

## 救必辛®注射劑 Cubicin® Injection

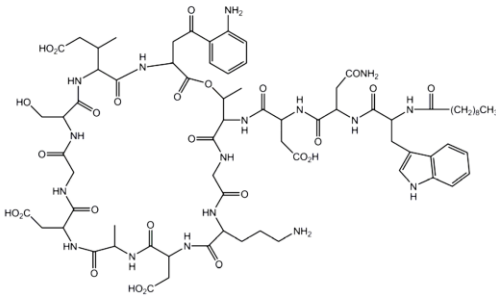
### 【說明】

Cubicin 主成份為 daptomycin，為 *Streptomyces roseoporus* 發酵產生之 cyclic lipopeptide 類抗生素衍生物。

化學名：

*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  $\epsilon$ -lactone。

結構式：



分子式：C<sub>72</sub>H<sub>101</sub>N<sub>17</sub>O<sub>26</sub>

分子量：1620.67

Cubicin 為無菌、無熱原，淡黃色到淺棕色的塊狀凍晶單劑量小瓶，其每小瓶含有 daptomycin 500 mg，以 0.9% 氯化鈉注射用水混合後以靜脈注射方式使用（見【用法用量】）。Cubicin 之賦形劑只有氫氧化鈉，主要是用於調整 pH 值。Cubicin 剛調配好的溶液顏色為淡黃色到淺棕色。

### 【臨床藥理】

藥物動力學

成人 30 分鐘靜脈給藥：

在健康成年人，每 24 小時分別靜脈投予 4 至 12 mg/kg 的 daptomycin 30 分鐘，在穩定血中濃度時的平均藥物動力學參數數值列於表一。

表一、健康成人自願者於穩定血中濃度時的 Daptomycin 平均（標準差）藥物動力學參數

Dose† mg/kg	藥物動力學參數*				
	AUC <sub>0-24</sub> mcg · h/mL	t <sub>1/2</sub> h	V <sub>ss</sub> L/kg	CL <sub>T</sub> mL/h/kg	C <sub>max</sub> 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)

\* Daptomycin 靜脈輸注超過 30 分鐘。

† Daptomycin 尚未被核准投予超過 6 mg/kg

\* AUC<sub>0-24</sub> = 0 到 24 小時濃度-時間曲線下面積；t<sub>1/2</sub> = 排除半衰期；V<sub>ss</sub> = 穩定狀態下的分佈體積；CL<sub>T</sub> = 全血漿清除率；C<sub>max</sub> = 最高血中濃度

一般來說，每 24 小時投予 4 至 12 mg/kg 的 daptomycin 持續至 14 天，其藥物動力學呈現線性且不會隨著時間而改變。投藥後的第 3 天可達到穩定狀態。每 24 小時投與 4、6、8、10、12 mg/kg 後，達穩定狀態時平均最低血中濃度及標準差分別為 5.9(1.6)、6.7(1.6)、10.3(5.5)、12.9(2.9)、13.7(5.2) mcg/mL。

成人 2 分鐘靜脈給藥：

在健康成人受試者，靜脈投予 4 mg/kg (N=8) 及 6 mg/kg (N=12) 的 daptomycin 2 分鐘，其穩定血中濃度時的全身暴露量(AUC)的平均值（標準差）分別為 475(71) 及 701(82) mcg·h/mL。2 分鐘給藥完畢時的最高血中濃度(C<sub>max</sub>)無法在此試驗中被立即測得，然而，由另一個 14 位成人健康受試者接受 daptomycin 6 mg/kg 單一劑量靜脈給藥 30 分鐘之研究所得之藥動參數，模擬 IV 給藥 2 分鐘 daptomycin 4 及 6 mg/kg，其穩定狀態最高血中濃度(C<sub>max</sub>)，分別為 77.8(8.1) 及 116.6(12.2) mcg/mL。

分佈：

Daptomycin 與人血漿蛋白質結合具可逆性，主要是與血清中的白蛋白結合，且結合能力與藥物濃度無關。Daptomycin 的結合率約 90 至 93%。

在成人臨床試驗中，平均血漿蛋白結合在 CL<sub>CR</sub> ≥ 30 mL/min 時，與腎功能正常的健康人是相當的。然而，CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min 的成人病人，包括血液透析和 CAPD 病人的血清蛋白結合率有降低的趨勢（依序為 88%、86%、84%）。在中度肝功能受損的成人受試者(Child-Pugh Class B)，其 daptomycin 白蛋白結合率與健康成年人相同。

