

## 電子添文改訂のお知らせ

2022年6-7月

環状リポペプチド系抗生物質製剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# キュビシン<sup>®</sup> 静注用350mg

(注射用ダプトマイシン)

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の電子添文を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。  
今後のご使用に際しましては最新の電子添文をご参照くださいますようお願い申し上げます。  
弊社製品のご使用にあたって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

MSD 株式会社

### 《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
5. 効能又は効果に関連する注意	「小児」の「用法及び用量」追加に伴い追加・整備しました。
6. 用法及び用量	
7. 用法及び用量に関連する注意	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
11. 副作用	
14. 適用上の注意	
16. 薬物動態	
17. 臨床成績	
23. 主要文献	

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報 (DSU) No.310 (2022年8月) に掲載されます。
- ・ 改訂後の電子添文全文は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) ならびに弊社ホームページ (<https://www.msconnect.jp/>) に掲載しております。
- ・ 添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

キュビシン 静注用 (MSD)



## 《改訂内容》

改訂後	改訂前																		
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>《効能共通》</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>《感染性心内膜炎》</p> <p>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。</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>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]</p> <p>5.2 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。</p> <p>5.3 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。</p>																		
<p>6. 用法及び用量</p> <p>《成人》</p> <p>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6mg/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4mg/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。</p> <p>《小児》</p> <p>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。</p> <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7mg/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9mg/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12mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> </tbody> </table> <p>深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染 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。</p> <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5mg/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7mg/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9mg/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10mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注</td> </tr> </tbody> </table>	年齢	用法及び用量	12歳以上18歳未満	1日1回7mg/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9mg/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12mg/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5mg/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7mg/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9mg/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10mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注	<p>6. 用法及び用量</p> <p>《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6mg/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4mg/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。</p> <p>←追記</p>
年齢	用法及び用量																		
12歳以上18歳未満	1日1回7mg/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9mg/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12mg/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5mg/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7mg/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9mg/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10mg/kgを24時間ごとに60分かけて点滴静注																		

( \_\_\_\_\_ 部：一変承認に伴う改訂、=====部：削除、.....部：移動)

改訂後	改訂前												
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 <u>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。</u> [9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]</p> <p>後略</p> <p>7.2～7.3 略（変更なし）</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 <u>ダプトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続携行式腹膜透析（CAPD）を受けている患者を含む腎機能障害の患者では、下表を目安に本剤の投与間隔を調節すること。</u> [9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]</p> <p>後略</p> <p>7.2～7.3 略</p>												
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.6 略</p> <p>9.7 小児等</p> <p><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。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。</u> [15.2 参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.6 略</p> <p>9.7 小児等</p> <p><del>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</del></p> <p><del>9.7.2 成人と比較して小児、小児と比較して新生児では神経及び筋障害のリスクが増大するおそれがある。幼若イヌ及び新生児イヌを用いた試験により、神経及び筋症状に対する感受性の亢進がみられた。</del> [15.2 参照]</p>												
<p>11. 副作用</p> <p>略（変更なし）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>11.1.2～11.1.7 略（変更なし）</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;"><u>1</u>～10%</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> </table>		<u>1</u> ～10%	頻度不明	略（変更なし）			<p>11. 副作用</p> <p>略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（<u>1.0%</u>） [8.3 参照]</p> <p>11.1.2～11.1.7 略</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;"><u>2</u>～10%</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> </table>		<u>2</u> ～10%	頻度不明	略		
	<u>1</u> ～10%	頻度不明											
略（変更なし）													
	<u>2</u> ～10%	頻度不明											
略													
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1～14.2 略</p> <p><u>14.3 薬剤投与時の注意</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>14.4 略（変更なし、番号繰り下げ）</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1～14.2 略</p> <p>←追記</p> <p>14.3 略</p>												

(        部：一変承認に伴う改訂、       部：削除)

## 改訂後

## 改訂前

## 16. 薬物動態

## 16.1 血中濃度

16.1.1~16.1.2 略

## 16.1.3 反復投与 (点滴静注)

前略

(小児)

## (1) 国内第Ⅱ相試験 (O29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、ダプトマイシン5~10mg/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、ダプトマイシン7~12mg/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。ダプ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<sup>2)</sup>。

表3 日本人小児患者におけるダプトマイシン5~10mg/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 <sub>0-24hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)	V <sub>ss</sub> (mL)	CL <sub>ss</sub> /wt (mL/hr/kg)
12歳から 17歳 (N=3)	5	30	316 (18.2)	49.3 (1.33)	5.71 (0.942)	6410 (1090)	15.8 (0.917)
7歳から 11歳 (N=5)	7	30	409 (143)	64.4 (15.1)	5.07 (1.09)	3930 (2030)	19.4 (8.27)
2歳から 6歳 (N=3)	9	60	431 (53.6)	80.3 (4.48)	3.87 (0.514)	1750 (486)	21.1 (2.69)
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)	17.8 (2.86)

算術平均 (標準偏差)

表4 日本人小児患者におけるダプトマイシン7~12mg/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 <sub>0-24hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)	V <sub>ss</sub> (mL)	CL <sub>ss</sub> /wt (mL/hr/kg)
12歳から 17歳 (N=1)	7	30	422	94.0	3.98	5110	16.6
7歳から 11歳 (N=1)	9	30	599	73.1	5.85	4010	15.0
1歳から 2歳未満 (N=2)	12	60	502 <sup>†</sup>	97.7, 110	4.46 <sup>†</sup>	1920 <sup>†</sup>	23.9 <sup>†</sup>

† n=1

## 16. 薬物動態

## 16.1 血中濃度

16.1.1~16.1.2 略

## 16.1.3 反復投与

前略

←追記

( ) 部：一変承認に伴う改訂)

## 改訂後

## 改訂前

## (2) 海外第IV相試験 (O17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、ダプトマイシン5~10mg/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。ダプ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<sup>3)</sup> (外国人データ)。

←追記

表5 外国人小児患者におけるダプトマイシン5~10mg/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 <sub>0-24hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)	V <sub>ss</sub> (mL)	CL <sub>ss/wt</sub> (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 (O05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、ダプトマイシン7~12mg/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。ダプ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<sup>4)</sup> (外国人データ)。

表6 外国人小児患者におけるダプトマイシン7~12mg/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 <sub>0-24hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)	V <sub>ss</sub> (mL)	CL <sub>ss/wt</sub> (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)

16.3~16.7 略

16.3~16.7 略

( ) 部：一変承認に伴う改訂)

## 改訂後

## 改訂前

## 17. 臨床成績

## 17.1 有効性及び安全性に関する試験

## 17.1.1~17.1.4 略

## 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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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]

## 17. 臨床成績

## 17.1 有効性及び安全性に関する試験

## 17.1.1~17.1.4 略

←追記

( ) 部：一変承認に伴う改訂)

## 《改訂理由》

5. 効能又は効果に関連する注意、6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、11. 副作用、14. 適用上の注意、16. 薬物動態、17. 臨床成績、23. 主要文献

小児の「用法及び用量」追加については、記載を追加・整備しました。

なお、前項《改訂内容》の5.効能又は効果に関連する注意、7.用法及び用量に関連する注意、14.適用上の注意、16.薬物動態及び17.臨床成績では、本「用法及び用量」追加については主な変更箇所のみを記載し、23.主要文献では記載を省略しています。

## MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12  
ホームページ <http://www.msd.co.jp/>

### 製品情報お問い合わせ先

MSD カスタマーサポートセンター  
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961  
<受付時間>9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

2022年6月  
改訂連絡番号：22-04