

環状リポペプチド系  
抗生物質製剤日本標準商品分類番号  
876119

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

## キュビシン®静注用350mg

貯法：2～8℃

使用期間：3年

使用期限：外箱に表示

CUBICIN® IV 350mg  
注射用ダブトマイシン

承認番号	未定
薬価収載	未定
販売開始	未定
国際誕生	2003年9月

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	キュビシン®静注用350mg
有効成分の名称	ダブトマイシン
含量	350mg (調製時の損失を考慮に入れ、1バイアル中367.5mgを含む。)
添加物	水酸化ナトリウム (pH調節剤)
容器	10mL バイアル (単回用)
pH	4.0～5.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)
性状	凍結乾燥した微黄色～淡褐色の塊又は粉末 (無菌製剤)

## 【効能・効果】

## ＜適応菌種＞

ダブ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

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 左心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は認められていないため、右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。〔左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。〕
- (2) 本剤は肺炎に使用しないこと。〔本剤は肺サーファクタントに結合し、不活性化される。〕

## 【用法・用量】

〔敗血症、感染性心内膜炎の場合〕

通常、成人にはダブトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。

〔深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合〕

通常、成人にはダブトマイシンとして1日1回4mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は1バイアルにつき7mLの生理食塩液を加えて溶解し、この溶解液の濃度を50mg/mLとして用いること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (2) ダブトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析 (CAPD) を受けている患者を含む腎機能障害の患者では、下表を目安に本剤の用量調節をすること。〔「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

クレアチニンクリアランス (CL <sub>CR</sub> ) (mL/min)	効能・効果	
	敗血症、感染性心内膜炎	深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
≥30	1回6mg/kgを24時間ごと	1回4mg/kgを24時間ごと
<30 (血液透析 <sup>†</sup> 又はCAPDを受けている患者を含む)	1回6mg/kgを48時間ごと	1回4mg/kgを48時間ごと

<sup>†</sup> 可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週3回でも可。

- (3) 本剤は、1日2回以上投与しないこと。〔海外第I相及び第II相試験において1日2回以上投与した場合、血中クレアチンキナーゼ (血中クレアチンホスホキナーゼ) [CK (CPK)] 値が上昇した。〕
- (4) ダブトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は本剤と適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
- (5) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、次のことに注意すること。
  - 1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
  - 2) 原則として他の抗菌薬及びダブトマイシンに対する感受性を確認すること。〔「薬効薬理」の項参照〕
  - 3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。〔「臨床成績」の項参照〕

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)  
腎機能障害がある患者
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤投与中に、CK (CPK) 上昇が報告されているので、以下の点について十分注意すること。
    - 1) CK (CPK) 値を投与期間中は定期的に (週1回以上) モニタリングすること。腎機能障害がある患者、原因不明のCK (CPK) 上昇を発現した患者及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者では、CK (CPK) 値を更に頻回にモニタリングすること。
    - 2) CK (CPK) 値が1,000U/L (基準値上限の約5倍) を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないがCK (CPK) 値が2,000U/L (基準値上限の約10倍) を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を



中止すること。

- (2) 腎機能障害がある患者では、腎機能を頻回モニタリングすること。
- (3) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
  - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
  - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
  - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

### 3. 相互作用

〔併用注意〕(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を患者に併用した経験は限られている。本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。	機序不明
ワルファリン カリウム	本剤とワルファリンを患者に併用した経験は限られている。本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。	機序不明

### 4. 副作用

国内で実施した実薬対照試験において、安全性解析対象例99例中11例(11.1%)に副作用が認められ、16例(16.2%)に臨床検査値の副作用が認められた。主なものはAST(GOT)上昇7例(7.1%)、ALT(GPT)上昇7例(7.1%)、湿疹2例(2.0%)、発熱2例(2.0%)、下痢2例(2.0%)、血小板数減少2例(2.0%)、Al-P上昇2例(2.0%)、CK(CPK)上昇2例(2.0%)、好酸球数増加2例(2.0%)であった。

外国で実施した菌血症及び感染性心内膜炎を対象にした実薬対照比較試験において、安全性解析対象例120例中42例(35.0%)に副作用が認められ、主なものは、CK(CPK)上昇6例(5.0%)、軟便4例(3.3%)、消化不良3例(2.5%)、発疹3例(2.5%)、血中リン増加3例(2.5%)であった。

外国で実施した複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象にした2つの実薬対照比較試験及び1つの薬物動態試験において、安全性解析対象例550例中99例(18.0%)に副作用が認められ、主なものは、悪心13例(2.4%)、CK(CPK)上昇12例(2.2%)、嘔吐10例(1.8%)、下痢9例(1.6%)、便秘7例(1.3%)、皮膚炎7例(1.3%)であった。

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック・アナフィラキシー様症状(1.0%)：ショック・アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症(頻度不明)<sup>注1)</sup>：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)値上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 好酸球性肺炎(頻度不明)<sup>注1)</sup>：本剤投与2~4週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。

- 4) 末梢性ニューロパシー(頻度不明)<sup>注1)</sup>：末梢性ニューロパシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は末梢性ニューロパシーの徴候及び症状に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全(頻度不明)<sup>注1)</sup>：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 偽膜性大腸炎(頻度不明)<sup>注1)</sup>：偽膜性大腸炎は、ダプトマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の使用により報告されている。偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を考慮すること。