Daptomycin 在穩定狀態下，健康成年人的擬似分佈體積約為 0.1 L/kg 且與投予的劑量無關。

代謝：

在體外試驗顯示，daptomycin 不會被人類肝酵素系統代謝。

5 個健康年輕成年人在注射以放射線標記的 <sup>14</sup>C-daptomycin 後，血中所有放射活性與微生物分析所測得的濃度相似。尿液中不活性代謝物的濃度可藉由放射活性分析所測得總濃度扣除微生物活性濃度的差異。在另一個研究顯示，投予成人 6 mg/kg 一天後，在血漿中並無法發現任何代謝產物。在尿液中有發現四個微量的代謝產物，其中三個為氧化反應後的代謝產物，另一個尚未確定其結構。確切的代謝部位尚未確認。

排泄：

Daptomycin 主要經由腎臟排泄。在質量平衡試驗中，5 個健康成人投與放射性標記的 daptomycin，根據總放射活性量估算，將近 78% 的 daptomycin 是從尿液中回收（根據微生物的活性濃度測量，約 52% 的劑量回收），5.7% 由糞便中回收（收集達 9 天）。

### 【特殊族群】

腎功能不全：

利用群體藥動學分析方法，分析不同腎臟功能的感染症成人病人（複雜性皮膚和皮膚組織的感染（cSSSI）與因 *S. aureus* 感染引起之菌血症）與健康成人的藥動學參數（表二）。複雜性皮膚和皮膚組織感染症病人的血漿清除率（CL<sub>T</sub>）、排除相的半衰期（t<sub>1/2</sub>）與達穩定狀態時的分佈體積（V<sub>ss</sub>）與因 *S. aureus* 感染引起之菌血症的病人相似。每 24 小時投與 daptomycin 4 mg/kg 的條件下，輕度腎功能不全（CL<sub>CR</sub> 50-80 mL/min）、中度腎功能不全（CL<sub>CR</sub> 30-50 mL/min）與嚴重腎功能不全（CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min）病人的平均 CL<sub>T</sub> 分別相較於正常人（CL<sub>CR</sub> > 80 mL/min）低 9%、22% 與 46%。雖然 CL<sub>CR</sub> 30-80 mL/min 的腎臟功能不全病人的平均 AUC 與正常人沒有太大的差異，穩定期的全身暴露量（AUC、t<sub>1/2</sub> 與 V<sub>ss</sub>）會因為腎臟功能下降而增加，但嚴重腎臟功能不全（CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min）病人與進行透析（連續可活動性腹膜透析（CAPD）及血液透析）病人，透析後給藥的平均 AUC 相較於正常人有將近 2 到 3 倍的增加。CL<sub>CR</sub> ≥ 30 mL/min 的病人的平均 C<sub>max</sub> 範圍是在 60 至 70 mcg/mL，而 CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min 的 C<sub>max</sub> 範圍是在 41 至 58 mcg/mL。而每 24 小時投與 daptomycin 6 mg/kg 的條件下，輕度至中度腎臟功能不全病人的平均 C<sub>max</sub> 範圍為 80 至 114 mcg/mL，與正常人之數據相似。

表二、在感染和沒感染的受試者成人族群，接受 Daptomycin 4 mg/kg 或 6 mg/kg 靜脈注射後，比較在不同腎功能的情況下，藥物動力學數值

Renal Function 腎臟功能	t <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (h) 4mg/kg	V <sub>ss</sub> <sup>*</sup> (L/kg) 4mg/kg	CL <sub>T</sub> <sup>*</sup> (mL/h/kg) 4mg/kg	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>*</sup> (mcg · h/mL) 4mg/kg	AUC <sub>ss</sub> <sup>†</sup> (mcg · h/mL) 6mg/kg	C <sub>min,ss</sub> <sup>†</sup> (mcg/mL) 6mg/kg
Normal (CL <sub>CR</sub> >80 mL/min) N=165	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 <sub>CR</sub> 50-80 mL/min) N=64	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 <sub>CR</sub> 30-50 mL/min) N=24	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 <sub>CR</sub> <30 mL/min) N=8	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 N=16	30.51 (6.51) N=16	0.16 (0.04) N=16	3.9 (2.1) N=16	1193 (399) N=16	NA N=16	NA N=16
CAPD N=5	27.56 (4.53) N=5	0.11 (0.02) N=5	2.9 (0.4) N=5	1409 (238) N=5	NA N=5	NA N=5

注意：daptomycin給藥期間為30分鐘。

\*CL<sub>CR</sub> =利用Cockcroft-Gault公式和實際體重估算肌酸酐清除率；CAPD=連續可活動性腹膜透析；AUC<sub>0-∞</sub> = 0到無限大之濃度-時間曲線下面積；AUC<sub>ss</sub> = 達穩定狀態下，24小時給藥間隔的濃度-時間曲線下面積；C<sub>min,ss</sub> = 達穩定狀態下，最低血中濃度；NA=不適用

