプトマイシンの投与は安全であり、忍容性は良好であった。

小児の cSSTI 患者に対しては、成人の cSSTI 患者の用量（4 mg/kg）と同程度の曝露量が得られるよう、各年齢層（1～2歳未満、2～6歳、7～11歳、12～17歳）の臨床用量を設定し、1～17歳の MRSA を含むグラム陽性菌による cSSTI 患者を対象とした第Ⅳ相試験（017試験）を実施した。その結果、cSSTI 患者におけるダプトマイシンは、標準治療と同様に有効であり MRSA による cSSTI に対しても有効であった。また、1～2歳未満、2～6歳、7～11歳、12～17歳の小児被験者に対するダプトマイシン10、9、7又は5 mg/kg の投与は安全で、忍容性は良好であった。

小児の菌血症患者における用量は、3つの薬物動態試験（028試験、023試験及び018試験）の結果に基づき、成人の菌血症患者の用量（6 mg/kg）と同程度の曝露量が得られる、各年齢層（1～6歳、7～11歳、12～17歳）の臨床用量を設定し、この用量を用いて、1～17歳の MRSA を含む *S. aureus* による菌血症患者を対象とした第Ⅳ相試験（005試験）を実施した。その結果、ダプトマイシンは、*S. aureus* による菌血症の治療において標準治療と同様に有効であり、MRSA による菌血症に対しても有効であった。また、1～6歳、7～11歳、12～17歳の小児被験者に対するダプトマイシン12、9又は7 mg/kg の投与は安全で、忍容性は良好であった。

さらに、小児菌血症患者と同じ用量で実施されたグラム陽性菌による急性血行性骨

髄炎を対象とした臨床試験（006試験）の結果により、1～6歳、7～11歳、12～17歳の小児被験者に対する菌血症と同じ用量であるダプトマイシン12、9又は7 mg/kg の最長42日間の投与は安全で、忍容性は良好であった。すなわち、006試験の結果から005試験で試験対象であったものの組み入れられなかった1～2歳未満の小児も含めた本剤の安全性が確認された。

1.5.2.3 小児患者を対象とした国内臨床試験の経緯

日本人成人患者と非日本人成人患者での薬物動態に明らかな差がないことに加え、海外において cSSTI 又は菌血症を有する小児患者における本剤の至適用量が明らかとなり、同用量における有効性及び安全性が示されたことから、本剤の日本人小児患者への適応拡大を目的に、グラム陽性球菌による cSSTI 又は菌血症の日本人小児患者（1歳以上17歳以下）を対象とし、海外と同じ用法・用量における本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討する単群非盲検第Ⅱ相試験（029試験）を実施した。

本試験により、1～17歳の cSSTI 又は菌血症の日本人小児患者に対する年齢及び疾患別のダプトマイシンの投与量は忍容性が良好であり、ダプトマイシン投与後の日本人小児患者の曝露量は、非日本人小児患者と同様であるとの結果が得られた。また、MRSA による cSSTI 又は菌血症に対して、TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果が認められた。

1.5.2.4 小児患者を対象とした本剤の申請効能・効果

以上、日本人小児患者において得られた安全性、薬物動態及び有効性の結果から、日本人成人で適応を取得している効能・効果のうち、感染性心内膜炎以外の効能・効果について、小児患者への適応を追加する承認申請を行うこととした。

目次

	頁
表一覧.....	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
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（和訳）.....	4
1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）.....	4
1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）.....	18

表一覧

	頁
表 1.6-1 外国における本剤の使用状況	3
表 1.6-2 複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児患者における年齢区分ごとの推奨用法・用量	5
表 1.6-3 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）の小児患者における 年齢区分ごとの推奨用法・用量	5
表 1.6-4 本剤の成人患者への推奨用法・用量.....	6
表 1.6-5 複雑性皮膚・軟部組織感染症の成人患者を対象とした第Ⅲ相試験における腎機能及び投与群ごとの臨床効果（ITT 集団）	8
表 1.6-6 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎の成人患者を対象とした試験における有効性評価委員会判定の臨床効果（ベースラインのクレアチニークリアランス及び投与群による部分集団解析、ITT 集団）	9
表 1.6-7 複雑性皮膚・軟部組織感染症の成人患者を対象とした第Ⅲ相試験においてダプトマイシン群で2%以上かつ対照薬群より高い割合で発現が認められた有害事象	10
表 1.6-8 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎の成人患者を対象とした試験においてダプトマイシン群で5%以上かつ 対照薬群より高い割合で発現が認められた有害事象.....	11
表 1.6-9 複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児患者を対象とした試験において ダプトマイシン群で2%以上かつ対照薬群より高い割合で発現が認められた有害事象	13
表 1.6-10 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）の小児患者を対象とした試験において ダプトマイシン群で5%以上かつ対照薬群より高い割合で発現が認められた有害事象	14
表 1.6-11 腎機能障害を有する成人患者での適応症別の クレアチニークリアランス値による推奨用法・用量	19
表 1.6-12 年齢及び適応症による推奨用法・用量.....	19
表 1.6-13 臨床試験中及び製造販売後に報告された副作用の頻度別集計.....	25

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

外国における本剤の使用状況は[表 1.6-1]のとおり。

2022年2月現在、本剤は小児に対して、グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び *Staphylococcus. aureus* による血流感染（菌血症）に対する治療薬として米国及び EU を含む50以上の国又は地域で承認されている。

表 1.6-1 外国における本剤の使用状況

本剤が最初に承認された年月 (小児)	<グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症> 米国：2017年3月（点滴静注） EU：2015年11月（点滴静注） < <i>Staphylococcus. aureus</i> による血流感染（菌血症）> 米国：2017年9月（点滴静注） EU：2017年11月（点滴静注）
本剤の欧米等6ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）の承認状況 (小児)	すべて承認取得済み。

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

CUBICIN®/Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

剤型・含量

凍結乾燥製剤500 mg を含む使い切りバイアル

効能・効果

1) 複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSSI）

成人及び小児（1歳から17歳）における、本剤に感性の以下のグラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSSI）：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を含む黄色ブドウ球菌、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 及び *Enterococcus faecalis*（バンコマイシン感性菌のみ）。

2) 成人におけるメチシリン感性及びメチシリン耐性菌による右心系感染性心内膜炎を含む黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）

3) 小児（1歳から17歳）における黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）

4) 使用制限

本剤は肺炎への適応はない。

本剤は黄色ブドウ球菌による左心系感染性心内膜炎への適応はない。成人の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、これらの患者で本剤の有効性は示されなかった。なお、人工弁心内膜炎の患者に対して本剤は検討されていない。

本剤は、1歳未満の小児患者には投与しないこと。新生児イヌを用いた試験により、筋肉、神経筋及び／又は神経系（末梢及び／又は中枢）に影響を及ぼす潜在的リスクがある。

5) 使用方法

病原菌を分離・同定し、本剤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。

薬剤耐性菌の発現を減少させ、本剤及び他の抗菌剤の有効性を維持するために、本剤に感性の原因菌による感染又はそれが強く疑われる感染の治療又は予防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は、それらの情報を考慮して抗菌剤を選択又は変更すること。情報が無い場合は、地域の疫学データ及び感受性パターンが経験的治療に有用となる可能性がある。検査結果が得られるまでの間に、経験的治療を開始してもよい。

用法・用量

1) 投与時間に関する重要な指示事項

成人



適切な量の調整した本剤（50 mg/mL）を成人に2分かけて静脈内注射又は30分かけて点滴静注により投与すること。

小児（1歳から17歳）

成人とは異なり、小児には2分かけて静脈内注射により投与しないこと。

- ・ 7歳から17歳：本剤を30分かけて点滴静注により投与すること。
- ・ 1歳から6歳：本剤を60分かけて点滴静注により投与すること。

2) 成人における複雑性皮膚・軟部組織感染症

成人には生理食塩液で溶解したダプトマイシン4 mg/kg を7～14日間、24時間ごとに静脈内投与する。

3) 小児（1歳から17歳）における複雑性皮膚・軟部組織感染症

複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児患者における年齢区分ごとの推奨用法・用量を[表 1.6-2]に示す。生理食塩液で溶解した本剤を最長14日間、24時間ごとに静脈内投与する。

表 1.6-2 複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児患者における年齢区分ごとの推奨用法・用量

年齢	用法・用量 [†]	投与期間
12～17歳	1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	最長14日間
7～11歳	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	
2～6歳	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	
1～2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	
[†] 腎機能が正常な小児患者（1～17歳）における推奨用法・用量。腎機能障害を有する小児患者での用量調節は確立されていない。		

4) 成人におけるメチシリン感性及びメチシリン耐性菌による右心系感染性心内膜炎を含む黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）

成人には生理食塩液で溶解したダプトマイシン6 mg/kg を2～6週間、24時間ごとに静脈内投与する。本剤が28日間を超えて投与されたときの安全性データは限られており、第Ⅲ相試験で、28日間を超えて投与された成人患者は合計14例であった。

5) 小児（1歳から17歳）における黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）

黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）の小児患者における年齢区分ごとの推奨用法・用量を[表 1.6-3]に示す。生理食塩液で溶解した本剤を最長42日間、24時間ごとに静脈内投与する。

表 1.6-3 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）の小児患者における
年齢区分ごとの推奨用法・用量

年齢	用法・用量†	投与期間
12～17歳	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	最長42日間
7～11歳	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	
1～6歳	1日1回 12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	
† 腎機能が正常な小児患者（1～17歳）における推奨用法・用量。腎機能障害を有する小児患者での用量調節は確立されていない。		

6) 腎機能障害を有する患者

成人

クレアチニンクリアランスが30 mL/min 以上の成人患者では用量調節は必要ない。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 未満の患者には、ダプトマイシン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血流感染）を48時間ごとに投与することを推奨する[表 1.6-4]。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 1.6-4 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 血流感染
≥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 [†]
[†] 可能であれば、透析日には血液透析を受けた後に投与する。		

小児

腎機能障害を有する小児患者での用量調節は確立されていない。

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) アナフィラキシー反応／過敏症

アナフィラキシー反応／過敏症は、本剤を含む抗菌剤の使用により報告されており、生命を脅かす可能性がある。本剤に対するアレルギー様反応が認められた場合、本剤の使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) ミオパチー及び横紋筋融解症

本剤投与中に、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の基準値上限の10倍を超える増加を伴う筋肉痛又は筋力低下として定義されるミオパチーが報告されている。急性腎不全の有無にかかわらず、横紋筋融解症が報告されている。

本剤投与中は、筋肉痛又は筋力低下（特に四肢遠位部における筋肉痛又は筋力低下）の発現がないか観察すること。投与期間中は定期的に（週1回）CPK 値をモニタリングし、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を前治療で使用又は併用した患者並びに本剤投与中に CPK 値の上昇がみられた患者では、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成人患者では、腎機能及び CPK 値を週2回以上モニタリングすること。

成人の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では、CPK 値上昇は本剤1日2回以上の投与時に、より頻繁に認められた。そのため本剤は1日2回以上投与しない。

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チ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。

3) 好酸球性肺炎

本剤を投与された患者に好酸球性肺炎が報告されている。副作用の報告書では、患者は発熱、低酸素呼吸機能不全を伴う呼吸困難、びまん性肺浸潤及び器質化性肺炎を発現した。概して、本剤投与開始から2～4週間後に好酸球性肺炎を発現し、投与中止及びステロイド療法開始後に改善している。本剤の再投与で好酸球性肺炎の再発が報告されている。本剤投与中にこれらの兆候や症状がみられた場合、医学的評価を迅速に実施し、速やかに本剤投与を中止すること。全身性ステロイドによる治療を推奨する。

4) 薬剤性過敏症症候群（DRESS）

本剤の製造販売後に DRESS の報告があった。本剤の投与中に、発疹、発熱、末梢好酸球増加症及び臓器機能障害（肝臓、腎臓、肺など）が認められた場合は医学的評価を実施すること。DRESS が疑われる場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 尿細管間質性腎炎（TIN）

本剤の製造販売後に TIN の報告があった。本剤の投与中に、腎機能障害の発現又は悪化が認められた場合は医学的評価を実施すること。TIN が疑われる場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 末梢性ニューロパチー

本剤の製造販売後に末梢性ニューロパチーの報告があった。したがって、医師は本剤投与患者に末梢性ニューロパチ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。ニューロパチーを観察し、本剤の中止を検討すること。

7) 12ヵ月未満の小児患者における潜在的な神経系及び／又は筋肉系への影響

新生児イヌを用いた試験により、筋肉、神経筋及び／又は神経系（末梢及び／又は中枢）に影響を及ぼす潜在的リスクがあるため、12ヵ月未満の小児患者には、本剤を投与しないこと。

8) クロストリジウム・ディフィシレ性下痢

クロストリジウム・ディフィシレ性下痢（CDAD）は、本剤を含むほぼすべての全身性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・ディフィシレの過剰増殖をもたらす。

クロストリジウム・ディフィシレはトキシン 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・ディフィシレの高毒素産生株は、その感染によって抗菌剤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で考慮する必要がある。CDAD は抗菌剤投与後2ヵ月を超えて発現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 が疑われた場合や確定診断がなされた場合は、クロストリジウム・ディフィシレを適応菌種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・ディフィシレの抗菌剤治療、外科的評価を開始すること。

9) 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び心内膜炎の持続又は再発

黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び心内膜炎の持続若しくは再発がみられる患者、又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、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い、隠れた感染巣の可能性を除外するための診断及び評価を行う。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。

黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び心内膜炎の持続又は再発によって治療不成功（treatment failure）となった場合、本剤の感受性が低下している可能性がある（黄色ブドウ球菌分離株の MIC の増加により確認された）。

10) ベースラインに中等度の腎機能障害を伴う患者における臨床効果の低下

クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満の成人患者における本剤の臨床効果に関しては複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象とした2つの第Ⅲ相試験からの限られたデータしかない。Intent-to-treat (ITT) 集団の本剤投与を受けた534例中31例（6%）は、ベースラインのクレアチニンクリアランスが50 mL/min 未満であった。[表 1.6-5]に複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験で、腎機能及び投与群ごとの臨床効果が認められた成人の患者数を示す。

表 1.6-5 複雑性皮膚・軟部組織感染症の成人患者を対象とした第Ⅲ相試験における
腎機能及び投与群ごとの臨床効果（ITT 集団）

クレアチニンクリアランス (mL/min)	有効率 (%)	
	n/N (%)	
	ダプトマイシン1日1回4 mg/kg	対照薬
50～70	25/38(66%)	30/48(63%)
30～<50	7/15(47%)	20/35(57%)

黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎の成人患者を対象とした第Ⅲ相試験における ITT 集団の部分集団解析では、有効性評価委員会が盲検下で判定した臨床効果は、ベースラインのクレアチニンクリアランスが50 mL/min 未満のダプトマイシン群患者でより低かった[表 1.6-6]。ダプトマイシン群でみられた臨床効果の低下は、対照薬群ではみられなかった。

表 1.6-6 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎の成人患者を対象とした試験における有効性評価委員会判定の臨床効果

（ベースラインのクレアチニンクリアランス及び投与群による部分集団解析、ITT 集団）

ベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）	有効率 n/N（%）			
	ダプトマイシン1日1回6 mg/kg		対照薬	
	菌血症	右心系感染性心内膜炎	菌血症	右心系感染性心内膜炎
>80	30/50 (60%)	7/14 (50%)	19/42 (45%)	5/11 (46%)
50～80	12/26 (46%)	1/4 (25%)	13/31 (42%)	1/2 (50%)
30～<50	2/14 (14%)	0/1 (0%)	7/17 (41%)	1/1 (100%)

ベースラインに中等度又は重度の腎機能障害を伴う患者の抗菌剤を選択する際は、これらのデータを考慮すること。

11) 国際標準比（INR）増加／プロトロンビン時間（PT）延長

遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定で、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、濃度依存的に著しい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。

12) 薬剤耐性菌の発現

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、又は予防的適応がない場合、本剤により有効性が得られる可能性は低く、薬剤耐性菌発現のリスクを高める。

有害事象

以下の副作用の詳細が他の項に記載されている。

- ・ アナフィラキシー反応／過敏症
- ・ ミオパチー及び横紋筋融解症
- ・ 好酸球性肺炎
- ・ 薬剤性過敏症症候群
- ・ 尿細管間質性腎炎
- ・ 末梢性ニューロパチー
- ・ 国際標準比（INR）増加／プロトロンビン時間（PT）延長

1) 臨床試験成績

臨床試験の実施条件は様々であるため、ある薬剤の臨床試験で得られた有害事象発現割合を別の薬剤の臨床試験の結果と直接比較することはできず、また、臨床現場での発現割合を反映しているとは限らない。

(1) 成人患者における臨床試験成績

臨床試験では、ダプトマイシンが1,864例、対照薬が1,416例の成人患者に投与された。

<複雑性皮膚・軟部組織感染症試験（成人）>

複雑性皮膚・軟部組織感染症の成人患者を対象とした第Ⅲ相試験では、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。

複雑性皮膚・軟部組織感染症試験（ダプトマイシン4 mg/kg）でよくみられた器官別大分類ごとの有害事象発現割合を[表 1.6-7]に示す。

表 1.6-7 複雑性皮膚・軟部組織感染症の成人患者を対象とした第Ⅲ相試験においてダプトマイシン群で2%以上かつ対照薬群より高い割合で発現が認められた有害事象

有害事象名	成人患者 (%)	
	ダプトマイシン4 mg/kg (N=534)	対照薬† (N=558)
胃腸障害		
下痢	5.2	4.3
神経系障害		
頭痛	5.4	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
臨床検査		
肝機能検査異常	3.0	1.6
CPK 値上昇	2.8	1.8
感染症		
尿路感染	2.4	0.5
血管障害		
低血圧	2.4	1.4
呼吸器系障害		
呼吸困難	2.1	1.6
† バンコマイシン（12時間ごとに1 g 静脈内投与）又は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）		

複雑性皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした試験で発現割合が1%未満であった副作用（治験担当医師等が因果関係を「どちらともいえない」、「たぶんあり」と判定した事象）は以下のとおりであった。

- 全身障害：疲労、脱力、悪寒、潮紅、過敏症
- 血液およびリンパ系障害：白血球増加症、血小板減少症、血小板増加症、好酸球増加症、INR 増加
- 心臓障害：上室性不整脈
- 皮膚障害：湿疹
- 消化器障害：腹部膨満、口内炎、黄疸、血清中乳酸脱水素酵素増加
- 代謝および栄養障害：低マグネシウム血症、血清中重炭酸塩増加、電解質失調
- 筋骨格系障害：筋肉痛、筋痙攣、筋力低下、関節痛
- 神経系障害：回転性めまい、精神状態変化、錯感覚

- ・ 感覚器障害：味覚異常、眼刺激

＜黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎試験（成人）＞

黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎の成人患者を対象とした試験では、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。

血流感染を含む重篤なグラム陰性菌感染は、ダプトマイシン群で120例中10例（8.3%）、対照薬群で115例中0例に報告された。対照薬群の患者は、バンコマイシン又は半合成ペニシリンに加えて、開始4日間はゲンタマイシンが投与されていた。感染は、投与期間中並びに追跡期間早期及び後期中に報告された。グラム陰性菌感染は、数種類のグラム陰性菌による胆管炎、アルコール性膵炎、胸骨骨髓炎・縦隔炎、腸梗塞、クローン病再発、静脈カテーテル敗血症再発及び尿路性敗血症再発を含む。

黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎の成人患者を対象とした試験（ダプトマイシン6 mg/kg）でよくみられた器官別大分類ごとの有害事象発現割合を[表 1.6-8]に示す。

表 1.6-8 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎の成人患者を対象とした試験においてダプトマイシン群で 5%以上かつ対照薬群より高い割合で発現が認められた有害事象

有害事象名	成人患者 n (%)	
	ダプトマイシン6 mg/kg (N=120)	対照薬† (N=116)
感染症および寄生虫症		
敗血症 NOS	6(5%)	3(3%)
菌血症	6(5%)	0(0%)
胃腸障害		
腹痛 NOS	7(6%)	4(3%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	8(7%)	7(6%)
浮腫 NOS	8(7%)	5(4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	10(8%)	2(2%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	7(6%)	6(5%)
多汗症	6(5%)	0(0%)
精神障害		
不眠症	11(9%)	8(7%)
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(7%)	1(1%)
血管障害		
高血圧 NOS	7(6%)	3(3%)
NOS：他に特定されない		
† バンコマイシン（12時間ごとに1 g 静脈内投与）又は抗黄色ブドウ球菌半合成ペニシリン（ナフシリン、オキシサシリン、クロキサシリン、フルクロキサシリン等、4時間ごとに2 g		

を静脈内投与)。いずれも、開始時に低用量のゲンタマイシンを併用。

上記に含まれないダプトマイシン群の副作用（治験担当医師等が因果関係を「どちらともいえない」、「たぶんあり」と判定した事象）は以下のとおりであった。

- ・ 血液およびリンパ系障害：好酸球増加症、リンパ節症、血小板増加症、血小板減少症
- ・ 心臓障害：心房細動、心房粗動、心停止
- ・ 耳および迷路障害：耳鳴
- ・ 眼障害：霧視
- ・ 胃腸障害：口内乾燥、心窩部不快感、歯肉痛、口の感覚鈍麻
- ・ 感染症および寄生虫症：カンジダ症 NOS、外陰部陰カンジダ症、真菌血症、口腔カンジダ症、真菌性尿路感染
- ・ 臨床検査：血中リン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、INR 増加、肝機能検査異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、プロトロンビン時間延長
- ・ 代謝および栄養障害：食欲減退 NOS
- ・ 筋骨格系および結合組織障害：筋肉痛
- ・ 神経系障害：ジスキネジア、錯感覚
- ・ 精神障害：幻覚 NOS
- ・ 腎および尿路障害：蛋白尿、腎機能障害 NOS
- ・ 皮膚および皮下組織障害：全身性そう痒症、小水疱性皮疹

<その他の試験（成人）>

市中肺炎成人患者を対象とした第Ⅲ相試験では、死亡率及び重篤な心肺系の有害事象発現割合は、対照薬群よりもダプトマイシン群で高かった。これらの発現割合の差は、有害事象を発現した市中肺炎患者におけるダプトマイシンの薬効欠如によるものであった。

(2) 小児患者における臨床試験成績

<複雑性皮膚・軟部組織感染症試験（小児）>

ダプトマイシンの安全性は臨床試験1試験（複雑性皮膚・軟部組織感染症）で評価され、256例（1～17歳）に本剤が点滴静注投与され、133例に対照薬が投与された。患者には年齢に応じた用量が1日1回最長14日間（平均3日間）投与された。年齢区分ごとの用量は以下のとおり：1～2歳未満は10 mg/kg、2～6歳は9 mg/kg、7～11歳は7 mg/kg、12～17歳は5 mg/kg。本剤が投与された患者は、男性51%、女性49%であり、白人46%、アジア人32%であった。

256例中7例（2.7%）が有害事象により本剤の投与を中止し、133例中7例（5.3%）が対照薬の投与を中止した。

小児の複雑性皮膚・軟部組織感染症試験でよくみられた器官別大分類ごとの有害事象発

現割合を[表 1.6-9]に示す。

表 1.6-9 複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児患者を対象とした試験において
ダブトマイシン群で2%以上かつ対照薬群より高い割合で発現が認められた有害事象

有害事象名	ダブトマイシン (N=256)	対照薬† (N=133)
	n(%)	n(%)
胃腸障害		
下痢	18(7.0)	7(5.3)
嘔吐	7(2.7)	1(0.8)
腹痛	5(2.0)	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	8(3.1)	2(1.5)
一般・全身障害および 投与部位の状態		
発熱	10(3.9)	4(3.0)
臨床検査		
血中CPK値上昇	14(5.5)	7(5.3)
神経系障害		
頭痛	7(2.7)	3(2.3)
† パンコマイシン、クリンダマイシン又は抗黄色ブドウ球菌半合成ペニシリン（ナフシリン、オキサシリン又はクロキサシリン）の点滴静注		

複雑性皮膚・軟部組織感染症小児患者における臨床試験の安全性プロファイルは複雑性皮膚・軟部組織感染症成人患者の安全性プロファイルと類似していた。

<黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）試験（小児）>

本剤の安全性は臨床試験1試験〔黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）〕で評価され、55例に本剤が点滴静注投与され、26例に対照薬が投与された。患者には年齢に応じた用量が1日1回最長42日間（平均12日間）投与された。年齢区分ごとの用量は以下のとおり：1～6歳は12 mg/kg、7～11歳は9 mg/kg、12～17歳は7 mg/kg。本剤が投与された患者は、男性69%、女性31%であった。2歳未満の患者の組み入れはなかった。

55例中3例（5.5%）が有害事象により本剤の投与を中止し、26例中2例（7.7%）が対照薬の投与を中止した。

小児の黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）試験でよくみられた器官別大分類ごとの有害事象発現割合を[表 1.6-10]に示す。

表 1.6-10 黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）の小児患者を対象とした試験において
ダブトマイシン群で 5%以上かつ対照薬群より高い割合で発現が認められた有害事象

有害事象名	ダブトマイシン (N=55)	対照薬† (N=26)
	n(%)	n(%)
胃腸障害		
嘔吐	6(10.9)	2(7.7)
臨床検査		
血中 CPK 値上昇	4(7.3)	0

† バンコマイシン、セファゾリン又は抗黄色ブドウ球菌半合成ペニシリン（ナフシリン、オキシサシリン又はクロキサシリン）の点滴静注

2) 製造販売後

本剤の承認後の使用中に以下に示す有害事象が確認されている。これらの事象は不確定な大きさの集団から自発的に報告されるため、頻度を正確に推定したり、薬剤暴露との因果関係を確立したりすることが常に可能であるとは限らない。

- ・ 血液およびリンパ系障害：貧血、血小板減少症
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱
- ・ 免疫系障害：アナフィラキシー：血管浮腫、そう痒症、じん麻疹、息切れ、嚥下困難、体幹の紅斑、肺好酸球増多症を含む過敏症反応
- ・ 感染症および寄生虫症：クロストリジウム・ディフィシレ性下痢
- ・ 臨床検査：血小板数減少
- ・ 筋骨格系障害：ミオグロビン増加：横紋筋融解症（本剤及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用した患者での報告がある）
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽、好酸球性肺炎、器質化性肺炎
- ・ 神経系障害：末梢性ニューロパチー
- ・ 皮膚および皮下組織障害：薬剤性過敏症症候群（DRESS）、小水疱水疱性皮疹〔粘膜病変の有無を問わない。スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）を含む〕を含む重篤な皮膚症状、急性汎発性発疹性膿疱症
- ・ 胃腸障害：悪心、嘔吐
- ・ 腎および尿路障害：急性腎障害、腎機能不全、腎不全、尿細管間質性腎炎（TIN）
- ・ 特殊感覚：視覚障害

薬物相互作用

1) HMG-CoA 還元酵素阻害剤

本剤及びシンバスタチンの併用投与により、健康被験者でシンバスタチンの血漿中トラフ濃度に対し影響はなく、骨格系ミオパチーの報告もなかった。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤はミオパチーを引き起こす可能性があり、ミオパチーは CPK 値の上昇を伴う筋肉痛又は筋力低下として発現する。黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤

の前治療及び併用投与を受けた患者に CPK 値上昇がみられた。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。

2) 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で、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、濃度依存的に著しい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。

特殊集団への投与

1) 妊婦

リスクの要約

妊娠中の女性における本剤の使用に関する公表データは限られており、主要な先天性欠損症及び流産の薬物関連リスクについての情報を提供するには不十分である。ラットとウサギを用いて生殖試験を実施し、器官形成期にダプトマイシンをヒト推奨用量 (体表面積に基づく) である 6 mg/kg のそれぞれ2倍と4倍の用量で静脈内投与した。発生上の有害な影響は認められなかった。

特定の母集団における主要な先天性欠損症及び流産の背景リスクは不明である。妊娠には、先天性欠損症、喪失又はその他の有害な結果の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における主要な先天性欠損症及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%である。

非臨床成績

妊娠ラットに、ダプトマイシンを妊娠6～18日目に5、20、又は75 mg/kg/日の用量で静脈内投与した。75 mg/kg/日投与時に母体の体重増加が減少した。ヒトでの最大推奨用量である6 mg/kg の約2倍の用量 (体表面積に基づく) である75 mg/kg/日では胚/胎児への影響は認められなかった。

妊娠ウサギに、ダプトマイシンを妊娠6～15日目に5、20、又は75 mg/kg/日の用量で静脈内投与した。75 mg/kg/日投与時に母体の体重増加と摂餌量が減少した。ヒトでの最大推奨用量である6 mg/kg の約4倍の用量 (体表面積に基づく) である75 mg/kg/日では胚/胎児への影響は認められなかった。

受胎能と出生前／出生後の発生を組み合わせた試験では、ダプトマイシンを雌ラットに2、25、75 mg/kg/日の用量で、交配前14日から授乳／産後20日まで静脈内投与した。出生前／出生後の発生への影響は、ヒトでの最大推奨用量である6 mg/kg の約2倍の用量（体表面積に基づく）である75 mg/kg/日の最高用量まで認められなかった。

2) 授乳婦

リスクの要約

ダプトマイシンがヒト母乳中に母体の血漿中濃度の0.1%の濃度で存在することが報告されている。母乳を摂取した乳児に対するダプトマイシンの影響又は母乳の分泌に対するダプトマイシンの影響に関する情報はない。母乳育児の発育上及び健康上の利点を、母親の治療における本剤の臨床的必要性、母乳育児中の乳児に対する本剤又は母体の状態による潜在的な悪影響とともに考慮する必要がある。

3) 小児

複雑性皮膚・軟部組織感染症及び黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）の治療における本剤の安全性と有効性は、1歳から17歳の年齢層で確立されている。これらの年齢層での本剤の使用は、成人を対象とした適切かつ十分に管理された臨床試験、小児患者を対象とした薬物動態試験、複雑性皮膚・軟部組織感染症及び黄色ブドウ球菌による血流感染の小児患者を対象とした安全性、有効性、薬物動態を評価する臨床試験から得られた臨床成績により裏付けられている。

1歳未満の小児患者における安全性と有効性は確立されていない。新生児イヌを用いた試験により、筋肉、神経筋及び／又は神経系（末梢及び／又は中枢）に影響を及ぼす潜在的风险があるため、1歳未満の小児患者には本剤を投与しないこと。

本剤は、腎機能障害を有する小児患者では投与量が確立されていないため適応されない。

本剤は、他の細菌感染症の小児患者では検討されていない。

4) 高齢者

複雑性皮膚・軟部組織感染症成人患者を対象とした第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%が65歳以上、12%が75歳以上であった。黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎患者を対象とした第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%が65歳以上、16%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血流感染（菌血症）及び感染性心内膜炎患者を対象とした第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。

健康高齢被験者のダプトマイシン曝露量は健康成人被験者に比べて高かった。しかしながら、クレアチニンクリアランスが30 mL/min 以上の高齢者ではダプトマイシン用量調整は必要ない。

5) 腎機能障害患者

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）

を受けている成人患者などクレアチニンクリアランスが30 mL/min 未満の成人患者には本剤の投与間隔の調節を推奨する。腎機能不全患者では腎機能及び CPK をより頻繁に（週1回以上）モニタリングすること。

腎機能障害を有する小児患者での用量調節は確立されていない。

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時間で投与量の約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。

1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Cubicin／Merck Sharp & Dohme B.V.

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、以下の感染症に適応される。

- 成人及び小児（1～17歳）の複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）
- 成人の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。）
- 成人及び小児（1～17歳）の黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）（成人では、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に用いること。小児では、複雑性皮膚・軟部組織感染症を伴う場合に用いること。）

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。

抗菌剤の適正使用に関する公式なガイダンスを考慮すること。

用法・用量

患者を対象とした臨床試験では、本剤は最低30分かけて点滴静注された。本剤の2分かけて静脈内注射は健康成人でのみ評価されており、患者での臨床経験はない。しかしながら、本剤の2分かけて静脈内注射時及び30分かけて点滴静注時の比較では、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

<成人>

- 黄色ブドウ球菌による血流感染（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する。
- 黄色ブドウ球菌による血流感染（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 を投与する。腎機能障害患者における用法・用量は[表 1.6-11]に示す。投与期間は、個々の患者の合併症リスクに応じて、14日間を超える投与が必要となりうる。
- 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 を投与する。腎機能障害患者における用法・用量は[表 1.6-11]に示す。投与期間は、各国当局の指示に従うこと。

本剤は生理食塩液に溶解後、静脈内投与すること。本剤を1日2回以上投与しないこと。

クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）値をベースライン時及び投与期間中は定期的（週1回以上）に測定すること。

<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 1.6-11]の注釈を参照）、腎機能障害成人患者（クレアチニンクリアランスが80 mL/min 未満）へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断され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、腎障害の程度にかかわらず、すべての患者で治療効果、腎機能及びCPK値を慎重にモニタリングすること。腎機能障害を有する小児患者での本剤の用法・用量は確立していない。

表 1.6-11 腎機能障害を有する成人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血流感染（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	
	30 mL/min 未満	4 mg/kg 48時間ごと	脚注 [‡] 参照
右心系感染性心内膜炎又は黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症	30 mL/min 以上	6 mg/kg 1日1回	
	30 mL/min 未満	6 mg/kg 48時間ごと	脚注 [‡] 参照
[†] 投与間隔の調整は薬物動態試験並びに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を含む健康被験者の薬物動態成績に基づき、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。			

<肝機能障害患者>

軽度又は中等度の肝機能障害患者（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）でのデータはないので、投与の際には細心の注意を要する。

<高齢者>

重度の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。

<小児（1～17歳）>

年齢及び適応症による推奨用法・用量を[表 1.6-12]に示す。

表 1.6-12 年齢及び適応症による推奨用法・用量

年齢	適応症			
	黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴わない複雑性皮膚・軟部組織感染症		黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）を伴う複雑性皮膚・軟部組織感染症	
	用法・用量	投与期間	用法・用量	投与期間
12～17歳	5 mg/kg 24時間ごとに1回 30分かけて点滴静注	最長14日間	7 mg/kg 24時間ごとに1回 30分かけて点滴静注	脚注 [†] 参照
7～11歳	7 mg/kg 24時間ごとに1回		9 mg/kg 24時間ごとに1回	

	30分かけて点滴静注		30分かけて点滴静注	
2～6歳	9 mg/kg 24時間ごとに1回 60分かけて点滴静注		12 mg/kg 24時間ごとに1回 60分かけて点滴静注	
1～2歳未満	10 mg/kg 24時間ごとに1回 60分かけて点滴静注		12 mg/kg 24時間ごとに1回 60分かけて点滴静注	
† 小児の黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）に対する本剤の最短投与期間は、個々の患者の合併症のリスクを踏まえ検討すること。個々の患者の合併症リスクにより、14日間より長い投与期間を要する場合がある。小児の黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）の試験における本剤の平均投与期間は12日間、範囲は1～44日間であった。投与期間は、各国当局の指示に従うこと。				

本剤は生理食塩液に溶解後、静脈内投与すること。本剤を1日2回以上投与しないこと。

クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）値をベースライン時及び投与期間中は定期的（週1回以上）に測定すること。

新生児イヌを用いた試験により、筋肉、神経筋及び／又は神経系（末梢及び／又は中枢）に影響を及ぼす潜在的リスクがあるため、1歳未満の小児患者には本剤を投与しないこと。

2) 投与方法

成人では、30分かけて点滴静注又は2分かけて静脈内注射すること。

7～17歳の小児では、30分かけて点滴静注すること。1～6歳の小児では、60分かけて点滴静注すること。

禁忌

ダブトマイシン又は本剤の賦形剤に過敏症が既知の患者

警告及び使用上の注意

1) 全般

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。

2) アナフィラキシー反応／過敏症

本剤投与中にアナフィラキシー反応／過敏症が報告されている。本剤に対するアレルギー反応が発現した場合は、使用を中止し適切な処置を行うこと。

3) 肺炎

肺炎患者を対象とした臨床試験で、本剤は肺炎に対して有効性を示さなかった。そのため、本剤は肺炎への適応はない。

4) 黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎

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（成人）と限られている。18歳未満の小児における黄色ブドウ球菌による右心系感染性心内膜炎への本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

黄色ブドウ球菌による人工弁心内膜炎及び左心系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。

5) 深在性感染症

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。

6) 腸球菌感染症

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ない。さらに、血流感染（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血流感染（菌血症）を伴っていたことが報告されている。治療不成功（treatment failure）となった症例の一部で、本剤に対する低感性菌や耐性菌が検出されている。

7) 非感性菌

抗菌剤の使用は、非感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。

8) クロストリジウム・ディフィシレ性下痢（CDAD）

本剤の使用によりクロストリジウム・ディフィシレ性下痢（CDAD）が報告されている。CDAD あるいは CDAD が疑われる場合、本剤の使用を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 薬物と臨床検査試薬との相互作用

特定の組換え型トロンボプラスチン試薬で、見かけ上のプロトロンビン時間（PT）延長及び国際標準比（INR）の増加が報告された。

10) クレアチンホスホキナーゼとミオパチー

本剤投与中に筋肉痛、筋力低下、筋炎、ミオグロビン血症、横紋筋融解症に伴う血漿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、筋肉での症状を伴わない血漿中 CPK 値の上昇は、対照薬群（0.5%）よりダブトマイシン群（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。

- すべての患者で血漿中 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。
- ミオパチ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 値をより高頻度に（投与開始後2週間は、2～3日に1回）モニタリングすること。このような患者には血液透析又は連続携行式腹膜透析（CAPD）を行っている患者を含むいかなる程度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが80 mL/min 未満）やミオパチ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）を投与している患者が含まれる。
- ベースラインの 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。
- ミオパチーとの関連性がある薬剤を投与している患者へは、有益性が危険性を上回る

場合を除き、本剤の投与を控えること。

- 治療中は、ミオパチーと考えられるあらゆる徴候及び症状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、筋力低下や筋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。

11) 末梢神経ニューロパチー

本剤投与中に末梢性神経ニューロパチ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。

12) 小児患者

新生児イヌを用いた試験により、筋肉、神経筋及び／又は神経系（末梢及び／又は中枢）に影響を及ぼす潜在的なリスクがあるため、1歳未満の小児患者には本剤を投与しないこと。

13) 好酸球性肺炎

本剤投与中に好酸球性肺炎の発現が報告されている。大半は本剤の副作用であり、発熱、低酸素性呼吸不全を伴う呼吸困難、びまん性肺浸潤及び器質化性肺炎が発現した。多くの症例で、本剤を2週間を超えて投与した後に発現しており、本剤投与を中止し、ステロイドの投与を開始した後に軽快した。本剤の再投与後に、好酸球性肺炎の再発が報告されている。本剤投与中にそれらの症状及び徴候が認められた患者は、適切な場合、細菌感染、真菌感染、寄生虫、他剤など他の原因を除外するため、気管支肺胞洗浄を含め速やかに検査を実施すること。直ちに本剤投与を中止するものとし、適切な場合、全身性ステロイドによる治療を開始するものとする。

14) 重度の皮膚副作用

薬剤性過敏症症候群（DRESS）及び粘膜病変の有無に関わらない水疱性発疹〔スティープンス・ジョンソン症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）〕を含む、生命を脅かす可能性のある重度の皮膚副作用（SCAR）が、本剤で報告されている。処方時に、患者に重度の皮膚副作用の兆候と症状について説明し、注意深く観察すること。これらの副作用を示唆する兆候や症状が現れた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、代替治療を検討すること。患者が本剤の使用により重度の皮膚副作用を発症した場合は、本剤による治療を再開しないこと。

15) 尿細管間質性腎炎

本剤の製造販売後に尿細管間質性腎炎（TIN）が報告されている。本剤の投与中に発熱、発疹、好酸球増加症、又は腎機能障害を発症又は悪化した患者は、医学的評価を受ける必要がある。TIN が疑われる場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

16) 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、血中ダブトマイシン濃度が上昇し、ミオパチー発現の危険性が高まる[上記10) 参照]。

クレアチニンクリアランスが30 mL/min 未満の成人患者では投与間隔を調節する必要がある

ある。投与間隔調節時の安全性、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。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。

クレアチニンクリアランスが80 mL/min 未満の腎機能障害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。

患者の腎機能の状態にかかわらず、腎毒性を有する薬剤を併用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。

腎機能障害を有する小児での用法・用量は確立していない。

17) 肥満

BMI (Body Mass Index) が40 kg/m²を超え、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%)増加した。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。しかしながら、現時点では、これらの患者で投与量の減量が必要であることは検証されていない。

18) ナトリウム

本剤の1回の投与あたりのナトリウム含有量は1 mmol (23 mg) 未満であり、本質的に「ナトリウムフリー」である。

薬物相互作用

ダブトマイシンはチトクロム P450 (CYP450) によってほとんど又は全く代謝されない。本剤がP450系により代謝される医薬品の代謝を阻害又は誘導することは考えにくい。