注1) 外国において認められている。

#### (2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

種類/頻度	2~10%	頻度不明 <sup>注1)</sup>
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 <sup>注2)</sup> 、血小板増加症、好酸球増加症
代謝及び栄養障害		高血糖、電解質失調、食欲減退
精神障害		不安、不眠症
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、錯感覚、振戦、味覚異常
耳及び迷路障害		回転性めまい
心臓障害		上室性不整脈
血管障害		高血圧、低血圧、潮紅
胃腸障害	下痢	消化器痛/腹痛、嘔吐、鼓腸/腹部膨満感/腹部膨満、便秘、悪心、消化不良
肝胆道系障害		黄疸
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	痒疹症、発疹、蕁麻疹 <sup>注2)</sup> 、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		腺炎
全身障害及び投与局所様態	発熱	無力症、注射部位反応、悪寒、疲労
臨床検査	肝機能検査異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇)、血小板数減少、CK(CPK)上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR増加、LDH上昇 <sup>注2)</sup> 、プロトロンビン時間延長、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇

注1) 外国において認められている。

注2) 国内においても認められている(1.0%)。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので注意すること。

CL<sub>CR</sub>≥30mL/minの高齢者では用量調節は必要ない。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益



性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。  
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットにおいて、ダプトマイシンは胎盤を通過することが認められている。〕

(2) 授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔症例報告にて、ヒト母乳中へダプトマイシンが低濃度 ( $0.045\mu\text{g}/\text{mL}$ 、乳汁中濃度/血漿中濃度比:  $0.12\%$ ) で移行することが報告された。〕

#### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。(国内での使用経験がない) [「薬物動態」の項参照]

#### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダプトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存性かつ有意なプロトロンビン時間 (PT) 延長及び国際標準比 (INR) 増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬とダプトマイシンの相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダプトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可能性を最小限にできる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こす可能性が十分にある。

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

(1) 2回目以降の本剤投与直前 (トラフ時) に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は INR の評価を検討すること。

(2) PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。

#### 9. 過量投与

本剤の過量投与が疑われた場合は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ支持療法を行うことが望ましい。本剤は、血液透析 (4 時間で投与量の約  $15\%$  除去) 又は腹膜透析 (48 時間で約  $11\%$  除去) により体内から緩やかに除去される。

#### 10. 適用上の注意

##### (1) 調製方法

1) 本剤1バイアルにつき7mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、 $50\text{mg}/\text{mL}$ の溶液とする。なお、泡立ちを抑えるため、溶解時又は溶解後のバイアルは激しく振とうせず、以下の手順に従って調製する。

- ・ ゴム栓の中央部に針を刺す。
- ・ 生理食塩液7mLをバイアルの内壁をつたわせながらゆっくりと注入する。
- ・ バイアルをゆっくりと回しながら塊又は粉末を十分に湿らせる。
- ・ 溶解するまで約10分間静置する。
- ・ 数分間ゆっくりとバイアルを回す。
- ・ 完全に溶解したことを確認する。

2) 1)の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。

3) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、調製開始後、室温では12時間以内、冷所 ( $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ) では48時間以内に使用すること。

##### (2) 投与前

不溶物がないことを目視で確認すること。

##### (3) 配合適性

1) 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。

2) ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。

3) 配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配

合変化を起こさない輸液 (生理食塩液又は乳酸リンゲル液) を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

#### 11. その他の注意

ラット及びイヌにおいて、ダプトマイシン投与により骨格筋に影響がみられたが、心筋及び平滑筋に変化は認められなかった。この変化は、病理組織学的に骨格筋の変性又は再生像を呈し、CK (CPK) の上昇を伴っていた。線維化及び横紋筋融解症は認められなかった。病理組織学的変化を含む骨格筋への影響はすべて、ラットにおいて休薬後4週以内及びイヌにおいて休薬後11週以内に完全に回復した。

ラット及びイヌにおいて、末梢神経に変化 (軸索の変性像を呈し、機能的な変化を伴うこともあった) がみられ、この変化はミオパシーよりも高用量で認められた。病理組織学的及び機能的な影響はイヌで評価したところ、実質的に休薬後6ヵ月以内に回復した。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血漿中濃度

###### (1) 単回投与

健康成人にダプトマイシン 2、4、6、9及び  $12\text{mg}/\text{kg}$  を30分間単回点滴静脈内投与した際、ダプトマイシンの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) 及び最高血漿中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) は、ほぼ用量に比例して増加した。終末相消失半減期 ( $t_{1/2}$ )、血漿クリアランス (CL) 及び分布容積 ( $V_d$ ) は、用量によらずほぼ一定であった (図1及び表1)。

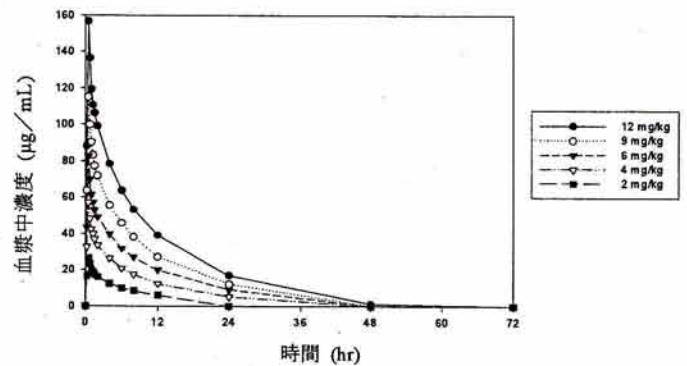


図1 健康成人におけるダプトマイシン30分間点滴静注時の平均血漿中濃度の推移 (平均、 $n=6$ )