本剤とアズトレオナム、トブラマイシン、ワルファリン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験を実施した。本剤はワルファリン又はプロベネシドの薬物動態に影響を及ぼすことなく、これらの医薬品が本剤の薬物動態に影響を及ぼすこともなかった。本剤の薬物動態はアズトレオナムにより有意に変化することはなかった。

しかしながら本剤2 mg/kg を30分かけて点滴静注した、トブラマイシンとの併用投与試験において、本剤とトブラマイシンの薬物動態に統計学的に有意ではないわずかな変化が認められた。本剤の承認用量とトブラマイシンの薬物相互作用は明らかではない。本剤とトブラマイシンを併用投与する際は注意すること。

ワルファリンと本剤との併用経験は限られている。本剤とワルファリン以外の抗凝血剤の併用試験は実施されていない。本剤とワルファリンを併用投与している患者では、本剤投与開始後の最初の数日間は抗凝血作用をモニタリングすること。

ミオパチーを引き起こす可能性のある薬剤である HMG-CoA 還元酵素阻害剤と本剤との併用経験は限られている。しかしながら、成人で HMG-CoA 還元酵素阻害剤の1つと本剤との併用時に、著しい CPK 値上昇と横紋筋融解症が数件発現したことが報告されている。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チーに関連する薬剤の併用は避けることを推奨する。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、ミオパチ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）を併用すると血漿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。

製造販売後に、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 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。ダブトマイシン血漿中濃度のトラフ時に PT 及び INR 検査用の検体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

1) 妊婦

妊婦での本剤の臨床データはない。非臨床試験では妊娠、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。

2) 授乳婦

症例報告において、授乳婦に対して本剤500 mg/kg が1日1回28日間静脈内投与され、投与27日目に、24時間にわたり母乳が採取された。乳汁中の本剤の最高濃度は、低濃度（0.045 µg/mL）であった。より多くの使用経験が得られるまで、授乳婦に本剤を投与する場合は授乳を中止すること。

3) 受胎能

本剤の受胎能に関する臨床データはない。非臨床試験では、受胎能に関して直接的又は間接的な悪影響は示されなかった。

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検討す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ことは予想されない。

副作用

これまで成人の臨床試験で2,011例がダブトマイシンを投与された。このうち1,221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。小児の臨床試験では、372例がダブトマイシンを投与され、そのうち61例が単回投与であり、311例が複雑性皮膚・軟部組織感染症又は黄色ブドウ球菌による血流感染（菌血症）に対する承認用法・用量（用量範囲：4～12 mg/kg）の投与であった。副作用（治験担当医師等が因果関係を「どちらともいえない」、「たぶんあり」、「確実にあり」と判定した事象）の発

現割合はダブトマイシン群と対照薬群で類似していた。

高頻度に報告された副作用（発現割合1%以上10%未満）は、真菌感染、尿路感染、カンジダ感染、貧血、不安、不眠症、浮動性めまい、頭痛、高血圧、低血圧、消化器痛及び腹痛、悪心、嘔吐、便秘、下痢、鼓腸、腹部膨満、肝機能検査異常〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アルカリホスファターゼ（ALP）増加〕、発疹、そう痒症、四肢痛、血清中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加、注入部位反応、発熱、無力症であった。

低頻度であるものの重篤度の高い副作用は、過敏症反応、好酸球性肺炎（ときに器質化性肺炎として現れる）、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）、血管浮腫及び横紋筋融解症であった。

ダブ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を頻度別（各頻度分類中では重篤度順）に[表 1.6-13]に示す。

表 1.6-13 臨床試験中及び製造販売後に報告された副作用の頻度別集計

器官別大分類	頻度	事象名
感染症および寄生虫症	1%以上10%未満 0.1%以上1%未満 頻度不明 [†]	真菌感染、尿路感染、カンジダ症 真菌血症 クロストリジウム・ディフィシレ性下痢 [‡]
血液およびリンパ系障害	1%以上10%未満 0.1%以上1%未満 0.01%以上0.1%未満 頻度不明 [†]	貧血 血小板血症、好酸球増加症、INR 増加、白血球増加症 PT 延長 血小板減少症
免疫系障害	頻度不明 [†]	過敏症 [‡] 、自発報告で明らかとなった事象を含む血管浮腫、肺好酸球増多症、口腔咽頭腫脹感、アナフィラキシー反応 [‡] 、注射部位反応（頻脈、喘鳴、発熱、悪寒、全身性潮紅、回転性めまい、失神及び味覚異常を含む）
代謝および栄養障害	0.1%以上1%未満	食欲不振、高血糖、電解質失調
精神障害	1%以上10%未満	不安、不眠症
神経系障害	1%以上10%未満 0.1%以上1%未満 頻度不明 [†]	浮動性めまい、頭痛 錯感覚、味覚障害、振戦、眼刺激 末梢性ニューロパチー [‡]
耳および迷路障害	0.1%以上1%未満	回転性めまい
心臓障害	0.1%以上1%未満	上室性頻脈、期外収縮
血管障害	1%以上10%未満 0.1%以上1%未満	高血圧、低血圧 潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害	頻度不明 [†]	好酸球性肺炎 [‡] 、咳嗽
胃腸障害	1%以上10%未満 0.1%以上1%未満	消化器痛及び腹痛、悪心、嘔吐、便秘、下痢、鼓腸、腹部膨満 消化不良、舌炎
肝胆道系障害	1%以上10%未満 0.01%以上0.1%未満	肝機能検査異常 [¶] （AST 増加、ALT 増加、ALP 増加） 黄疸
皮膚および皮下組織障害	1%以上10%未満 0.1%以上1%未満 頻度不明 [†]	発疹、そう痒症 蕁麻疹 急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）、薬剤性過敏症症候群（DRESS） [‡] 、粘膜病変の有無に関わらな

器官別大分類	頻度	事象名
		い水疱性発疹 (SJS 又は TEN) ‡
筋骨格系および結合組織障害	1%以上10%未満 0.1%以上1%未満 頻度不明†	四肢痛、CPK 増加 筋炎、ミオグロビン増加、筋力低下、筋肉痛、関節痛、血清 LDH 増加、筋痙攣 横紋筋融解症 [¶]
腎および尿路障害	0.1%以上1%未満 頻度不明†	腎機能障害 (腎不全、腎機能不全を含む)、血清クレアチニン増加 尿細管間質性腎炎 (TIN) ‡
生殖系および乳房障害	0.1%以上1%未満	膣炎
全身障害および投与局所様態	1%以上10%未満 0.1%以上1%未満	注入部位反応、発熱、無力症 疲労、疼痛
† 製造販売後の報告に基づく。不確かな規模の集団からの自発報告であることから、頻度の信頼できる推定が困難であったため頻度不明に分類した。 ‡ 警告及び使用上の注意の項参照 § 本剤に関連する好酸球性肺炎の正確な発現割合は不明であることから、今日までに報告された自発報告の数は極めて少ない (0.01%未満)。 CPK 増加及び筋肉症状を含むミオパチーのいくつかの症例では、トランスアミナーゼの増加も認められている。トランスアミナーゼの増加は、骨格筋の影響との関連性が推定される。大半のトランスアミナーゼ増加は毒性グレード1から3に該当し、投与中止により回復した。 ¶ 臨床情報が入手可能であった評価症例のうち、約50%は既存の腎機能障害がある、又は横紋筋融解症の要因と知られている薬剤を併用していた。		

ダブトマイシンの2分かけて静脈内投与時の安全性データは、健康成人を対象とした2つの薬物動態試験で得られた。これらの試験で、本剤の2分かけて静脈内投与時及び30分かけて点滴静注時の安全性及び忍容性は類似していた。投与時間による投与部位の忍容性又は副作用の種類や頻度に、問題となる差異はみられなかった。

医薬品の承認後に、副作用が疑われる事象 (suspected adverse reaction) を報告することは重要である。これにより当該医薬品のリスク・ベネフィットバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、Appendix V に記載された国内報告システムを介して副作用が疑われるあらゆる事象を報告することが求められる。

過量投与

過量投与の場合は、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時間で投与量の約11%除去) により体内から緩やかに除去される。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CUBICIN safely and effectively. See full prescribing information for CUBICIN.

CUBICIN® (daptomycin for injection), for Intravenous Use
Initial U.S. Approval: 2003

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Development of Drug-Resistant Bacteria (5.12)

10/2021

INDICATIONS AND USAGE

CUBICIN is a lipopeptide antibacterial indicated for the treatment of:

- Complicated skin and skin structure infections (cSSSI) in adult and pediatric patients (1 to 17 years of age) (1.1) and,
- *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia), in adult patients including those with right-sided infective endocarditis, (1.2)
- *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia) in pediatric patients (1 to 17 years of age). (1.3)

Limitations of Use:

- CUBICIN is not indicated for the treatment of pneumonia. (1.4)
- CUBICIN is not indicated for the treatment of left-sided infective endocarditis due to *S. aureus*. (1.4)
- CUBICIN is not recommended in pediatric patients younger than one year of age due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs. (1.4)

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of CUBICIN and other antibacterial drugs, CUBICIN should be used to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria. (1.5)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Adult Patients

- Administer to **adult patients** intravenously in 0.9% sodium chloride, either by injection over a 2-minute period or by infusion over a 30-minute period. (2.1, 2.7)
- Recommended dosage regimen for adult patients (2.2, 2.4, 2.6):

Creatinine Clearance (CL _{CR})	Dosage Regimen	
	cSSSI For 7 to 14 days	<i>S. aureus</i> Bacteremia For 2 to 6 weeks
≥30 mL/min	4 mg/kg once every 24 hours	6 mg/kg once every 24 hours
<30 mL/min, including hemodialysis and CAPD	4 mg/kg once every 48 hours*	6 mg/kg once every 48 hours*

*Administered following hemodialysis on hemodialysis days.

Pediatric Patients

- **Unlike in adults, do NOT administer by injection over a two (2) minute period to pediatric patients.** (2.1, 2.7)
- Administer to pediatric patients intravenously in 0.9% sodium chloride, by infusion over a 30- or 60-minute period, based on age. (2.1, 2.7)
- Recommended dosage regimen for pediatric patients (1 to 17 years of age) with cSSSI, based on age (2.3):

Age group	Dosage*	Duration of therapy
12 to 17 years	5 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 14 days
7 to 11 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
2 to 6 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
1 to less than 2 years	10 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	

* Recommended dosage is for pediatric patients (1 to 17 years of age) with normal renal function. Dosage adjustment for pediatric patients with renal impairment has not been established.

- Recommended dosage regimen for pediatric patients (1 to 17 years of age) with *S. aureus* bacteremia, based on age (2.5):

Age group	Dosage*	Duration of therapy
12 to 17 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 42 days
7 to 11 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
1 to 6 years	12 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	

*Recommended dosage is for pediatric patients (1 to 17 years of age) with normal renal function. Dosage adjustment for pediatric patients with renal impairment has not been established.

- There are two formulations of daptomycin that have differences concerning storage and reconstitution. Carefully follow the reconstitution and storage procedures in labeling. (2.7)
- Do not use in conjunction with ReadyMED® elastomeric infusion pumps in adult and pediatric patients. (2.9)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 500 mg lyophilized powder for reconstitution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to daptomycin (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylaxis/hypersensitivity reactions (including life-threatening): Discontinue CUBICIN and treat signs/symptoms. (5.1)
- Myopathy and rhabdomyolysis: Monitor CPK levels and follow muscle pain or weakness; if elevated CPK or myopathy occurs, consider discontinuation of CUBICIN. (5.2)
- Eosinophilic pneumonia: Discontinue CUBICIN and consider treatment with systemic steroids. (5.3)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Discontinue CUBICIN and institute appropriate treatment. (5.4)
- Tubulointerstitial Nephritis (TIN): Discontinue CUBICIN and institute appropriate treatment. (5.5)
- Peripheral neuropathy: Monitor for neuropathy and consider discontinuation. (5.6)
- Potential nervous system and/or muscular system effects in pediatric patients younger than 12 months: Avoid use of CUBICIN in this age group. (5.7)
- *Clostridioides difficile*-associated diarrhea: Evaluate patients if diarrhea occurs. (5.8)
- Persisting or relapsing *S. aureus* bacteremia/endocarditis: Perform susceptibility testing and rule out sequestered foci of infection. (5.9)
- Decreased efficacy was observed in adult patients with moderate baseline renal impairment. (5.10)

ADVERSE REACTIONS

- **Adult cSSSI Patients:** The most common adverse reactions that occurred in ≥2% of adult cSSSI patients receiving CUBICIN 4 mg/kg were diarrhea, headache, dizziness, rash, abnormal liver function tests, elevated creatine phosphokinase (CPK), urinary tract infections, hypotension, and dyspnea. (6.1)
- **Pediatric cSSSI Patients:** The most common adverse reactions that occurred in ≥2% of pediatric patients receiving CUBICIN were diarrhea, vomiting, abdominal pain, pruritus, pyrexia, elevated CPK, and headache. (6.1)
- **Adult *S. aureus* bacteremia/endocarditis Patients:** The most common adverse reactions that occurred in ≥5% of *S. aureus* bacteremia/endocarditis patients receiving CUBICIN 6 mg/kg were sepsis, bacteremia, abdominal pain, chest pain, edema, pharyngolaryngeal pain, pruritus, increased sweating, insomnia, elevated CPK, and hypertension. (6.1)
- **Pediatric *S. aureus* bacteremia Patients:** The most common adverse reactions that occurred in ≥5% of pediatric patients receiving CUBICIN were vomiting and elevated CPK. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 10/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections (cSSSI)
- 1.2 *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia) in Adult Patients, Including those with Right-Sided Infective Endocarditis, Caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Isolates
- 1.3 *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia) in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age)
- 1.4 Limitations of Use
- 1.5 Usage

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Administration Duration Instructions
- 2.2 Dosage in Adults for cSSSI
- 2.3 Dosage in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) for cSSSI
- 2.4 Dosage in Adult Patients with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia), Including Those with Right-Sided Infective Endocarditis, Caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Isolates
- 2.5 Dosage in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia)
- 2.6 Dosage in Patients with Renal Impairment
- 2.7 Preparation and Administration of CUBICIN
- 2.8 Compatible Intravenous Solutions
- 2.9 Incompatibilities

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Anaphylaxis/Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Myopathy and Rhabdomyolysis
- 5.3 Eosinophilic Pneumonia
- 5.4 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
- 5.5 Tubulointerstitial Nephritis (TIN)
- 5.6 Peripheral Neuropathy
- 5.7 Potential Nervous System and/or Muscular System Effects in Pediatric Patients Younger than 12 Months

- 5.8 *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea
- 5.9 Persisting or Relapsing *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis
- 5.10 Decreased Efficacy in Patients with Moderate Baseline Renal Impairment
- 5.11 Increased International Normalized Ratio (INR)/Prolonged Prothrombin Time
- 5.12 Development of Drug-Resistant Bacteria

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Post-Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 HMG-CoA Reductase Inhibitors
- 7.2 Drug-Laboratory Test Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections
- 14.2 *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis

15 REFERENCES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections (cSSSI)

CUBICIN® is indicated for the treatment of adult and pediatric patients (1 to 17 years of age) with complicated skin and skin structure infections (cSSSI) caused by susceptible isolates of the following Gram-positive bacteria: *Staphylococcus aureus* (including methicillin-resistant isolates), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, and *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only).

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

CUBICIN is indicated for the treatment of adult patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia), including adult patients with right-sided infective endocarditis, caused by methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates.

1.3 *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia) in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age)

CUBICIN is indicated for the treatment of pediatric patients (1 to 17 years of age) with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (bacteremia).

1.4 Limitations of Use

CUBICIN is not indicated for the treatment of pneumonia.

CUBICIN is not indicated for the treatment of left-sided infective endocarditis due to *S. aureus*. The clinical trial of CUBICIN in adult 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* (14.2)]. CUBICIN has not been studied in patients with prosthetic valve endocarditis.

CUBICIN is not recommended in pediatric patients younger than 1 year of age due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs [see *Warnings and Precautions* (5.7) and *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

1.5 Usage

Appropriate specimens for microbiological examination should be obtained in order to isolate and identify the causative pathogens and to determine their susceptibility to daptomycin.

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. Empiric therapy may be initiated while awaiting test results.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Duration Instructions

Adults

Administer the appropriate volume of the reconstituted CUBICIN (concentration of 50 mg/mL) **to adult patients** intravenously either by injection over a two (2) minute period or by intravenous infusion over a thirty (30) minute period [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.4, 2.7)].

Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age)

Unlike in adults, do NOT administer CUBICIN by injection over a two (2) minute period to pediatric patients.

- Pediatric Patients 7 to 17 years of Age: Administer CUBICIN intravenously by infusion over a 30-minute period [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.5, 2.7)].
- Pediatric Patients 1 to 6 years of Age: Administer CUBICIN intravenously by infusion over a 60-minute period [see *Dosage and Administration* (2.3, 2.5, 2.7)].

2.2 Dosage in Adults for cSSSI

Administer CUBICIN 4 mg/kg to adult patients intravenously in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for 7 to 14 days.

2.3 Dosage in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) for cSSSI

The recommended dosage regimens based on age for pediatric patients with cSSSI are shown in Table 1. Administer CUBICIN intravenously in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for up to 14 days.

Table 1: Recommended Dosage of CUBICIN in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with cSSSI, Based on Age

Age Range	Dosage Regimen*	Duration of therapy
12 to 17 years	5 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 14 days
7 to 11 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
2 to 6 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
1 to less than 2 years	10 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
*Recommended dosage regimen is for pediatric patients (1 to 17 years of age) with normal renal function. Dosage adjustment for pediatric patients with renal impairment has not been established.		

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

Administer CUBICIN 6 mg/kg to adult patients intravenously in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for 2 to 6 weeks. There are limited safety data for the use of CUBICIN for more than 28 days of therapy. In the Phase 3 trial, there were a total of 14 adult patients who were treated with CUBICIN for more than 28 days.

2.5 Dosage in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (Bacteremia)

The recommended dosage regimens based on age for pediatric patients with *S. aureus* bloodstream infections (bacteremia) are shown in Table 2. Administer CUBICIN intravenously in 0.9% sodium chloride injection once every 24 hours for up to 42 days.

Table 2: Recommended Dosage of CUBICIN in Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with *S. aureus* Bacteremia, Based on Age

Age group	Dosage*	Duration of therapy
12 to 17 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 42 days
7 to 11 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
1 to 6 years	12 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
*Recommended dosage is for pediatric patients (1 to 17 years of age) with normal renal function. Dosage adjustment for pediatric patients with renal impairment has not been established.		

2.6 Dosage in Patients with Renal Impairment

Adult Patients:

No dosage adjustment is required in adult patients with creatinine clearance (CL_{CR}) greater than or equal to 30 mL/min. The recommended dosage regimen for CUBICIN in adult patients with CL_{CR} less than 30 mL/min, including adult patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), is 4 mg/kg (cSSSI) or 6 mg/kg (*S. aureus* bloodstream infections) once every 48 hours (Table 3). When possible, CUBICIN should be administered following the completion of hemodialysis on hemodialysis days [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.10), *Use in Specific Populations* (8.6), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Table 3: Recommended Dosage of CUBICIN in Adult Patients

Creatinine Clearance (CL _{CR})	Dosage Regimen in Adults	
	cSSSI	<i>S. aureus</i> Bloodstream Infections
Greater than or equal to 30 mL/min	4 mg/kg once every 24 hours	6 mg/kg once every 24 hours
Less than 30 mL/min, including hemodialysis and CAPD	4 mg/kg once every 48 hours*	6 mg/kg once every 48 hours*

*When possible, administer CUBICIN following the completion of hemodialysis on hemodialysis days.

Pediatric Patients:

The dosage regimen for CUBICIN in pediatric patients with renal impairment has not been established.

2.7 Preparation and Administration of CUBICIN

There are other formulations of daptomycin that have differences concerning reconstitution and storage. Carefully follow the reconstitution and storage procedures described in this labeling.

Reconstitution of CUBICIN Vial

CUBICIN is supplied in single-dose vials, each containing 500 mg daptomycin as a sterile, lyophilized powder. The contents of a CUBICIN vial should be reconstituted, using aseptic technique, to 50 mg/mL as follows:

1. To minimize foaming, AVOID vigorous agitation or shaking of the vial during or after reconstitution.
2. Remove the polypropylene flip-off cap from the CUBICIN vial to expose the central portion of the rubber stopper.

3. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface.
4. 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. It is recommended that a beveled sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller in diameter, or a needleless device is used, pointing the transfer needle toward the wall of the vial.
5. Ensure that all of the CUBICIN powder is wetted by gently rotating the vial.
 1. Allow the wetted product to stand undisturbed for 10 minutes.
 2. Gently rotate or swirl the vial contents for a few minutes, as needed, to obtain a completely reconstituted solution.

Administration Instructions

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

Slowly remove reconstituted liquid (50 mg daptomycin/mL) from the vial using a beveled sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter. Administer as an intravenous injection or infusion as described below:

Adults

Intravenous Injection over a period of 2 minutes

- For intravenous (IV) injection over a period of 2 minutes in adult patients **only**: Administer the appropriate volume of the reconstituted CUBICIN (concentration of 50 mg/mL).

Intravenous Infusion over a period of 30 minutes

- For IV infusion over a period of 30 minutes in adult patients: The appropriate volume of the reconstituted CUBICIN (concentration of 50 mg/mL) should be further diluted, using aseptic technique, into a 50 mL IV infusion bag containing 0.9% sodium chloride injection.

Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age)

Intravenous Infusion over a period of 30 or 60 minutes

- **Unlike in Adults, do NOT administer CUBICIN by injection over a two (2) minute period to pediatric patients [see Dosage and Administration (2.1)].**
- *For Intravenous infusion over a period of 60 minutes in pediatric patients 1 to 6 years of age:* The appropriate volume of the reconstituted CUBICIN (concentration of 50 mg/mL) should be further diluted, using aseptic technique, into an intravenous infusion bag containing 25 mL of 0.9% sodium chloride injection. The infusion rate should be maintained at 0.42 mL/minute over the 60-minute period.
- *For Intravenous infusion over a period of 30 minutes in pediatric patients 7 to 17 years of age:* The appropriate volume of the reconstituted CUBICIN (concentration of 50 mg/mL) should be further diluted, using aseptic technique, into a 50 mL IV infusion bag containing 0.9% sodium chloride injection. The infusion rate should be maintained at 1.67 mL/minute over the 30-minute period.

No preservative or bacteriostatic agent is present in this product. Aseptic technique must be used in the preparation of final IV solution. Do not exceed the In-Use storage conditions of the reconstituted and diluted solutions of CUBICIN described below. Discard unused portions of CUBICIN.

In-Use Storage Conditions for CUBICIN Once Reconstituted in Acceptable Intravenous Diluents

Stability studies have shown that the reconstituted solution is stable in the vial for 12 hours at room temperature and up to 48 hours if stored under refrigeration at 2°C to 8°C (36 to 46°F).

The diluted solution is stable in the infusion bag for 12 hours at room temperature and 48 hours if stored under refrigeration. The combined storage time (reconstituted solution in vial and diluted solution in infusion bag) should not exceed 12 hours at room temperature or 48 hours under refrigeration.

2.8 Compatible Intravenous Solutions

CUBICIN is compatible with 0.9% sodium chloride injection and Lactated Ringer's injection.

2.9 Incompatibilities

CUBICIN is not compatible with dextrose-containing diluents.

CUBICIN should not be used in conjunction with ReadyMED® elastomeric infusion pumps. 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.

Because only limited data are available on the compatibility of CUBICIN with other IV substances, additives and other medications should not be added to CUBICIN single-dose vials or infusion bags, or infused simultaneously with CUBICIN through the same IV line. If the same IV line is used for sequential infusion of different drugs, the line should be flushed with a compatible intravenous solution before and after infusion with CUBICIN.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 500 mg daptomycin as a sterile, pale yellow to light brown lyophilized powder for reconstitution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

CUBICIN is contraindicated in patients with known hypersensitivity to daptomycin [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis/Hypersensitivity Reactions

Anaphylaxis/hypersensitivity reactions have been reported with the use of antibacterial agents, including CUBICIN, and may be life-threatening. If an allergic reaction to CUBICIN occurs, discontinue the drug and institute appropriate therapy [see *Adverse Reactions* (6.2)].

5.2 Myopathy and Rhabdomyolysis

Myopathy, defined as muscle aching or muscle weakness in conjunction with increases in creatine phosphokinase (CPK) values to greater than 10 times the upper limit of normal (ULN), has been reported with the use of CUBICIN. Rhabdomyolysis, with or without acute renal failure, has been reported [see *Adverse Reactions* (6.2)].

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 or in whom elevations in CPK occur during treatment with CUBICIN.

In adult patients with renal impairment, both renal function and CPK should be monitored more frequently than once weekly [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

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

CUBICIN should be discontinued in patients with unexplained signs and symptoms of myopathy in conjunction with CPK elevations to levels >1,000 U/L (~5× ULN), and in patients without reported symptoms who have marked elevations in CPK, with levels >2,000 U/L (≥10× ULN).

In addition, consideration should be given to suspending agents associated with rhabdomyolysis, such as HMG-CoA reductase inhibitors, temporarily in patients receiving CUBICIN [see *Drug Interactions* (7.1)].

5.3 Eosinophilic Pneumonia

Eosinophilic pneumonia has been reported in patients receiving CUBICIN [see *Adverse Reactions* (6.2)]. In reported cases associated with CUBICIN, patients developed fever, dyspnea with hypoxic respiratory insufficiency, and diffuse pulmonary infiltrates or organizing pneumonia. In general, patients developed eosinophilic pneumonia 2 to 4 weeks after starting CUBICIN and improved when CUBICIN was discontinued and steroid therapy was initiated. Recurrence of eosinophilic pneumonia upon re-exposure has been reported. Patients who develop these signs and symptoms while receiving CUBICIN should undergo prompt medical evaluation, and CUBICIN should be discontinued immediately. Treatment with systemic steroids is recommended.

5.4 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

DRESS has been reported in post-marketing experience with CUBICIN [see *Adverse Reactions* (6.2)]. Patients who develop skin rash, fever, peripheral eosinophilia, and systemic organ (for example, hepatic, renal, pulmonary) impairment while receiving CUBICIN should undergo medical evaluation. If DRESS is suspected, discontinue CUBICIN promptly and institute appropriate treatment.

5.5 Tubulointerstitial Nephritis (TIN)

TIN has been reported in post-marketing experience with CUBICIN [see *Adverse Reactions* (6.2)]. Patients who develop new or worsening renal impairment while receiving CUBICIN should undergo medical evaluation. If TIN is suspected, discontinue CUBICIN promptly and institute appropriate treatment.

5.6 Peripheral Neuropathy

Cases of peripheral neuropathy have been reported during the CUBICIN postmarketing experience [see *Adverse Reactions* (6.2)]. Therefore, physicians should be alert to signs and symptoms of peripheral neuropathy in patients receiving CUBICIN. Monitor for neuropathy and consider discontinuation.

5.7 Potential Nervous System and/or Muscular System Effects in Pediatric Patients Younger than 12 Months

Avoid use of CUBICIN in pediatric patients younger than 12 months due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs with intravenous daptomycin [see *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

5.8 *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea

Clostridioides difficile-associated diarrhea (CDAD) has been reported with the use of nearly all systemic antibacterial agents, including CUBICIN, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis [see *Adverse Reactions* (6.2)]. 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 antibacterial use. Careful medical history is necessary because CDAD has been reported to occur more than 2 months after the administration of antibacterial agents.

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

5.9 Persisting or Relapsing *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis

Patients with persisting or relapsing *S. aureus* bacteremia/endocarditis or poor clinical response should have repeat blood cultures. If a blood culture is positive for *S. aureus*, minimum inhibitory concentration (MIC) susceptibility testing of the isolate should be performed using a standardized procedure, and diagnostic evaluation of the patient should be performed 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 antibacterial regimen may be required.

Failure of treatment due to persisting or relapsing *S. aureus* bacteremia/endocarditis may be due to reduced daptomycin susceptibility (as evidenced by increasing MIC of the *S. aureus* isolate) [see *Clinical Studies* (14.2)].

5.10 Decreased Efficacy in Patients with Moderate Baseline Renal Impairment

Limited data are available from the two Phase 3 complicated skin and skin structure infection (cSSSI) trials regarding clinical efficacy of CUBICIN treatment in adult patients with creatinine clearance (CL_{CR}) <50 mL/min; only 31/534 (6%) patients treated with CUBICIN in the intent-to-treat (ITT) population had a baseline CL_{CR} <50 mL/min. Table 4 shows the number of adult patients by renal function and treatment group who were clinical successes in the Phase 3 cSSSI trials.

Table 4: Clinical Success Rates by Renal Function and Treatment Group in Phase 3 cSSSI Trials in Adult Patients (Population: ITT)

CL _{CR}	Success Rate n/N (%)	
	CUBICIN 4 mg/kg every 24h	Comparator
50-70 mL/min	25/38 (66%)	30/48 (63%)
30-<50 mL/min	7/15 (47%)	20/35 (57%)

In a subgroup analysis of the ITT population in the Phase 3 *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, clinical success rates, as determined by a treatment-blinded Adjudication Committee [see *Clinical Studies* (14.2)], in the CUBICIN-treated adult patients were lower in patients with baseline CL_{CR} <50 mL/min (see Table 5). A decrease of the magnitude shown in Table 5 was not observed in comparator-treated patients.

Table 5: Adjudication Committee Clinical Success Rates at Test of Cure by Baseline Creatinine Clearance and Treatment Subgroup in the *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis Trial in Adult Patients (Population: ITT)

Baseline CL _{CR}	Success Rate n/N (%)			
	CUBICIN 6 mg/kg every 24h		Comparator	
	Bacteremia	Right-Sided Infective Endocarditis	Bacteremia	Right-Sided Infective Endocarditis
>80 mL/min	30/50 (60%)	7/14 (50%)	19/42 (45%)	5/11 (46%)

50–80 mL/min	12/26 (46%)	1/4 (25%)	13/31 (42%)	1/2 (50%)
30–<50 mL/min	2/14 (14%)	0/1 (0%)	7/17 (41%)	1/1 (100%)

Consider these data when selecting antibacterial therapy for use in adult patients with baseline moderate to severe renal impairment.

5.11 Increased International Normalized Ratio (INR)/Prolonged Prothrombin Time

Clinically relevant plasma concentrations 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 [see *Drug Interactions* (7.2)].

5.12 Development of Drug-Resistant Bacteria

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

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described, or described in greater detail, in other sections:

- Anaphylaxis/Hypersensitivity Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Myopathy and Rhabdomyolysis [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Eosinophilic Pneumonia [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Tubulointerstitial Nephritis [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Peripheral Neuropathy [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Increased International Normalized Ratio (INR)/Prolonged Prothrombin Time [see *Warnings and Precautions* (5.11) and *Drug Interactions* (7.2)]

6.1 Clinical Trials Experience

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.

Clinical Trial Experience in Adult Patients

Clinical trials enrolled 1,864 adult patients treated with CUBICIN and 1,416 treated with comparator.

Complicated Skin and Skin Structure Infection Trials in Adults

In Phase 3 complicated skin and skin structure infection (cSSSI) trials in adult patients, CUBICIN was discontinued in 15/534 (2.8%) patients due to an adverse reaction, while comparator was discontinued in 17/558 (3.0%) patients.

The rates of the most common adverse reactions, organized by body system, observed in adult patients with cSSSI (receiving 4 mg/kg CUBICIN) are displayed in Table 6.

Table 6: Incidence of Adverse Reactions that Occurred in $\geq 2\%$ of Adult Patients in the CUBICIN Treatment Group and $\geq$ the Comparator Treatment Group in Phase 3 cSSSI Trials

Adverse Reaction	Adult Patients (%)	
	CUBICIN 4 mg/kg (N=534)	Comparator* (N=558)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	5.2	4.3
Nervous system disorders		
Headache	5.4	5.4
Dizziness	2.2	2.0
Skin/subcutaneous disorders		
Rash	4.3	3.8
Diagnostic investigations		
Abnormal liver function tests	3.0	1.6
Elevated CPK	2.8	1.8
Infections		
Urinary tract infections	2.4	0.5
Vascular disorders		
Hypotension	2.4	1.4
Respiratory disorders		
Dyspnea	2.1	1.6

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

Drug-related adverse reactions (possibly or probably drug-related) that occurred in $<1\%$ of adult patients receiving CUBICIN in the cSSSI trials are as follows:

Body as a Whole: fatigue, weakness, rigors, 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, stomatitis, jaundice, increased serum lactate dehydrogenase

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

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

Nervous System: vertigo, mental status change, paresthesia

Special Senses: taste disturbance, eye irritation

S. aureus Bacteremia/Endocarditis Trial in Adults

In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial involving adult patients, CUBICIN was discontinued in 20/120 (16.7%) patients due to an adverse reaction, while comparator was discontinued in 21/116 (18.1%) patients.

Serious Gram-negative infections (including bloodstream infections) were reported in 10/120 (8.3%) CUBICIN-treated patients and 0/115 comparator-treated patients. Comparator-treated patients received dual therapy that included initial gentamicin for 4 days. Infections 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 bacteria.

The rates of the most common adverse reactions, organized by System Organ Class (SOC), observed in adult patients with *S. aureus* bacteremia/endocarditis (receiving 6 mg/kg CUBICIN) are displayed in Table 7.

Table 7: Incidence of Adverse Reactions that Occurred in $\geq 5\%$ of Adult Patients in the CUBICIN Treatment Group and $\geq$ the Comparator Treatment Group in the *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis Trial

Adverse Reaction*	Adult Patients n (%)	
	CUBICIN 6 mg/kg (N=120)	Comparator† (N=116)
Infections and infestations		
Sepsis NOS	6 (5%)	3 (3%)
Bacteremia	6 (5%)	0 (0%)
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain NOS	7 (6%)	4 (3%)
General disorders and administration site conditions		
Chest pain	8 (7%)	7 (6%)
Edema NOS	8 (7%)	5 (4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Pharyngolaryngeal pain	10 (8%)	2 (2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	7 (6%)	6 (5%)

Sweating increased	6 (5%)	0 (0%)
Psychiatric disorders		
Insomnia	11 (9%)	8 (7%)
Investigations		
Blood creatine phosphokinase increased	8 (7%)	1 (1%)
Vascular disorders		
Hypertension NOS	7 (6%)	3 (3%)

*NOS, not otherwise specified.

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

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

Blood and Lymphatic System Disorders: eosinophilia, lymphadenopathy, thrombocythemia, thrombocytopenia

Cardiac Disorders: atrial fibrillation, atrial flutter, cardiac arrest

Ear and Labyrinth Disorders: tinnitus

Eye Disorders: vision blurred

Gastrointestinal Disorders: dry mouth, epigastric discomfort, gingival pain, hypoesthesia oral

Infections and Infestations: candidal infection NOS, vaginal candidiasis, fungemia, oral candidiasis, urinary tract infection fungal

Investigations: blood phosphorous increased, blood alkaline phosphatase increased, INR increased, liver function test abnormal, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, prothrombin time prolonged

Metabolism and Nutrition Disorders: appetite decreased NOS

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: myalgia

Nervous System Disorders: dyskinesia, paresthesia

Psychiatric Disorders: hallucination NOS

Renal and Urinary Disorders: proteinuria, renal impairment NOS

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: pruritus generalized, rash vesicular

Other Trials in Adults

In Phase 3 trials of community-acquired pneumonia (CAP) in adult patients, 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 (1.4)*].

Laboratory Changes in Adults

Complicated Skin and Skin Structure Infection Trials in Adults

In Phase 3 cSSSI trials of adult patients receiving 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. Of the 534 patients treated with CUBICIN, 1 (0.2%) had symptoms of muscle pain or weakness associated with CPK elevations to greater than 4 times the upper limit of normal (ULN). The symptoms resolved within 3 days and CPK returned to normal within 7 to 10 days after treatment was discontinued [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Table 8 summarizes the CPK shifts from Baseline through End of Therapy in the cSSSI adult trials.

Table 8: Incidence of CPK Elevations from Baseline during Therapy in Either the CUBICIN Treatment Group or the Comparator Treatment Group in Phase 3 cSSSI Adult Trials

Change in CPK	All Adult Patients				Adult Patients with Normal CPK at Baseline			
	CUBICIN 4 mg/kg (N=430)		Comparator* (N=459)		CUBICIN 4 mg/kg (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 >1× ULN†	9.3	40	8.9	41	8.8	33	8.9	35
>2× ULN	4.9	21	4.8	22	3.7	14	3.1	12
>4× ULN	1.4	6	1.5	7	1.1	4	1.0	4
>5× ULN	1.4	6	0.4	2	1.1	4	0.0	0
>10× ULN	0.5	2	0.2	1	0.2	1	0.0	0

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

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

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

S. aureus Bacteremia/Endocarditis Trial in Adults

In the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial in adult patients, at a dose of 6 mg/kg, 11/120 (9.2%) CUBICIN-treated patients, including two patients with baseline CPK levels >500 U/L, had CPK elevations to levels >500 U/L, compared with 1/116 (0.9%) comparator-treated patients. Of the 11 CUBICIN-treated patients, 4 had prior or concomitant treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor. Three of these 11 CUBICIN-treated patients discontinued therapy due to CPK elevation, while the one comparator-treated patient did not discontinue therapy [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Clinical Trial Experience in Pediatric Patients

Complicated Skin and Skin Structure Infection Trial in Pediatric Patients

The safety of CUBICIN was evaluated in one clinical trial (in cSSSI), which included 256 pediatric patients (1 to 17 years of age) treated with intravenous CUBICIN and 133 patients treated with comparator agents. Patients were given age-dependent doses once daily for a treatment period of up to 14 days (median treatment period was 3 days). The doses given by age group were as follows: 10mg/kg for 1 to < 2 years, 9 mg/kg for 2 to 6 years, 7mg/kg for 7 to 11 years and 5 mg/kg for 12 to 17 years of age [see *Clinical Studies* (14)]. Patients treated with CUBICIN were (51%) male, (49%) female and (46%) Caucasian and (32%) Asian.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation

In the cSSSI study, CUBICIN was discontinued in 7/256 (2.7%) patients due to an adverse reaction, while comparator was discontinued in 7/133 (5.3%) patients.

Most Common Adverse Reactions

The rates of the most common adverse reactions, organized by body system, observed in these pediatric patients with cSSSI are displayed in Table 9.

Table 9: Adverse Reactions that Occurred in $\geq 2\%$ of Pediatric Patients in the CUBICIN Treatment-Arm and Greater Than or Equal to the Comparator Treatment-Arm in the cSSSI Pediatric Trial

	CUBICIN (N = 256)	Comparator* (N = 133)
Adverse Reaction	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	18 (7.0)	7 (5.3)
Vomiting	7 (2.7)	1 (0.8)
Abdominal Pain	5 (2.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	8 (3.1)	2 (1.5)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	10 (3.9)	4 (3.0)
Investigations		
Blood CPK increased	14 (5.5)	7 (5.3)
Nervous system disorders		
Headache	7 (2.7)	3 (2.3)

*Comparators included intravenous therapy with either vancomycin, clindamycin, or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (nafcillin, oxacillin or cloxacillin)

The safety profile in the clinical trial of cSSSI pediatric patients was similar to that observed in the cSSSI adult patients.

S. aureus Bacteremia Trial in Pediatric Patients

The safety of CUBICIN was evaluated in one clinical trial (in *S. aureus* bacteremia), which treated 55 pediatric patients with intravenous CUBICIN and 26 patients with comparator agents. Patients were given age-dependent doses once daily for a treatment period of up to 42 days (mean duration of IV treatment was 12 days). The doses by age group were as follows: 12 mg/kg for 1 to <6 years, 9 mg/kg for 7 to 11 years and 7 mg/kg for 12 to 17 years of age [see *Clinical Studies* (14)]. Patients treated with CUBICIN were (69%) male and (31%) female. No patients 1 to <2 years of age were enrolled.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation

In the bacteremia study, CUBICIN was discontinued in 3/55 (5.5%) patients due to an adverse reaction, while comparator was discontinued in 2/26 (7.7%) patients.

Most Common Adverse Reactions

The rates of the most common adverse reactions, organized by body system, observed in these pediatric patients with bacteremia are displayed in Table 10.

Table 10: Incidence of Adverse Reactions that Occurred in $\geq 5\%$ of Pediatric Patients in the CUBICIN Treatment-Arm and Greater Than or Equal to the Comparator Treatment-Arm in the Pediatric Bacteremia Trial

Adverse Reaction	CUBICIN (N = 55)	Comparator (N = 26)
	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders		
Vomiting	6 (10.9)	2 (7.7)
Investigations		
Blood CPK increased	4 (7.3)	0

*Comparators included intravenous therapy with either vancomycin, cefazolin, or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (nafcillin, oxacillin or cloxacillin)

6.2 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of CUBICIN. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic system disorders: anemia, thrombocytopenia

General and administration site conditions: pyrexia

Immune System Disorders: anaphylaxis; hypersensitivity reactions, including angioedema, pruritus, hives, shortness of breath, difficulty swallowing, truncal erythema, and pulmonary eosinophilia [see *Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)*]

Infections and Infestations: *Clostridioides difficile*–associated diarrhea [see *Warnings and Precautions (5.8)*]

Laboratory Investigations: platelet count decreased

Musculoskeletal Disorders: myoglobin increased; rhabdomyolysis (some reports involved patients treated concurrently with CUBICIN and HMG-CoA reductase inhibitors) [see *Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1), and Clinical Pharmacology (12.3)*]

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: cough, eosinophilic pneumonia, organizing pneumonia [see *Warnings and Precautions (5.3)*]

Nervous System Disorders: peripheral neuropathy [see *Warnings and Precautions (5.6)*]

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: serious skin reactions, including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), vesiculobullous rash (with or without mucous membrane involvement, including Stevens-Johnson syndrome [SJS] and toxic epidermal necrolysis [TEN]), and acute generalized exanthematous pustulosis [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

Gastrointestinal Disorders: nausea, vomiting

Renal and urinary disorders: acute kidney injury, renal insufficiency, renal failure, and tubulointerstitial nephritis (TIN) [see *Warnings and Precautions* (5.5)]

Special Senses: visual disturbances

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 HMG-CoA Reductase Inhibitors

In healthy adult subjects, concomitant administration of CUBICIN and simvastatin had no effect on plasma trough concentrations of simvastatin, and there were no reports of skeletal myopathy [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

However, inhibitors of HMG-CoA reductase may cause myopathy, which is manifested as muscle pain or weakness associated with elevated levels of creatine phosphokinase (CPK). In the adult Phase 3 *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial, some patients who received prior or concomitant treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor developed elevated CPK [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Experience with the coadministration of HMG-CoA reductase inhibitors and CUBICIN in patients is limited; therefore, consideration should be given to suspending use of HMG-CoA reductase inhibitors temporarily in patients receiving CUBICIN.

7.2 Drug-Laboratory Test Interactions

Clinically relevant plasma concentrations 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 concentrations 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 obtained at trough remains substantially elevated above what would otherwise be expected, consider evaluating PT/INR utilizing an alternative method.
2. Evaluate for other causes of abnormally elevated PT/INR results.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited published data on use of CUBICIN in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies performed in rats and rabbits daptomycin was administered intravenously during organogenesis at doses 2 and 4-times, respectively, the recommended 6 mg/kg human dose (on a body surface area basis). No evidence of adverse developmental outcomes was observed.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In pregnant rats, daptomycin was administered intravenously at doses of 5, 20, or 75 mg/kg/day during the gestation days 6 to 18. Maternal body weight gain was decreased at 75 mg/kg/day. No embryo/fetal effects were noted at the highest dose of 75 mg/kg/day, a dose approximately 2-fold higher than in humans at the recommended maximum dose of 6mg/kg (based on body surface area).

In pregnant rabbits, daptomycin was administered intravenously at doses of 5, 20, or 75 mg/kg/day during the gestation days 6 to 15. Maternal body weight gain and food consumption were decreased at 75 mg/kg/day. No embryo/fetal effects were noted at the highest dose of 75 mg/kg/day, a dose approximately 4-fold higher than in humans at the maximum recommended dose of 6mg/kg (based on body surface area).

In a combined fertility and pre/postnatal development study, daptomycin was administered intravenously to female rats at doses of 2, 25, 75 mg/kg/day from 14-days pre-mating through lactation/postpartum day 20). No effects on pre/postnatal development were observed up to the highest dose of 75 mg/kg/day, a dose approximately 2-fold higher than the maximum recommended human dose of 6 mg/kg (based on body surface area)¹.

8.2 Lactation

Risk Summary

Limited published data report that daptomycin is present in human milk at infant doses of 0.1% of the maternal dose (*see Data*)^{2,3,4}. There is no information on the effects of daptomycin on the breastfed infant or the effects of daptomycin on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CUBICIN and any potential adverse effects on the breastfed infant from CUBICIN or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CUBICIN in the treatment of cSSSI and *S. aureus* bloodstream infections (bacteremia) have been established in the age groups 1 to 17 years of age. Use of CUBICIN in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults, with additional data from pharmacokinetic studies in pediatric patients, and from safety, efficacy and PK studies in pediatric patients with cSSSI and *S. aureus* bloodstream infections [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1, 14.2)*].

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of one year have not been established. Avoid use of CUBICIN in pediatric patients younger than one year of age due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs [*see Warnings and Precautions (5.7) and Nonclinical Toxicology (13.2)*].

CUBICIN is not indicated in pediatric patients with renal impairment because dosage has not been established in these patients.

CUBICIN has not been studied in pediatric patients with other bacterial infections.

8.5 Geriatric Use

Of the 534 adult patients treated with CUBICIN in Phase 3 controlled clinical trials of complicated skin and skin structure infections (cSSSI), 27% were 65 years of age or older and 12% were 75 years of age or older. Of the 120 adult patients treated with CUBICIN in the Phase 3 controlled clinical trial of *S. aureus* bacteremia/endocarditis, 25% were 65 years of age or older and 16% were 75 years of age or older. In Phase 3 adult clinical trials of cSSSI and *S. aureus* bacteremia/endocarditis, clinical success rates were lower in patients ≥65 years of age than in patients <65 years of age. In addition, treatment-emergent adverse events were more common in patients ≥65 years of age than in patients <65 years of age.

The exposure of daptomycin was higher in healthy elderly subjects than in healthy young adult subjects. However, no adjustment of CUBICIN dosage is warranted for elderly patients with creatinine clearance (CL_{CR}) ≥30 mL/min [*see Dosage and Administration (2.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Patients with Renal Impairment

Daptomycin is eliminated primarily by the kidneys; therefore, a modification of CUBICIN dosage interval is recommended for adult patients with $CL_{CR} < 30$ mL/min, including patients receiving hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). In adult patients with renal impairment, both renal function and creatine phosphokinase (CPK) should be monitored more frequently than once weekly [see *Dosage and Administration* (2.6), *Warnings and Precautions* (5.2, 5.10), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

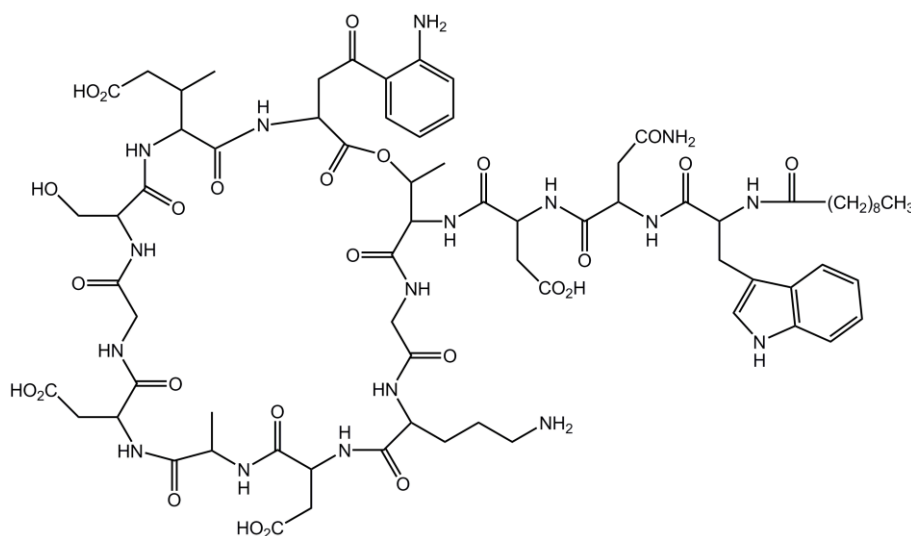
The dosage regimen for CUBICIN in pediatric patients with renal impairment has not been established.

10 OVERDOSAGE

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

11 DESCRIPTION

CUBICIN (daptomycin for injection) 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 in a single-dose vial as a sterile, preservative-free, pale yellow to light brown, lyophilized cake containing approximately 500 mg of daptomycin for intravenous (IV) use following reconstitution with 0.9% sodium chloride injection [see *Dosage and Administration* (2.7)]. The only inactive ingredient is sodium hydroxide, which is used for pH adjustment. Freshly reconstituted solutions of CUBICIN range in color from pale yellow to light brown.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Daptomycin is an antibacterial drug [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

Based on animal models of infection, the antimicrobial activity of daptomycin appears to correlate with the AUC/MIC (area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration) ratio for certain pathogens, including *S. aureus*. The principal pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter best associated with clinical and microbiological cure has not been elucidated in clinical trials with CUBICIN.

12.3 Pharmacokinetics

CUBICIN Administered over a 30-Minute Period in Adults

The mean and standard deviation (SD) pharmacokinetic parameters of daptomycin at steady-state following intravenous (IV) administration of CUBICIN over a 30-minute period at 4 to 12 mg/kg every 24h to healthy young adults are summarized in Table 11.

Table 11: Mean (SD) Daptomycin Pharmacokinetic Parameters in Healthy Adult Volunteers at Steady-State

Dose*† (mg/kg)	Pharmacokinetic Parameters‡				
	AUC ₀₋₂₄ (mcg•h/mL)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (L/kg)	CL _T (mL/h/kg)	C _{max} (mcg/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)

*CUBICIN was administered by IV infusion over a 30-minute period.

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

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

Daptomycin pharmacokinetics were generally linear and time-independent at CUBICIN doses of 4 to 12 mg/kg every 24h administered by IV infusion over a 30-minute period for up to 14 days. Steady-state trough concentrations were achieved by the third daily dose. The mean (SD) steady-state trough concentrations attained following the administration of 4, 6, 8, 10, and 12 mg/kg every 24h were 5.9 (1.6), 6.7 (1.6), 10.3 (5.5), 12.9 (2.9), and 13.7 (5.2) mcg/mL, respectively.

CUBICIN Administered over a 2-Minute Period in Adults

Following IV administration of CUBICIN over a 2-minute period to healthy adult volunteers at doses of 4 mg/kg (N=8) and 6 mg/kg (N=12), the mean (SD) steady-state systemic exposure (AUC) values were 475 (71) and 701 (82) mcg•h/mL, respectively. Values for maximum plasma concentration (C_{max}) at the end of the 2-minute period could not be determined adequately in this study. However, using pharmacokinetic parameters from 14 healthy adult volunteers who received a single dose of CUBICIN 6 mg/kg IV administered over a 30-minute period in a separate study, steady-state C_{max} values were

simulated for CUBICIN 4 and 6 mg/kg IV administered over a 2-minute period. The simulated mean (SD) steady-state C_{max} values were 77.7 (8.1) and 116.6 (12.2) mcg/mL, respectively.

Distribution

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

In clinical studies, mean serum protein binding in adult subjects with creatinine clearance (CL_{CR}) ≥ 30 mL/min was comparable to that observed in healthy adult subjects with normal renal function. However, there was a trend toward decreasing serum protein binding among subjects with $CL_{CR} < 30$ mL/min (88%), including those receiving hemodialysis (86%) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) (84%). The protein binding of daptomycin in adult subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class 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 *in vitro* studies, daptomycin was not metabolized by human liver microsomes.

In 5 healthy adults after infusion of radiolabeled ^{14}C -daptomycin, the plasma total radioactivity was similar to the concentration determined by microbiological assay. Inactive metabolites were detected in urine, as determined by the difference between total radioactive concentrations and microbiologically active concentrations. In a separate study, no metabolites were observed in plasma on Day 1 following the administration of CUBICIN at 6 mg/kg to adult subjects. 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 kidneys. In a mass balance study of 5 healthy adult 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 administered dose was recovered from feces (collected for up to 9 days) based on total radioactivity.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

Population-derived pharmacokinetic parameters were determined for infected adult patients (complicated skin and skin structure infections [cSSSI] and *S. aureus* bacteremia) and noninfected adult subjects with various degrees of renal function (Table 12). Total plasma clearance (CL_T), elimination half-life ($t_{1/2}$), and volume of distribution at steady-state (V_{ss}) in patients with cSSSI were similar to those in patients with *S. aureus* bacteremia. Following administration of CUBICIN 4 mg/kg every 24h by IV infusion over a 30-minute period, 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 for patients with CL_{CR} 30–80 mL/min was not markedly different from the mean AUC for patients 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. The mean C_{max} ranged from 60 to 70 mcg/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 mcg/mL. After administration of CUBICIN 6 mg/kg every 24h by IV infusion over a 30-minute period, the mean C_{max} ranged from 80 to 114 mcg/mL in patients with mild to moderate renal impairment and was similar to that of patients with normal renal function.

Table 12: Mean (SD) Daptomycin Population Pharmacokinetic Parameters Following Infusion of CUBICIN 4 mg/kg or 6 mg/kg to Infected Adult Patients and Noninfected Adult Subjects with Various Degrees of Renal Function

Renal Function	Pharmacokinetic Parameters*					
	$t_{1/2}^{\dagger}$ (h) 4 mg/kg	$V_{ss}^{\dagger}$ (L/kg) 4 mg/kg	$CL_T^{\dagger}$ (mL/h/kg) 4 mg/kg	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ (mcg•h/mL) 4 mg/kg	$AUC_{ss}^{\ddagger}$ (mcg•h/mL) 6 mg/kg	$C_{min,ss}^{\ddagger}$ (mcg/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 ($CL_{CR} 50-80$ 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 ($CL_{CR} 30-50$ 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	30.51 (6.51) N=16	0.16 (0.04) N=16	3.9 (2.1) N=16	1193 (399) N=16	NA	NA
CAPD	27.56 (4.53) N=5	0.11 (0.02) N=5	2.9 (0.4) N=5	1409 (238) N=5	NA	NA

Note: CUBICIN was administered over a 30-minute period.

* 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.

Because renal excretion is the primary route of elimination, adjustment of CUBICIN dosage interval is necessary in adult patients with severe renal impairment ($CL_{CR} <30$ mL/min) [see *Dosage and Administration* (2.6)].

Patients with Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of daptomycin were evaluated in 10 adult subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) and compared with those in healthy adult 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 CUBICIN is administered to patients with mild to moderate hepatic impairment. The pharmacokinetics of daptomycin in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) 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 CUBICIN is administered.

Geriatric Patients

The pharmacokinetics of daptomycin were evaluated in 12 healthy elderly subjects (≥ 75 years of age) and 11 healthy young adult controls (18 to 30 years of age). Following administration of a single 4 mg/kg dose of CUBICIN by IV infusion over a 30-minute period, the mean total clearance of daptomycin was approximately 35% lower and the mean $AUC_{0-\infty}$ was approximately 58% higher in elderly subjects than in healthy young adult subjects. There were no differences in C_{max} [see *Use in Specific Populations* (8.5)].

Obese Patients

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 ≥ 40 kg/m²) adult subjects and controls matched for age, gender, and renal function. Following administration of CUBICIN by IV infusion over a 30-minute period as a single 4 mg/kg dose based on total body weight, the total plasma clearance of daptomycin normalized to total body weight was approximately 15% lower in moderately obese subjects and 23% lower in extremely obese subjects than in nonobese controls. The $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin was approximately 30% higher in moderately obese subjects and 31% higher in extremely obese subjects than in nonobese controls. The differences were most likely due to differences in the renal clearance of daptomycin. No adjustment of CUBICIN dosage is warranted in obese patients.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of daptomycin in pediatric subjects was evaluated in 3 single-dose pharmacokinetic studies. In general, body weight-normalized total body clearance in pediatric patients was higher than in adults and increased with a decrease of age, whereas elimination half-life tends to decrease with a decrease of age. Body weight-normalized total body clearance and elimination half-life of daptomycin in children 2 to 6 years of age were similar at different doses.

A study was conducted to assess safety, efficacy, and pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients (1 to 17 years old, inclusive) with cSSSI caused by Gram-positive pathogens. Patients were enrolled into 4 age groups [see *Clinical Studies* (14.1)], and intravenous CUBICIN doses of 5 to 10 mg/kg once daily were administered. Following administration of multiple doses, daptomycin exposure (AUC_{ss} and $C_{max,ss}$) was similar across different age groups after dose adjustment based on body weight and age (Table 13).

Table 13: Mean (SD) Daptomycin Population Pharmacokinetic Parameters in cSSSI Pediatric Patients

Age	Pharmacokinetic Parameters						
	Dose (mg/kg)	Infusion Duration (min)	AUC_{ss} (mcg•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (mL)	CL_T (mL/h/kg)	$C_{max,ss}$ (mcg/mL)

12 to 17 years (N=6)	5	30	434 (67.9)	7.1 (0.9)	8200 (3250)	11.8 (2.15)	76.4 (6.75)
7 to 11 years (N=2)	7	30	543*	6.8*	4470*	13.2*	92.4*
2 to 6 years (N=7)	9	60	452 (93.1)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)	90.3 (14.0)
1 to less than 2 years (N=27)	10	60	462 (138)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)	81.6 (20.7)

AUC_{ss}, area under the concentration-time curve at steady state; CL_T, clearance normalized to body weight; V_{ss}, volume of distribution at steady state; t_{1/2}, terminal half-life

*Mean is calculated from N=2

A study was conducted to assess safety, efficacy, and pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients with *S. aureus* bacteremia. Patients were enrolled into 3 age groups [see *Clinical Studies (14.2)*], and intravenous doses of 7 to 12 mg/kg once daily were administered. Following administration of multiple doses, daptomycin exposure (AUC_{ss} and C_{max,ss}) was similar across different age groups after dose adjustment based on body weight and age (Table 14).

Table 14: Mean (SD) of Daptomycin Pharmacokinetics in Bacteremia Pediatric Patients

Age	Pharmacokinetic Parameters						
	Dose (mg/kg)	Infusion Duration (min)	AUC _{ss} (mcg•h/mL)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (mL)	CL _T (mL/h/kg)	C _{max,ss} (mcg/mL)
12 to 17 years (N=13)	7	30	656 (334)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)	104 (35.5)
7 to 11 years (N=19)	9	30	579 (116)	6.0 (0.8)	4510 (1470)	15.9 (2.8)	104 (14.5)
2 to 6 years (N=19)	12	60	620 (109)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)	106 (12.8)

AUC_{ss}, area under the concentration-time curve at steady state; CL_T, clearance normalized to body weight; V_{ss}, volume of distribution at steady state; t_{1/2}, terminal half-life

No patients 1 to <2 years of age were enrolled in the study. Simulation using a population pharmacokinetic model demonstrated that the AUC_{ss} of daptomycin in pediatric patients 1 to <2 years of age receiving 12 mg/kg once daily would be comparable to that in adult patients receiving 6 mg/kg once daily.

Drug Interaction Studies

In Vitro Studies

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. It is unlikely that daptomycin will inhibit or induce the metabolism of drugs metabolized by the P450 system.

Aztreonam

In a study in which 15 healthy adult subjects received a single dose of CUBICIN 6 mg/kg IV and a combination dose of CUBICIN 6 mg/kg IV and aztreonam 1 g IV, administered over a 30-minute period, the C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin were not significantly altered by aztreonam.

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, administered over a 30-minute period, the mean C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin were 12.7% and 8.7% higher, respectively, when CUBICIN was coadministered with tobramycin. The mean C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of tobramycin were 10.7% and 6.6% lower, respectively, when tobramycin was coadministered with CUBICIN. These differences were not statistically significant. The interaction between daptomycin and tobramycin with a clinical dose of CUBICIN is unknown.

Warfarin

In 16 healthy adult subjects, administration of CUBICIN 6 mg/kg every 24h by IV infusion over a 30-minute period for 5 days, with coadministration of a single oral dose of warfarin (25 mg) on the 5th day, had no significant effect on the pharmacokinetics of either drug and did not significantly alter the INR (International Normalized Ratio).

Simvastatin

In 20 healthy adult subjects on a stable daily dose of simvastatin 40 mg, administration of CUBICIN 4 mg/kg every 24h by IV infusion over a 30-minute period for 14 days (N=10) had no effect on plasma trough concentrations of simvastatin and was not associated with a higher incidence of adverse events, including skeletal myopathy, than in subjects receiving placebo once daily (N=10) [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Drug Interactions* (7.1)].

Probenecid

Concomitant administration of probenecid (500 mg 4 times daily) and a single dose of CUBICIN 4 mg/kg by IV infusion over a 30-minute period in adults did not significantly alter the C_{max} or $AUC_{0-\infty}$ of daptomycin.

12.4 Microbiology

Daptomycin belongs to the cyclic lipopeptide class of antibacterials. Daptomycin 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 exhibits rapid, concentration-dependent bactericidal activity against Gram-positive bacteria *in vitro*. This has been demonstrated both by time-kill curves and by MBC/MIC (minimum bactericidal concentration/minimum inhibitory concentration) ratios 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

Daptomycin binds to bacterial cell membranes and causes a rapid depolarization of membrane potential. This loss of membrane potential causes inhibition of DNA, RNA, and protein synthesis, which results in bacterial cell death.

Resistance

The mechanism(s) of daptomycin resistance is not fully understood. Currently, there are no known transferable elements that confer resistance to daptomycin.

Interactions with Other Antibacterials

In vitro studies have investigated daptomycin interactions with other antibacterials. Antagonism, as determined by kill curve studies, has not been observed. *In vitro* synergistic interactions of daptomycin with aminoglycosides, β -lactam antibacterials, 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) Trials in Adults

The emergence of daptomycin non-susceptible isolates occurred in 2 infected patients across the set of Phase 2 and pivotal Phase 3 clinical trials of cSSSI in adult patients. In one case, a non-susceptible *S. aureus* was isolated from a patient in a Phase 2 trial 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 who was enrolled in a salvage trial.

S. aureus Bacteremia/Endocarditis and Other Post-Approval Trials in Adults

In subsequent clinical trials in adult patients, non-susceptible isolates were recovered. *S. aureus* was isolated from a patient in a compassionate-use trial and from 7 patients in the *S. aureus* bacteremia/endocarditis trial [see *Clinical Studies* (14.2)]. An *E. faecium* was isolated from a patient in a vancomycin-resistant enterococci trial.

Antimicrobial Activity

Daptomycin has been shown to be active against most isolates of the following microorganisms both *in vitro* and in clinical infections [see *Indications and Usage* (1)].

Gram-Positive Bacteria

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. At least 90 percent of the following bacteria exhibit an *in vitro* minimum inhibitory concentration (MIC) less than or equal to the susceptible breakpoint for daptomycin against isolates of similar genus or organism group. However, the efficacy of daptomycin in treating clinical infections caused by these bacteria has not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Gram-Positive Bacteria

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

Susceptibility Testing

For specific information regarding susceptibility test interpretive criteria and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for daptomycin, please see:

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies in animals have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of CUBICIN. 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 of 25, 75, or 150 mg/kg/day, which is approximately up to 9 times the estimated human exposure level based upon AUCs (or approximately up to 4 times the recommended human dose of 6 mg/kg based on body surface area comparison).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Adult Animals

In animals, daptomycin administration has been associated with effects on skeletal muscle. However, there were no changes in cardiac or smooth muscle. Skeletal muscle effects were characterized by microscopic degenerative/regenerative changes and variable elevations in creatine phosphokinase (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 the 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 daptomycin doses higher than those associated with skeletal myopathy. Deficits in the dogs' patellar reflexes were seen within 2 weeks after the start of treatment at 40 mg/kg/day (9 times the human C_{max} at the 6 mg/kg/day dose), with some clinical improvement noted within 2 weeks after the cessation of dosing. However, at 75 mg/kg/day for 1 month, 7 of 8 dogs failed to regain full patellar reflex responses within 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 the cessation of dosing. However, recovery of peripheral nerve function was evident.

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

Juvenile Animals

Target organs of daptomycin-related effects in 7-week-old juvenile dogs were skeletal muscle and nerve, the same target organs as in adult dogs. In juvenile dogs, nerve effects were noted at lower daptomycin blood concentrations than in adult dogs following 28 days of dosing. In contrast to adult dogs, juvenile dogs also showed evidence of effects in nerves of the spinal cord as well as peripheral nerves after 28 days of dosing. No nerve effects were noted in juvenile dogs following 14 days of dosing at doses up to 75 mg/kg/day.

Administration of daptomycin to 7-week-old juvenile dogs for 28 days at doses of 50 mg/kg/day produced minimal degenerative effects on the peripheral nerve and spinal cord in several animals, with no corresponding clinical signs. A dose of 150 mg/kg/day for 28 days produced minimal degeneration in the peripheral nerve and spinal cord as well as minimal to mild degeneration of the skeletal muscle in a majority of animals, accompanied by slight to severe muscle weakness evident in most dogs. Following a 28-day recovery phase, microscopic examination revealed recovery of the skeletal muscle and the ulnar

nerve effects, but nerve degeneration in the sciatic nerve and spinal cord was still observed in all 150 mg/kg/day dogs.

Following once-daily administration of daptomycin to juvenile dogs for 28 days, microscopic effects in nerve tissue were noted at a C_{max} value of 417 mcg/mL, which is approximately 3-fold less than the C_{max} value associated with nerve effects in adult dogs treated once daily with daptomycin for 28 days (1308 mcg/mL).

Neonatal Animals

Neonatal dogs (4 to 31 days old) were more sensitive to daptomycin-related adverse nervous system and/or muscular system effects than either juvenile or adult dogs. In neonatal dogs, adverse nervous system and/or muscular system effects were associated with a C_{max} value approximately 3-fold less than the C_{max} in juvenile dogs, and 9-fold less than the C_{max} in adult dogs following 28 days of dosing. At a dose of 25 mg/kg/day with associated C_{max} and AUC_{inf} values of 147 mcg/mL and 717 mcg•h/mL, respectively (1.6 and 1.0-fold the adult human C_{max} and AUC, respectively, at the 6 mg/kg/day dose), mild clinical signs of twitching and one incidence of muscle rigidity were observed with no corresponding effect on body weight. These effects were found to be reversible within 28 days after treatment had stopped.

At higher dose levels of 50 and 75 mg/kg/day with associated C_{max} and AUC_{inf} values of ≥ 321 mcg/mL and ≥ 1470 mcg•h/mL, respectively, marked clinical signs of twitching, muscle rigidity in the limbs, and impaired use of limbs were observed. Resulting decreases in body weights and overall body condition at doses ≥ 50 mg/kg/day necessitated early discontinuation by postnatal day (PND) 19.

Histopathological assessment did not reveal any daptomycin-related changes in the peripheral and central nervous system tissue, as well as in the skeletal muscle or other tissues assessed, at any dose level.

No adverse effects were observed in the dogs that received daptomycin at 10 mg/kg/day, the NOAEL, with associated C_{max} and AUC_{inf} values of 62 mcg/mL and 247 mcg•h/mL, respectively (or 0.6 and 0.4-fold the adult human C_{max} and AUC, respectively at the 6 mg/kg dose).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections

Adults with cSSSI

Adult patients with clinically documented complicated skin and skin structure infections (cSSSI) (Table 15) were enrolled in two randomized, multinational, multicenter, investigator-blinded trials comparing CUBICIN (4 mg/kg IV every 24h) 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 could switch to oral therapy after a minimum of 4 days of IV treatment if clinical improvement was demonstrated. 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.

Table 15: Investigator's Primary Diagnosis in the cSSSI Trials in Adult Patients (Population: ITT)

Primary Diagnosis	Adult Patients (CUBICIN / Comparator*)		
	Study 9801 N=264 / N=266	Study 9901 N=270 / N=292	Pooled N=534 / N=558

Wound Infection	99 (38%) / 116 (44%)	102 (38%) / 108 (37%)	201 (38%) / 224 (40%)
Major Abscess	55 (21%) / 43 (16%)	59 (22%) / 65 (22%)	114 (21%) / 108 (19%)
Ulcer Infection	71 (27%) / 75 (28%)	53 (20%) / 68 (23%)	124 (23%) / 143 (26%)
Other Infection [†]	39 (15%) / 32 (12%)	56 (21%) / 51 (18%)	95 (18%) / 83 (15%)

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

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

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

The efficacy endpoints in both trials 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 16.

Table 16: Clinical Success Rates by Infecting Pathogen in the cSSSI Trials in Adult Patients (Population: Microbiologically Evaluable)

Pathogen	Success Rate n/N (%)	
	CUBICIN	Comparator*
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) [†]	170/198 (86%)	180/207 (87%)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) [†]	21/28 (75%)	25/36 (69%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	79/84 (94%)	80/88 (91%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	23/27 (85%)	22/29 (76%)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8/8 (100%)	9/11 (82%)
<i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible only)	27/37 (73%)	40/53 (76%)

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 4 to 12 g/day IV in divided doses).

[†]As determined by the central laboratory.

Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with cSSSI

The cSSSI pediatric trial was a single prospective multi-center, randomized, comparative trial. A total of 396 pediatric patients aged 1 to 17 years with cSSSI caused by Gram positive pathogens were enrolled into the study. Patients known to have bacteremia, osteomyelitis, endocarditis, and pneumonia at baseline were excluded. Patients were enrolled in a stepwise approach into four age groups and given age-dependent doses of CUBICIN once daily for up to 14 days. The different age groups and doses evaluated were as follows: Adolescents (12 to 17 years) treated with 5 mg/kg of CUBICIN (n=113), Children (7 to 11 years) treated with 7 mg/kg of CUBICIN (n=113), Children (2 to 6 years) treated with 9 mg/kg of CUBICIN (n=125) and Infants (1 to <2 years) treated with 10 mg/kg (n= 45).

Patients were randomized 2:1 to receive CUBICIN or a standard of care (SOC) comparator, which included intravenous therapy with either vancomycin, clindamycin, or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (nafcillin, oxacillin, or cloxacillin). Patients could switch to oral therapy after clinical improvement was demonstrated (no minimum IV dosing was required).

The primary objective of this study was to evaluate the safety of CUBICIN. The clinical outcome was determined by resolution or improvement of symptoms at the End-of-Treatment (EOT), 3 days after the last dose, and Test-of-Cure (TOC), 7-14 days after the last dose. Investigator observed outcomes were verified in a blinded fashion. Of the 396 subjects randomized in the study, 389 subjects were treated with CUBICIN or comparator and included in the ITT population. Of these, 257 subjects were randomized to the CUBICIN group and 132 subjects were randomized to the comparator group. Approximately 95% of subjects switched to oral therapy. The mean day of switch was day 4, and ranged from day 1 to day 14. The clinical success rates determined at 7–14 days after last dose of therapy (IV and oral) (TOC visit) were 88% (227/257) for CUBICIN and 86% (114/132) for comparator.

14.2 *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis

Adults with *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis

The efficacy of CUBICIN in the treatment of adult patients with *S. aureus* bacteremia was demonstrated in a randomized, controlled, multinational, multicenter, open-label trial. In this trial, 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 every 24h) or standard of care [an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin 2 g IV q4h (nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin) or vancomycin 1 g IV q12h, each 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 received an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin and 53 received vancomycin). Thirty-five patients treated with an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin 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) at baseline and 85 (36%) had surgical procedures within 30 days prior to onset of the *S.*

aureus bacteremia. Eighty-nine patients (38%) had bacteremia caused by methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Entry diagnosis was based on the modified Duke criteria and comprised 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.

In the ITT population, there were 182 patients with bacteremia and 53 patients with infective endocarditis as assessed by the Adjudication Committee, including 35 with right-sided endocarditis and 18 with left-sided endocarditis. The 182 patients with bacteremia comprised 121 with complicated *S. aureus* bacteremia 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 comprised 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 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), had serum creatinine < 2.5 mg/dL, and were without evidence of extrapulmonary sites of infection were considered to have uncomplicated RIE.

The coprimary efficacy endpoints in the trial 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 17.

Table 17: Adjudication Committee Success Rates at Test of Cure in the *S. aureus* Bacteremia/Endocarditis Trial in Adult Patients (Population: ITT)

Population	Success Rate n/N (%)		Difference: CUBICIN-Comparator (Confidence Interval)
	CUBICIN 6 mg/kg	Comparator*	
Overall	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2.4% (-10.2, 15.1) [†]
Baseline Pathogen			
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4.0% (-22.6, 14.6) [‡]
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12.6% (-10.2, 35.5) [‡]
Entry Diagnosis [§]			
Definite or Possible Infective Endocarditis	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4.9% (-11.6, 21.4) [‡]
Not Infective Endocarditis	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5.8% (-36.2, 24.5) [‡]
Final Diagnosis			
Uncomplicated Bacteremia	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1.1% (-31.7, 33.9) [¶]

Complicated Bacteremia	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5.6% (-17.3, 28.6) [¶]
Right-Sided Infective Endocarditis	8/19 (42%)	7/16 (44%)	-1.6% (-44.9, 41.6) [¶]
Uncomplicated Right-Sided Infective Endocarditis	3/6 (50%)	1/4 (25%)	25.0% (-51.6, 100.0) [¶]
Complicated Right-Sided Infective Endocarditis	5/13 (39%)	6/12 (50%)	-11.5% (-62.4, 39.4) [¶]
Left-Sided Infective Endocarditis	1/9 (11%)	2/9 (22%)	-11.1% (-55.9, 33.6) [¶]

*Comparator: vancomycin (1 g IV q12h) or an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (i.e., nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or 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 criteria⁵

[¶]99% Confidence Interval (adjusted for multiplicity)

Eighteen (18/120) patients in the CUBICIN arm and 19/116 patients in the comparator arm died during the trial. These comprise 3/28 CUBICIN-treated patients and 8/26 comparator-treated patients with endocarditis, as well as 15/92 CUBICIN-treated patients and 11/90 comparator-treated patients with bacteremia. Among patients with persisting or relapsing *S. aureus* infections, 8/19 CUBICIN-treated patients 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 (16%) CUBICIN-treated patients (12 with MRSA and 7 with MSSA) and 11/115 (10%) comparator-treated patients (9 with MRSA treated with vancomycin and 2 with MSSA treated with an anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin). Among all failures, isolates from 6 CUBICIN-treated patients and 1 vancomycin-treated patient developed increasing MICs (reduced susceptibility) by central laboratory testing during 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 *Warnings and Precautions* (5.9)].

Pediatric Patients (1 to 17 Years of Age) with *S. aureus* Bacteremia

The pediatric *S. aureus* bacteremia study was designed as a prospective multi-center, randomized, comparative trial to treat pediatric patients aged 1 to 17 years with bacteremia. Patients known to have endocarditis or pneumonia at baseline were excluded. Patients were enrolled in a stepwise approach into three age groups and given age-dependent doses of CUBICIN once daily for up to 42 days. The different age groups and doses evaluated were as follows: Adolescents (12 to 17 years, n=14 patients) treated with CUBICIN dosed at 7 mg/kg once daily, Children (7 to 11 years, n=19 patients) treated with CUBICIN dosed at 9 mg/kg once daily and Children (2 to 6 years, n=22 patients) treated with CUBICIN dosed at 12 mg/kg once daily. No patients 1 to <2 years of age were enrolled.

Patients were randomized 2:1 to receive CUBICIN or a standard of care comparator, which included intravenous therapy with vancomycin, semi-synthetic penicillin, first generation cephalosporin or clindamycin. Patients could switch to oral therapy after clinical improvement was demonstrated (no minimum IV dosing was required).

The primary objective of this study was to assess the safety of CUBICIN. The clinical outcome was determined by resolution or improvement of symptoms at test-of-cure (TOC) visit, 7 to 14 days after the last dose, which was assessed by the site level Blinded Evaluator.

Of the 82 subjects randomized in the study, 81 subjects were treated with CUBICIN or comparator and included in the safety population, and 73 had a proven *S. aureus* bacteremia at Baseline. Of these, 51 subjects were randomized to the CUBICIN group and 22 subjects were randomized to the comparator group. The mean duration of IV therapy was 12 days, with a range of 1 to 44 days. Forty-eight subjects switched to oral therapy, and the mean duration of oral therapy was 21 days. The clinical success rates determined at 7 to 14 days after last dose of therapy (IV and oral) (TOC visit) were 88% (45/51) for CUBICIN and 77% (17/22) for comparator.

15 REFERENCES

1. Liu SL, Howard LC, Van Lier RBL, Markham JK: Teratology studies with daptomycin administered intravenously (iv) to rats and rabbits. *Teratology* 37(5):475, 1988.
2. Stroup JS, Wagner J, Badzinski T: Use of daptomycin in a pregnant patient with *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Pharmacother* 44(4):746-749, 2010.
3. Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA. Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pelvic inflammatory disease. *Pharmacotherapy* 2009;29(3):347–351.
4. Klibanov OM, Vickery S, Nortey C: Successful treatment of infective panniculitis with daptomycin in a pregnant, morbidly obese patient. *Ann Pharmacother* 48(5):652-655, 2014.
5. 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.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CUBICIN (daptomycin for injection) is supplied as a sterile pale yellow to light brown lyophilized cake in a single-dose vial containing 500 mg of daptomycin: Package of 1 (NDC 67919-011-01).

Store original packages at refrigerated temperatures, 2°C to 8°C (36°F to 46°F); avoid excessive heat. Storage conditions for the reconstituted and diluted solutions are described in another section of the prescribing information [see *Dosage and Administration* (2.7)].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Allergic Reactions

Advise patients that allergic reactions, including serious skin, kidney, lung, or other organ reactions, could occur and that these serious reactions require immediate treatment. Patients should report any previous allergic reactions to daptomycin [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.4, 5.5)].

Muscle Pain or Weakness (Myopathy and Rhabdomyolysis, Peripheral Neuropathy)

Advise patients to report muscle pain or weakness, especially in the forearms and lower legs, as well as tingling or numbness [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.6)].

Cough, Breathlessness, or Fever (Eosinophilic Pneumonia)

Advise patients to report any symptoms of cough, breathlessness, or fever [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

C. difficile-Associated Diarrhea (CDAD)

Advise patients that diarrhea is a common problem caused by antibacterials including CUBICIN, that usually ends when the antibacterial is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibacterials, including CUBICIN, 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 antibacterial. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Antibacterial Resistance

Patients should be counseled that antibacterial drugs, including CUBICIN, should be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When CUBICIN is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be administered exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by CUBICIN or other antibacterial drugs in the future.

Distributed by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.

Copyright © 2015-2021 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk3009-i-2110r012

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion

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.

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion

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.

For the 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 cake or powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

- Adult and paediatric (1 to 17 years of age) patients with complicated skin and soft-tissue infections (cSSTI).
- Adult patients with 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.
- Adult and paediatric (1 to 17 years of age) patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB). In adults, use in bacteraemia should be associated with RIE or with cSSTI, while in paediatric patients, use in bacteraemia should be associated 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 at least 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 sections 4.8 and 5.2).

Posology

Adults

- cSSTI without concurrent SAB: Cubicin 4 mg/kg is administered once every 24 hours for 7-14 days or until the infection is resolved (see section 5.1).
- cSSTI with concurrent SAB: Cubicin 6 mg/kg is administered once every 24 hours. See below for dose adjustments in patients with renal impairment. 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 RIE due to *Staphylococcus aureus*: Cubicin 6 mg/kg is administered once every 24 hours. See below for dose adjustments in patients with renal impairment. The duration of therapy should be in accordance with available official recommendations.

Cubicin is administered intravenously in 0.9 % sodium chloride (see section 6.6). Cubicin should not be used more frequently than once a day.

Creatine phosphokinase (CPK) levels must be measured at baseline and at regular intervals (at least weekly) during treatment (see section 4.4).

Renal impairment

Daptomycin is eliminated primarily by the kidney.

Due to limited clinical experience (see table and footnotes below) Cubicin should only be used in adult patients with any degree of renal impairment ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) when it is considered that the expected clinical benefit outweighs the potential risk. The response to treatment, renal function and creatine phosphokinase (CPK) levels should be closely monitored in all patients with any degree of renal impairment (see sections 4.4 and 5.2). The dosage regimen for Cubicin in paediatric patients with renal impairment has not been established.

Dose adjustments in adult patients with renal impairment by indication and creatinine clearance

Indication for use	Creatinine clearance	Dose recommendation	Comments
cSSTI without SAB	$\geq 30 \text{ ml/min}$	4 mg/kg once daily	See section 5.1
	$< 30 \text{ ml/min}$	4 mg/kg every 48 hours	(1, 2)
RIE or cSSTI associated with SAB	$\geq 30 \text{ ml/min}$	6 mg/kg once daily	See section 5.1
	$< 30 \text{ ml/min}$	6 mg/kg every 48 hours	(1, 2)
cSSTI = complicated skin and soft-tissue infections; SAB = <i>S. aureus</i> bacteraemia (1) The safety and efficacy of the dose interval adjustment have not been evaluated in controlled clinical trials and the recommendation is based on pharmacokinetic studies and modelling results (see sections 4.4 and 5.2). (2) The same dose adjustments, which are based on pharmacokinetic data in volunteers including PK modelling results, are recommended for adult patients on haemodialysis (HD) or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Whenever possible, Cubicin should be administered following the completion of dialysis on dialysis days (see section 5.2).			

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary when administering Cubicin to patients with mild or moderate

hepatic impairment (Child-Pugh Class B) (see section 5.2). No data are available in patients with severe hepatic impairment (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 impairment (see above and section 4.4).

Paediatric population (1 to 17 years of age)

The recommended dosage regimens for paediatric patients based on age and indication are shown below.

Age Group	Indication			
	cSSTI without SAB		cSSTI associated with SAB	
	Dosage Regimen	Duration of Therapy	Dosage Regimen	Duration of Therapy
12 to 17 years	5 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	Up to 14 days	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	(1)
7 to 11 years	7 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes		9 mg/kg once every 24 hours infused over 30 minutes	
2 to 6 years	9 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes		12 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
1 to < 2 years	10 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes		12 mg/kg once every 24 hours infused over 60 minutes	
cSSTI = complicated skin and soft-tissue infections; SAB = <i>S. aureus</i> bacteraemia; (1) Minimum duration of Cubicin for paediatric SAB should be in accordance with the perceived risk of complications in the individual patient. The duration of Cubicin may need to be longer than 14 days in accordance with the perceived risk of complications in the individual patient. In the paediatric SAB study, the mean duration of IV Cubicin was 12 days, with a range of 1 to 44 days. The duration of therapy should be in accordance with available official recommendations.				

Cubicin is administered intravenously in 0.9 % sodium chloride (see section 6.6). Cubicin should not be used more frequently than once a day.

Creatine phosphokinase (CPK) levels must be measured at baseline and at regular intervals (at least weekly) during treatment (see section 4.4).

Paediatric patients below the age of one year should not be given Cubicin due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular and/or nervous systems (either peripheral and/or central) that were observed in neonatal dogs (see section 5.3).

Method of administration

In adults, 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.

In paediatric patients aged 7 to 17 years, Cubicin is given by intravenous infusion over a 30-minute period (see section 6.6). In paediatric patients aged 1 to 6 years, Cubicin is given by intravenous infusion over a 60-minute period (see section 6.6).

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

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.

Anaphylaxis/hypersensitivity reactions

Anaphylaxis/hypersensitivity reactions have been reported with Cubicin. If an allergic reaction to Cubicin occurs, discontinue use and institute appropriate therapy.

Pneumonia

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

RIE due to *Staphylococcus aureus*

Clinical data on the use of Cubicin to treat RIE due to *Staphylococcus aureus* are limited to 19 adult patients (see “Clinical efficacy in adults” in section 5.1). The safety and efficacy of Cubicin in children and adolescents aged below 18 years with right-sided infective endocarditis (RIE) due to *Staphylococcus aureus* have not been established.

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

Deep-seated infections

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

Enterococcal infections

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).

Non-susceptible micro-organisms

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

Clostridioides difficile-associated diarrhoea

Clostridioides difficile-associated diarrhoea (CDAD) has been reported with Cubicin (see section 4.8). If CDAD is suspected or confirmed, Cubicin may need to be discontinued and appropriate treatment instituted as clinically indicated.

Drug/laboratory test interactions

False prolongation of prothrombin time (PT) and elevation of international normalised ratio (INR) have been observed when certain recombinant thromboplastin reagents are utilised for the assay (see section 4.5).

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 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.
- CPK should be measured more frequently (e.g. every 2-3 days at least during the first two weeks of treatment) in patients who are at higher risk of developing myopathy. For example, patients with any degree of renal impairment (creatinine clearance < 80 ml/min; see section 4.2), including those on haemodialysis or CAPD, and patients taking other medicinal products known to be associated with myopathy (e.g. HMG-CoA reductase inhibitors, fibrates and ciclosporin).
- 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.
- 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).

Paediatric population

Paediatric patients below the age of one year should not be given Cubicin due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) that were observed in neonatal dogs (see section 5.3).

Eosinophilic pneumonia

Eosinophilic pneumonia has been reported in patients receiving Cubicin (see section 4.8). In most reported cases associated with Cubicin, patients developed fever, dyspnoea with hypoxic respiratory insufficiency, and diffuse pulmonary infiltrates or organising pneumonia. The majority of cases occurred after more than 2 weeks of treatment with Cubicin and improved when Cubicin was discontinued and steroid therapy was initiated. Recurrence of eosinophilic pneumonia upon re-exposure has been reported. Patients who develop these signs and symptoms while receiving Cubicin should undergo prompt medical evaluation, including, if appropriate, bronchoalveolar lavage, to exclude other causes (e.g. bacterial infection, fungal infection, parasites, other medicinal products). Cubicin should be discontinued immediately and treatment with systemic steroids should be initiated when appropriate.

Severe cutaneous adverse reactions

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and vesiculobullous rash with or without mucous membrane involvement

(Stevens-Johnson Syndrome (SJS) or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)), which could be life-threatening or fatal, have been reported with daptomycin (see section 4.8). At the time of prescription, patients should be advised of the signs and symptoms of severe skin reactions, and be closely monitored. If signs and symptoms suggestive of these reactions appear, Cubicin should be discontinued immediately and an alternative treatment should be considered. If the patient has developed a severe cutaneous adverse reaction with the use of daptomycin, treatment with daptomycin must not be restarted in this patient at any time.

Tubulointerstitial nephritis

Tubulointerstitial nephritis (TIN) has been reported in post-marketing experience with daptomycin. Patients who develop fever, rash, eosinophilia and/or new or worsening renal impairment while receiving Cubicin should undergo medical evaluation. If TIN is suspected, Cubicin should be discontinued promptly and appropriate therapy and/or measures should be taken.

Renal impairment

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

An adjustment of Cubicin dose interval is needed for adult patients whose creatinine clearance is < 30 ml/min (see sections 4.2 and 5.2). The safety and efficacy of the dose interval adjustment have not been evaluated in controlled clinical trials and the recommendation is mainly based on pharmacokinetic modelling data. 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 impairment (creatinine clearance < 80 ml/min) before commencing therapy with Cubicin. Regular monitoring of renal function is advised (see 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 section 4.5).

The dosage regimen for Cubicin in paediatric patients with renal impairment has not been established.

Obesity

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).

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Daptomycin undergoes little to no Cytochrome P450 (CYP450)-mediated metabolism. It is unlikely that daptomycin will inhibit or induce the metabolism of medicinal products metabolised by the P450 system.

Interaction studies for Cubicin were performed with aztreonam, tobramycin, warfarin and probenecid. Daptomycin had no effect on the pharmacokinetics of warfarin or probenecid, nor did these medicinal products alter the pharmacokinetics of daptomycin. The pharmacokinetics of daptomycin were not significantly altered by aztreonam.

Although small changes in the pharmacokinetics of daptomycin and tobramycin were observed during co-administration by intravenous infusion over a 30-minute period using a Cubicin dose of 2 mg/kg, the changes were not statistically significant. The interaction between daptomycin and tobramycin with an approved dose of Cubicin is unknown. Caution is warranted when Cubicin is co-administered with tobramycin.

Experience with the concomitant administration of Cubicin and warfarin is limited. Studies of Cubicin with anticoagulants other than warfarin have not been conducted. Anticoagulant activity in patients receiving Cubicin and warfarin should be monitored for the first several days after therapy with Cubicin is initiated.

There is limited experience regarding concomitant administration of daptomycin with other medicinal products that may trigger myopathy (e.g. HMG-CoA reductase inhibitors). However, some cases of marked rises in CPK levels and cases of rhabdomyolysis occurred in adult 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 a false 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 (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

No clinical data on pregnancies are available for daptomycin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to 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 expected benefit outweighs the possible risk.

Breast-feeding

In a single human case study, Cubicin was intravenously administered daily for 28 days to a nursing mother at a dose of 500 mg/day, and samples of the patient's breast milk were collected over a 24-hour period on day 27. The highest measured concentration of daptomycin in the breast milk was 0.045 µg/ml, which is a low concentration. Therefore, until more experience is gained, breast-feeding should be discontinued when Cubicin is administered to nursing women.

Fertility

No clinical data on fertility are available for daptomycin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

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

Summary of the safety profile

In clinical studies, 2,011 adult 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. In paediatric studies, 372 patients received Cubicin, of whom 61 received a single dose and 311 received a therapeutic regimen for cSSTI or SAB (daily doses ranged from 4 mg/kg to 12 mg/kg). 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.

The most frequently reported adverse reactions (frequency common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)) are: Fungal infections, urinary tract infection, candida infection, anaemia, anxiety, insomnia, dizziness, headache, hypertension, hypotension, gastrointestinal and abdominal pain, nausea, vomiting, constipation, diarrhoea, flatulence, bloating and distension, liver function tests abnormal (increased alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) or alkaline phosphatase (ALP)), rash, pruritus, limb pain, serum creatine phosphokinase (CPK) increased, infusion site reactions, pyrexia, asthenia.

Less frequently reported, but more serious, adverse reactions include hypersensitivity reactions, eosinophilic pneumonia (occasionally presenting as organising pneumonia), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), angioedema and rhabdomyolysis.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions were reported during therapy and during follow-up with frequencies corresponding to very common ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data):

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

Table 1 Adverse reactions from clinical studies and post-marketing reports

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	<i>Common:</i>	Fungal infections, urinary tract infection, candida infection
	<i>Uncommon:</i>	Fungaemia
	<i>Not known*:</i>	<i>Clostridioides difficile</i> -associated diarrhoea**
Blood and lymphatic system disorders	<i>Common:</i>	Anaemia
	<i>Uncommon:</i>	Thrombocythaemia, eosinophilia, international normalised ratio (INR) increased, leukocytosis
	<i>Rare:</i>	Prothrombin time (PT) prolonged
	<i>Not known*:</i>	Thrombocytopaenia

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Immune system disorders	<i>Not known*</i> :	Hypersensitivity**, manifested by isolated spontaneous reports including, but not limited to angioedema, pulmonary eosinophilia, sensation of oropharyngeal swelling, anaphylaxis**, infusion reactions including the following symptoms: tachycardia, wheezing, pyrexia, rigors, systemic flushing, vertigo, syncope and metallic taste
Metabolism and nutrition disorders	<i>Uncommon:</i>	Decreased appetite, hyperglycaemia, electrolyte imbalance
Psychiatric disorders	<i>Common:</i>	Anxiety, insomnia
Nervous system disorders	<i>Common:</i> <i>Uncommon:</i> <i>Not known*</i> :	Dizziness, headache Paraesthesia, taste disorder, tremor, eye irritation Peripheral neuropathy**
Ear and labyrinth disorders	<i>Uncommon:</i>	Vertigo
Cardiac disorders	<i>Uncommon:</i>	Supraventricular tachycardia, extrasystole
Vascular disorders	<i>Common:</i> <i>Uncommon:</i>	Hypertension, hypotension Flushes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<i>Not known*</i> :	Eosinophilic pneumonia ¹ **, cough
Gastrointestinal disorders	<i>Common:</i> <i>Uncommon:</i>	Gastrointestinal and abdominal pain, nausea, vomiting, constipation, diarrhoea, flatulence, bloating and distension Dyspepsia, glossitis
Hepatobiliary disorders	<i>Common:</i> <i>Rare:</i>	Liver function tests abnormal ² (increased alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) or alkaline phosphatase (ALP)) Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	<i>Common:</i> <i>Uncommon:</i> <i>Not known*</i> :	Rash, pruritus Urticaria Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)**, vesiculobullous rash with or without mucous membrane involvement (SJS or TEN)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<i>Common:</i> <i>Uncommon:</i> <i>Not known*</i> :	Limb pain, serum creatine phosphokinase (CPK) ² increased Myositis, increased myoglobin, muscular weakness, muscle pain, arthralgia, serum lactate dehydrogenase (LDH) increased, muscle cramps Rhabdomyolysis ³ **
Renal and urinary disorders	<i>Uncommon:</i> <i>Not known*</i> :	Renal impairment, including renal failure and renal insufficiency, serum creatinine increased Tubulointerstitial nephritis (TIN)**
Reproductive system and breast disorders	<i>Uncommon:</i>	Vaginitis
General disorders and administration site conditions	<i>Common:</i> <i>Uncommon:</i>	Infusion site reactions, pyrexia, asthenia Fatigue, pain

* Based on post-marketing reports. Since these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency which is therefore categorised as not known.

** See section 4.4.

¹ While the exact incidence of eosinophilic pneumonia associated with daptomycin is unknown, to date the reporting rate of spontaneous reports is very low (< 1/10,000).

- ² 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.
- ³ When clinical information on the patients was available to make a judgement, approximately 50 % of the cases occurred in patients with pre-existing renal impairment, or in those receiving concomitant medicinal products known to cause rhabdomyolysis.

The safety data for the administration of daptomycin via 2-minute intravenous injection are derived from two pharmacokinetic studies in healthy adult 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.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

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

Mechanism 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 Gram positive organisms *in vitro* and in *in vivo* animal models. In animal models AUC/MIC and C_{max}/MIC correlate with efficacy and predicted bacterial kill *in vivo* at single doses equivalent to human adult 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(s) of daptomycin resistance is (are) not fully understood.

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.

Clinical efficacy in adults

In two adult 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 adult 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.

Clinical efficacy in paediatric patients

The safety and efficacy of daptomycin was evaluated in paediatric patients aged 1 to 17 years (Study DAP-PEDS-07-03) with cSSTI caused by Gram positive pathogens. Patients were enrolled in a stepwise approach into well-defined age groups and given age-dependent doses once daily for up to 14 days, as follows:

- Age group 1 (n=113): 12 to 17 years treated with daptomycin dosed at 5 mg/kg or standard-of-care comparator (SOC);
- Age group 2 (n=113): 7 to 11 years treated with daptomycin dosed at 7 mg/kg or SOC;
- Age group 3 (n=125): 2 to 6 years treated with daptomycin dosed at 9 mg/kg or SOC;
- Age group 4 (n=45): 1 to < 2 years treated with daptomycin dosed at 10 mg/kg or SOC.

The primary objective of Study DAP-PEDS-07-03 was to assess the safety of treatment. Secondary objectives included an assessment of efficacy of age-dependent doses of intravenous daptomycin in comparison with standard-of-care therapy. The key efficacy endpoint was the sponsor-defined clinical outcome at test-of-cure (TOC), which was defined by a blinded medical director. A total of 389 subjects were treated in the study, including 256 subjects who received daptomycin and 133 subjects who received standard-of-care. In all populations the clinical success rates were comparable between the daptomycin and SOC treatment arms, supporting the primary efficacy analysis in the ITT population.

Summary of sponsor-defined clinical outcome at TOC:

	Clinical Success in Paediatric cSSTI		
	Daptomycin n/N (%)	Comparator n/N (%)	% difference
Intent-to-treat	227/257 (88.3 %)	114/132 (86.4 %)	2.0
Modified intent-to-treat	186/210 (88.6 %)	92/105 (87.6 %)	0.9
Clinically evaluable	204/207 (98.6 %)	99/99 (100 %)	-1.5
Microbiologically evaluable (ME)	164/167 (98.2 %)	78/78 (100 %)	-1.8

The overall therapeutic response rate also was similar for the daptomycin and SOC treatment arms for infections caused by MRSA, MSSA and *Streptococcus pyogenes* (see table below; ME population); response rates were > 94 % for both treatment arms across these common pathogens.

Summary of overall therapeutic response by type of baseline pathogen (ME population):

Pathogen	Overall Success ^a rate in Paediatric cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Comparator
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99 %)	28/29 (97 %)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96 %)	34/34 (100 %)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94 %)	5/5 (100 %)

^a Subjects achieving clinical success (Clinical Response of “Cure” or “Improved”) and microbiological success (pathogen–level response of “Eradicated” or “Presumed Eradicated”) are classified as overall therapeutic success.

The safety and efficacy of daptomycin was evaluated in paediatric patients aged 1 to 17 years (Study DAP-PEDBAC-11-02) with bacteraemia caused by *Staphylococcus aureus*. Patients were randomised in a 2:1 ratio into the following age groups and given age-dependent doses once daily for up to 42 days, as follows:

- Age group 1 (n=21): 12 to 17 years treated with daptomycin dosed at 7 mg/kg or SOC comparator;
- Age group 2 (n=28): 7 to 11 years treated with daptomycin dosed at 9 mg/kg or SOC;
- Age group 3 (n=32): 1 to 6 years treated with daptomycin dosed at 12 mg/kg or SOC;

The primary objective of Study DAP-PEDBAC-11-02 was to assess the safety of intravenous daptomycin versus SOC antibiotics. Secondary objectives included: Clinical outcome based on the blinded Evaluator's assessment of clinical response (success [cure, improved], failure, or non-evaluable) at the TOC Visit; and Microbiological response (success, failure, or non-evaluable) based on evaluation of Baseline infecting pathogen at TOC.

A total of 81 subjects were treated in the study, including 55 subjects who received daptomycin and 26 subjects who received standard-of-care. No patients 1 to <2 years of age were enrolled in the study. In all populations the clinical success rates were comparable in the daptomycin versus the SOC treatment arm.

Summary of Blinded Evaluator defined clinical outcome at TOC:

	Clinical Success in Paediatric SAB		
	Daptomycin n/N (%)	Comparator n/N (%)	% difference
Modified intent-to-treat (MITT)	46/52 (88.5 %)	19/24 (79.2 %)	9.3 %
Microbiologically modified intent-to-treat (mMITT)	45/51 (88.2 %)	17/22 (77.3 %)	11.0 %
Clinically evaluable (CE)	36/40 (90.0 %)	9/12 (75.0 %)	15.0 %

The microbiological outcome at TOC for the daptomycin and SOC treatment arms for infections caused by MRSA and MSSA are presented in the table below (mMITT population).

Pathogen	Microbiological Success rate in Paediatric SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Comparator
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97.7 %)	19/19 (100.0 %)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85.7 %)	3/3 (100.0 %)

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 adult 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 adult 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 volume of distribution at steady state of daptomycin in healthy adult subjects was approximately 0.1 l/kg and was independent of dose. Tissue distribution studies in rats showed that daptomycin appears to only minimally penetrate 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 adult volunteers and adult patients treated with daptomycin, protein binding averaged about 90 % including subjects with renal impairment.

Biotransformation

In *in vitro* studies, daptomycin was not metabolised by human liver microsomes. *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. It is unlikely that daptomycin will inhibit or induce the metabolism of medicinal products metabolised by the P450 system.

After infusion of ¹⁴C-daptomycin in healthy adults, the plasma radioactivity was similar to the concentration determined by microbiological assay. Inactive metabolites were detected in urine, as determined by the difference in total radioactive concentrations and microbiologically active concentrations. In a separate study, no metabolites were observed in plasma, and minor amounts of three oxidative metabolites and one unidentified compound were detected in urine. The site of metabolism has not been identified.

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/hr/kg and its renal clearance is 4 to 7 ml/hr/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

Following administration of a single 4 mg/kg intravenous dose of Cubicin over a 30-minute period, the mean total clearance of daptomycin was approximately 35 % lower and the mean AUC_{0-∞} was approximately 58 % higher in elderly subjects (≥ 75 years of age) compared with those in healthy young subjects (18 to 30 years of age). There were no differences in C_{max}. The differences noted are most likely due to the normal reduction in renal function observed in the geriatric population.

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 impairment.

Children and adolescents (1 to 17 years of age)

The pharmacokinetics of daptomycin in paediatric subjects was evaluated in 3 single-dose pharmacokinetic studies. After a single 4 mg/kg dose of Cubicin, total clearance normalised by weight and elimination half-life of daptomycin in adolescents (12-17 years of age) with Gram-positive infection were similar to adults. After a single 4 mg/kg dose of Cubicin, total clearance of daptomycin in children 7-11 years of age with Gram-positive infection was higher than in adolescents, whereas

elimination half-life was shorter. After a single 4, 8, or 10 mg/kg dose of Cubicin, total clearance and elimination half-life of daptomycin in children 2-6 years of age were similar at different doses; total clearance was higher and elimination half-life was shorter than in adolescents. After a single 6 mg/kg dose of Cubicin, the clearance and elimination half-life of daptomycin in children 13-24 months of age were similar to children 2-6 years of age who received a single 4-10 mg/kg dose. The results of these studies show that exposures (AUC) in paediatric patients across all doses are generally lower than those in adults at comparable doses.

Paediatric patients with cSSTI

A Phase 4 study (DAP-PEDS-07-03) was conducted to assess safety, efficacy, and pharmacokinetics of daptomycin in paediatric patients (1 to 17 years old, inclusive) with cSSTI caused by Gram-positive pathogens. Daptomycin pharmacokinetics in patients in this study are summarised in Table 2. Following administration of multiple doses, daptomycin exposure was similar across different age groups after dose adjustment based on body weight and age. Plasma exposures achieved with these doses were consistent with those achieved in the adult cSSTI study (following 4 mg/kg once daily in adults).

Table 2 Mean (Standard Deviation) of Daptomycin Pharmacokinetics in Paediatric cSSTI Patients (1 to 17 Years of Age) in Study DAP-PEDS-07-03

Age Range	12-17 years (N=6)	7-11 years (N=2) ^a	2-6 years (N=7)	1 to <2 years (N=30) ^b
Dose	5 mg/kg	7 mg/kg	9 mg/kg	10 mg/kg
Infusion Time	30 minutes	30 minutes	60 minutes	60 minutes
AUC _{0-24hr} (µg×hr/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62.4 (10.4)	64.9, 74.4	81.9 (21.6)	79.2
Apparent t _{1/2} (hr)	5.3 (1.6)	4.6	3.8 (0.3)	5.04
CL/wt (ml/hr/kg)	13.3 (2.9)	16.0	21.4 (5.0)	21.5

Pharmacokinetic parameter values estimated by noncompartmental analysis

^aIndividual values reported as only two patients in this age group provided pharmacokinetic samples to enable pharmacokinetic analysis; AUC, apparent t_{1/2} and CL/wt could be determined for only one of the two patients

^bPharmacokinetic analysis conducted on the pooled pharmacokinetic profile with mean concentrations across subjects at each time point

Paediatric patients with SAB

A Phase 4 study (DAP-PEDBAC-11-02) was conducted to assess safety, efficacy, and pharmacokinetics of daptomycin in paediatric patients (1 to 17 years old, inclusive) with SAB. Daptomycin pharmacokinetics in patients in this study are summarised in Table 3. Following administration of multiple doses, daptomycin exposure was similar across different age groups after dose adjustment based on body weight and age. Plasma exposures achieved with these doses were consistent with those achieved in the adult SAB study (following 6 mg/kg once daily in adults).

Table 3 Mean (Standard Deviation) of Daptomycin Pharmacokinetics in Paediatric SAB Patients (1 to 17 Years of Age) in Study DAP-PEDBAC-11-02

Age Range	12-17 years (N=13)	7-11 years (N=19)	1 to 6 years (N=19)*
Dose	7 mg/kg	9 mg/kg	12 mg/kg
Infusion Time	30 minutes	30 minutes	60 minutes
AUC _{0-24hr} (µg×hr/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35.5)	104 (14.5)	106 (12.8)
Apparent t _{1/2} (hr)	7.5 (2.3)	6.0 (0.8)	5.1 (0.6)
CL/wt (ml/hr/kg)	12.4 (3.9)	15.9 (2.8)	19.9 (3.4)

Pharmacokinetic parameter values estimated using a model-based approach with sparsely collected pharmacokinetic samples from individual patients in the study.

*Mean (Standard Deviation) calculated for patients 2 to 6 years of age, since no patients 1 to <2 years of age were enrolled in the study. Simulation using a population pharmacokinetic model demonstrated that the AUC_{ss} (area under the concentration-time curve at steady state) of daptomycin in paediatric patients 1 to <2 years of age receiving 12 mg/kg once daily would be

comparable to that in adult patients receiving 6 mg/kg once daily.

Obesity

Relative to non-obese subjects daptomycin systemic exposure measured by AUC was about 28 % higher in moderately obese subjects (Body Mass Index of 25-40 kg/m²) and 42 % higher 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.

Race

No clinically significant differences in daptomycin pharmacokinetics have been observed in Black or Japanese subjects relative to Caucasian subjects.

Renal impairment

Following administration of a single 4 mg/kg or 6 mg/kg intravenous dose of daptomycin over a 30-minute period to adult subjects with various degrees of renal impairment, total daptomycin clearance (CL) decreased and systemic exposure (AUC) increased as renal function (creatinine clearance) decreased.

Based on pharmacokinetic data and modelling, the daptomycin AUC during the first day after administration of a 6 mg/kg dose to adult patients on HD or CAPD was 2-fold higher than that observed in adult patients with normal renal function who received the same dose. On the second day after administration of a 6 mg/kg dose to HD and CAPD adult patients the daptomycin AUC was approximately 1.3-fold higher than that observed after a second 6 mg/kg dose in adult patients with normal renal function. On this basis, it is recommended that adult patients on HD or CAPD receive daptomycin once every 48 hours at the dose recommended for the type of infection being treated (see section 4.2).

The dosage regimen for Cubicin in paediatric patients with renal impairment has not been established.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of daptomycin is not altered in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification of hepatic impairment) 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 impairment. The pharmacokinetics of daptomycin in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C classification) have not been evaluated.

5.3 Preclinical safety data

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.

In neonatal dogs, daptomycin caused marked clinical signs of twitching, muscle rigidity in the limbs, and impaired use of limbs, which resulted in decreases in body weight and overall body condition at doses ≥ 50 mg/kg/day and necessitated early discontinuation of treatment in these dose groups. At lower dose levels (25 mg/kg/day), mild and reversible clinical signs of twitching and one incidence of muscle rigidity were observed without any effects on body weight. There was no histopathological correlation in the peripheral and central nervous system tissue, or in the skeletal muscle, at any dose level, and the mechanism and clinical relevance for the adverse clinical signs are therefore unknown.

Reproductive toxicity testing showed no evidence of effects on fertility, embryofoetal, 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 must 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 must not exceed 12 hours (or 48 at 2 °C – 8 °C).

However, from a microbiological point of view the product should be used immediately. No preservative or bacteriostatic agent is present in this product. 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 after reconstitution and after reconstitution and dilution of the medicinal product see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion

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

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion

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 or 5 vials. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

In adults, daptomycin may be administered intravenously as an infusion over 30 minutes or as an injection over 2 minutes. Daptomycin should not be administered as a 2-minute injection to paediatric patients. Paediatric patients 7 to 17 years old should receive daptomycin infused over 30 minutes. In paediatric patients under 7 years old receiving a 9-12 mg/kg dose, daptomycin should be administered over 60 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 or 60-minute intravenous infusion

A 50 mg/ml concentration of Cubicin 350 mg powder for infusion is obtained by reconstituting the lyophilised product with 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection.

A 50 mg/ml concentration of Cubicin 500 mg powder for infusion 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.

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion

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

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute or dilute lyophilised Cubicin.

For Reconstitution:

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface. Draw 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into a syringe using a sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller in diameter, or a needleless device, 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).

For Dilution:

1. Slowly remove the appropriate reconstituted liquid (50 mg daptomycin/ml) from the vial using a new sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter by inverting the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a 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 the required solution from the inverted vial.
2. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
3. Transfer the required reconstituted dose into 50 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
4. The reconstituted and diluted solution should then be infused intravenously over 30 or 60 minutes as directed in section 4.2.

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion

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

Aseptic technique should be used throughout to reconstitute or dilute lyophilised Cubicin.

For Reconstitution:

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface. Draw 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into a syringe using a sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller in diameter, or a needleless device, 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).

For Dilution:

1. Slowly remove the appropriate reconstituted liquid (50 mg daptomycin/ml) from the vial using a new sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter by inverting the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a 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 the required solution from the inverted vial.
2. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
3. Transfer the required reconstituted dose into 50 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
4. The reconstituted and diluted solution should then be infused intravenously over 30 or 60 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 (adult patients only)

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

A 50 mg/ml concentration of Cubicin 500 mg powder 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.

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion

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. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface. Draw 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into a syringe using a sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller in diameter, or a needleless device, 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. Slowly remove the reconstituted liquid (50 mg daptomycin/ml) from the vial using a sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter.
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 injection.

8. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
9. The reconstituted solution should then be injected intravenously slowly over 2 minutes as directed in section 4.2.

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion

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. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface. Draw 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into a syringe using a sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller in diameter, or a needleless device, 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. Slowly remove the reconstituted liquid (50 mg daptomycin/ml) from the vial using a sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter.
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 injection.
8. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
9. 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 medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion

EU/1/05/328/001

EU/1/05/328/003

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion

EU/1/05/328/002

EU/1/05/328/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 January 2006

Date of latest renewal: 29 November 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
France

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 1 VIAL
CARTON FOR 5 VIALS

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.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipient: Sodium hydroxide

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial
5 vials

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 SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/328/001 1 vial
EU/1/05/328/003 5 vials

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

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
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

When used by injection, reconstitute with 0.9 % sodium chloride only.

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 FOR 1 VIAL
CARTON FOR 5 VIALS

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.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipient: Sodium hydroxide

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial
5 vials

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 SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/328/002 1 vial
EU/1/05/328/004 5 vials

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

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
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

When used by injection, reconstitute with 0.9 % sodium chloride only.

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 patient

Cubicin 350 mg powder for solution for injection or infusion daptomycin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Cubicin is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Cubicin
3. How Cubicin is given
4. Possible side effects
5. How to store Cubicin
6. Contents of the pack and other 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 antibacterial that can stop the growth of certain bacteria. Cubicin is used in adults and in children and adolescents (age from 1 to 17 years) to treat infections of the skin and the tissues below the skin. It is also used to treat infections in the blood when associated with skin infection.

Cubicin 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 type of bacteria called *Staphylococcus aureus*. It is also used to treat infections in the blood caused by the same type of bacteria when associated with heart infection.

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

2. What you need to know before you are given Cubicin

You should not be given Cubicin

If you are allergic to daptomycin or to sodium hydroxide or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

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

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given 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 have ever developed a severe skin rash or skin peeling, blistering and/or mouth sores, or

- serious kidney problems after taking daptomycin.
- 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 or nurse straight away if you develop any of the following symptoms:

- Serious, acute allergic reactions have been observed in patients treated with nearly all antibacterial agents, including Cubicin. The symptoms can include wheezing, difficulty breathing, swelling of the face, neck and throat, rashes and hives, or fever.
- Serious skin disorders have been reported with the use of Cubicin. The symptoms that occur with these skin disorders can include:
 - a new or worsening fever,
 - red raised or fluid-filled skin spots which may start in your armpits or on your chest or groin areas and which can spread over a large area of your body,
 - blisters or sores in your mouth or on your genitals.
- A serious kidney problem has been reported with the use of Cubicin. The symptoms can include fever and rash.
- 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 or mucus, or if diarrhoea becomes severe or persistent.
- New or worsening fever, cough or difficulty breathing. These may be signs of a rare but serious lung disorder called eosinophilic pneumonia. Your doctor will check the condition of your lungs and decide whether or not you should continue Cubicin treatment.

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.

Children and adolescents

Cubicin should not be administered to children below one year of age as studies in animals have indicated that this age group may experience severe side effects.

Use in elderly

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

Other medicines and Cubicin

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. 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.
- Oral anti-coagulants (e.g. warfarin), which are medicines that prevent blood from clotting. It

may be necessary for your doctor to monitor your blood clotting times.

Pregnancy and breast-feeding

Cubicin is not usually given to pregnant women. If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before you are given this medicine.

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.

Cubicin contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How Cubicin is given

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

Adults (18 years of age and above)

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. In adult patients, 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.

Children and adolescents (1 to 17 years of age)

The dose for children and adolescents (1 to 17 years of age) will depend on the age of patient and the type of infection being treated. This dose is given directly into the blood stream (into a vein), as an infusion lasting about 30-60 minutes.

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.

Detailed instructions for use and handling are given at the end of the leaflet.

4. Possible side effects

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

The most serious side effects are described below:

Serious side effects with frequency not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- A hypersensitivity reaction (serious allergic reaction including anaphylaxis and angioedema) 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 or hives,
 - Swelling around throat,
 - Rapid or weak pulse,
 - Wheezing,
 - Fever,
 - Shivering or trembling,
 - Hot flushes,
 - Dizziness,
 - Fainting,
 - Metallic taste.
- Tell your doctor straight away if you experience unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. Muscle problems can be serious, including muscle breakdown (rhabdomyolysis), which can result in kidney damage.

Other serious side effects that have been reported with the use of Cubicin are:

- A rare but potentially serious lung disorder called eosinophilic pneumonia, mostly after more than 2 weeks of treatment. The symptoms can include difficulty breathing, new or worsening cough, or new or worsening fever.
- Serious skin disorders. The symptoms can include:
 - a new or worsening fever,
 - red raised or fluid-filled skin spots which may start in your armpits or on your chest or groin areas and which can spread over a large area of your body,
 - blisters or sores in your mouth or on your genitals.
- A serious kidney problem. The symptoms can include fever and rash.

If you experience these symptoms, tell your doctor or nurse straight away. Your doctor will perform additional tests to make a diagnosis.

The most frequently reported side effects are described below:

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- Fungal infections such as thrush,
- Urinary tract infection,
- Decreased number of red blood cells (anaemia),
- Dizziness, anxiety, difficulty in sleeping,
- Headache,
- Fever, weakness (asthenia),
- High or low blood pressure,
- Constipation, abdominal pain,
- Diarrhoea, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting),
- Flatulence,
- Abdominal swelling or bloating,
- Skin rash or itching,
- Pain, itchiness or redness at the site of infusion,
- Pain in arms or legs,

- Blood testing showing higher levels of liver enzymes or creatine phosphokinase (CPK).

Other side effects which may occur following Cubicin treatment are described below:

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

- Blood disorders (e.g. increased number of small blood particles called platelets, which may increase the tendency for blood clotting, or higher levels of certain types of white blood cells),
- Decreased appetite,
- Tingling or numbness of the hands or feet, taste disturbance,
- Trembling,
- Changes in heart rhythm, flushes,
- Indigestion (dyspepsia), inflammation of the tongue,
- Itchy rash of skin,
- Muscle pain, cramping, or weakness, inflammation of the muscles (myositis), joint pain,
- Kidney problems,
- Inflammation and irritation of the vagina,
- General pain or weakness, tiredness (fatigue),
- Blood test showing increased levels of blood sugar, serum creatinine, myoglobin, or lactate dehydrogenase (LDH), prolonged blood clotting time or imbalance of salts,
- Itchy eyes.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)

- Yellowing of the skin and eyes,
- Prothrombin time prolonged.

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

Antibacterial-associated colitis, including pseudomembranous colitis (severe or persistent diarrhoea containing blood and/or mucus, associated with abdominal pain or fever), easy bruising, bleeding gums, or nosebleeds.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Cubicin

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

6. Contents of the pack and other information

What Cubicin contains

- The active substance is daptomycin. One vial of powder contains 350 mg 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 cake or 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 or 5 vials.

Marketing Authorisation Holder

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

Manufacturer

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
France

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

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 299 8700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com.

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204 201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for healthcare professionals only

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

Instructions for use and handling

350 mg presentation:

In adults, daptomycin may be administered intravenously as an infusion over 30 minutes or as an injection over 2 minutes. Unlike in adults, daptomycin should not be administered by injection over a 2-minute period in paediatric patients. Paediatric patients 7 to 17 years old should receive daptomycin infused over 30 minutes. In paediatric patients under 7 years old receiving a 9-12 mg/kg dose, daptomycin should be administered over 60 minutes. Preparation of the solution for infusion requires an additional dilution step as detailed below.

Cubicin given as an intravenous infusion over 30 or 60 minutes

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.

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 or dilute lyophilised Cubicin.

For Reconstitution:

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface. Draw 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into a syringe using a sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller in diameter, or a needleless device, 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).

For Dilution:

1. Slowly remove the appropriate reconstituted liquid (50 mg daptomycin/ml) from the vial using a new sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter by inverting the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a 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 the required solution from the inverted vial.
2. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
3. Transfer the required reconstituted dose into 50 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
4. The reconstituted and diluted solution should then be infused intravenously over 30 or 60 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 must 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 (adult patients only)

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. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface. Draw 7 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into a syringe using a sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller diameter, or a needleless device, 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. Slowly remove the reconstituted liquid (50 mg daptomycin/ml) from the vial using a sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter.
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 injection.
8. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
9. 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 patient

Cubicin 500 mg powder for solution for injection or infusion daptomycin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Cubicin is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Cubicin
3. How Cubicin is given
4. Possible side effects
5. How to store Cubicin
6. Contents of the pack and other 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 antibacterial that can stop the growth of certain bacteria. Cubicin is used in adults and in children and adolescents (age from 1 to 17 years) to treat infections of the skin and the tissues below the skin. It is also used to treat infections in the blood when associated with skin infection.

Cubicin 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 type of bacteria called *Staphylococcus aureus*. It is also used to treat infections in the blood caused by the same type of bacteria when associated with heart infection.

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

2. What you need to know before you are given Cubicin

You should not be given Cubicin

If you are allergic to daptomycin or to sodium hydroxide or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

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

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given 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 have ever developed a severe skin rash or skin peeling, blistering and/or mouth sores, or serious kidney problems after taking daptomycin.

- 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 or nurse straight away if you develop any of the following symptoms:

- Serious, acute allergic reactions have been observed in patients treated with nearly all antibacterial agents, including Cubicin. The symptoms can include wheezing, difficulty breathing, swelling of the face, neck and throat, rashes and hives, or fever.
- Serious skin disorders have been reported with the use of Cubicin. The symptoms that occur with these skin disorders can include:
 - a new or worsening fever,
 - red raised or fluid-filled skin spots which may start in your armpits or on your chest or groin areas and which can spread over a large area of your body,
 - blisters or sores in your mouth or on your genitals.
- A serious kidney problem has been reported with the use of Cubicin. The symptoms can include fever and rash.
- 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 or mucus, or if diarrhoea becomes severe or persistent.
- New or worsening fever, cough or difficulty breathing. These may be signs of a rare but serious lung disorder called eosinophilic pneumonia. Your doctor will check the condition of your lungs and decide whether or not you should continue Cubicin treatment.

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.

Children and adolescents

Cubicin should not be administered to children below one year of age as studies in animals have indicated that this age group may experience severe side effects.

Use in elderly

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

Other medicines and Cubicin

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. 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.
- Oral anti-coagulants (e.g. warfarin), which are medicines that prevent blood from clotting. It may be necessary for your doctor to monitor your blood clotting times.

Pregnancy and breast-feeding

Cubicin is not usually given to pregnant women. If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before you are given this medicine.

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.

Cubicin contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How Cubicin is given

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

Adults (18 years of age and above)

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. In adult patients, 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.

Children and adolescents (1 to 17 years of age)

The dose for children and adolescents (1 to 17 years of age) will depend on the age of patient and the type of infection being treated. This dose is given directly into the blood stream (into a vein), as an infusion lasting about 30-60 minutes.

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.

Detailed instructions for use and handling are given at the end of the leaflet.

4. Possible side effects

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

The most serious side effects are described below:

Serious side effects with frequency not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- A hypersensitivity reaction (serious allergic reaction including anaphylaxis and angioedema) 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 or hives,
 - Swelling around throat,

- Rapid or weak pulse,
- Wheezing,
- Fever,
- Shivering or trembling,
- Hot flushes,
- Dizziness,
- Fainting,
- Metallic taste.
- Tell your doctor straight away if you experience unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. Muscle problems can be serious, including muscle breakdown (rhabdomyolysis), which can result in kidney damage.

Other serious side effects that have been reported with the use of Cubicin are:

- A rare but potentially serious lung disorder called eosinophilic pneumonia, mostly after more than 2 weeks of treatment. The symptoms can include difficulty breathing, new or worsening cough, or new or worsening fever.
- Serious skin disorders. The symptoms can include:
 - a new or worsening fever,
 - red raised or fluid-filled skin spots which may start in your armpits or on your chest or groin areas and which can spread over a large area of your body,
 - blisters or sores in your mouth or on your genitals.
- A serious kidney problem. The symptoms can include fever and rash.

If you experience these symptoms, tell your doctor or nurse straight away. Your doctor will perform additional tests to make a diagnosis.

The most frequently reported side effects are described below:

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- Fungal infections such as thrush,
- Urinary tract infection,
- Decreased number of red blood cells (anaemia),
- Dizziness, anxiety, difficulty in sleeping,
- Headache,
- Fever, weakness (asthenia),
- High or low blood pressure,
- Constipation, abdominal pain,
- Diarrhoea, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting),
- Flatulence,
- Abdominal swelling or bloating,
- Skin rash or itching,
- Pain, itchiness or redness at the site of infusion,
- Pain in arms or legs,
- Blood testing showing higher levels of liver enzymes or creatine phosphokinase (CPK).

Other side effects which may occur following Cubicin treatment are described below:

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)

- Blood disorders (e.g. increased number of small blood particles called platelets, which may increase the tendency for blood clotting, or higher levels of certain types of white blood cells),
- Decreased appetite,
- Tingling or numbness of the hands or feet, taste disturbance,
- Trembling,
- Changes in heart rhythm, flushes,
- Indigestion (dyspepsia), inflammation of the tongue,
- Itchy rash of skin,
- Muscle pain, cramping, or weakness, inflammation of the muscles (myositis), joint pain,
- Kidney problems,

- Inflammation and irritation of the vagina,
- General pain or weakness, tiredness (fatigue),
- Blood test showing increased levels of blood sugar, serum creatinine, myoglobin, or lactate dehydrogenase (LDH), prolonged blood clotting time or imbalance of salts,
- Itchy eyes.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)

- Yellowing of the skin and eyes,
- Prothrombin time prolonged.

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

Antibacterial-associated colitis, including pseudomembranous colitis (severe or persistent diarrhoea containing blood and/or mucus, associated with abdominal pain or fever), easy bruising, bleeding gums, or nosebleeds.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Cubicin

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

6. Contents of the pack and other information

What Cubicin contains

- The active substance is daptomycin. One vial of powder contains 500 mg 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 cake or 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 or 5 vials.

Marketing Authorisation Holder

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 The Netherlands

Manufacturer

FAREVA Mirabel
 Route de Marsat
 Riom
 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
 France

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

Authorisation Holder.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}> <{month YYYY}>.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for healthcare professionals only

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

Instructions for use and handling

500 mg presentation:

In adults, daptomycin may be administered intravenously as an infusion over 30 minutes or as an injection over 2 minutes. Unlike in adults, daptomycin should not be administered by injection over a 2-minute period in paediatric patients. Paediatric patients 7 to 17 years old should receive daptomycin infused over 30 minutes. In paediatric patients under 7 years old receiving a 9-12 mg/kg dose, daptomycin should be administered over 60 minutes. Preparation of the solution for infusion requires an additional dilution step as detailed below.

Cubicin given as an intravenous infusion over 30 or 60 minutes

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.

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 or dilute lyophilised Cubicin.

For Reconstitution:

1. The polypropylene flip off cap should be removed to expose the central portions of the rubber stopper. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface. Draw 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into a syringe using a sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller in diameter, or a needleless device, 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).

For Dilution:

1. Slowly remove the appropriate reconstituted liquid (50 mg daptomycin/ml) from the vial using a new sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter by inverting the vial in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a 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 the required solution from the inverted vial.
2. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
3. Transfer the required reconstituted dose into 50 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
4. The reconstituted and diluted solution should then be infused intravenously over 30 or

60 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 must 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 (adult patients only)

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. Wipe the top of the rubber stopper with an alcohol swab or other antiseptic solution and allow to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any other surface. Draw 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection into a syringe using a sterile transfer needle that is 21 gauge or smaller diameter, or a needleless device, 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. Slowly remove the reconstituted liquid (50 mg daptomycin/ml) from the vial using a sterile needle that is 21 gauge or smaller in diameter.
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 injection.
8. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required dose.
9. 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.

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤であるダプトマイシンの添付文書（案）並びにその同種同効品として、国内で小児の 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、テイコプラニン及びアルベカシン硫酸塩の添付文書（2022年2月20日時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

1.7 同種同効品一覧表

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）

販売名	キュビシン®静注用350 mg	塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 g	ザイボックス®注射液600 mg
一般名	ダプトマイシン	バンコマイシン塩酸塩	リネゾリド
会社名	MSD 株式会社	大蔵製薬株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	〈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） 〈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	1. 〈適応菌種〉 バンコ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、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 2. 〈適応菌種〉 バンコマイシンに感性のメチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS） 〈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、腹膜炎、化膿性髄膜炎 3. 〈適応菌種〉 バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP） 〈適応症〉 敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎 4. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症	1. 〈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） 〈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 2. 〈適応菌種〉 本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム 〈適応症〉 各種感染症
添付文書改訂日	-	2021年8月	2021年5月

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 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）

販売名	注射用タゴシッド®200 mg	ハベカシン®注射液25 mg、75 mg、100 mg、200 mg
一般名	テイコプラニン	アルベカシン硫酸塩
会社名	サノフィ株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
効能又は効果	<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） <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	<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） <適応症> 敗血症、肺炎
添付文書改訂日	2012年10月	2015年5月

貯法	室温保存
使用期限	バイアル及び外箱に 最終年月表示

グリコペプチド系抗生物質製剤
処方箋医薬品^{注1)}

日本薬局方 注射用バンコマイシン塩酸塩

塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g

VANCOMYCIN

承認番号	20700AMZ00498
薬価収載	2008年4月
販売開始	1991年11月
再審査結果	2016年3月
効能追加	2014年5月

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。

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

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- (1) テイコプラニン、ペプチド系抗生物質又はアミノグリコシド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、テイコプラニン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。]

【組成・性状】

(1) 組成

塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5gは、1 バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	日局バンコマイシン塩酸塩	0.5g(力価)
------	--------------	----------

(2) 製剤の性状

形 状	色
塊または粉末(注射剤)	白色

pH

2.5~4.5	5 mg(力価)/mL生理食塩液
---------	------------------

浸透圧比

約 1	5 mg(力価)/mL生理食塩液
-----	------------------

(浸透圧比：生理食塩液対比)

【効能・効果】

1. <適応菌種>

バンコマイシンに感性的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、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

2. <適応菌種>

バンコマイシンに感性的のメチシリン耐性コアグラエ陰性ブドウ球菌(MRCNS)

<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、腹膜炎、化膿性髄膜炎

3. <適応菌種>

バンコマイシンに感性的のペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)

<適応症>

敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎

4. MRSA又はMRCNS感染が疑われる発熱性好中球減少症

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) MRSA又はMRCNS感染が疑われる発熱性好中球減少症に用いる場合には、下記の点に注意すること。
 - 1) 本剤は、以下の2条件を満たし、かつMRSA又はMRCNSが原因菌であると疑われる症例に投与すること。
 - ① 1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
 - ② 好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
 - 2) 国内外のガイドラインを参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
 - 3) 本剤投与前に血液培養を実施すること。MRSA又はMRCNS感染の可能性が否定された場合には本剤の投与中止や他剤への変更を考慮すること。
 - 4) 本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

【用法・用量】

通常、成人にはバンコマイシン塩酸塩として1日2g(力価)を1回0.5g(力価)6時間ごと又は1回1g(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。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。高齢者には、1回0.5g(力価)12時間ごと又は1回1g(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。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。小児、乳児には、1日40mg(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。新生児には、1回投与量を10~15mg(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。

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。
 - 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。
 - 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否か判定し、疾病の治療上必要な最低限の期間の投与にとどめること。

【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)

- 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)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)感染症、メチシリン耐性コアグラセ陰性ブドウ球菌(MRCNS)感染症、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。
- 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。
- 4)発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。
 - ①本剤は、好中球減少症であり、発熱が認められ、かつMRSA又はMRCNSが原因菌であると疑われる場合に限定して使用すること。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]
 - ②好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
 - ③腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

(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
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
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ので、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
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ので、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

(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。再審査終了時における安全性評価対象例17例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は5例(29%)に認められた。(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(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、浮腫等)を起こすことがあるので、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。
- ②急性腎障害(0.5%)、間質性腎炎(頻度不明)：急性腎障害、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。
- 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。
- ④中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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。

⑤**薬剤性過敏症症候群¹⁾**（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状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。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

⑥**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。

⑦**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。

⑧**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P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するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

種類\頻度	0.1～2%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒、発赤	蕁麻疹、顔面潮紅	線状IgA水疱症
肝臓 ^{注3)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン 上昇	LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、LAP 上昇	
腎臓 ^{注4)}	BUN 上昇、クレアチニン 上昇		
血液	貧血、白血球 減少、血小板 減少、好酸球 増多		
消化器		下痢、嘔気	嘔吐、腹痛
その他	発熱	静脈炎、血管痛	皮膚血管炎、悪寒、注射部疼痛

注2) 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。

注3) 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。

注4) 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。

(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。]

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。]

(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]

(8) 過量投与

徴候、症状：急性腎障害等の腎障害、難聴等の第8脳神経障害を起こすおそれがある。

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^{2,3)}。

(9) 適用上の注意

1) 調製方法

①本剤0.5g (力価) バイアルに注射用水10mLを加えて溶解し、更に0.5g (力価) に対し100mL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。

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。

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。

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。

②ヒドロコルチゾンコハク酸エステル、セフトキシム、セフトゾキシム、セフメノキシム、セフトゾプラン、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。

3) 投与時

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。

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。

4) 投与経路：筋肉内注射は痛みを伴うので行わないこと。

(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。

【薬物動態】**

(1) 血中濃度モニタリング

有効性を確保し、かつ副作用の発現を避けるため、長期間投与中の患者、低出生体重児、新生児及び乳児、高齢者、腎機能障害又は難聴のある患者、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等）を併用中の患者等については、血中濃度をモニタリングすることが望ましい。点滴終了1～2時間後の血中濃度は25～40 $\mu\text{g/mL}$ 、最低血中濃度（谷間値・次回投与直前値）は10 $\mu\text{g/mL}$ を超えないことが望ましい。点滴終了1～2時間後の血中濃度が60～80 $\mu\text{g/mL}$ 以上、最低血中濃度が30 $\mu\text{g/mL}$ 以上が継続すると、聴覚障害、腎障害等の副作用が発現する可能性がある⁴⁾と報告されている。

(2) 腎機能障害患者への投与方法

腎機能障害患者では健康者より血中濃度の半減期が延長するので、投与量を修正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を修正する目安は図1により算出できる⁵⁾。

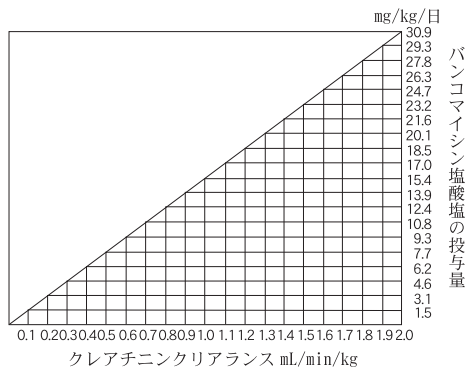


図1 投与量ノモグラム

(3)血中濃度

1)健康成人⁶⁾ (点滴静注時の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ)

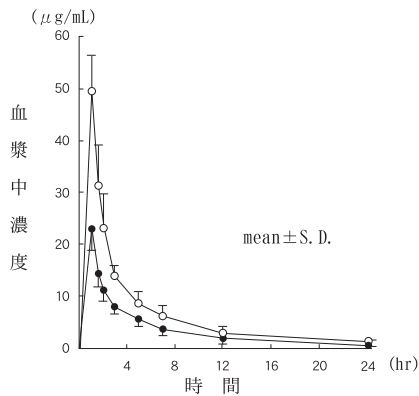


図2 血漿中濃度(健康成人、60分点滴)

表1 薬物動態パラメータ(健康成人、60分点滴)

記号	投与量[g(力価)]	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
●	0.5	6	23.0	85	4.29
○	1.0		49.5	166	5.23

(測定法: bioassay) (mean)

**2)小児患者⁷⁾ (点滴静注時の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ)

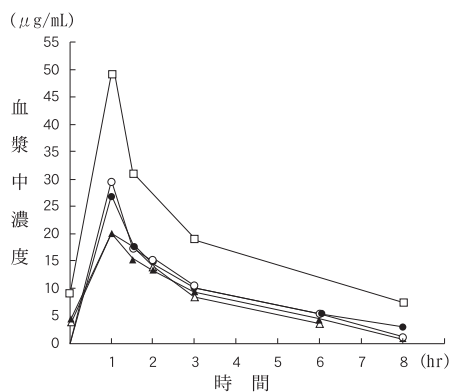


図3 血漿中濃度(小児患者、60分点滴)

表2 薬物動態パラメータ(小児患者、60分点滴)

記号	No.	年齢	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL (mL/min/kg)	Vc (L/kg)
○	1	1歳	29.0	78	0.29	2.52	2.13	0.21
●	2	1歳10ヵ月	27.0	75	0.31	3.21	2.23	0.22
△	3	2歳1ヵ月	20.7	59	0.51	2.08	2.81	0.44
▲	4	2歳9ヵ月	19.8	67	0.65	5.70	2.49	0.43
□	5	11歳	49.1	113	0.29	4.17	1.47	0.16
mean	-	-	29.1	78	0.41	3.54	2.23	0.29

投与量: 10mg(力価)/kg × 3~4回/日反復投与、60分点滴

07Z64B (測定法: FPIA(蛍光偏光免疫測定法))

3)低出生体重児患者(薬物動態パラメータ)

低出生体重児、特に体重1000g以下の超低出生体重児では消失半減期の延長が認められた⁸⁾。

表3 薬物動態パラメータ(低出生体重児患者、60分点滴)

No.	修正在胎(週)	日齢(日)	体重(g)	SCr(mg/dL)	投与量 ^{注5)} (mg/kg/日)	C _{max} ^{注6)} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL(mL/kg/min)	Vc(L/kg)
1	25	19	442	0.6	15 × 1	22.8	11.01	0.867	0.769
2	26	10	472	1.9	15 × 1	35.1	29.42	0.281	0.627
3	30	31	708	0.7	25 × 1	39.3	19.70	0.549	0.908
4	28	20	735	1.0	15 × 1	28.3	20.78	0.819	0.297
5	30	40	790	0.6	25 × 1	58.8	8.22	0.657	0.257
6	29	19	1064	0.8	25 × 1	44.7	8.51	0.915	0.477
7	32	17	1188	0.7	25 × 1	50.8	9.06	1.028	0.417
8	33	11	1512	0.7	17.5 × 2	46.5	8.19	0.753	0.359
9	38	19	1844	0.4	17.5 × 2	25.2	10.32	0.982	0.875
10	43	10	2060	0.5	20 × 2	62.2	7.99	0.745	0.212

注5) 投与量: 15~25mg(力価)/kg × 5回反復投与、60分点滴承認外用法・用量である。〔本剤の承認された用法・用量は、1回10~15mg(力価)/kgを生後1週までの新生児には12時間ごと、生後1ヵ月までの新生児には8時間ごとに60分以上かけて点滴静注する。〕

注6) 2回投与時の成績〔測定法: FPIA(蛍光偏光免疫測定法)〕

**4)高齢者⁹⁾ (点滴静注時の血清中濃度及び薬物動態パラメータ)

表4 症例の内訳(高齢者)

No.	1	2	3	4	5	6
年齢(歳)	84	87	73	78	74	74
Ccr(mL/min)	19.3	21.0	34.4	51.3	62.6	62.7

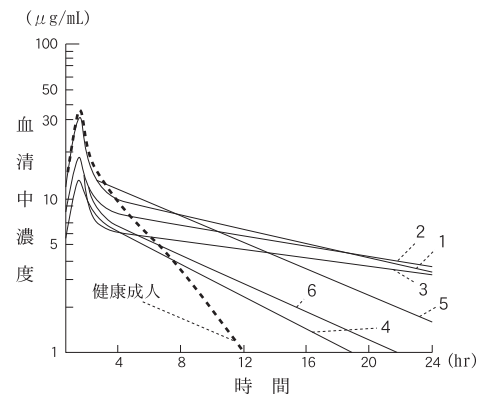


図4 血清中濃度(高齢者、60分点滴)

表5 薬物動態パラメータ(高齢者、60分点滴)

患者群	n	年齢(歳)	体重(kg)	Ccr(mL/min)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
高齢者	6	78.3	34.8	41.9	22.6	186	12.99
健康成人	6	22.0	62.7	115.0	38.0	110	2.98

投与量^{注7)}: 10mg(力価)/kg、60分点滴

注7) 承認外用法・用量である。〔本剤の承認された用法・用量は、1回0.5g(力価)12時間ごと又は1回1g(力価)24時間ごとに60分以上かけて点滴静注する。〕

(測定法: FPIA(蛍光偏光免疫測定法)) (mean)

5)腎機能障害患者(点滴静注時の血清中濃度及び薬物動態パラメータ)

腎機能の低下に伴って、半減期の延長、AUCの増大が認められた。このため、腎機能障害の程度に応じた投与量・投与間隔の調節が必要となる¹⁰⁾。

【薬効薬理】

(1)薬理作用

抗菌作用

- 1)バンコマイシンは試験管内でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やメチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) に対して抗菌力を有す¹⁵⁾。また、MRSAを用いた試験管内継代培養試験において、バンコマイシンに対する耐性化は低い^{16, 17)}。
- 2)バンコマイシンはペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に対して抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。
- 3)バンコマイシンは試験管内でグラム陰性菌には抗菌力を示さない¹⁶⁾。

(2)作用機序

バンコマイシンの作用は細菌細胞壁合成阻害によるものであり、その抗菌作用は殺菌的である¹⁸⁾。更に細菌の細胞膜の透過性に変化を与える。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：バンコマイシン塩酸塩は白色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、ホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

一般名：バンコマイシン塩酸塩 Vancomycin Hydrochloride

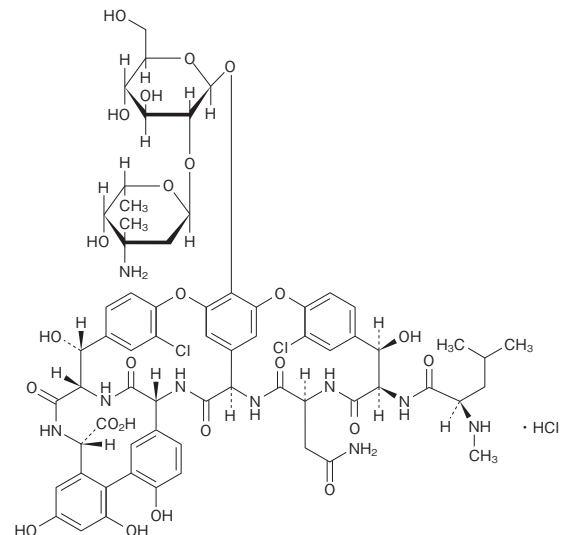
略号：VCM

化学名：(1S, 2R, 18R, 19R, 22S, 25R, 28R, 40S)-50-[3-Amino-2, 3, 6-trideoxy-3-C-methyl- α -L-lyxo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranosyloxy]-22-carbamoylmethyl-5, 15-dichloro-2, 18, 32, 35, 37-pentahydroxy-19-[(2R)-4-methyl-2-(methylamino) pentanoylamino]-20, 23, 26, 42, 44-pentaoxo-7, 13-dioxo-21, 24, 27, 41, 43-pentaazaocetacyclo[26.14.2.2^{3,6}.2^{14,17}.1^{8,12}.1^{29,33}.0^{10,25}.0^{34,39}]pentaconta-3, 5, 8, 10, 12(50), 14, 16, 29, 31, 33(49), 34, 36, 38, 45, 47-pentadecaene-40-carboxylic acid monohydrochloride

分子式：C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄ · HCl

分子量：1485.71

構造式：



融点：明確な融点を示さない。

(120℃以上で徐々に着色し分解する。)

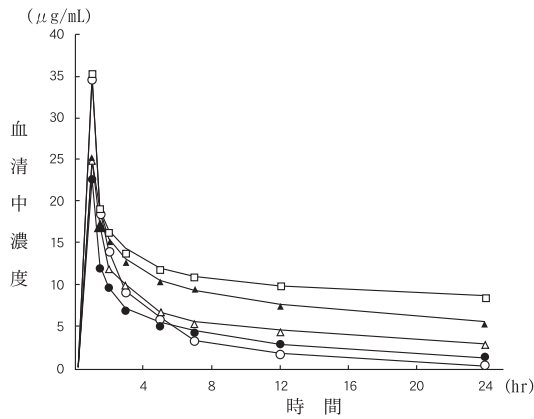


図5 血清中濃度 (腎機能障害患者、60分点滴)

表6 薬物動態パラメータ (腎機能障害患者、60分点滴)

記号	患者群	Ccr (mL/min)	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2 α} (hr)	T _{1/2 β} (hr)
○	健康成人	70 ≤ Ccr	4	34.53	90.4	0.32	3.08
●	腎障害A群	50 ≤ Ccr < 70	4	22.60	95.4	0.43	7.41
△	腎障害B群	30 ≤ Ccr < 50	5	22.85	163.2	0.70	10.73
▲	腎障害C群	15 ≤ Ccr < 30	4	24.99	374.8	0.49	20.22
□	腎障害D群	Ccr < 15	6	35.13	682.8	0.38	35.49

投与量：0.5g (力価)、60分点滴

〔測定法：FPIA (蛍光偏光免疫測定法)〕 (mean)

(4)分布

骨髄血¹¹⁾、骨組織¹¹⁾、関節液¹¹⁾、腹水¹²⁾に移行が認められた。また、髄液 (髄膜炎時)¹³⁾にも移行が認められた。

(5)代謝

点滴静注後、72時間までに90%以上が尿中に未変化体として排泄された⁶⁾。なお、本剤の代謝物は確認されていない。

(6)排泄

主に糸球体ろ過により腎臓より排泄された。健康成人における0.5g (力価)、1.0g (力価) (各n=6) 60分点滴静注時の累積尿中排泄率は、点滴終了後24時間までに投与量の約85%、72時間までに90%以上であった。総クリアランスは約100mL/minであった⁶⁾。

(7)その他

血清蛋白結合率：健康成人に1.0g (力価) 点滴静注時の血清を用い、遠心限外ろ過法にて測定された血清蛋白結合率は34.3%であった⁶⁾。

【臨床成績】

(1)メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は76例であり、有効率は89.5% (68例)であった¹⁴⁾。

表7 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
敗血症	26/27	96.3
感染性心内膜炎	3/3	—
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	3/3	—
骨髄炎	1/1	—
関節炎	4/4	—
肺炎、肺膿瘍	18/25	72.0
膿胸	5/5	—
腹膜炎	4/4	—
化膿性髄膜炎	4/4	—

(2)ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 感染症

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は小児肺炎4例、成人肺炎1例であり、有効性評価対象例5例中4例が有効であった。

【承認条件】

使用施設を把握すると共に施設の抽出率、施設数を考慮して以下の対策を講ずること。

- (1)適切な市販後調査(感受性調査を含む)を継続し、情報を収集すること。
- (2)収集した情報を解析し、適正な使用を確保するため医療機関に対し必要な情報提供を継続すること。
- (3)安全性定期報告に準じた報告書を年1回厚生労働省に提出を継続すること。

【包装】

10バイアル(10mL容量バイアル)

【主要文献】

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) 南方 保ほか：腎と透析, 30(別)：118, 1991
- 3) 上條利幸ほか：日透析医学会誌, 27(8)：1127, 1994
- 4) Matzke, G. R. Jr. *et al.*：Clin. Pharmacokinet., 11：257, 1986
- 5) Moellering, R. C. *et al.*：Ann. Intern. Med., 94：343, 1981
- 6) 中島光好ほか：Chemotherapy, 40(2)：210, 1992

- 7) 藤井良知ほか：Chemotherapy, 42(7)：863, 1994
- 8) 石関しのぶほか：日本小児科学会雑誌, 100(3)：633, 1996
- 9) Cho, T. *et al.*：Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther., 26(3)：743, 1995
- 10) 竹中 皇ほか：Chemotherapy, 41(10)：1079, 1993
- 11) 倉田和男：化学療法の領域, 9(3)：138, 1993
- 12) 田中日出和ほか：第38回日本化学療法学会東日本支部総会, 第40回日本感染症学会東日本地方総会 合同学会発表, 1991, 札幌
- 13) 美原 盤ほか：医学のあゆみ, 164(13)：915, 1993
- 14) 島田 馨ほか：Chemotherapy, 40(1)：86, 1992
- 15) 吉田 勇ほか：Jpn. J. Antibiot., 65(1)：49, 2012
- 16) 永田 弘ほか：Chemotherapy, 40(5)：581, 1992
- 17) 青木泰子ほか：感染症学雑誌, 64(5)：549, 1990
- 18) Barna, J. C. J. *et al.*：Ann. Rev. Microbiol., 38：339, 1984

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】*

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

*販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

07Z64B

*製造販売元

大蔵製薬株式会社
京都府宇治市槇島町十一65-1

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

リネゾリド注射液

ザイボックス[®] 注射液 600mg
ZYVOX[®] Injection 600mg

日本標準商品分類番号

876249

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21300AMY00122
販売開始	2001年5月

1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザイボックス注射液 600mg
容 量	300mL
有効成分	1 バッグ中 リネゾリド 600mg
添 加 剤	ブドウ糖水和物 15.072g クエン酸ナトリウム水和物 無水クエン酸 pH 調節剤

3.2 製剤の性状

pH	4.4～5.2
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）
性 状	無色～黄色澄明の水性注射液

4. 効能又は効果

○ 〈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）

〈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

○ 〈適応菌種〉

本剤に感性的バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム

〈適応症〉

各種感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、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。[18.2.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mg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。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[8.6参照]

7.2 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。

7.3 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、経口投与が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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

・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投与を行うこと。

・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。

8.2 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（週1回を目処）に実施すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.3 乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた場合には、直ちに医師の診断を受けるよう患者を十分指導すること。[11.1.2参照]

8.4 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血清ナトリウム値の測定を行うこと。[11.1.7参照]

8.5 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。[11.1.8参照]

8.6 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、更に視力喪失に進行する可能性があるため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。[7.1、11.1.3参照]

8.7 本剤によるショック、アナフィラキシー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。

・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。

8.8 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 体重40kg未満の患者

貧血の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度な腎機能障害のある患者

[16.1.3参照]

9.2.2 血液透析患者

血液透析後にリネズリドを投与することが望ましい。[13.1、16.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

投与間隔を12時間ごとにすることを考慮すること。生後7日目までの早産（在胎34週未満）新生児においてクリアランスが低い値を示し、7日目以降にクリアランスは迅速に増加するとの報告がある。[16.1.7参照]

10. 相互作用

10.2 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
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 セレギリン塩酸塩	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。
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塩酸塩含有医薬品等	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。
セロトニン作動薬 炭酸リチウム セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) トラマドール塩酸塩 トリプタン系薬剤 L-トリプトファン含有製剤等	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ので、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がそれぞれ21%及び32%低下した ¹⁾ 。	機序不明
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 ^{a)}	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100mg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。

a：チラミン含有量：チーズ；0～5.3mg/10g、ビール；1.1mg/100mL、赤ワイン；0～2.5mg/100mL

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

投与中止によって回復しうる貧血（4.8%）・白血球減少症（1.9%）・汎血球減少症（0.8%）・血小板減少症（11.9%）等の骨髄抑制があらわれることがある。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。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 代謝性アシドーシス（0.2%）

乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれることがある。嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた場合や原因不明のアシドーシスもしくは血中重炭酸塩減少等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。[8.3参照]

11.1.3 視神経症（頻度不明）

[8.6参照]

11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.5 間質性肺炎（0.1%）

11.1.6 腎不全（0.3%）

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。

11.1.7 低ナトリウム血症（0.9%）

意識障害、嘔気、嘔吐、食欲不振等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.8 偽膜性大腸炎（頻度不明）

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。[8.5参照]

11.1.9 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、LDH、Al-P、 γ -GTP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
血液		好酸球増加症	血小板血症、白血球増加症	好中球減少症、紫斑
代謝・栄養		リパーゼ増加、アミラーゼ増加、低クロール血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症	CK増加、脱水	痛風、低カルシウム血症、体重増加
神経		浮動性めまい	痙攣、意識消失、振戦、落ち着きのなさ、傾眠、失見当識	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、不安、多幸症、幻覚
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
循環器			上室性期外収縮、高血圧、動悸、血栓性静脈炎	QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎
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
消化器	下痢	悪心、嘔吐、食欲不振、食道炎・胃腸炎	胃腸出血、腹痛、痙攣性イレウス、口渇、胃食道逆流	腹部膨満、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、食欲亢進、脾炎、消化不良、便秘、メレナ
肝臓	肝機能検査値異常	ビリルビン血症、AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、ALP増加		LDH増加、肝炎
* 皮膚	発疹		水疱	皮膚炎、斑状丘疹状皮膚疹、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、そう痒、皮膚刺激、過敏性血管炎
筋・骨格			筋痛	
泌尿器・生殖器官			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
その他		網状赤血球減少症、血管痛、浮腫、倦怠感、網状赤血球数増加	頭痛、背部痛、発熱、カンジダ症、下肢脱力、 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/血管カテーテル部そう痒感、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

13. 過量投与

13.1 処置

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。[9.2.2、16.1.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に、不溶物の認められるものは使用しないこと。

14.1.2 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。

14.1.3 バッグの液目盛りはおおよその目安として使用すること。

14.1.4 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。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 配合変化

本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。

アムホテリシンB、クロルプロマジン塩酸塩、ジアゼパム、ペンタミジンイセチオン酸塩、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、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

14.2.2 本剤に他の薬剤を注入して使用しないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 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。

14.3.3 投与は、バッグの青色ポートより行い、白色ポートは使用しないこと。

14.3.4 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。

14.3.5 U字管連結は行わないこと。

14.3.6 本剤は添加剤としてブドウ糖水和物5%（1バッグ300mL中、15.072g）を含有する。点滴静注する場合の速度は、10mL/kg/hr（ブドウ糖水和物として0.5g/kg/hr）以下とすること。

14.3.7 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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80mg/kg/日：AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.4倍以上及び0.8倍以上）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器に変化は認められていない。

15.2.2 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50mg/kg/日）において、高用量群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.7倍及び1.3倍に相当）に精子運動能の軽度低下が報告されている。幼若ラットにおける反復投与試験（100mg/kg/日、22～35日齢）では、精子運動性の低下及び精子の形態変化が、いずれも可逆的な変化として認められた。このときの曝露量は、3ヵ月齢～11歳の小児患者（外国人）で認められるAUCの5.9倍であった。

15.2.3 幼若雄ラットにおける反復投与試験（7～36日齢に50mg/kg/日、37～55日齢に100mg/kg/日）では、授胎能の軽度低下が認められた。このときの曝露量は、3ヵ月齢～11歳の小児患者（外国人）で認められるAUCの5.1倍であった。

15.2.4 雌ラットの妊娠及び授乳期にリネゾリド50mg/kg/日投与群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.7倍及び1.3倍に相当）において、生後1～4日における新生児の生存率が低下した。

15.2.5 ラットにおける雄性生殖能回復試験（0.50及び100mg/kg/日、9週間投与）において、高用量群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ2.1倍及び4.0倍に相当）で投与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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

リネゾリドを単回又は反復経口投与又は点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表1に要約する。

リネゾリド600mgを12時間ごとに反復静脈内持続投与（30分）した後のリネゾリドの平均最低血漿中濃度（ C_{min} ）は $3.68 \mu\text{g/mL}$ 、平均最高血漿中濃度（ C_{max} ）は $15.1 \mu\text{g/mL}$ と計算され、反復静脈内持続投与後の血漿中濃度は適応菌種における MIC_{90} （ $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ ）を概ね上回った。リネゾリド625mgを1日2回12時間ごとに反復静脈内持続投与した後の定常状態における血漿中濃度推移を図1に示す²⁻⁴⁾（外国人及び日本人データ）。

表1. リネゾリドの薬物動態パラメータの平均（標準偏差、外国人）

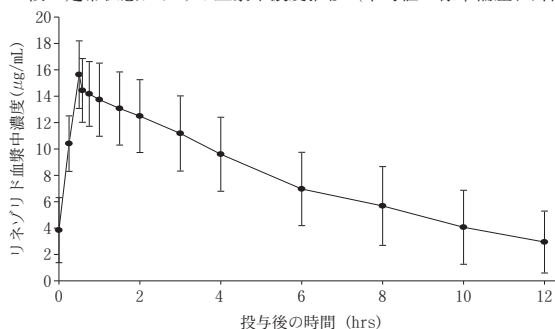
投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	AUC ^{b)} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)
600mg 静脈内投与 ^{c)}						
単回投与	12.90 (1.60)	—	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
1日2回 反復投与	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
600mg 経口投与（錠剤）						
単回投与	12.70 (3.96)	—	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
1日2回 反復投与	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)

a: C_{min} =反復投与時の最低血漿中濃度（投与後12時間値）

b: 単回投与時の $AUC=AUC_{0-\infty}$ （0時間から無限大までのAUC）、反復投与時の $AUC=AUC_{0-t}$ （0時間から12時間（投与間隔）までのAUC）

c: 625mg投与時の結果より換算し表示した。

図1. リネゾリド625mgを1日2回12時間ごとに反復静脈内持続投与（30分）した後の定常状態における血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、外国人、n=6）



なお、日本人健康成人にリネゾリド600mg1日2回反復静脈内投与した後の定常状態における薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）については、 C_{max} は $19.9 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC は $110.5 \pm 9.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $5.3 \pm 0.6 \text{h}$ であった。体重（kg）あたりのCLは $1.55 \pm 0.18 \text{mL/min/kg}$ であり、欧米人のCLと同様な値を示した。

16.1.2 患者

日本人及び外国人の患者から得られたリネゾリド血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析法により検討したところ、リネゾリドの薬物動態は、体重及び年齢の影響を受け、体重70kg年齢40歳、及び体重40kg年齢80歳のそれぞれの患者にリネゾリド1時間の静脈内持続注入後におけるAUCはそれぞれ241.3及び473.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} はそれぞれ16.5及び30.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は6.9及び8.2hと推定されるが、この薬物動態の変化により、忍容性の範囲を超えることはないと考えられる⁵⁾。

16.1.3 腎機能障害患者

腎機能障害により、リネゾリドの薬物動態は変化しなかった。しかし、2種の主要代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）については、腎機能障害の程度が高くなるに従い、AUCの増加がみられた（表2）。腎機能障害により、リネゾリドの血漿中濃度推移は変化せず、腎機能障害患者において、投与量調節の必要はないものと考えられるが、主要代謝物の蓄積性については、臨床的に十分に検討されていない。

血液透析によりリネゾリドと2種の主要代謝物は除去される。血液透析患者において、リネゾリドを投与した3時間後から血液透析を開始したところ、投与量の約30%が3時間の血液透析により消失した。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。また、腹膜透析時におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない⁶⁾ (外国人データ)。[9.2.1、9.2.2、13.1参照]

表2.腎機能障害患者及び健康成人にリネゾリド600mgを単回経口投与した後のリネゾリド、アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）のAUC及びt_{1/2}の平均値（標準偏差）

薬物動態 パラメータ	健康成人	中等度腎機能 障害患者	重度腎機能 障害患者	血液透析患者	
	CL _{CR} >80 (mL/min)	30<CL _{CR} <80 (mL/min)	10<CL _{CR} <30 (mL/min)	非透析時	透析時
リネゾリド					
AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (45)	83 (23)
t _{1/2} (h)	6.4 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (3.7)	8.4 (2.7)	7.0 (1.8)
代謝物A					
AUC ₀₋₄₈ (μg・h/mL)	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)	185 (124)	68.8 (23.9)
t _{1/2} (h)	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)	-	-
代謝物B					
AUC ₀₋₄₈ (μg・h/mL)	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)
t _{1/2} (h)	6.6 (2.7)	9.9 (7.4)	11.0 (3.9)	-	-

-：計算せず

16.1.4 肝機能障害患者

軽度ないし中等度の肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態は、健康成人と比較し、変化しなかった。重度肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない⁷⁾ (外国人データ)。

16.1.5 高齢者

高齢者（65歳以上の患者）におけるリネゾリドの薬物動態は、それ以外の成人（患者）と同様であった⁸⁾ (外国人データ)。

16.1.6 性差（健康成人）

女性におけるリネゾリドの血漿中濃度は男性よりも高値を示し、分布容積は男性よりも低値を示した。リネゾリドを600mg単回経口投与した後の平均クリアランスは、女性のほうが男性よりわずかに低値を示したが、平均の見かけの消失速度定数又は平均半減期に有意な性差は認められなかった。したがって、女性において血漿中濃度が増加しても、忍容性が認められる範囲を超えることはないと考えられる⁸⁾ (外国人データ)。

16.1.7 小児患者

(1) リネゾリド10mg/kgを小児に単回点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表3に要約する。
リネゾリド10mg/kgを静脈内投与した小児患者のC_{max}については、リネゾリド600mgを投与した成人との類似性が認められたが、小児（生後1週～11歳）の体重（kg）あたりの平均クリアランスは大きく、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（外国人データ）。[9.7参照]

表3.小児に単回点滴静注した後の薬物動態パラメータの平均（%CV）

年齢区分	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)
生後7日未満の早産（在胎齢34週未満）新生児（n=9）	12.7 (30%)	108 (47%)	5.6 (46%)	2.0 (52%)
生後7日未満の（在胎齢34週以上）新生児（n=10）	11.5 (24%)	55 (47%)	3.0 (55%)	3.8 (55%)
7-28日（n=10）	12.9 (28%)	34 (21%)	1.5 (17%)	5.1 (22%)
29日-2ヵ月齢（n=12）	11.0 (27%)	33 (26%)	1.8 (28%)	5.4 (32%)
3ヵ月齢-11歳（n=59）	15.1 (30%)	58 (54%)	2.9 (53%)	3.8 (53%)
12-17歳（n=36） ^{a)}	16.7 (24%)	95 (44%)	4.1 (46%)	2.1 (53%)

a：10mg/kg、最大600mg

(2) 脳室腹腔短絡術を施行した小児患者にリネゾリド単回及び反復投与後の薬物動態学的知見から、脳脊髄液中リネゾリド濃度はバラツキが大きく、有効濃度に確実に到達しない又は維持しないことが示されている。脳室腹腔短絡術を施行した小児患者（8例,0.2～11.6歳）にリネゾリド10mg/kgを8時間ごとに反復点滴静注したとき、定常状態時における脳室液中リネゾリド濃度のC_{max}及びC_{min}（平均値±標準偏差及び範囲）はそれぞれ5.84±2.77 μg/mL

（1.82～9.34 μg/mL）及び1.94±1.63 μg/mL（0.335～4.62 μg/mL）であった（外国人データ）。

16.2 吸収（健康成人）

リネゾリドは、経口投与（錠剤）後に速やかに吸収された。最高血漿中濃度には投与後1～2時間に到達し、生物学的利用率は約100%であった。
リネゾリドを高脂肪食摂取直後に投与したとき、T_{max}は投与後1.5時間から2.2時間に遅れ、C_{max}は約17%減少したが、AUCは空腹時投与と同様の値を示した⁹⁾ (外国人データ)。

16.3 分布（健康成人）

リネゾリドは、ヒトにおいて生体中広範囲に速やかに分布した。リネゾリドの血漿蛋白結合率は約31%で、0.1～100 μg/mLの広範囲において一定値を示した。定常状態時の分布容積は、健康成人において平均40～50Lであった。健康成人において、リネゾリドの唾液中濃度と血漿中濃度の比率は1.2：1、汗中濃度と血漿中濃度は0.55：1であった^{3,10,11)} (外国人データ)。

16.4 代謝

リネゾリドは、生体中にて主にモルホリン環の酸化によりモルホリン環が開環し2種の抗菌活性を示さない代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）が生成する。代謝物Bは、*in vitro*試験の結果より、非酵素的酸化反応により生成するものと考えられる¹²⁾。

16.5 排泄（健康成人）

腎外クリアランスは、リネゾリドの全身クリアランスの約65%を占めた。定常状態では、投与量の約30%がリネゾリドとして、40%が代謝物Bとして、10%が代謝物Aとして尿中に排泄された。リネゾリドの腎クリアランス（平均40mL/min）は糸球体ろ過速度よりも低く、尿細管における再吸収の可能性が示唆された。糞中にはリネゾリドとしてはほとんど排泄されず、投与量の約6%が代謝物Bとして、3%が代謝物Aとして排泄された。
リネゾリドの用量増加に伴って、クリアランスにわずかな減少が認められた。また、投与量が増加するに伴い、リネゾリドの腎クリアランス及び腎外クリアランスはわずかに低下したが、見かけの消失半減期に変化はみられなかった¹³⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 チトクロームP450により代謝される薬物

リネゾリドはヒトチトクロームP450（CYP）により代謝されないと考えられ、ヒトCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4の活性を阻害しなかった。リネゾリドの併用投与は、主にCYP2C9によって代謝される（S）-ワルファリンの薬物動態をほとんど変化させなかった。
リネゾリドは、動物実験（ラット）においてCYPを誘導しなかった^{14～16)}。

16.7.2 抗生物質（健康成人）

- (1) アズトレオナム：リネゾリド又はアズトレオナムの薬物動態は、併用投与により変化しなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。
(2) ゲンタマイシン：リネゾリド又はゲンタマイシンの薬物動態は、併用投与により変化しなかった¹⁸⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症〉

17.1.1 海外第Ⅲ相試験

VRE感染症あるいはVRE感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替え投与によって、高用量（600mg1日2回）と低用量（200mg1日2回¹³⁾）を比較する無作為化多施設二重盲検試験（投与期間7～28日）を行った¹⁹⁾。
この試験（注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替えを用いた試験）における有効率は以下のとおりである。

疾患名	リネゾリド 600mg1日2回 n/N（%）	対照薬 ^{b)} 1日2回 n/N（%）
VRE感染症 ^{a)}	39/58（67）	24/46（52）
感染源不明の菌血症	5/10（50）	2/7（29）
皮膚・軟部組織感染症	9/13（69）	5/5（100）
尿路感染症	12/19（63）	12/20（60）
肺炎	2/3（67）	0/1（0）
その他の感染症 ^{c)}	11/13（85）	5/13（39）

a：Enterococcus faecium、Enterococcus faecalis等（適応はEnterococcus faeciumのみ）。病原菌ごとの有効率は、600mg投与群におけるE.faeciumによる感染症患者：38/57（66.7%）、E.faecalisによる感染症患者：3/4（75%）、200mg投与群におけるE.faeciumによる感染症患者：24/45（53.3%）、E.faecalisによる感染症患者：0/2（0.0%）であった（一部、両病原菌による感染症患者を含む）。

b：対照薬はリネゾリド200mg

c：肝臓瘍、胆管敗血症、胆嚢壊死、結腸周辺臓瘍、肺炎、カテーテルに関連した感染症などの感染源が含まれる。

このうち、菌血症を伴うVRE感染症に対する有効率は、600mg1日2回投与で59%（10/17）、200mg1日2回投与で29%（4/14）であった。

高用量（600mg1日2回）投与群における安全性評価対象例79例中、副作用の発現症例は20例（25.3%）であった。その主なものは、血小板減少3例（3.8%）、便秘2例（2.5%）、嘔吐2例（2.5%）及び発疹2例（2.5%）等であった²⁰⁾。
注）本剤の承認用量は、1回600mgを12時間ごとに投与（ただし、12歳未満の小児には1回10mg/kgを8時間ごとに投与）

〈メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症〉

17.1.2 国内Ⅲ相試験

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、注射剤から錠剤への切り替え投与を可能とした臨床試験（投与期間7～28日）を行った。投与終了時の有効率は以下のとおりである。

疾患名	n/N（有効率）
	投与終了時
敗血症	4/9
深在性皮膚感染症	1/1
慢性膿皮症	2/3
外傷・熱傷及び手術創の二次感染	11/14（78.6%）
肺炎	21/35（60.0%）

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²¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リネゾリドは細菌リボソームと結合し、翻訳過程の70S開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白合成を阻害する。一方、ポリソームの伸長あるいはペプチド結合の合成は阻害せず、作用機序は従来の抗菌薬と異なる²²⁾。

18.2 抗菌作用

18.2.1 抗菌力

リネゾリドはバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対して抗菌力を有する。日本、米国及び欧州で実施された試験における検討で、VRE（*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*）及びMRSAに対するリネゾリドのMIC₉₀値は、いずれも $\leq 4\mu\text{g/mL}$ （Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の標準法に準ずる）であった。なお、*Enterococcus faecalis*は臨床経験が少ないため、適応外である^{21,23)}。

18.2.2 感受性試験方法及び判定基準

VRE及びMRSAのうち本剤感受性菌とする際の試験法・判定基準は、CLSIの標準法に準ずる^{24,25)}。[5.1参照]

リネゾリドの感受性判定基準

病原菌	感受性判定基準					
	希釈法による最小発育阻止濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）			ディスク拡散法による阻止円径（mm）		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4	-	≥ 8	≥ 21	-	≤ 20

S：感受性、I：中等度耐性、R：耐性

18.3 耐性

18.3.1 VRE及びMRSAに対して、リネゾリドと既存の抗菌薬との間に交差耐性の報告はない。

18.3.2 *In vitro*試験において、*Staphylococcus aureus*及び*Staphylococcus epidermidis*における自然発生変異の頻度は $10^{-8}\sim 10^{-11}$ であった。また、薬剤の増量的継代培養による試験管内耐性獲得試験における*Enterococcus faecium*及び*Enterococcus faecalis*を用いた20回の継代培養で、各々の菌種でMICは $4\mu\text{g/mL}$ から $8\mu\text{g/mL}$ 及び $2\mu\text{g/mL}$ から $64\mu\text{g/mL}$ に感受性の低下が認められた。また、*Staphylococcus aureus*では19回の継代培養で、 $4\mu\text{g/mL}$ から $>64\mu\text{g/mL}$ に感受性の低下が認められた²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見知

一般的名称：リネゾリド（Linezolid）

略号：LZD

化学名：(-)-N-[[（S）-3-（3-fluoro-4-morpholinophenyl）-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

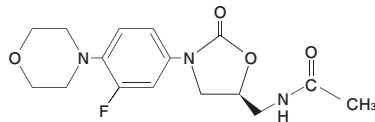
分子式：C₁₆H₂₀FN₃O₄

分子量：337.35

性状：白色～微黄白色の粉末である。

ベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又は水に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本品を包んでいる外袋は遮光性の包材を使用しているので、製品の品質を保持するため、使用時まで開封しないこと。

22. 包装

600mg×5バッグ

23. 主要文献

- 社内資料：Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Linezolid [L20090521008]
- 社内資料：健康成人男性における単回投与後の血中濃度推移と薬物動態パラメータ（米国人） [L20040130061]
- Stalker DJ, et al. : J Antimicrob Chemother. 2003 ; 51（5）：1239-1246
- 社内資料：健康成人男性における血中濃度推移と薬物動態パラメータ（日本人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.1） [L20040311024]
- 社内資料：母集団解析法による薬物動態パラメータの検討（日本人及び外国人患者）（2006年4月20日承認、CTD2.7.2.2.1） [L20060310003]
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（米国人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.2） [L20140305173]
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（米国人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.3） [L20040130062]
- Sisson TL, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2002 ; 57（11）：793-797
- Welshman IR, et al. : Biopharm Drug Dispos. 2001 ; 22（3）：91-97
- 社内資料：反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ（英国人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.1.2） [L20040311027]
- 社内資料：体内分布（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.1.4） [L20040311028]
- Slatter JG, et al. : Drug Metab Dispos. 2001 ; 29（8）：1136-1145
- 社内資料：血漿中濃度の用量依存性の検討（米国人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.1.3） [L20040130063]
- 社内資料：チトクロームP450の誘導（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2.3.2.1） [L20040311031]
- Wynalda MA, et al. : Drug Metab Dispos. 2000 ; 28（9）：1014-1017
- 社内資料：チトクロームP450 2C9（CYP2C9）の誘導（ワルファリンとの相互作用、米国人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.6.3） [L20040311033]
- Sisson TL, et al. : J Clin Pharmacol. 1999 ; 39（12）：1277-1282
- 社内資料：ゲンタマイシンの相互作用（英国人）（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.1.6.2.2） [L20040311037]
- 社内資料：Clinical/Statistical Analyses of Phase III Trials : Infections due to vancomycin-resistant enterococci [L20040311038]
- VRE感染症症例を対象とした試験（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.3.1.1）
- 社内資料：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症患者に対する非盲検多施設共同試験（2006年4月20日承認、CTD 2.7.6.2） [L20060310005]
- Shinabarger D. : Expert Opin Investig Drugs. 1999 ; 8（8）：1195-1202
- Eliopoulos GM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40（7）：1745-1747
- CLSI Document. 2010 ; 30（1）：76-78
- CLSI Document. 2010 ; 30（1）：96-98
- 社内資料：オキサゾリジノン系抗菌薬に対する耐性発現及び交叉耐性（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1.3.2） [L20040311039]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7





**2012年10月改訂（第17版）
*2012年1月改訂

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

グリコペプチド系抗生物質製剤

注射用タゴシッド® 200mg

TARGOCID®

テイコプラニン製剤

日本標準商品分類番号

8 7 6 1 1 9

承認番号	21800AMX10418
薬価収載	2006年12月
販売開始	1998年7月
再評価結果	2004年9月
再審査結果	2010年12月
用法・用量追加	2003年1月

0415-05622 D0115722

SANOFI



【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

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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
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

【組成・性状】

1. 組成

販 売 名	注射用タゴシッド200mg
有効成分 (1バイアル中)	日局テイコプラニン200mg（力価）
添 加 物	等張化剤、pH調節剤

2. 製剤の性状

本剤は、凍結乾燥により製した注射剤で内容物は白色～淡黄色の容易に崩れる塊又は粉末で、注射用水に溶解した液のpH及び浸透圧比は下表のとおりである。

濃 度	200mg（力価）/3mL
溶 解 液	注射用水
pH	7.2～7.8
浸 透 圧 比	約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

〈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）

〈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

【用法及び用量】

通常、成人にはテイコプラニンとして初日400mg（力価）又は800mg（力価）を2回に分け、以後1日1回200mg（力価）又は400mg（力価）を30分以上かけて点滴静注する。敗血症には、初日800mg（力価）を2回に分け、以後1日1回400mg（力価）を30分以上かけて点滴静注する。

通常、乳児、幼児又は小児にはテイコプラニンとして10mg

069B3C

（力価）/kgを12時間間隔で3回、以後6～10mg（力価）/kg（敗血症などの重症感染症では10mg（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16mg（力価）/kgを、以後8mg（力価）/kgを24時間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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。〔「9. その他の注意」、【薬物動態】の項参照〕
- (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5～10μg/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10μg/mL以上を保つこと。〔「9. その他の注意」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）

- (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。〕
- (2) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (3) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (4) 低出生体重児、新生児〔「7. 小児等への投与」、【薬物動態】の項参照〕

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)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。
- (3)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。

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
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		

4. 副作用

〈成人〉

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）

また、使用成績調査において、安全性評価対象症例2,190例中、334例（15.3%）547件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は肝機能障害101件（4.6%）、ALT（GPT）上昇60件（2.7%）、AST（GOT）上昇59件（2.7%）、Al-P上昇30件（1.4%）、BUN上昇22件（1.0%）であった。（再審査終了時）

〈小児等〉

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・用量追加承認時）

また、使用成績調査において、安全性評価対象症例117例中、18例（15.4%）24件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は肝機能障害11件（9.4%）、発疹4件（3.4%）であった。（再審査終了時）

(1)重大な副作用

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。

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。

3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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。

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。

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。

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。

(2)その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発熱、発疹		
肝臓 ^{注2)}	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇	黄疸、LDH上昇、ビリルビン上昇		
血液	好酸球増多	貧血、白血球減少		
腎臓 ^{注2)}	BUN上昇	血清クレアチニン上昇		
循環器 ^{注3)}		血圧低下	動悸	血圧上昇
消化器			食欲不振、下痢、嘔吐	悪心
その他			痙攣	注射部位疼痛、静脈炎、悪寒、頭痛、菌交代症

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) 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) 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24mg/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。

発現頻度は承認時までの成人における臨床試験、小児等における市販後臨床試験及び特別調査、小児、成人における使用成績調査の結果を合わせて算出した。

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日目を以降の用量を減量するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。〕

(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。〕

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、原則として初期負荷用量（小児では10mg/kg12時間間隔3回、新生児では16mg/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〕

8. 適用上の注意

(1)調製方法：注射液の調製にあたっては、本剤1バイアル〔200mg（力価）〕に注射用水又は生理食塩液約5mL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100mL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5mL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希釈して調製する。

(2)調製時

- 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。
- セフォチアムと混合すると、本剤の活性低下を来する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。
- 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注射液、ポタコールR輸液、ラクテック注、KN3号輸液、ソリタ-T3号輸液、フィジオゾール3号輸液、アクチット注等である。
- 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。

(3)調製後：調製後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

(4)投与方法：注射液は30分以上かけて点滴静注すること。

9. その他の注意

(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：6～30mg/kg（400～2,000mg）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60μg/mL以上を示した症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60μg/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。また、トラフレベルの血中濃度が20μg/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。

(2)腎機能障害患者への投与方法

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10mL/min以下の患者と同様とする。

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。

(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。

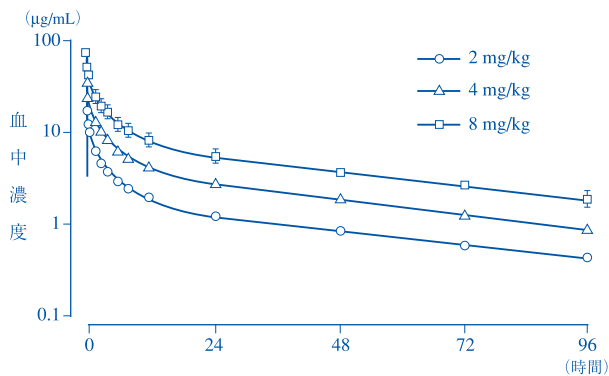
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)健康成人¹⁾

健康成人男子に2、4及び8mg/kgのテイコプラニンを30分かけて点滴静注したときの最高血漿中濃度はそれぞれ17.0、34.4及び71.8μg/mLを示し、投与後初期に比較的速やかに減少した後、終末半減期46～56時間ときわめて穏やかに消失した。

健康成人における用量別血漿中テイコプラニン濃度
(平均値±標準偏差、n=5)



(2)小児等²⁾

小児(41日齢～10歳)に対しては本剤10mg/kgを12時間間隔で3回、以後10mg/kgを24時間ごとに点滴静注し、新生児^{*}(4日齢～93日齢)に対しては初回のみ16mg/kgを、以後8mg/kgを24時間ごとに点滴静注した際の血中濃度を測定した。

		小児		新生児 [*]	
		例数	濃度(μg/mL)	例数	濃度(μg/mL)
トラフ値	3日目	7	12.5	9	15.2
	4日目		12.2		14.7
	7日目		13.1		17.8
点滴終了後2時間値(3日目)		8	35.2	9	32.9

※：93日齢の低出生体重児を含む

(平均値)

(3)腎機能障害患者(外国人のデータ)³⁾

腎機能障害患者に3mg/kgのテイコプラニンを投与したとき、投与後初期の血漿中濃度に健康成人と差は見られないが、クレアチニン・クリアランスの低下に相関して消失半減期が延長するとの報告がある。したがって腎機能障害患者においては投与間隔あるいは投与量の調節が必要である。

テイコプラニン3mg/kgを静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

	グループ				
	I	II	III	IV	V
	(健康成人)	(腎機能障害患者)			(CAPD患者)
クレアチニン・クリアランス Ccr (mL/min)	103.0±2.4	45.7±11.5	16.8±3.2	6.9±2.3	≤2
分布容積 V _{ds} (L/kg)	0.84±0.17	0.94±0.22	0.99±0.18	1.01±0.33	1.00±0.22
全身クリアランス CL _t (mL/min)	18.1±3.4	10.3±2.1	10.2±2.3	6.3±1.6	5.6±2.0

(平均値±標準偏差)

2. 分布(外国人のデータ)

ヒトにテイコプラニンを静注又は点滴静注したとき、心臓組織⁴⁾、皮下脂肪⁵⁾、水疱液⁶⁾、骨組織⁷⁾、滑液⁸⁾、肺組織⁹⁾及び気管支分泌物¹⁰⁾への移行は良好で1～2μg/mL(又はg)以上であった。

[参考]

ラットに¹⁴C-標識体を静脈内投与したときの組織内濃度は、肺、肝、腎、脾、副腎で高く、大脳、生殖腺、眼への分布は低かった。消失は緩慢で120時間後においても肝、腎、副腎で比較的高い値を示した¹¹⁾。また、7日間連続静脈内投与時では、最終投与720時間後においても副腎では他の臓器に比べて高い値を示した¹²⁾。

3. 代謝・排泄¹⁾

健康成人男子に2、4及び8mg/kgのテイコプラニンを30分かけて点滴静注したとき、投与開始後96時間までの尿中排泄率は投与量の46～54%であった。8mg/kg投与後3日間の糞中排泄は平均1%未満であった。

4. 血清蛋白結合率(外国人のデータ)¹³⁾

ヒト血清蛋白質への結合率は約90%である。

5. アルブミンとの結合(in vitro)¹⁴⁾

ヒト血清アルブミン-ビリルビン結合に対するテイコプラニンのビリルビン遊離作用を検討したとき、テイコプラニンのビリルビン遊離作用は認められなかった。

【臨床成績】

臨床効果

1. MRSA感染症(成人)における有効性評価対象症例は43例であり、著効10例、有効24例、やや有効4例、無効5例で有効率(著効+有効/症例数)は79.1%であった¹⁵⁻¹⁷⁾。

疾患名	有効率(%)
敗血症	6/10 (60.0)
深在性皮膚感染症(せつ・せつ腫症・よう)	3/3
慢性膿皮症(皮下膿瘍・膿皮症)	3/3
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	9/10 (90.0)
肺炎	11/13 (84.6)
膿胸	1/2
慢性呼吸器病変の二次感染(慢性気管支炎)	1/2
(著効+有効)/症例数	34/43 (79.1)

2. MRSAに対する細菌学的効果は70.0%(28/40例)の菌消失率であった(成人)¹⁵⁻¹⁷⁾。

3. 小児等の成績

市販後臨床試験における小児(41日齢～10歳)では8例中5例において、新生児^{*}(4日齢～93日齢)では9例中8例において有効であった²⁾。小児及び新生児(0日齢～15歳)に対する特別調査の有効率は88.5%(23/26例)であった。

※：93日齢の低出生体重児を含む

【薬効薬理】

1. 抗菌作用¹⁸⁻²¹⁾

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対して優れた抗菌力を有し、グラム陰性菌に対しては抗菌力を示さない。

2. 耐性²²⁾

MRSAを用いたin vitroでの耐性獲得の継代培養試験により検討した結果、耐性化は低い。

3. 作用機序²³⁾

本剤の作用は、細菌の細胞壁合成阻害によるものであり、その作用は殺菌的である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テイコプラニン Teicoplanin

略号：TEIC

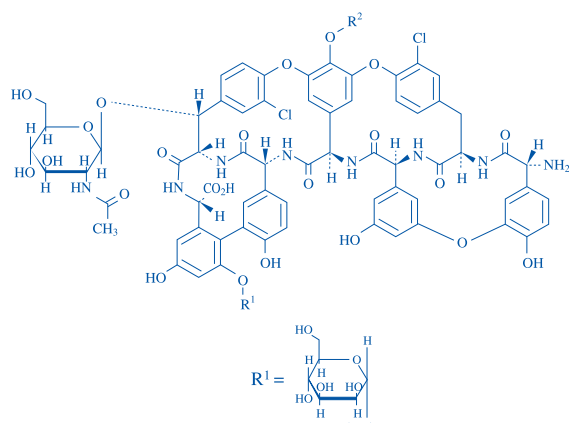
化学名(本質)：テイコプラニンA₂₋₁、テイコプラニンA₂₋₂、テイコプラニンA₂₋₃、テイコプラニンA₂₋₄、テイコプラニンA₂₋₅及びテイコプラニンA₃₋₁等の混合物



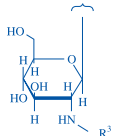
分子式：C_{72~89}H_{68~99}Cl₂N_{8~9}O_{28~33}

分子量：1564.25～1893.68

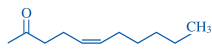
構造式：



テイコプラニン A₂群：R² =



テイコプラニン A₂₋₁：R³ =



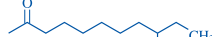
テイコプラニン A₂₋₂：R³ =



テイコプラニン A₂₋₃：R³ =



テイコプラニン A₂₋₄：R³ =



テイコプラニン A₂₋₅：R³ =



テイコプラニン A₃₋₁：R² = H

性 状：テイコプラニンは白色～淡黄白色の粉末である。水に溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、アセトニトリル、メタノール、エタノール(95)、アセトン、酢酸(100)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【 承認条件 】

本剤使用後の本剤耐性及びバンコマイシン耐性菌の出現状態を十分に調査し、医療関係者に情報提供すること。

【 包 装 】

200mg (力価)×10バイアル

【 主要文献 】

- 1) 中島光好 他：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 88, 1993 [TRG0025]
- 2) 砂川慶介 他：Jpn. J. Antibiot., **55**(5), 656, 2002 [TRG0425]
- 3) Bonati, M., et al. : Clin. Pharmacokinet. **12**(4), 292, 1987 [TRG0027]
- 4) Bergeron, M. G., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **34**(9), 1699, 1990 [TRG0034]
- 5) Antrum, R. M., et al. : Drugs Exp. Clin. Res., **15**(1), 21, 1989 [TRG0035]
- 6) Novelli, A., et al. : Int. J. Clin. Pharm. Res., **9**(3), 233, 1989 [TRG0037]

- 7) 社内資料：ヒトにおける骨組織への移行 [TRG-01]
- 8) 社内資料：ヒトにおける炎症性関節滑液中への移行 [TRG-02]
- 9) 社内資料：ヒトにおける肺組織への移行 [TRG-03]
- 10) Motte, S., et al. : Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., 27th. No.236, 1987 [TRG0038]
- 11) Bernareggi, A., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **30**(5), 733, 1986 [TRG0030]
- 12) 社内資料：ラットにおける薬物動態 [TRG-04]
- 13) Assandri, A., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **33**(2), 191, 1987 [TRG0031]
- 14) 社内資料：ビリルビン-ヒト血清アルブミン結合に対する競合 [TRG-05]
- 15) 副島林造：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 115, 1993 [TRG0001]
- 16) 伊藤 章 他：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 126, 1993 [TRG0002]
- 17) 由良二郎 他：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 134, 1993 [TRG0003]
- 18) 井上松久 他：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 47, 1993 [TRG0013]
- 19) 出口浩一 他：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 32, 1993 [TRG0016]
- 20) 五島瑳智子 他：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 18, 1993 [TRG0011]
- 21) 加藤直樹 他：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 56, 1993 [TRG0010]
- 22) 中塩哲士 他：日本化学療法学会雑誌, **41**(S-2), 41, 1993 [TRG0014]
- 23) Somma, S., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **26**(6), 917, 1984 [TRG0004]

**【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

** 製造販売：

サノフィ株式会社

069830488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



貯法	室温保存
使用期限	アンプル及び外箱に最終年月表示

アミノグリコシド系抗生物質製剤
劇薬、処方箋医薬品^{※1)}
日本薬局方 アルベカシン硫酸塩注射液
ハベカシン[®]注射液25mg
ハベカシン[®]注射液75mg
ハベカシン[®]注射液100mg
ハベカシン[®]注射液200mg
HABEKACIN[®] INJECTION 25mg・75mg・100mg・200mg

承認番号	25mg：21800AMX10544000 75mg：21800AMX10543000 100mg：21800AMX10542000 200mg：22000AMX00270000
薬価収載	25mg、75mg、100mg：2006年12月 200mg：2008年6月
販売開始	25mg、75mg、100mg：2007年1月 200mg：2008年6月

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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〕
- (3)肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

(1)組成

ハベカシン注射液25mg（1アンプル0.5mL）、ハベカシン注射液75mg（1アンプル1.5mL）、ハベカシン注射液100mg（1アンプル2mL）又はハベカシン注射液200mg（1アンプル4mL）は、それぞれ下記の成分を含有する。

販 売 名		ハベカシン 注射液25mg	ハベカシン 注射液75mg	ハベカシン 注射液100mg	ハベカシン 注射液200mg
有効成分	アルベカシン硫酸塩	25mg（力価）	75mg（力価）	100mg（力価）	200mg（力価）
添加物	亜硫酸水素ナトリウム	0.25mg	0.75mg	1.0mg	2.0mg
	pH調整剤、等張化剤				

(2)製剤の性状

形 状	色	pH	浸透圧比
注 射 液	無色澄明	6.0～8.0	約1

（浸透圧比：日局生理食塩液対比）

【効能・効果】

<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)

<適応症>

敗血症、肺炎

【用法・用量】

(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150～200mg（力価）を30分～2時間かけて点滴静注する。必要に応じ、1日150～200mg（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150～200mg（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。

(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4～6mg（力価）/kgを30分かけて点滴静注する。必要に応じ、1日4～6mg（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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。
- (2)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、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。
- (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。

【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）

- 1) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 2) 低出生体重児、新生児〔「小児等への投与」の2)、3)の項参照〕
- 3) 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。〕

(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。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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) 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8kHz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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。
 - ①MRSA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。
 - 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。
- 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。]
- 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。

(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
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、近位尿細管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。

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 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ふ報告がある。
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) 他のアミノグリコシド系抗生物質(注射剤)	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがある。	小児(特に低出生体重児・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 バ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。

(4)副作用

市販後使用成績調査の結果

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。

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(AI-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)

高齢者ー市販後使用成績調査の結果

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。

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)

小児—市販後使用成績調査の結果

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。

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）

1日1回投与臨床薬理試験の結果

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）

1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

2) その他の副作用

種類\頻度	0.1～5％未満	0.1％未満
肝 臓 ^{注2)}	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇等	黄疸等
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
過敏症 ^{注4)}	発疹等	掻痒、発赤、発熱、蕁麻疹等
血 液 ^{注5)}	貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多等	———
消化器	下痢等	下血 ^{注2)} 、軟便、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等
注射部位	———	注射局所の疼痛又は硬結（筋肉内注射時）

種類\頻度	0.1～5％未満	0.1％未満
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	———	頭痛、手指しびれ感、全身倦怠感

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。

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〕

(7) 小児等への投与

- 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200mg（力価）を超えないよう注意すること。
- 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。
- 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 μ g/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。
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。
- 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。

(8) 過量投与

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。

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。

(9) 適用上の注意

1) 調製時

- 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。
- 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。

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、ブロムヘキシシ塩酸塩、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、ドキシソルピシシ塩酸塩と混注すると、白濁・沈殿を生じることがある。

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。

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、ポタコール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。

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。

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。

- 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）
- 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。
- 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。
- 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。

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。

【薬物動態】

(1)血中濃度

1)健康成人^{1～3)}

健康成人に本剤200mg(力価)を1時間かけて点滴静注したときの血清中濃度は、図1のとおりで、薬物動態パラメータは、表1のとおりであった。また、75mg(力価)又は100mg(力価)を1時間かけて点滴静注又は筋注したときの薬物動態パラメータは、表1のとおりであった。

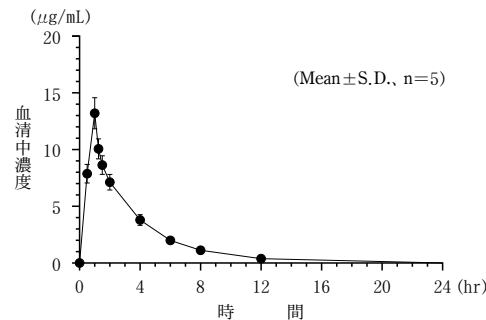


図1 200mg(力価)1時間点滴静注(単回投与)したときの血清中濃度推移(健康成人)

表1 健康成人における薬物動態パラメータ

投与法	1時間点滴静注			筋注	
投与量(mg(力価))	200	100	75	100	75
例数	5	3	3	4	4
Tmax(hr)	点滴終了時			0.5	
Cmax(μg/mL)	13.2	7.56	6.80	5.6	4.2
T½(hr)	2.3	2.1	2.8	1.68	1.66
Vd(L/man)	15.4	12.5	12.7	14.2	17.8
CLtot(L/hr/man)	5.11	4.55	4.01	5.75	5.40
AUC(μg・hr/mL)	40.5	22.0	18.7	17.4	13.9

2)小児患者(乳児・幼児：生後29日以上6歳未満まで、新生児：生後28日まで)⁴⁾

乳児・幼児、新生児に本剤2～3mg(力価)/kgを30分間点滴静注したときの血漿中濃度は、図2のとおりで、薬物動態パラメータは表2のとおりであった。CLtotは新生児よりも乳児・幼児の方が大きかった。

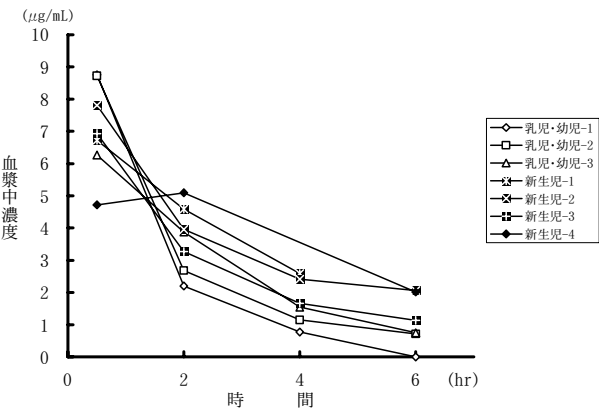


図2 2～3mg(力価)/kg 30分間点滴静注(単回投与)したときの血漿中濃度推移(小児患者)

表2 小児における薬物動態パラメータ

年齢区分 (実測年齢)	乳児・幼児(n=3) (1歳9ヵ月～4歳8ヵ月)	新生児(n=4) (1～18日)
投与量(mg(力価)/kg)	2.38～2.92	1.99～2.99
Tmax(hr)	0.53	0.88
Cmax(μg/mL)	7.91	6.64
T½(hr)	1.73	3.20
Vdss(L/kg)	0.304	0.382
CLtot(L/hr/kg)	0.154	0.091
AUC0-∞(μg・hr/mL)	17.77	28.71

3)腎機能障害患者

①200mg(力価)30分間点滴静注⁵⁾

腎機能障害程度の異なる患者に本剤200mg(力価)を30分間点滴静注したときの血中濃度は図3のとおりで、薬物動態パラメータは表3のとおりであった。腎機能が正常な患者と軽度腎機能障害患者では各パラメータはほぼ同様であり、中等度-高度腎機能障害患者では、腎機能正常患者と比較してCmin、T½、AUC0-24が大きく、CLtotは小さかった。（(5)血中濃度モニタリングの項参照）

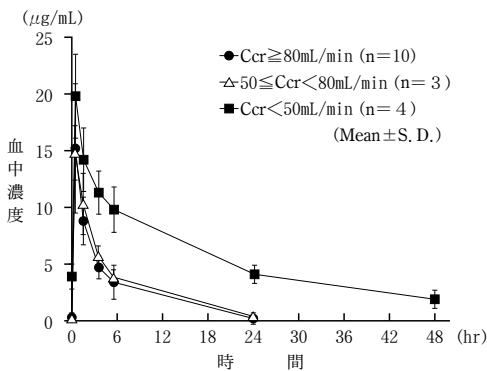


図3 200mg（力価）30分間点滴静注（単回投与）したときの血中濃度推移（腎機能による層別）

表3 患者における腎機能別の薬物動態パラメータ

腎機能程度 (mL/min)	正常 Ccr≥80		軽度腎機能障害 50≤Ccr<80	中等度-高度腎機能障害 Ccr<50
	n		(n=3)	(n=4)
Tmax(hr)	0.47±0.08	10	0.42±0.00	0.50±0.09
Cmax(μg/mL)	15.2±5.7	10	14.8±2.4	19.8±3.7
Cmin(μg/mL)	0.3±0.4	10	0.2±0.3	3.9±1.1
T½(hr)	3.51±2.67	5	3.95±2.32	16.82±6.02
Vdss(L/man)	14.6±4.3	5	15.9±3.9	15.7±3.5
CLtot(L/hr/man)	3.71±1.31	5	3.30±1.06	0.70±0.14
AUC0-24(μg・hr/mL)	58.6±22.5	5	62.9±18.0	188.8±24.0

(Mean±S. D.)

②100mg（力価）1時間点滴静注⁶⁾

健康成人及び腎機能障害程度の異なる患者に本剤100mg（力価）を1時間点滴静注したところ、障害の程度に応じてT½の延長が認められた（表4）。

表4 健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

腎機能程度 (mL/min)	健康成人 Ccr100	腎機能障害患者	
		50≤Ccr<70	30≤Ccr<50
T½β(hr)	2.46±0.40	2.91±1.20	4.85±1.63
Vdβ(L/man)	19.12±4.20	16.05±2.34	15.74±3.44
CLtot(L/hr/man)	5.40±0.31	4.10±1.03	2.35±0.51
AUC0-∞(μg・hr/mL)	18.56±1.04	25.51±6.72	43.85±8.63

(Mean±S. D., n=3)

また、クレアチニン・クリアランス（Ccr）が50未満の患者の24時間までの尿中排泄率は56.9%でCcrが100の健康成人のそれは90.3%で明らかに障害程度が高くなるにつれ、尿中排泄の遅延傾向が認められた。

(2)分布

1)蛋白結合⁷⁾

平衡透析法により測定したヒト血清蛋白との結合率は5～20μg/mLの濃度範囲で3～12%であった（*in vitro*）。

2)体液・組織内濃度

①喀痰中濃度^{8, 9)}

慢性気道感染症患者に本剤100mg（力価）を点滴静注したときの喀痰中濃度の最高値は1.15～1.32μg/mLを示した。

②腹水中濃度^{10, 11)}

腹膜炎患者に本剤75mg（力価）を点滴静注したときの最高腹水中濃度は0.36～5.29μg/mLであった。

③胆汁中濃度¹²⁾

胆道手術患者に本剤75mg（力価）を筋注したときの胆汁中濃度は2時間後に最高値0.67μg/mLを示した。

(3)代謝¹³⁾

尿中に抗菌活性代謝物は認められていない。

(4)排泄^{1～3)}

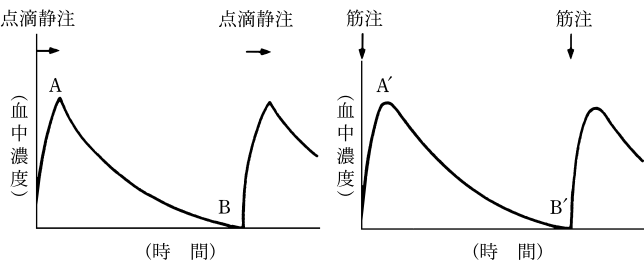
本剤は0.69%として腎臓より排泄される。健康成人に本剤

200mg（力価）を1時間点滴静注（単回投与）したとき、投与24時間までの尿中排泄率は約80%であった。また、75mg（力価）又は100mg（力価）を投与したとき、投与8時間までの尿中排泄率は点滴静注で70～80%、筋注で約70%であった。

(5)血中濃度モニタリング

アミノグリコシド系抗生物質による副作用発現の危険性は、最高血中濃度（ピーク値）あるいは最低血中濃度（次回投与直前値）が異常に高い値を繰り返すほど大きくなるといわれており、特に本剤の場合は、最低血中濃度が2μg/mL以上が繰り返されると第8脳神経障害や腎障害発生の危険性が大きくなる可能性がある。また、最高血中濃度は薬効と関係しており、本剤では、その標準的な目安は9～20μg/mLと考えられている。

特に新生児、低出生体重児、高齢者及び大量投与患者では適当な間隔で最高血中濃度（A，A'）と最低血中濃度（B，B'）を測定し、異常な高値を示す場合には、次回投与より投与量や投与間隔を調整することが望ましい。例えば、異常に高い最高血中濃度が繰り返されている場合は投与量を減量し、異常に高い最低血中濃度が繰り返されている場合は投与間隔を延長するなど調整を行う。



A：点滴静注終了時 A'：筋注後30～50分 B、B'：次回投与直前

【臨床成績】

(1)ハベカシン注射液の承認時及び小児適応追加時の臨床試験での成績^{14～16)}

MRSA感染症における臨床効果は、敗血症（敗血症の疑い1例を含む）に対して5例中4例、肺炎に対して13例中9例に有効であった。

1)高齢者への投与

高齢者（70歳以上）のMRSA感染症における臨床効果は敗血症及び肺炎に対して7例中5例に有効であった。

2)小児への投与

小児（16歳未満）のMRSA感染症における臨床効果は敗血症（敗血症の疑い1例を含む）及び肺炎に対して8例中5例に有効であった。

(2)1日1回投与での成績

1)臨床薬理試験⁵⁾

成人のMRSA感染症における臨床試験では、肺炎に対して14例中10例に有効であった。

2)特定使用成績調査（参考）¹⁷⁾

成人では、敗血症に対して19例中17例、肺炎に対して78例中63例に有効であった。

小児（15歳未満）では、敗血症に対して2例中1例、肺炎に対して1例中1例に有効であった。

【薬効薬理】

(1)抗菌作用^{18～22)}

1)メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対して強い抗菌力を有し、アミノグリコシド系抗生物質の中で最も優れた抗菌力を示した。

2)MRSAの産生する各種の不活化酵素に対して安定であった。

3) マウスにシクロホスファミドを投与して感染防御機能を低下させた実験的MRSA感染症に対して優れた防御効果を示した。また、MRSAによる実験的マウス皮下膿瘍に対しても優れた防御効果を示した。

(2) 耐性獲得^{23, 24)}

MRSAのマウスを用いた生体内耐性獲得試験では耐性獲得は認められなかったが、増量的継代培養法による試験管内耐性獲得試験ではMICの上昇がみられたことから、臨床における耐性菌発現の可能性は否定できない。

(3) 作用機序²⁵⁾

細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示し、その作用は殺菌的である。

【有効成分に関する理化学的知見】

性 状：アルベカシン硫酸塩は白色の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にはほとんど溶けない。

一般名：アルベカシン硫酸塩 Arbekacin Sulfate

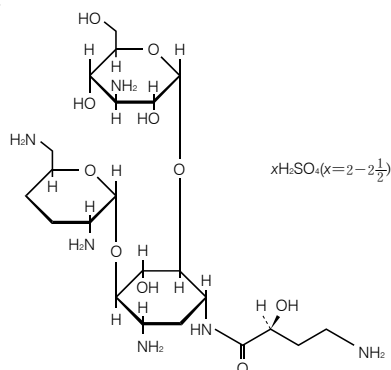
略 号：ABK

化学名：3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-*erythro*-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

分子式： $C_{22}H_{44}N_6O_{10} \cdot xH_2SO_4$ ($x=2-2\frac{1}{2}$)

分子量：552.62 (ただし遊離塩基)

構造式：



分配係数：($\log_{10}$ 1-オクタノール層/水層、 $20 \pm 5^\circ\text{C}$)

pH 2.0～10.0
< -3.0

【包 装】**

ハベカシン注射液25mg

1 アンプル0.5mL中 25mg(力価)含有 10アンプル

ハベカシン注射液75mg

1 アンプル1.5mL中 75mg(力価)含有 10アンプル

ハベカシン注射液100mg

1 アンプル 2mL中 100mg(力価)含有 10アンプル

ハベカシン注射液200mg

1 アンプル 4mL中 200mg(力価)含有 10アンプル

【主要文献】**

- 1) 戸塚 恭一ほか：Jpn. J. Antibiot., 47(6)：676, 1994
- 2) 山作房之輔ほか：Chemotherapy, 34(S-1)：117, 1986
- 3) 山本 敬ほか：Chemotherapy, 34(S-1)：104, 1986
- 4) 砂川 慶介ほか：日本化学療法学会雑誌, 51(2)：91, 2003
- 5) 相川 直樹ほか：日本化学療法学会雑誌, 56(3)：299, 2008
- 6) 公文 裕巳ほか：Jpn. J. Antibiot., 42(1)：200, 1989
- 7) 三富 奈由ほか：Jpn. J. Antibiot., 40(2)：357, 1987
- 8) 重野 芳輝ほか：Chemotherapy, 34(S-1)：317, 1986
- 9) 吉田 俊昭ほか：Chemotherapy, 34(S-1)：332, 1986
- 10) 田中 承男ほか：Chemotherapy, 34(S-1)：583, 1986
- 11) 中村 孝ほか：薬理と治療, 14(11)：7115, 1986
- 12) 岡 隆宏ほか：Chemotherapy, 34(S-1)：575, 1986
- 13) HBKのヒト尿中代謝物の検索(社内資料)
- 14) 和田 光一ほか：Chemotherapy, 35(3)：213, 1987
- 15) 坂本 翊ほか：化学療法の領域, 4(7)：1381, 1988
- 16) 藤井 良知ほか：Jpn. J. Antibiot., 47(1)：57, 1994
- ** 17) 河野 仁ほか：TDM研究, 27(2)：55, 2010
- 18) 神田佳代子ほか：Chemotherapy, 36(4)：289, 1988
- 19) 出口 浩一ほか：Chemotherapy, 35(6)：476, 1987
- 20) 松橋 祐二ほか：Jpn. J. Antibiot., 41(5)：523, 1988
- 21) Arbekacinの実験的メチシリン耐性ブドウ球菌感染症に対する有効性評価(社内資料)
- 22) 渡辺 忠洋ほか：Jpn. J. Antibiot., 40(2)：349, 1987
- 23) MRSAのHBKに対する試験管内耐性獲得試験(社内資料)
- 24) HBKに対するMRSAの生体内耐性獲得試験(社内資料)
- 25) Tanaka, N., *et al.*：Antimicrob. Agents Chemother., 24(5)：797, 1983

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120) 093-396 電話(03) 3273-3539
FAX(03) 3272-2438

20XX年 XX月改訂（第X版）（用法及び用量変更）
2020年12月改訂（第1版）

貯 法：2～8℃
有効期間：3年

環状リポペプチド系
抗生物質製剤

注射用ダプトマイシン

キュビシン® 静注用350 mg

CUBICIN® IV 350 mg

日本標準商品分類番号
876119

承認番号 22300AMX00604000
販売開始 2011年9月

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋
により使用すること



2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キュビシン®静注用350 mg
有効成分	ダプトマイシン
分量	350 mg (調製時の損失を考慮に入れ、1バイアル 中367.5 mgを含む。)
添加剤	水酸化ナトリウム (pH 調節剤)

3.2 製剤の性状

販売名	キュビシン®静注用350 mg
剤形	10 mL 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）

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

ダプトマイシンに感性的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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、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。[18.2 参照]

5.2 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。

〈感染性心内膜炎〉

5.3 成人の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。また、小児の感染性心内膜炎に対する有効性及び安全性は確認されていない。

6. 用法及び用量

〈成人〉

敗血症、感染性心内膜炎

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分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

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

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分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

〈小児〉

敗血症

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上7歳未満	1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

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

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上7歳未満	1日1回9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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成人患者では、下表を目安に本剤の投与間隔を調節すること。小児の腎機能障害患者に対する検討は行われていない。[9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]

クレアチニン クリアランス (CL _{cr}) (mL/min)	効能・効果（成人）	
	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6 mg/kgを24時間ごと	1回4 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)	1回6 mg/kgを48時間ごと	1回4 mg/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。

7.2 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CK値が上昇した。

7.3 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。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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.1.1 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。

8.1.2 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。[17.1.1-17.1.7 参照]

8.2 本剤投与中に、CK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。[9.1.1、9.2.1、9.2.2、10.2、17.1.1-17.1.4、17.1.6、17.1.7 参照]

8.2.1 CK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。原因不明のCK上昇を発現した患者では、CK値を更に頻回にモニタリングすること。

8.2.2 CK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チーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないがCK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。

8.3 本剤によるショック、アナフィラキシー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。[11.1.1 参照]

8.3.1 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。

8.3.2 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。

8.3.3 点滴静注の場合は投与開始から投与終了後まで、また、静脈内注射の場合は投与終了後もしばらくの間、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前治療にHMG-CoA還元酵素阻害剤を用いた患者
CK値を投与期間中は通常（週1回以上）より更に頻回にモニタリングすること。[8.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

〈CL_{cr} 30 mL/min 未満の成人患者（血液透析又はCAPDを受けている患者を含む）〉

9.2.1 本剤の投与間隔を調節すること。投与間隔を調節する必要があるため、腎機能を頻回にモニタリングすること。
CK値を投与期間中は通常（週1回以上）よりも更に頻回にモニタリングすること。[7.1、8.2、16.6.1 参照]

〈CL_{cr} 30 mL/min 以上の成人患者〉

9.2.2 腎機能を頻回にモニタリングすること。CK値を投与期間中は通常（週1回以上）よりも更に頻回にモニタリングすること。[7.1、8.2、16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へダブトマイシン

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り。

9.7 小児等

1歳未満の小児患者への投与は推奨されない。1歳未満の小児患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。1歳未満の小児に相当する日齢の新生児イヌを用いた試験では、1歳未満の小児において予想される血中濃度の範囲内で回復性のある筋攣縮及び筋硬直がみられた。[15.2 参照]

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。CL_{cr} ≥ 30 mL/min の高齢者では用量調節は必要ない。

10. 相互作用

10.2 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 [8.2 参照]	本剤及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用した場合CKが上昇するおそれがあることから、本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。これらの薬剤を前治療又は併用した患者では、CK値を頻回にモニタリングすること。	機序不明

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.9%）
[8.3 参照]

11.1.2 急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.3 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.4 好酸球性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.5 末梢性ニューロパチー（頻度不明）

本剤投与中は末梢性ニューロパチーの徴候及び症状に注意すること。

11.1.6 腎不全（頻度不明）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。

11.1.7 偽膜性大腸炎（頻度不明）

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。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。

11.2 その他の副作用

	1～10%	頻度不明
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、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	そう痒症、発疹、蕁麻疹、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、血管性浮腫
臨床検査	肝機能検査異常（AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇）、血小板数減少、CK上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR増加、LDH上昇、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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 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、濃度依存の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。

12.1.1 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。

12.1.2 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。

12.2 本剤とワルファリンを併用する場合には、本剤投与開始後数日間は抗凝活血性をモニタリングすること。

13. 過量投与

13.1 処置

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 バイアルにつき 7 mL の生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50 mg/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 7 mL 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。

14.1.2 成人に静脈内注射する場合、14.1.1 の溶液をそのまま使用する。

14.1.3 点滴静注する場合、14.1.1 の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。

14.1.4 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（25℃）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。

14.2 薬剤投与前の注意

不溶物がないことを目視で確認すること。

14.3 薬剤投与時の注意

小児には、年齢に応じて 30 分又は 60 分かけて点滴静注し、静脈内注射しないこと。

14.4 配合適性

14.4.1 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。

14.4.2 ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。

14.4.3 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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 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、この変化はミオパチ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 ヶ月以内に回復した。

7 週齢の幼若イヌ（神経及び筋等の発達段階が乳幼児に相当）にダブトマイシンを 28 日間静脈内投与した試験において、成熟イヌと比較して低い血漿中曝露量（50 mg/kg/日：C_{max} の比較で約 1/2）から末梢神経の変性がみられた。また、成熟イヌと同様の所見に加えて脊髄の変性がみられた。これらの所見は 28 日間の休薬後に回復傾向が認められた。

4 日齢新生児イヌにダブトマイシンを 28 日間（生後 4～31 日）静脈内投与した試験において、幼若イヌと比較して低い血漿中曝露量（25 mg/kg/日：C_{max} の比較で約 1/3）から筋攣縮及び筋硬直がみられた。これらの所見は 28 日間の休薬後には回復した。なお、25 mg/kg/日投与時の血中濃度は、ヒトの乳児において予想される血中濃度の範囲内であった。[9.7 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（点滴静注）

健康成人にダブトマイシン 2、4、6、9 及び 12 mg/kg を 30 分

間単回点滴静注した際、ダブトマイシンの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）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（下図及び表1）。

図 健康成人におけるダブトマイシン 30 分間点滴静注時の平均血漿中濃度の推移（平均、 $n=6$ ）

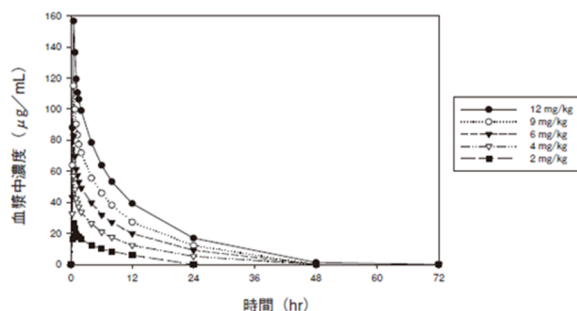


表1 健康成人におけるダブトマイシン 30 分間点滴静注時の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$C_{max}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}^{\dagger}$ (hr)	$V_d^{\S}$ (L/kg)	$CL^{\S}$ (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)

$n=6$

$\dagger$ 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）

$\S$ 調和平均（ジャックナイフ法を用いて計算した標準偏差）

$\S$ 算術平均（標準偏差）

16.1.2 単回投与（静脈内注射及び点滴静注）

健康成人にダブトマイシン6 mg/kg をクロスオーバーで10秒間静脈内注射又は30分間点滴静注した際、静脈内注射の C_{max} は、30分間点滴静注に比べ約1.5倍高かったが、 AUC 、 C_{24hr} 及び $t_{1/2}$ 等の他の薬物動態パラメータは同程度であった（表2）。

表2 健康成人におけるダブトマイシン 6 mg/kg を静脈内注射又は30分間点滴静注した際の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$C_{max}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{24hr}^{\dagger}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}^{\dagger}$ (hr)	$V_d^{\S}$ (L/kg)	$CL^{\S}$ (mL/hr/kg)
静脈内注射	700 (671, 729)	133 (122, 143)	8.14 (7.51, 8.83)	9.22 (0.586)	0.115 (0.0103)	8.60 (0.690)
30分間点滴静注	690 (660, 721)	88.2 (83.6, 93.1)	7.76 (7.23, 8.32)	9.25 (0.630)	0.117 (0.0115)	8.72 (0.758)

静脈内注射は10秒間投与で実施した。

$n=16$

$\dagger$ 自然対数変換後の値に対する混合効果モデルから計算した最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した。（95%信頼区間）

$\S$ 調和平均（ジャックナイフ法を用いて計算した標準偏差）

$\S$ 算術平均（標準偏差）

16.1.3 反復投与（点滴静注）

（成人）

健康成人にダブトマイシン4、6及び10 mg/kg を1日1回7日間反復点滴静注した際、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10 mg/kg 投与による AUC_{0-24hr} 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。

（小児）

(1) 国内第Ⅱ相試験（029試験）

グラム陽性球菌による皮膚・軟部組織感染症の1～17歳の小児患者を対象に、ダブトマイシン5～10 mg/kg を1日1回反復点滴静注、及びグラム陽性球菌による菌血症の1～17歳の小児患者を対象に、ダブトマイシン7～12 mg/kg を1日1回反復点滴静注した後の薬物動態を評価した。ダブトマイシンの薬物動態パラメータは表3及び表4の通りであった²⁾。

表3 日本人小児患者におけるダブトマイシン 5～10 mg/kg を1日1回反復点滴静注した際の薬物動態パラメータ

年齢	薬物動態パラメータ					
	用量 (mg/kg)	点滴 時間 (min)	AUC_{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{ss} (mL)
12歳から17歳 (N=3)	5	30	316 (18.2)	49.3 (1.33)	5.71 (0.942)	6410 (1090)
7歳から11歳 (N=5)	7	30	409 (143)	64.4 (15.1)	5.07 (1.09)	3930 (2030)
2歳から6歳 (N=3)	9	60	431 (53.6)	80.3 (4.48)	3.87 (0.514)	1750 (486)
1歳から2歳未満 (N=3)	10	60	574 (99.1)	91.7 (6.66)	4.94 (0.460)	1150 (299)

算術平均（標準偏差）

表4 日本人小児患者におけるダブトマイシン 7～12 mg/kg を1日1回反復点滴静注した際の薬物動態パラメータ

年齢	薬物動態パラメータ					
	用量 (mg/kg)	点滴 時間 (min)	AUC_{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{ss} (mL)
12歳から17歳 (N=1)	7	30	422	94.0	3.98	5110
7歳から11歳 (N=1)	9	30	599	73.1	5.85	4010
1歳から2歳未満 (N=2)	12	60	502 [†]	97.7, 110	4.46 [†]	1920 [†]

[†] $n=1$

(2) 海外第Ⅳ相試験（017試験）

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症の1～17歳の小児患者を対象に、ダブトマイシン5～10 mg/kg を1日1回反復点滴静注した後の薬物動態を評価した。ダブトマイシンの薬物動態パラメータは表5の通りであった³⁾（外国人データ）。

表5 外国人小児患者におけるダブトマイシン 5～10 mg/kg
を1日1回反復点滴静注した際の薬物動態パラメータ
(母集団薬物動態解析)

年齢	薬物動態パラメータ						
	用量 (mg/kg)	点滴 時間 (min)	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (mL)	CL _{ss} /wt (mL/hr/kg)
12歳から 17歳 (N=6)	5	30	434 (67.9)	76.4 (6.75)	7.1 (0.9)	8200 (3250)	11.8 (2.15)
7歳から 11歳 (N=2) †	7	30	543	92.4	6.8	4470	13.2
2歳から 6歳 (N=7)	9	60	452 (93.1)	90.3 (14.0)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)
1歳から 2歳未満 (N=27)	10	60	462 (138)	81.6 (20.7)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)

算術平均 (標準偏差)

† n=2の算術平均

(3) 海外第Ⅳ相試験 (005試験)

黄色ブドウ球菌による菌血症の2～17歳の小児患者を対象に、ダブトマイシン7～12 mg/kgを1日1回反復点滴静注した後の薬物動態を評価した。ダブトマイシンの薬物動態パラメータは表6の通りであった⁴⁾ (外国人データ)。

表6 外国人小児患者におけるダブトマイシン7～12 mg/kg
を1日1回反復点滴静注した際の薬物動態パラメータ
(母集団薬物動態解析)

年齢	薬物動態パラメータ						
	用量 (mg/kg)	点滴 時間 (min)	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	Vss (mL)	CLss/wt (mL/hr/kg)
12歳から 17歳 (N=13)	7	30	656 (334)	104 (35.5)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)
7歳から 11歳 (N=19)	9	30	579 (116)	104 (14.5)	6.0 (0.8)	4510 (1470)	15.9 (2.8)
2歳から 6歳 (N=19)	12	60	620 (109)	106 (12.8)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)

算術平均 (標準偏差)

16.3 分布

16.3.1 健康成人におけるダブトマイシンの分布容積は約0.1 L/kgで、2～12 mg/kgの用量範囲でほぼ一定であった。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%)。

16.3.2 著しい腎機能障害成人患者 (外国人、CL_{cr} 30 mL/min未満又は透析) においてダブトマイシンの血漿蛋白結合率 (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成人患者 (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。

16.3.3 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。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人に¹⁴C-ダブトマイシン点滴静注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 (外国人データ)。

16.4.2 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。

16.5 排泄

16.5.1 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 12 mg/kg 単回点滴静注した際、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 6 mL/hr/kg であった。

16.5.2 健康成人に放射能標識したダブトマイシンを点滴静注した際、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 (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害の程度がさまざまな成人患者 (複雑性皮膚・軟部組織感染症及び黄色ブドウ球菌菌血症) にダブトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を点滴静注した際、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} (30 mL/min未満) の患者及び透析患者 (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 4 mg/kg もしくは 6 mg/kg 点滴静注時の薬物動態パラメータを表7に示す (外国人データ)。

表7 腎機能障害成人患者にダブトマイシン 4 mg/kg 又は
6 mg/kg 点滴静注時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
4 mg/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
6 mg/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)

† 複雑性皮膚・軟部組織感染症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 CAPD 実施患者含む) にダブトマイシン 4 mg/kg もしくは 6 mg/kg 反復点滴静注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8に示す。[7.1、9.2.1、9.2.2参照]

表 8 末期腎不全成人患者にダブトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 反復点滴静注時の定常状態での曝露量の推定値

	用法	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	AUC _{24-48h} (µg·h/mL)	AUC _{48-72h} (µg·h/mL)	AUC _{0-168h} (µg·h/mL)
4 mg/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
6 mg/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

§ 連続携行式腹膜透析

|| 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

16.6.2 肝機能障害患者

中等度肝機能障害成人患者（Child-Pugh 分類 B）にダブトマイシン 6 mg/kg を単回点滴静注した際の薬物動態は、健康成人と変わらなかった。重度肝機能障害成人患者（Child-Pugh 分類 C）での薬物動態は検討していない（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

健康高齢者（75歳以上）及び健康若年成人（18～30歳）に、ダブトマイシン 4 mg/kg 単回点滴静注した際、高齢者では若年成人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-∞}は約58%高かったが、C_{max}に差はなかった（外国人データ）。

16.6.4 肥満

ダブトマイシンの薬物動態を中等度肥満〔体格指数（BMI）25～39.9 kg/m²〕の成人被験者6例、重度肥満（BMI 40 kg/m²以上）の成人被験者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（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 トブラマイシンとの併用

健康成人にダブトマイシン 2 mg/kg とトブラマイシン 1 mg/kg を併用して点滴静注した際、ダブトマイシンの AUC_{0-∞}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-∞}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（外国人データ）。

16.7.2 その他の薬剤との併用

健康成人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（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（002試験）

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 6 mg/kg を14～42日間、皮膚・軟部組織感染症⁹⁾に対しては1日 4 mg/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）患者における治癒判定時（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）、細菌学的効果（「消失」及び「推定消失」を「有効」とした）は表1のとおりであった。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 上昇7例（7.1%）、ALT 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%）、ALP 上昇2例（2.0%）、CK 上昇2例（2.0%）、好酸球数増加2例（2.0%）であった。[8.1.2、8.2 参照]

表 1 疾患別有効率

	臨床効果		細菌学的効果	
	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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（DAP-IE-01-02試験）

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1日 6 mg/kg 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）患者における治癒判定時の臨床効果の有効率は44.4%（20/45）であった⁶⁾。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 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。[8.1.2、8.2参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（DAP-SST-98-01試験）

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1日 4 mg/kg を7～14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 microbiologically evaluable 集団（ME）患者における治癒判定時の臨床効果の有効率は65.4%（17/26）であった。安全性解析対象例265例中64例（24.2%）に副作用が認められ、主なものは、悪心9例（3.4%）、下痢7例（2.6%）、嘔吐7例（2.6%）、CK 上昇6例（2.3%）であった。[8.1.2、8.2参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（DAP-SST-99-01試験）

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プトマイシン1日4 mg/kg を7～14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 microbiologically evaluable 集団（ME）患者における治癒判定時の臨床効果の有効率は100%（4/4）であった。

安全性解析対象例269例中30例（11.2%）に副作用が認められ、主なものは、CK 上昇5例（1.9%）、皮膚炎4例（1.5%）、悪心3例（1.1%）であった。[8.1.2、8.2参照]

17.1.5 国内第Ⅱ相試験（029試験）

グラム陽性球菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症及び菌血症の1～17歳の小児患者を対象に、小児患者に対して本邦で承認された用法・用量のダプトマイシンを、複雑性皮膚・軟部組織感染症患者に対しては5～14日間、菌血症患者に対しては5～42日間点滴静注する非盲検非対照試験を行った。組入れ時に MRSA 感染が確認された modified intent-to-treat 集団（MITT-MRSA）患者における治癒判定時の臨床効果及び細菌学的効果は、表2のとおりであった。安全性解析対象例18例中2例（11.1%）に副作用が認められた。報告された副作用は、血小板数増加1例（5.6%）、注入部位腫脹1例（5.6%）であった。[8.1.2参照]

表2 疾患別有効率

	臨床効果		細菌学的効果	
	n/N	%	n/N	%
複雑性皮膚・軟部組織感染症	6/7	85.7	5/7	71.4
深在性皮膚感染症	3/3	100.0	3/3	100.0
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	1/1	100.0	1/1	100.0
びらん・潰瘍の二次感染	1/2	50.0	1/2	50.0
その他の皮膚関連疾患（皮膚感染）	1/1	100.0	0/1	0.0
菌血症	1/1	100.0	1/1	100.0

17.1.6 海外第Ⅳ相試験（005試験）

黄色ブドウ球菌による菌血症と診断された又は疑われる1～17歳の小児患者を対象に、小児患者に対して本邦で承認された用法・用量のダプトマイシンを5～42日間点滴静注する実薬対照比較試験を行った⁸⁾。組入れ時に MRSA 感染が確認された microbiological modified-intent-to-treat 集団（mMITT）患者における治癒判定時の臨床効果の有効率は85.7%（6/7例）、治癒判定時の細菌学的効果の有効率は85.7%（6/7例）であった。

安全性解析対象例55例中8例（14.5%）に副作用が認められ、主なものは、下痢2例（3.6%）、CK 上昇2例（3.6%）であった。[8.1.2、8.2参照]

17.1.7 海外第Ⅳ相試験（017試験）

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症と診断された又は疑われる1～17歳の小児患者を対象に、小児患者に対して本邦で承認された用法・用量のダプトマイシンを最長14日間点滴静注する実薬対照比較試験を行った⁹⁾。組入れ時に MRSA 感染が確認された modified-intent-to-treat 集団（MITT）患者における治癒判定時の臨床効果（治癒依頼者判定）の有効率は82.5%（80/97例）、治癒判定時の細菌学的効果の有効率は84.5%（82/97例）であった。安全性解析対象例256例中35例（13.7%）に副作用が認められ、主なものは、下痢14例（5.5%）、CK 上昇5例（2.0%）、注入部位疼痛3例（1.2%）、そう痒症3例（1.2%）であった。[8.1.2、8.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダプ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、ダプトマイシンにより、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^{10)~13)}。

18.2 抗菌作用

ダプトマイシンは、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、ダプトマイシンは、*in vitro* 及び *in vivo* 動物モデル（マウス、ハムスター、ウサギ、ラット）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。[5.1参照]

18.3 耐性機序

ダプトマイシンに対する耐性機序は明らかにされていない。耐性をもたらす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、ダプトマイシンによる治療後に、ダプ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。

18.4 他の抗菌薬との相互作用

ダプ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。ダプトマイシンと、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^{14)、15)}。

19. 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：

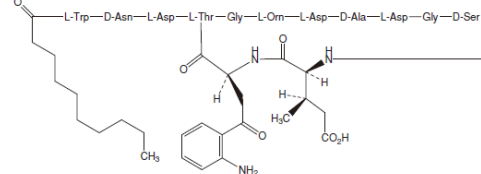
N-(Decanoyl)-L-tryptophyl-D-asparaginy-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-(3R)-3-methyl-L-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 1.13→3.4-lactone

分子式：C₇₂H₁₀₁N₁₇O₂₆

分子量：1620.67

性 状：暗黄色～淡褐色の澄明な液

構造式：



21. 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。

22. 包装

1バイアル（350 mg）× 10

23. 主要文献

- 1) Buitrago MI, et al. Pharmacotherapy. 2009; 29: 347-51.
- 2) 社内資料：日本人小児患者の薬物動態（029試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.2）
- 3) 社内資料：外国人複雑性皮膚・軟部組織感染症小児患者の薬物動態（017試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.3）
- 4) 社内資料：外国人菌血症小児患者の薬物動態（005試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.2.3）
- 5) Aikawa N, et al. J Infect Chemother. 2013; 19: 447-55.
- 6) Fowler VG Jr, et al. N Engl J Med. 2006; 355: 653-65.
- 7) Iwata S, et al. J Infect Chemother. 2022; 28: 406-12.
- 8) 社内資料：海外第Ⅳ相試験（005試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.3.3、CTD2.7.6.3）
- 9) 社内資料：海外第Ⅳ相試験（017試験）（20xx年x月x日承認、CTD2.7.3.3、CTD2.7.6.3）

承認、CTD2.7.3.3、CTD2.7.6.3)

- 10) Silverman JA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 2538-44.
- 11) Canepari P, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34: 1220-6.
- 12) Laganas V, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 2682-4.
- 13) Hobbs JK, et al. J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 1003-8.
- 14) Snyderman DR, et al. J Chemother. 2005; 17: 614-21.
- 15) Rand KH, et al. J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 530-2.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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 添付文書（案）	4
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 効能又は効果（案）	4
1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠.....	4
1.8.2.2.1 国内外におけるダプトマイシンの MRSA 臨床分離株の薬剤感受性.....	5
1.8.2.2.2 MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症に対するダプトマイシンの治 療効果.....	6
1.8.2.2.3 MRSA による敗血症に対するダプトマイシンの治療効果	7
1.8.2.2.4 効能又は効果（案）のまとめ	8
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及び設定根拠	9
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	10
1.8.3.1 用法及び用量（案）	10
1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠.....	11
1.8.3.2.1 グラム陽性菌による cSSTI 及び <i>S. aureus</i> による菌血症の非日本人小児患 者における用法・用量設定根拠.....	11
1.8.3.2.2 グラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者を対象とした 029試験における用法・用量設定根拠.....	11
1.8.3.2.3 ダプトマイシンに感性的 MRSA による cSSTI 及び敗血症の日本人小児患 者における用法・用量の妥当性	12
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及び設定根拠	14
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	15

表一覧

	頁
表 1.8-1 MRSA 感染小児患者におけるダプトマイシンの有効性評価試験.....	5
表 1.8-2 MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児患者における TOC 時の有 効性評価	7
表 1.8-3 MRSA による菌血症の小児患者における TOC 時の有効性評価.....	8
表 1.8-4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	15

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC0-24hr	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CK（CPK）	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ [本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）資料中、CK と CPK は読替え可能な同義語として扱う]
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cSSTI （cSSSI）	Complicated skin and soft-tissue infection (Complicated skin and skin structure infection)	複雑性皮膚・軟部組織感染症 （本一変申請資料中、cSSTI と cSSSI は読替え可能な同義語として扱う）
DAP	Daptomycin	ダプトマイシン（MK-3009）
ITT	Intent-to-Treat	—
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	Minimum inhibitory concentration of 90% of specific organisms	90%以上の株の発育を阻止する濃度
MITT	Modified Intent-to-Treat	—
mMITT	Microbiological Modified Intent-to-Treat	—
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
SOC	Standard of care	標準治療
TOC	Test of Cure	治癒判定時又は追跡調査時 （本一変申請資料中、治癒判定時と追跡調査時は読替え可能な同義語として扱う）

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

〈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

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

ダブトマイシンは、本邦では、非臨床試験及び国内外の臨床試験成績のエビデンスに基づき、[1.8.2.1 項]に示す効能又は効果について、成人でのダブトマイシン点滴静注が2011年7月1日に承認され、MRSA 感染症に対する治療薬として使用されている。この成人患者に対して承認されたダブトマイシンの適応症のうち、感染性心内膜炎を除く、MRSA による敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、並びにびらん・潰瘍の二次感染に対する小児患者でのダブトマイシン点滴静注の使用を裏付ける資料として、[表 1.8-1]に示す国内第Ⅱ相試験（029試験）、海外第Ⅳ相試験（017試験、005試験）に組み入れられた小児患者（1歳以上17歳以下）から得られたデータに基づき、ダブトマイシンの有効性を評価した。これらの試験で用いられた小児患者の各感染症に対するダブトマイシンの用法・用量は、成人患者に対する承認用法・用量（日本人と非日本人で同一の用法・用量）を成人患者に投与した際と同程度のダブトマイシンの曝露量が得られると予測された、年齢に基づく用法・用量である[表 1.8-1]。なお、日本人と非日本人にかかわらず、この年齢に基づくダブトマイシンの用法・用量を小児患者に投与した際に確認されたダブトマイシンの曝露量は、成人患者に承認用法・用量のダブトマイシンを投与した際に観察されるものと概して同程度であった。また、年齢に基づくダブトマイシンの用法・用量を投与した際のダブトマイシンの曝露量は、日本人と非日本人の小児患者の間で概して類似していた[2.7.2.3.5 項][2.5.3.1 項]。さらに、ダブトマイシンは、ヒトの酵素や受容体等ではなく、グラム陽性菌の細胞膜に結合して膜電位の脱分極を誘導し、DNA、RNA 及び蛋白質の合成を阻害することにより殺菌作用を示すこと[2.6.1 項]、ダブトマイシンに対する薬剤感受性は国内外の MRSA 臨床分離株と同様であること[2.7.2.4.1 項]、更に、MRSA 感染症の診断・治療の医療環境に国内外並びに成人及び小児患者間で大きな違いがないこと等から[2.5.1.4.2.2 項][2.5.1.4.3.2 項][2.5.1.4.4.2 項]、日本人小児患者対象の029試験で示された MRSA 感染症に対するダブトマイシンの有効性結果に加え、非日本人の小児患者を対象とした017試験及び005試験で得られた臨床試験結果を本一変申請資料として利用できると考えた。また、日本人の成人患者における適応症の根拠となった臨床試験成績も、ダブトマイシンの有効性を含め、日本人小児患者におけるダブトマイシンの使用を

支持するエビデンスになると考えた[2.5.1.6.3 項]。

表 1.8-1 MRSA 感染小児患者におけるダプトマイシンの有効性評価試験

資料の分類 試験番号	試験 デザイン	対象	治験薬の用法・用量／投与期間	被験者数
評価資料 029	国内第Ⅱ相、 多施設共同、 単群、 非盲検試験	グラム陽性球菌による cSSTI の1～17歳の日本人患者	DAP 1日1回、5～14日間点滴静注 (点滴時間：1～6歳では60分、7～17歳では30分) 12～17歳：5 mg/kg 7～11歳：7 mg/kg 2～6歳：9 mg/kg 1～2歳未満：10 mg/kg	MITT 集団 (そのうち、MRSA 感染患者) 14 (7)
		グラム陽性球菌による菌血症の1～17歳の日本人患者	DAP 1日1回、5～42日間点滴静注 (点滴時間：1～6歳では60分、7～17歳では30分) 12～17歳：7 mg/kg 7～11歳：9 mg/kg 2～6歳：12 mg/kg 1～2歳未満：12 mg/kg	MITT 集団 (そのうち、MRSA 感染患者) 4 (1)
評価資料 017	海外第Ⅳ相、 多施設共同、 無作為化、 評価者盲検、 実薬対照 比較試験	グラム陽性菌による cSSTI の1～17歳の非日本人患者	<u>DAP 群</u> ： 1日1回点滴静注 (点滴時間：1～6歳では60分、7～17歳では30分) 12～17歳：5 mg/kg 7～11歳：7 mg/kg 2～6歳：9 mg/kg 1～2歳未満：10 mg/kg <u>標準治療群</u> ： バンコマイシン、クリンダマイシン又は半合成ペニシリン (nafcillin、オキサシリン又はクロキサシリン) ／最長14日間	ITT 集団 (そのうち、MRSA 感染患者) <u>DAP 群</u> ：257 (97) <u>標準治療群</u> ：132 (46)
評価資料 005	海外第Ⅳ相、 多施設共同、 無作為化、 評価者盲検、 実薬対照 比較試験	<i>S. aureus</i> による菌血症の1～17歳の非日本人患者	<u>DAP 群</u> ： 1日1回点滴静注 (点滴時間：1～6歳では60分、7～17歳では30分) 12～17歳：7 mg/kg 7～11歳：9 mg/kg 1～6歳：12 mg/kg <u>標準治療群</u> ： バンコマイシン、クリンダマイシン、半合成ペニシリン (nafcillin、オキサシリン又はクロキサシリン) 又は第一世代セファロスポリン <u>非複雑性菌血症</u> ： 5～28日間 <u>複雑性菌血症</u> ： 7～42日間 (1～11歳では7～28日間)	mMITT 集団 (そのうち、MRSA 感染患者) <u>DAP 群</u> ：51 (7) <u>標準治療群</u> ：22 (3)

cSSTI：複雑性皮膚・軟部組織感染症、DAP：ダプトマイシン

1.8.2.2.1 国内外におけるダプトマイシンの MRSA 臨床分離株の薬剤感受性

日本で実施された *in vitro* のサーベイランス調査では、ダプトマイシンに対する MRSA 臨床分離株の感受性が5年間 (2012年から2017年) の調査期間にわたり一貫しており、変化がみられなかった (年間300株、5年間で合計1500株が分離同定されたが、調査期間を通して MIC₉₀は0.5 µg/mL)

[2.5.3.2.1 項]。また、海外で2017年から2019年に収集された MRSA 臨床分離株に対するダプトマイシンの MIC₉₀は、いずれの年ごと及び地域ごとでの集計でも0.5 µg/mL 以下であった（STAR surveillance program）[2.5.3.2.2 項]。日本人小児患者を対象とした国内029試験で収集された MRSA 臨床分離株のダプトマイシンに対する感受性にも、これらのサーベランスデータと大きな違いはみられなかった[2.5.3.2.2 項]。このように、ダプトマイシンに対する MRSA 臨床分離株の薬剤感受性は国内外で同様であり、経年変化は確認されていない。

1.8.2.2.2 MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症に対するダプトマイシンの治療効果

成人での適応取得の根拠となった成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（002試験：MRSA による皮膚・軟部組織感染症患者）及び海外第Ⅲ相試験併合〔9801及び9901試験の併合解析：MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）患者からなる部分集団〕では、cSSTIに対する成人でのダプトマイシンの承認用量（4 mg/kg）を用いた際に、TOC 時（追跡調査時）の臨床効果及び MRSA に対する細菌学的効果が、いずれも対照群とおおむね同程度であることが確認されている[2.5.4.1 項]。

1～17歳の小児患者を対象とした国内試験（029試験）及び海外試験（017試験）では、成人患者に対する承認用法・用量（日本人と非日本人で同一の用法・用量）を成人患者に投与した際と同程度のダプトマイシンの曝露量が得られると予測された、年齢に基づく用法・用量を、小児患者に点滴静注し、MRSA による cSSTI 患者における TOC 時（治癒判定時）の臨床効果及び細菌学的効果を評価した[表 1.8-2]。国内試験（029試験）では、MRSA による cSSTI 患者7例（そのうち6例は、成人で承認されている適応症に感染した患者）にダプトマイシンが投与された。TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果は、MRSA による深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、あるいはびらん・潰瘍の二次感染と診断された患者（6例）のうち、びらん・潰瘍の二次感染（皮膚潰瘍）と診断された1例を除き、いずれも有効と判定された。また、標準治療を対照群として設定した海外試験（017試験）では、MRSA による cSSTI の小児患者における TOC 時の臨床効果の有効率が、ダプトマイシン群82.5%（80/97例）、標準治療群91.3%（42/46例）（以下同順）、群間差（その95%信頼区間（CI））-8.9%（-20.0, 2.2）、また、細菌学的効果の有効率は、84.5%（82/97例）、89.1%（41/46例）、群間差（その95% CI）-4.6%（-16.1, 6.9）であり、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、いずれも両投与群でおおむね同程度であった。

MRSA による cSSTI（深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、並びにびらん・潰瘍の二次感染）の日本人小児患者の評価例数は限定的であるものの、ダプトマイシンを投与された MRSA による cSSTI の非日本人小児患者における TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、いずれも標準治療群と同程度であり、また、029試験において、日本人小児患者でもダプトマイシンを投与された多くの患者で効果が認められている。これらのことから、成人患者で認められたダプトマイシンの曝露量と同程度の曝露量が得られる用法・用量のダプトマイシンを小児患者に投与した際には、成人の MRSA による cSSTI 患者において示されたダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果が、小児の MRSA による cSSTI 患者においても期待できるものと考えられた。

表 1.8-2 MRSA による複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児患者における

TOC 時の有効性評価

試験番号		臨床効果			細菌学的効果†		
		DAP	標準治療	群間差 (95%CI)	DAP	標準治療	群間差 (95%CI)
029	複雑性皮膚・軟部組織感染症	85.7 (6/7)	-	-	71.4 (5/7)	-	-
	深在性皮膚感染症	100.0 (3/3)	-	-	100.0 (3/3)	-	-
	外傷、熱傷及び手術創等の2次感染	100.0 (1/1)	-	-	100.0 (1/1)	-	-
	びらん・潰瘍の2次感染	50.0 (1/2)	-	-	50.0 (1/2)	-	-
	その他 (皮膚感染)	100.0 (1/1)	-	-	0.0 (0/1)	-	-
017	複雑性皮膚・軟部組織感染症	82.5 (80/97)	91.3 (42/46)	-8.9 (-20.0, 2.2)	84.5 (82/97)	89.1 (41/46)	-4.6 (-16.1, 6.9)

CI：信頼区間、DAP：ダプトマイシン、TOC：治癒判定時
解析対象集団
029試験（日本人小児対象）：MITT-MRSA 集団
017試験（非日本人小児対象）：ITT 集団（MITT 集団）のうち、ベースライン時原因菌として MRSA が確認された被験者
臨床効果の判定者
029試験：治験担当医師による判定（非盲検試験）、017試験：盲検下の治験依頼者医学専門家による判定
†029試験：被験者別の細菌学的効果、017試験：ベースライン時原因菌（MRSA）に対する細菌学的効果

1.8.2.2.3 MRSA による敗血症に対するダプトマイシンの治療効果

成人での適応取得の根拠となった成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（002試験：MRSA による敗血症患者）は評価例数が少なかったものの、成人でのダプトマイシンの承認用量（6 mg/kg）を用いた際の TOC 時（追跡調査時）の臨床効果及び細菌学的効果の評価で有効例が認められ、また、海外第Ⅲ相試験（0102試験：成人の MRSA による菌血症患者からなる部分集団）では、国内 002試験における敗血症患者とほぼ同様の背景を有する、複雑性菌血症患者において、TOC 時の臨床効果の有効率が、ダプトマイシン群とバンコマイシン群でおおむね同程度であったことから、承認審査の結果においても、ダプトマイシンが MRSA による敗血症に対して一定以上の有効性を期待できると判断されている[2.5.4.2 項]。

1～17歳の小児患者を対象とした国内試験（029試験）及び海外試験（005試験）において、成人患者に対する承認用法・用量（日本人と非日本人で同一の用法・用量）を成人患者に投与した際と同程度のダプトマイシンの曝露量が得られると予測された、年齢に基づく用法・用量を、小児患者に点滴静注し、MRSA による菌血症患者における TOC 時（治癒判定時）の臨床効果及び細菌学的効果の評価した[表 1.8-3]。国内試験（029試験）では、MRSA による菌血症患者は1例のみであったが、TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果は、いずれも有効と判定された。標準治療を対照群として設定した海外試験（005試験）では、MRSA による菌血症の小児患者における TOC 時の臨床効果の有効率が、ダプトマイシン群85.7%（6/7例）、標準治療群66.7%（2/3例）（以下同順）、群間差（その95% CI）19.0%（-47.1, 78.6）、また、細菌学的効果の有効率は、85.7%（6/7例）、100.0%（3/3例）、群間差（その95% CI）-14.3%（-40.2, 11.6）であり、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、いずれも両投与群でおおむね同程度であった。さらに、菌血症患者のなかでも、重度の感染症症状を有する複雑性菌血症患者における TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率も、両

投与群でおおむね同程度であった。

評価例数が限定的であるため、解釈には注意が必要であるが、成人患者で認められたダプトマイシンの曝露量と同程度の曝露量が得られる用法・用量のダプトマイシンを小児患者に投与した際には、成人の MRSA による敗血症患者において示されたダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果が、小児の MRSA による敗血症患者においても期待できるものと考えられた。

表 1.8-3 MRSA による菌血症の小児患者における TOC 時の有効性評価

試験番号		臨床効果			細菌学的効果†		
		DAP	標準治療	群間差 (95%CI)	DAP	標準治療	群間差 (95%CI)
029	菌血症	100.0 (1/1)	-	-	100.0 (1/1)	-	-
005	菌血症	85.7 (6/7)	66.7 (2/3)	19.0 (-47.1, 78.6)	85.7 (6/7)	100.0 (3/3)	-14.3 (-40.2, 11.6)
	複雑性菌血症	75.0 (3/4)	50.0 (1/2)		75.0 (3/4)	100.0 (2/2)	
	非複雑性菌血症	100.0 (3/3)	100.0 (1/1)		100.0 (3/3)	100.0 (1/1)	
CI：信頼区間、DAP：ダプトマイシン、TOC：治癒判定時 <u>解析対象集団</u> 029試験（日本人小児対象）：MITT-MRSA 集団 005試験（非日本人小児対象）：mMITT 集団のうち、ベースライン時原因菌として MRSA が確認された被験者 <u>臨床効果の判定者</u> 029試験：治験担当医師による判定（非盲検試験）、005試験：盲検下の治験担当医師による判定 †029試験：被験者別の細菌学的効果、005試験：ベースライン時原因菌（MRSA）に対する細菌学的効果							

1.8.2.2.4 効能又は効果（案）のまとめ

以上のエビデンスは、小児における「ダプトマイシンに感性の MRSA による敗血症、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」に対する使用を裏付けている。

1.8 添付文書（案）

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及び設定根拠

今回は一変申請であるため、各項目に関連する使用上の注意（案）は、現在市販されているキュビシン®静注用350 mg の添付文書を基に、本一変申請における臨床試験成績及び平成29年6月8日付薬生発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」、同日付薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に準拠し、また、他剤の添付文書を参考に設定した。

効能又は効果に関連する注意（案）		設定根拠
効能共通	5.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、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。[18.2参照]	現行添付文書と同様（効能共通であるため、下線部分を記載整備）。
	5.2 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。	現行添付文書と同様（効能共通であるため、下線部分を記載整備）。
感染性心内膜炎	5.3 <u>成人の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。また、小児の感染性心内膜炎に対する有効性及び安全性は確認されていない。</u>	成人の右心系感染性心内膜炎にのみ使用することを注意喚起するため、下線部分を記載整備。

下線部：今回の一変申請に伴う変更箇所

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

〈成人〉**敗血症、感染性心内膜炎**

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分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

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

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分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。

〈小児〉**敗血症**

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
1歳以上 7歳未満	1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

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

通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。

年齢	用法及び用量
12歳以上18歳未満	1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
7歳以上12歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注
2歳以上 7歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注
1歳以上 2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注

下線部：今回の一変申請に伴う変更箇所

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

日本人小児患者におけるダプトマイシンの用法・用量は、非日本人小児患者と同じ年齢に基づく用法・用量を設定した。その根拠を以下に述べる。

1.8.3.2.1 グラム陽性菌による cSSTI 及び *S. aureus* による菌血症の非日本人小児患者における用法・用量設定根拠

非日本人小児患者を対象とした第I相試験（028試験及び018試験）では、非日本人成人と同用量である4 mg/kgを点滴静注した際のダプトマイシンの曝露量[2.7.2.2.1 項][2.7.2.2.3 項]は、非日本人成人と比較して非日本人小児患者の方がおおむね低く、体重当たりのクリアランスは低年齢になるほど増加した[2.7.2.2.1 項]。このため、第IV相試験（017試験及び005試験）の cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者で評価した用法・用量は、既に有効性及び安全性が確認されている用量 [cSSTI : 4 mg/kg、菌血症（日本の適応は敗血症）／感染性心内膜炎 : 6 mg/kg] を非日本人成人患者に投与した際に得られる曝露量と同程度になるように年齢ごとに設定した。その結果、年齢に基づく用法・用量で投与した際のダプトマイシンの曝露量 [投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC0-24hr）及び最高血漿中濃度] は各年齢群で同程度であることが示された[2.7.2.3.4.1 項][2.7.2.3.4.2 項]。さらに、cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者における曝露量は、cSSTI 及び菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者の曝露量と同程度であった[2.7.2.3.5.1.1 項][2.7.2.3.5.2.1 項]。このときのダプトマイシンの安全性プロファイルは、cSSTI 及び菌血症のいずれの年齢群でも、対照群である標準治療（SOC）と概して同様で、年齢に基づく用法・用量の投与の忍容性は良好であった。さらに、このときの017試験及び005試験の小児患者のうち MRSA による cSSTI 及び菌血症に対するダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果は、対照群である SOC と概して類似していた。なお、005試験で、菌血症の非日本人小児患者（1～2歳未満）は組み入れられていない。そこで、菌血症の非日本人小児患者（1～2歳未満）にダプトマイシンの12 mg/kgを60分かけて点滴静注した際の曝露量をシミュレーションした結果、AUC0-24hr 予測値の分布は、他の年齢群の非日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量で投与した際の AUC0-24hr 予測値の分布とおおむね重なっていた[2.7.2.3.4.2.1 項]。

1.8.3.2.2 グラム陽性球菌による cSSTI 及び菌血症の日本人小児患者を対象とした029試験における用法・用量設定根拠

cSSTI 及び菌血症（日本の適応は敗血症）／感染性心内膜炎の成人患者に対する承認用法・用量である4及び6 mg/kg は、日本人及び非日本人成人患者を対象とした第III相試験において安全性及び有効性が既に確認されている。また、日本人成人患者と非日本人成人患者の間で有効性及び安全性プロファイルはおおむね類似しており、日本人成人患者と非日本人成人患者で薬物動態に明らかな差は認められなかった。また、ダプトマイシンの感受性が国内外の MRSA 分離株で同様であり、経年変化が認められず[2.7.2.4.1 項]、MRSA 感染症の診断・治療に関する医療環境に国内外並びに成人及び小児間で大きな違いはない[2.5.1.4.2.2 項][2.5.1.4.3.2 項][2.5.1.4.4.2 項]。さらにダ

プトマイシンの作用機序はグラム陽性菌に直接作用する[2.6.1 項]。cSSTI 及び菌血症の非日本人小児患者にダプトマイシンを年齢に基づく用法・用量で投与した際の曝露量は、cSSTI 及び菌血症／感染性心内膜炎の非日本人成人患者にダプトマイシンをそれぞれ承認用法・用量で投与した際の曝露量と類似していた[2.7.2.3.5.1.1 項] [2.7.2.3.5.2.1 項]。以上より、日本人小児患者に、非日本人小児患者と同じ年齢に基づく用法・用量で投与した際の曝露量は、日本人成人患者及び非日本人小児患者の曝露量と類似すると想定されたことから、029試験では年齢に基づく用法・用量を選択した。

1.8.3.2.3 ダプトマイシンに感性の MRSA による cSSTI 及び敗血症の日本人小児患者における用法・用量の妥当性

日本人小児患者におけるダプトマイシンの用法・用量の妥当性は、[1.8.3.2.2 項]で示した点並びに日本人と非日本人及び小児と成人における曝露量の類似性を考慮すると、非日本人小児患者及び成人患者のデータも含めて説明することは可能と考える。

1.8.3.2.3.1 cSSTI (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)

グラム陽性球菌による cSSTI の日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量で投与した際のダプトマイシンの曝露量 (AUC_{0-24hr}) は、cSSTI の非日本人小児患者に同用法・用量で投与した際の曝露量[2.7.2.3.5.1.3 項]及び SSTI の日本人成人患者に承認用法・用量で投与した際の曝露量[2.7.2.3.5.1.2 項]とおおむね類似していた。

cSSTI の非日本人小児患者を対象とした017試験では、ダプトマイシンの安全性プロファイルは、対照群である SOC とおおむね同様で、年齢に基づく用法・用量の投与の忍容性は良好であった[2.7.4.2.2.1.2 項] [2.7.4.7 項]。cSSTI の日本人小児患者を対象とした029試験でも、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されず、日本人小児患者において新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。さらに、非日本人小児患者を対象とした臨床試験及び市販後の使用経験でも、新たな安全上の懸念やシグナルは認められていない[2.5.5.8 項]。

[1.8.2.2.2 項]に記載したとおり、MRSA による cSSTI の非日本人小児患者における TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、SOC を対照群とした017試験では、いずれも、ダプトマイシン群と SOC 群でおおむね同程度であった。029試験では、MRSA による cSSTI の日本人小児患者7例 (そのうち6例は、成人で承認されている適応症に感染した患者) にダプトマイシンが投与されたが、TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果は、MRSA による深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、あるいはびらん・潰瘍の二次感染と診断された患者 (6例) のうち、びらん・潰瘍の二次感染 (皮膚潰瘍) と診断された1例を除き、いずれも有効と判定された。MRSA による cSSTI の日本人小児患者の評価例数は限定的であるものの、ダプトマイシンを投与された MRSA による cSSTI の非日本人小児患者における TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、いずれも SOC の対照群と同程度であり、また、日本人小児患者でもダプトマイシンを投与された患者

で効果が認められている。これらのことから、日本人及び非日本人にかかわらず、成人患者で認められたダプトマイシンの曝露量と同程度の曝露量が得られる用法・用量でダプトマイシンを小児患者に投与した際には、MRSA による cSSTI の成人患者において示されたダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果が、MRSA による cSSTI の小児患者においても期待できるものと考えられた[2.5.4 項]。

以上、これまでに得られているデータに基づき総合的に判断すると、029試験で検討した年齢に基づく用法・用量は、MRSA による cSSTI の日本人小児患者に対して適切な用法・用量であると考ええる。

1.8.3.2.3.2 敗血症

グラム陽性球菌による菌血症の日本人小児患者に年齢に基づく用法・用量で投与した際のダプトマイシンの曝露量（AUC_{0-24hr}）は、菌血症の非日本人小児患者に同用法・用量で投与した際の曝露量[2.7.2.3.5.2.3 項]及び日本人成人患者（敗血症等）に承認用法・用量で投与した際の曝露量[2.7.2.3.5.2.2 項]とおおむね類似した。

非日本人小児の菌血症患者を対象とした005試験では、ダプトマイシンの安全性プロファイルは、対照群である SOC とおおむね同様で、年齢に基づく用法・用量の投与の忍容性は良好であった[2.7.4.2.2.1.3 項] [2.7.4.7 項]。また、非日本人小児の菌血症患者と同じ年齢に基づく用量を投与した、非日本人小児の急性血行性骨髄炎患者を対象とした006試験では、ダプトマイシンの各事象（有害事象、副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象など）の発現割合が、対照群と同程度かより低かった [2.7.4.2.2.1.4 項] [2.7.4.7 項]。前述のとおり、日本人小児の菌血症患者を含む029試験では、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されず、日本人小児患者において新たな安全性上のシグナルは確認されなかった。日本人及び非日本人の小児患者で確認された安全性プロファイルは、これまでに臨床試験及び市販後使用経験で確認されているものであり、小児患者において新たな安全上の懸念やシグナルは認められていない[2.5.5.8 項]。

[1.8.2.2.3 項]に記載したとおり、MRSA による菌血症の非日本人小児患者における TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、SOC を対照群とした005試験では、いずれも両投与群でおおむね同程度であり、さらに、菌血症患者のなかでも、重度の感染症症状を有する複雑性菌血症患者での TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率も、両投与群でおおむね同程度であった。また、029試験では、MRSA による菌血症の日本人小児患者は1例のみであったが、TOC 時の臨床効果及び細菌学的効果は、いずれも有効と判定された。有効性の評価例数が限定的であるため、解釈には注意が必要であるが、成人患者で認められたダプトマイシンの曝露量と同程度の曝露量が得られる用法・用量のダプトマイシンを小児患者に投与した際には、成人の MRSA による敗血症患者で示されたダプトマイシンの臨床効果及び細菌学的効果が、小児の MRSA による敗血症患者でも期待できると考えられた[2.5.4 項]。

以上、これまでに得られているデータに基づき総合的に判断すると、029試験で検討した年齢に基づく用法・用量は、MRSA の敗血症の日本人小児患者に対して適切な用法・用量であると考ええる。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及び設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）			設定根拠										
7.1 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成人患者では、下表を目安に本剤の投与間隔を調節すること。小児での腎機能障害患者に対する検討は行われていない。[9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]			小児では腎機能障害患者での検討をしていないため。										
<table><tr><th rowspan="2">クレアチニン クリアランス (CL_{cr}) (mL/min)</th><th colspan="2">効能・効果（成人）</th></tr><tr><th>敗血症、 感染性心内膜炎</th><th>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</th></tr><tr><td>≥ 30</td><td>1回6 mg/kg を24時間ごと</td><td>1回4 mg/kg を24時間ごと</td></tr><tr><td>< 30 (血液透析[†]又はCAPDを受けている患者を含む)</td><td>1回6 mg/kg を48時間ごと</td><td>1回4 mg/kg を48時間ごと</td></tr></table>				クレアチニン クリアランス (CL _{cr}) (mL/min)	効能・効果（成人）		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6 mg/kg を24時間ごと	1回4 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)	1回6 mg/kg を48時間ごと
クレアチニン クリアランス (CL _{cr}) (mL/min)	効能・効果（成人）												
	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6 mg/kg を24時間ごと	1回4 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)	1回6 mg/kg を48時間ごと	1回4 mg/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。													
7.2 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CK値が上昇した。			現行添付文書と同様										
7.3 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。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。			現行添付文書と同様										

下線部：今回の一変申請に伴う変更箇所

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8-4]に示す。なお、使用上の注意（案）の現行添付文書からの追記・改訂箇所を下線で示した。また、現行添付文書から使用上の注意（案）の変更がない場合に、その設定根拠は「変更なし。」とした。

表 1.8-4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告	設定なし	
2. 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	変更なし。
8. 重要な基本的注意	8.1 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。 8.1.1 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。 8.1.2 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。[17.1.1-17.1.7参照] 8.2 本剤投与中に、CK 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。 [9.1.1、9.2.1、9.2.2、10.2、17.1.1-17.1.4、<u>17.1.6、17.1.7</u>参照] 8.2.1 CK 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。原因不明の CK 上昇を発現した患者では、CK 値を更に頻回にモニタリングすること。 8.2.2 CK 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チーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないが CK 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。 8.3 本剤によるショック、アナフィラキシー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。[11.1.1参照] 8.3.1 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。 8.3.2 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。	8.1.2 17.臨床成績の17.1.5、17.1.6及び17.1.7の項に小児の臨床成績を追記しており参照先として追加した。 8.2 17.臨床成績の項にCK 上昇が報告されている臨床試験の17.1.6及び17.1.7項を追記しており参照先として追加した。 上記以外は変更なし。

	使用上の注意（案）	設定根拠
	8.3.3 点滴静注の場合は投与開始から投与終了後まで、また、静脈内注射の場合は投与終了後もしばらくの間、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。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
9.1 合併症・既往歴等のある患者	9.1.1 前治療に HMG-CoA 還元酵素阻害剤を用いた患者 CK 値を投与期間中は通常（週1回以上）より更に頻回にモニタリングすること。[8.2参照]	変更なし。
9.2 腎機能障害患者	〈CLcr 30mL/min 未満の成人患者（血液透析又はCAPDを受けている患者を含む）〉 9.2.1 本剤の投与間隔を調節すること。投与間隔を調節する必要があるため、腎機能を頻回にモニタリングすること。CK 値を投与期間中は通常（週1回以上）よりも更に頻回にモニタリングすること。[7.1、16.6.1参照] 〈CLcr 30mL/min 以上の成人患者〉 9.2.2 腎機能を頻回にモニタリングすること。CK 値を投与期間中は通常（週1回以上）よりも更に頻回にモニタリングすること。[7.1、8.2、16.6.1参照]	成人を対象とした注意喚起であることを明記した。 9.2.1及び9.2.2 参照先の番号の変更により変更。 上記以外は変更なし。
9.5 妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。	変更なし。
9.6 授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へダブトマイシンが低濃度（0.045 μ 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 ¹⁾ 。	変更なし。
9.7 小児等	<u>1歳未満の小児患者への投与は推奨されない。1歳未満の小児患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</u> <u>1歳未満の小児に相当する日齢の新生児イヌを用いた試験では、1歳未満の小児において予想される血中濃度の範囲内で回復性のある筋攣縮及び筋硬直がみられた。[15.2参照]</u>	ヒトの1歳未満の乳幼児に相当する日齢の新生児イヌを対象とした試験において、骨格筋あるいは神経への影響（中枢神経系又は末梢神経系）に起因する潜在的リスクが認められたため、設定した。

	使用上の注意（案）			設定根拠
9.8 高齢者	一般的に生理機能が低下している。 CLcr $\geq$ 30 mL/min の高齢者では用量調節は必要ない。			変更なし。
10. 相互作用				
10.2 併用注意（併用に注意すること）	薬剤名等 HMG-CoA還元酵素阻害剤 〔8.2参照〕	臨床症状・措置方法 本剤及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用した場合CKが上昇するおそれがあることから、本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。これらの薬剤を前治療又は併用した患者では、CK値を頻回にモニタリングすること。	機序・危険因子 機序不明	変更なし。
11. 副作用	次の副作用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。			変更なし。
11.1 重大な副作用	11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（ <u>0.9%</u> ）〔8.3参照〕 11.1.2 急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明） 11.1.3 横紋筋融解症（頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK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。 11.1.4 好酸球性肺炎（頻度不明） 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。 11.1.5 末梢性ニューロパチー（頻度不明） 本剤投与中は末梢性ニューロパチーの徴候及び症状に注意すること。 11.1.6 腎不全（頻度不明） 腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。 11.1.7 偽膜性大腸炎（頻度不明） 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。偽膜性大腸炎は、ダブトマイシン			11.1.1 アナフィラキシーの頻度は成人を対象とした国内試験（001試験及び002試験）及び小児を対象とした国内試験（029試験）を併合して算出した。 上記以外は変更なし。

	使用上の注意（案）			設定根拠
	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。			
11.2 その他の副作用		1～10%	頻度不明	発現割合は、成人を対象とした国内試験（001試験及び002試験）及び小児を対象とした国内試験（029試験）を併合して算出し、1%以上の副作用を記載した。なお、上記条件で新たに追記した副作用はない。
	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、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	そう痒症、発疹、蕁麻疹、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、血管性浮腫	
	臨床検査	肝機能検査異常（AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇）、血小板数減少、CK上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR増加、LDH上昇、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	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	12.1	遺伝子組換え型トロネボ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		変更なし。

	使用上の注意（案）	設定根拠
	存続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。 12.1.1 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。 12.1.2 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。 12.2 本剤とワルファリンを併用する場合には、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。	
13. 過量投与	13.1 処置 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。	変更なし。
14. 適用上の注意		
14.1 薬剤調製時の注意	14.1.1 本剤1バイアルにつき7 mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50 mg/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7 mL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	14.1.2 成人を対象とした注意喚起であることを明記した。 上記以外は変更なし。

	使用上の注意（案）	設定根拠
	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。 14.1.2 成人に静脈内注射する場合、14.1.1の溶液をそのまま使用する。 14.1.3 点滴静注する場合、14.1.1の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。 14.1.4 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（25℃）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。	
14.2 薬剤投与前の注意	不溶物がないことを目視で確認すること。	変更なし。
14.3 薬剤投与時の注意	小児には、年齢に応じて30分又は60分かけて点滴静注し、静脈内注射しないこと。	小児では、点滴静注の時間が年齢によって異なること、また、静脈内注射について検討をしていないことから、薬剤投与時の注意を設定した。
14.4 配合適性	14.4.1 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。 14.4.2 ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。 14.4.3 配合適性については限られたデータしかいないため、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。	「14.3 薬剤投与時の注意」を設定したことにより項番号を変更。
15. その他の注意	15.2 非臨床試験に基づく情報 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	参照先の番号の変更により変更。 上記以外は変更なし。

	使用上の注意（案）	設定根拠
	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、この変化はミオパチ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。 7週齢の幼若イヌ（神経及び筋等の発達段階が乳幼児に相当）にダプトマイシンを28日間静脈内投与した試験において、成熟イヌと比較して低い血漿中曝露量（50 mg/kg/日：C_{max}の比較で約1/2）から末梢神経の変性がみられた。また、成熟イヌと同様の所見に加えて脊髄の変性がみられた。これらの所見は28日間の休薬後に回復傾向が認められた。 4日齢新生児イヌにダプトマイシンを28日間（生後4～31日）静脈内投与した試験において、幼若イヌと比較して低い血漿中曝露量（25 mg/kg/日：C_{max}の比較で約1/3）から筋攣縮及び筋硬直がみられた。これらの所見は28日間の休薬後には回復した。なお、25 mg/kg/日投与時の血中濃度は、ヒトの乳児において予想される血中濃度の範囲内であった。[9.7参照]	

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

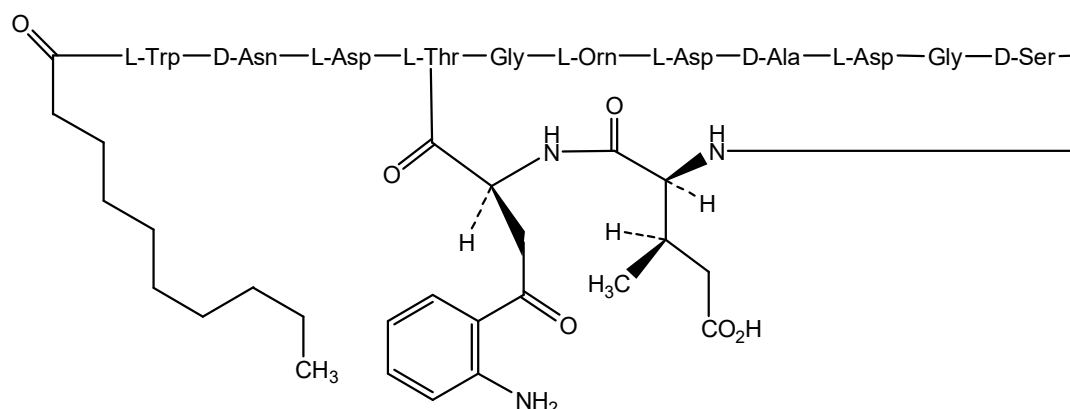
化学名 : (日本名)

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。

目次

	頁
表一覧.....	2
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

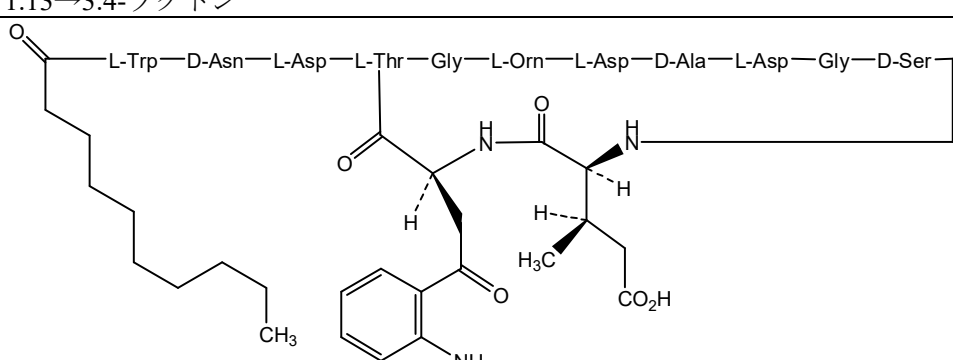
表一覧

	頁
表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3

1.10 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

現行

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	〈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） 〈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																						
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6 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。 〔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4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。																						
劇薬等の指定	なし																						
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	急性 LD₅₀ <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>性別</th><th>皮下 (mg/kg)</th><th>静脈内 (mg/kg)</th></tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </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																				

毒性（続き）	<u>亜急性</u>					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	3 ヲ月	静脈内	1、5、20、40、80	♂♀：20	盲腸の拡張及び重量増加、近位尿管上皮の空胞化、骨格筋の変性／再生
	イヌ	3 ヲ月	静脈内	1、5、20	♂♀：5	CPK、AST 及び ALT 上昇、骨格筋変性／再生
	サル	1 ヲ月	静脈内	1、5、10	♂♀：>10	所見なし
	<u>慢性</u>					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	6 ヲ月	静脈内	2、10、50	♂♀：10	骨格筋変性／再生
	イヌ	6 ヲ月	静脈内	2、10、40	♂♀：10	CPK、AST 及び ALT 上昇、骨格筋及び舌の変性／再生、膝蓋反射の異常、知覚及び運動神経伝導速度の減少、坐骨神経及び橈骨神経の軸索変性
	副作用	臨床症状副作用発現率：				臨床検査値副作用発現率：
ダプトマイシン 11/99例（11.1%）				ダプトマイシン 16/99例（16.2%）		
副作用の種類		例数（%）		臨床検査異常の種類		
発熱		2（2.0%）		AST（GOT）上昇		
湿疹		2（2.0%）		ALT（GPT）上昇		
下痢		2（2.0%）		血小板数減少		
慢性蕁麻疹		1（1.0%）		Al-P 上昇		
薬疹		1（1.0%）		CK（CPK）上昇		
浮腫		1（1.0%）		好酸球数増加		
貧血		1（1.0%）				
低アルブミン血症		1（1.0%）				
アナフィラキシーショック		1（1.0%）				
心電図 ST-T 変化		1（1.0%）				
会社	MSD 株式会社					

追加

化学名・別名																			
構造式																			
効能・効果																			
用法・用量	〈成人〉 〔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分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。 〔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4 mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注又は緩徐に静脈内注射する。 〈小児〉 <u>敗血症</u> 通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th><th>用法及び用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td><td>1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td></tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td><td>1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td></tr> <tr> <td>1歳以上 7歳未満</td><td>1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td></tr> </tbody> </table> 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 通常、ダプトマイシンとして以下の用法及び用量に従い投与する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th><th>用法及び用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上18歳未満</td><td>1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td></tr> <tr> <td>7歳以上12歳未満</td><td>1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注</td></tr> <tr> <td>2歳以上 7歳未満</td><td>1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td></tr> <tr> <td>1歳以上 2歳未満</td><td>1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注</td></tr> </tbody> </table> (下線：追加)	年齢	用法及び用量	12歳以上18歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	7歳以上12歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	1歳以上 7歳未満	1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	年齢	用法及び用量	12歳以上18歳未満	1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	7歳以上12歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注	2歳以上 7歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注	1歳以上 2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注
年齢	用法及び用量																		
12歳以上18歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
7歳以上12歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
1歳以上 7歳未満	1日1回12 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
年齢	用法及び用量																		
12歳以上18歳未満	1日1回 5 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
7歳以上12歳未満	1日1回 7 mg/kg を24時間ごとに30分かけて点滴静注																		
2歳以上 7歳未満	1日1回 9 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
1歳以上 2歳未満	1日1回10 mg/kg を24時間ごとに60分かけて点滴静注																		
劇薬等の指定																			
市販名及び有効成分・分量																			
毒性																			
副作用	<u>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た国内第Ⅲ相試験（002試験）</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床症状副作用発現率：</th><th>臨床検査値副作用発現率：</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ダプトマイシン 11/99例（11.1%）</td><td>ダプトマイシン 16/99例（16.2%）</td></tr> <tr> <td>副作用の種類</td><td>臨床検査異常の種類</td></tr> <tr> <td>発熱</td><td>AST（GOT）上昇</td></tr> <tr> <td>湿疹</td><td>ALT（GPT）上昇</td></tr> <tr> <td>例数（%）</td><td>例数（%）</td></tr> <tr> <td>2（2.0%）</td><td>7（7.1%）</td></tr> <tr> <td>2（2.0%）</td><td>7（7.1%）</td></tr> </tbody> </table>	臨床症状副作用発現率：	臨床検査値副作用発現率：	ダプトマイシン 11/99例（11.1%）	ダプトマイシン 16/99例（16.2%）	副作用の種類	臨床検査異常の種類	発熱	AST（GOT）上昇	湿疹	ALT（GPT）上昇	例数（%）	例数（%）	2（2.0%）	7（7.1%）	2（2.0%）	7（7.1%）		
臨床症状副作用発現率：	臨床検査値副作用発現率：																		
ダプトマイシン 11/99例（11.1%）	ダプトマイシン 16/99例（16.2%）																		
副作用の種類	臨床検査異常の種類																		
発熱	AST（GOT）上昇																		
湿疹	ALT（GPT）上昇																		
例数（%）	例数（%）																		
2（2.0%）	7（7.1%）																		
2（2.0%）	7（7.1%）																		

	下痢	2 (2.0%)	血小板数減少	2 (2.0%)
	慢性蕁麻疹	1 (1.0%)	Al-P 上昇	2 (2.0%)
	薬疹	1 (1.0%)	CK (CPK) 上昇	2 (2.0%)
	浮腫	1 (1.0%)	好酸球数増加	2 (2.0%)
	貧血	1 (1.0%)		
	低アルブミン血症	1 (1.0%)		
	アナフィラキシーショック	1 (1.0%)		
	心電図 ST-T 変化	1 (1.0%)		
	<u>グラム陽性球菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症又は菌血症の 1～17 歳の</u> <u>小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (029 試験)</u> 副作用発現率：2/18 例 (11.1%) (臨床検査値異常を含む) 副作用の種類 例数 (%) 血小板数増加 1 例 (5.6%) 注入部位腫脹 1 例 (5.6%)			
	<u>黄色ブドウ球菌による菌血症と診断された又は疑われる1～17歳の小児患者を</u> <u>対象とした海外第Ⅳ相試験 (005試験)</u> 副作用発現率：8/55例 (14.5%) (臨床検査値異常を含む) 副作用の種類 例数 (%) 下痢 2 例 (3.6%) CK 上昇 2 例 (3.6%)			
	<u>グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症と診断された又は疑われる1</u> <u>～17歳の小児患者を対象とした海外第Ⅳ相試験 (017試験)</u> 副作用発現率：35/256例 (13.7%) (臨床検査値異常を含む) 副作用の種類 例数 (%) 下痢 14 例 (5.5%) CK 上昇 5 例 (2.0%) 注入部位疼痛 3 例 (1.2%) そう痒症 3 例 (1.2%)			
	(下線：追加)			
会社				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書	該当資料なし				
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	該当資料なし				
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	-				
[資料4.2.2.1.1: 3098]	Quantitation of Daptomycin in Neonatal Beagle Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection		海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.2	吸収	該当資料なし				
4.2.2.3	分布	該当資料なし				
4.2.2.4	代謝	該当資料なし				
4.2.2.5	排泄	該当資料なし				
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	該当資料なし				
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.2	反復投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.3	遺伝毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.4	がん原性試験	該当資料なし				
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	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	該当資料なし				
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	該当資料なし				
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	-				
[資料4.2.3.5.4.1: DA032TX002]	Daptomycin: A 28-Day Intravenous (Slow-Push) Injection Toxicity and Toxicokinetic Study of Daptomycin in Post Natal Day 4 Neonatal Beagle Dogs With a 1-Month or 6-Month Recovery Period		海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.6	局所刺激性試験	該当資料なし				
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[資料4.2.3.7.7.1: TI 1200]	MK-3009 Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.2: TI 1178]	MK-3009 Fourteen-Day Intravenous Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.3: TI 1179]	MK-3009 Fourteen-Day Intravenous Toxicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.7.7.4: TI 9038]	A GLP Evaluation of Different Formulations of Daptomycin for Potential to Induce Hemolysis in Human Blood		海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.2.3.7.7.5: TT 9039]	A GLP Evaluation of Different Formulations of Daptomycin for Potential to Induce Flocculation in Human Plasma and Serum		海外	社内資料	参考資料	無
4.3	参考文献	該当資料なし				
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
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	該当資料なし				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし				
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-				
[資料5.3.1.4.1: 04FQSB]	Validation Report LC 309.7 Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.2: 04FQS9]	Method Validation Report Addendum 1 LC 309.7 Project SQZ Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.3: 05L47R]	Method Validation Report Addendum 2 LC 309.7 Version 1.01 Project KLP2 Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.4: 04FQS8]	Validation Report HPLC Analysis of Daptomycin in Human Urine		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.5: 04FQQV]	Analytical Report Project LLP Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.6: 04FQQW]	Analytical Report Project MLP Quantitation of Daptomycin in Human Urine via HPLC with Ultraviolet Absorbance Detection		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.7: 04FQQX]	DAP-PEDS-07-02/CR-049: Analytical Report Project XFT Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.8: 04FQQZ]	DAP-PEDS-09-01/CR-082: Analytical Report Project TEV Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.9: 04FQQY]	DAP-PEDS-07-03: Analytical Report Project KAV Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.10: 04JC7N]	Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection (DAP-PEDBAC-11-02)		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.11: 04PC3D]	Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection (DAP-PEDOST-11-03)		海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.1.4.12: 05LP3W]	Quantitation of Daptomycin in Human Plasma via HPLC with Ultraviolet Detection (MK-3009-029)		海外	社内資料	参考資料	無
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	該当資料なし				
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	該当資料なし				
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	-				
[資料5.3.3.2.1: P028]	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.	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.3.2.2: P023]	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.	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.3.2.3: P018]	An Evaluation of the Pharmacokinetic Profile and Safety of a Single Dose of Daptomycin in Pediatric Subjects Aged 3 Months to Twenty-four Months Who are Concurrently Receiving Standard Antibiotic Therapy for Proven or Suspected Bacterial Infection including Peri-Operative Prophylactic Use of Antibiotics.	Cubist Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.3.5	ボピュレーションPK試験報告書	該当資料なし				
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書	該当資料なし				
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	-				
[資料5.3.5.1.1: P017]	An Evaluation of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Daptomycin in Pediatric Subjects Aged One to Seventeen Years with Complicated Skin and Skin Structure Infections Caused by Gram-Positive Pathogens.	Cubist Pharmaceutical, Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.2: P005]	A Comparative Evaluation of the Safety and Efficacy of Daptomycin Versus Standard of Care in Pediatric Subjects One to Seventeen Years of Age With Bacteremia caused by <i>Staphylococcus aureus</i> .	Cubist Pharmaceuticals LLC (formerly known as Cubist Pharmaceutical, Inc.)	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	-				
[資料5.3.5.2: P029]	A Phase II Open-Label, Single-arm Clinical Trial to Study the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MK-3009 (Daptomycin) in Japanese Pediatric Participants Aged 1 to 17 Years with Complicated Skin and Soft Tissue Infections or Bacteremia caused by Gram-positive cocci.	MSD株式会社	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[資料5.3.5.3.1: 058SJP]	Population PK Modeling Analysis of Daptomycin (MK-3009) in Pediatric Patients		海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.3.2: 04HLQN]	A Comparative Analysis of Daptomycin (MK-3009) Exposure in Pediatric and Adult Patients with <i>Staphylococcus aureus</i> Bloodstream Infection (SAB Bacteremia) and an Evaluation of Exposure – Creatine Phosphokinase Relationship in Pediatric Patients with SAB or Complicated Skin and Skin Structure Infections	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.3.3: 04HxDZ]	Bayesian Analysis of Daptomycin in Pediatric Patients from One to Seventeen Years of Age With Bacteremia Caused by <i>Staphylococcus aureus</i> (PK Modeling Report)		海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.3.4: 04JH78]	Bayesian Analysis of Daptomycin in Pediatric Patients from One to Seventeen Years of Age With Bacteremia Caused by <i>Staphylococcus aureus</i> (Memo for PK Modeling Report MERC-PCS-121)		海外	社内資料	参考資料	有

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データの 提出有無
[資料5.3.5.3.5: 04PR8B]	Memo: Monte-Carlo Simulations of Daptomycin Pharmacokinetics in Pediatric Subjects 1 to 17 Years of Age		海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.3.6: 05ML6B]	A Composite Analysis of MK-3009 (Daptomycin) Exposure in Japanese Pediatric and Japanese Adult Patients with Complicated Skin and Soft Tissue Infections (cSSTI) and Bacteremia, and in Japanese Pediatric and Non-Japanese Pediatric Patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections (cSSSI) and Bacteremia	MSD株式会社	国内	社内資料	参考資料	有
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[資料5.3.5.4.1: P006]	A Multicenter, Randomized, Double-Blinded Comparative Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Daptomycin Versus Active Comparator in Pediatric Subjects With Acute Hematogenous Osteomyelitis Due to Gram-Positive Organisms.	Cubist Pharmaceuticals LLC (formerly known as Cubist Pharmaceutical, Inc.)	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.4.2: 04TVYN]	"CUBICIN" Drug Susceptibility Survey	LSI Medience Corporation	国内	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.3: 04WJVJ]	Surveillance of Tedizolid Antimicrobial Activity Tested against Gram-positive Pathogens Isolated in the United States and Europe (2017)	JMI Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.4: 056MDY]	Surveillance of Tedizolid Antimicrobial Activity Tested against Gram-positive Pathogens Isolated in the United States and Europe (2018)	JMI Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.5: 05HCVY]	Surveillance of Tedizolid Antimicrobial Activity Tested against Gram-positive Pathogens Isolated in the United States and Europe (2019)	JMI Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.4.6: 05HCVZ]	Surveillance of Tedizolid Antimicrobial Activity Tested Against Gram-Positive Pathogens Isolated in Eastern Europe, Asia-Pacific, and Latin American Countries (2019)	JMI Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				
[資料5.3.6.1: 06G2PN]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) for Daptomycin [Reporting Interval: 12-SEP-2020 to 11-SEP-2021]	Cubist Pharmaceuticals LLC, a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[資料5.3.7.1.1: P017_demo_lists]	Demographic and Baseline Characteristics	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.2: P005_demo_lists]	Listing of Demographic Information	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.1.3: P029_demo_lists]	Listing of Subjects Demographics	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.1: P017_effi_lists]	Listing of Subject Individual Efficacy Response Data	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.2.2: P005_effi_lists]	Listing of Subject Individual Efficacy Response Data	-	-	-	-	無

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データの 提出有無
[資料5.3.7.2.3: P029_effi_lists]	Listing of Subject Individual Efficacy Response Data	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.1: P017_ae_lists]	Treatment-Emergent Adverse Events	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.2: P005_ae_lists]	Listing of Adverse Events	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.3.3: P029_ae_lists]	Listing of Subjects With Adverse Events	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.1: P017_death_lists]	Listing of Deaths	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.2: P005_death_lists]	Listing of Adverse Events Leading to Death	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.4.3: P029_death_lists]	Subjects who died	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.1: P017_sae_lists]	Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.2: P005_sae_lists]	Listing of Treatment-Emergent Serious Adverse Events	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.5.3: P029_sae_lists]	Subjects with serious adverse events	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.1: P017_discon_lists]	Listing of Subjects Who Discontinued Therapy Due to Treatment-Emergent Adverse Events	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.2: P005_discon_lists]	Listing of Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Medication	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.6.3: P029_discon_lists]	Subjects who discontinued drug due to an adverse event	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.1: P017_lab_lists]	Clinical Laboratory Data	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.2: P005_lab_lists]	Listing of Clinical Laboratory Evaluations	-	-	-	-	無
[資料5.3.7.7.3: P029_lab_lists]	Listing of Laboratory Values	-	-	-	-	無
5.4	参考文献	-	-	-	-	-
[資料5.4: 001]	Gram-positive resistance: pathogens, implications, and treatment options: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists.	Akins RL, Haase KK.	-	Pharmacotherapy. 2005; 25: 1001-10.	-	-
[資料5.4: 002]	Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis.	Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al.	-	Clin Infect Dis. 2003; 36: 53-9.	-	-
[資料5.4: 003]	WHO Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.	World Health Organization.	-	Available from https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 004]	MRSA感染症の治療ガイドライン作成委員会, MRSA感染症の治療ガイドライン 2019年改訂版	公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会.	-	-	-	-
[資料5.4: 005]	Epidemics of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the United States: a meta-analysis.	Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, et al.	-	PLoS One. 2013; 8: e52722.	-	-
[資料5.4: 006]	院内感染対策サーベイランス全入院患者部門公開情報（2019 年報）.	厚生労働省.	-	Available from https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2019/3/1/ken_Open_Report_201900.pdf	-	-
[資料5.4: 007]	厚生労働省 院内感染対策サーベイランス（JANIS）検査部門報告1 2008～2018年公開情報を中心に	川上小夜子、島川宏一、安斎栄子 他.	-	Available from https://janis.mhlw.go.jp/material/material/ポスター1_2020年第31回日本臨床微生物学会発表_主要菌と特定の耐性菌の分離状況.pdf	-	-
[資料5.4: 008]	Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management.	Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, et al.	-	Clin Microbiol Rev. 2015; 28: 603–61.	-	-
[資料5.4: 009]	Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018.	European Centre for Disease Prevention and Control.	-	Available from https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf	-	-
[資料5.4: 010]	National burden of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, United States, 2011.	Dantes R, Mu Y, Belflower R, et al.	-	JAMA Intern Med. 2013; 173: 1970–8.	-	-
[資料5.4: 011]	Antibiotic resistance threats in the United States. 2019.	Centers for Disease Control and Prevention.	-	Available from https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdrugresistance%2Fbiggest_threats.html https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/mrsa-508.pdf	-	-
[資料5.4: 012]	国内小児（0～15歳未満）の敗血症・菌血症又は皮膚軟部組織感染症の推定実患者数と抗MRSA薬の投与を受けた推定実投与患者数	株式会社 JMDC	-	社内資料	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 013]	薬剤耐性菌 判定基準 (Ver.3.2)	厚生労働省 院内 感染対策サーベ イランス事業.	-	Available from https://janis.mhlw.go.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver3.2_20190109.pdf	-	-
[資料5.4: 014]	市中感染型MRSA (CA-MRSA) による感染性心内膜炎の1症例.	渡辺 典之、小山 幸枝、松野 順 平、他.	-	感染症学雑誌. 2018; 92: 686-9.	-	-
[資料5.4: 015]	MALDI-TOF MSを用いた臨床微生物学的検査の新しい潮流 原理から応 用まで.	小松 方.	-	日本臨床微生物学雑誌. 2016; 26; 1-11.	-	-
[資料5.4: 016]	Rapid discrimination between methicillinsensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus by intact cell mass spectrometry.	Edwards-Jones V, MA Claydon, DJ Evason, et al.	-	J Med Microbiol. 2000; 49: 295- 300.	-	-
[資料5.4: 017]	Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: Executive Summary.	Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al.	-	Clin Infect Dis. 2011. 52: 285- 92.	-	-
[資料5.4: 018]	Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America.	Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al.	-	Clin Infect Dis. 2014; 59: e10– 52.	-	-
[資料5.4: 019]	JAID/JSC感染症治療ガイドライン2017—敗血症およびカテーテル関連 血流感染症—.	一般社団法人日 本感染症学会、 公益社団法人日 本化学療法学会 JAID/JSC感染症 治療ガイド・ガ イドライン作成 委員会 敗血症 ワーキンググ ループ.	-	日本化学療法学会雑誌. 2018; 66: 82-117.	-	-
[資料5.4: 020]	日本版敗血症診療ガイドライン 2016.	日本版敗血症診 療ガイドライン 2016作成特別委 員会.	-	日本集中治療医学会雑誌. 2017; 24 Suppl 2.	-	-
[資料5.4: 021]	Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival.	Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al.	-	Chest. 2003; 123: 1615-24.	-	-
[資料5.4: 022]	The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016).	Nishida O, Ogura H, Egi M, et al.	-	Acute Med Surg. 2018; 5: 3-89.	-	-
[資料5.4: 023]	The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).	Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.	-	JAMA. 2016; 315: 801–10.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 024]	市中感染症における菌血症の臨床的検討.	清水正樹、黒田文人、川村昌代、他.	-	日本小児科学会雑誌. 2008; 112: 1527-33.	-	-
[資料5.4: 025]	血液培養陽性26例の臨床的検討.	東川正宗、鈴木幹啓、大森雄介、他.	-	日本小児科学会雑誌. 2009; 113: 1557-63.	-	-
[資料5.4: 026]	入院患者における菌血症の臨床的検討.	浅井洋子、石羽澤映美、五十嵐加弥乃、他.	-	日本小児科学会雑誌. 2010; 114: 1389-93.	-	-
[資料5.4: 027]	Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: reconsidering empiric therapy.	Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, et al.	-	Crit Care Med. 2020; 48: e192-9.	-	-
[資料5.4: 028]	2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.	Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.	-	Crit Care Med. 2003; 31: 1250-6	-	-
[資料5.4: 029]	Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.	Andrew R, Laura EE, Waleed A, et al.	-	Intensive Care Med. 2017; 43: 304-77.	-	-
[資料5.4: 030]	Guidance for Industry. Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infection—Developing Antimicrobial Drugs for Treatment.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	-	-	-	-
[資料5.4: 031]	Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	-	Available from https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acute-bacterial-skin-and-skin-structure-infections-developing-drugs-treatment	-	-
[資料5.4: 032]	Antimicrobial activity of ceftaroline tested against staphylococcus aureus from surgical skin and skin structure infections in US medical centers.	Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al.	-	Surg Infect (Larchmt). 2016; 17: 443-7.	-	-
[資料5.4: 033]	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン.	抗菌薬臨床評価ガイドライン改定委員会.	-	日本化学療法学会雑誌. 2018; 66: 3-81.	-	-

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 034]	JAID/JSC感染症治療ガイド2019.	JAID/JSC感染症 治療ガイド・ガ イドライン作成 委員会.	-	p183-201.	-	-
[資料5.4: 035]	The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria	Rybak MJ.	-	Clin Microbiol Infect. 2006; 12: 24-32.	-	-
[資料5.4: 036]	Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin at Doses up to 12 Milligrams per Kilogram of Body Weight Once Daily in Healthy Volunteers	Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, et al.	-	Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 3245-9.	-	-