† 數據來自於投予單一劑量之複雜性皮膚和皮膚組織的感染病人或健康人

‡ 數據來自於穩定狀態下，因S. aureus感染引起菌血症病人

因為尿液排泄是主要的清除方式，有嚴重腎功能不全(CL<sub>CR</sub> < 30 mL/min)的成人病人需調整劑量（見【用法用量】）。

肝功能不全：

評估daptomycin的藥物動力學在10位中度肝功能不全(Child-Pugh Class B)的成人受試者，和相同性別、年齡和體重的健康成人自願者(n=9)的差異。Daptomycin的藥物動力學在中度肝功能不全者並沒有改變。在輕到中度肝功能不全的病人，不需調整daptomycin的劑量，但在嚴重肝功能不全病人(Child-Pugh Class C)的藥物動力學沒有進行評估。

性別：

Daptomycin的藥物動力學在健康男性和女性，並沒有臨床上明顯的不同。當投予daptomycin時不需因性別而做劑量的調整。

老年人：

評估daptomycin 藥物動力學在12位健康的老年人(75歲以上)和11位健康年輕人(18到30歲)的差異。在投予單一劑量、靜脈注射4 mg/kg，老年人與年輕人比較，平均daptomycin總清除率降低將近35%，AUC<sub>0-∞</sub>增加將近58%。

肥胖者：

評估daptomycin在相當年齡、性別、和腎功能的6個中度肥胖成人受試者(Body Mass Index [BMI] 25-39.9 kg/m<sup>2</sup>)和嚴重肥胖(BMI ≥40 kg/m<sup>2</sup>)受試者的藥物動力學變化。根據體重單一劑量、靜脈注射投予4 mg/kg，與非肥胖者的daptomycin血漿清除率比較，在中度肥胖者降低15%，嚴重肥胖者降低23%。其AUC<sub>0-∞</sub>與非肥胖者比較，在中度肥胖者增加30%，嚴重肥胖者增加31%。這些差異可能是因為daptomycin腎清除率的不同所引起，因此在肥胖病人沒有調整劑量的需要。

兒童：

Daptomycin於兒童之藥物動力學，是由3個單一劑量之藥物動力學研究評估建立。一般來說，兒童病人體重標準化之藥物清除率比

成年病人高，並會隨年齡降低而上升，排除半衰期則會隨年齡降低而下降。2至6歲兒童使用不同劑量的daptomycin時，體重標準化之藥物清除率和排除半衰期相似。

一項研究評估因革蘭氏陽性菌而罹患cSSSI的兒童病人(1至17歲以下)，使用daptomycin之安全性、有效性與藥物動力學。病人分為4種年齡層(參見【臨床試驗】)，每日接受一次5至10 mg/kg的Cubicin靜脈劑量。在注射多次劑量後，根據體重及年齡調整劑量後，不同年齡層的daptomycin暴露量(穩定狀態血中濃度時間曲線下面積和穩定狀態之最高血中濃度)相似(表三)。

表三：Daptomycin在cSSSI兒童病人中之平均(標準差)群體藥物動力學參數

年齡	藥物動力學參數					
	Dose mg/kg	AUC <sub>ss</sub> mcg · h/mL	t <sub>1/2</sub> h	V <sub>ss</sub> mL	CL <sub>T</sub> mL/h/kg	C <sub>max,ss</sub> mcg/mL
12至17歲 (N=6)	5	434 (67.9)	7.1 (0.9)	8200 (3250)	11.8 (2.15)	76.4 (6.75)
7 至11歲 (N=2)	7	543*	6.8*	4470*	13.2*	92.4*
2至6歲 (N=7)	9	452 (93.1)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)	90.3 (14.0)
1至小於2歲 (N=27)	10	462 (138)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)	81.6 (20.7)

AUC<sub>ss</sub> = 穩定狀態血中濃度-時間曲線下面積、CL<sub>T</sub> = 體重標準化之藥物清除率、V<sub>ss</sub> = 穩定狀態下的分布體積、t<sub>1/2</sub> = 排除半衰期、C<sub>max,ss</sub> = 穩定狀態之最高血中濃度  
\*以病人人數=2計算平均值

一項研究評估因S. aureus感染而罹患菌血症的兒童病人，使用daptomycin之安全性、有效性與藥物動力學。病人分3個年齡組(參見【臨床試驗】)，每日接受一次7至12 mg/kg的靜脈劑量。在多次劑量注射後，並根據體重及年齡調整劑量後，不同年齡組的daptomycin暴露量(穩定狀態血中濃度時間曲線下面積(AUC<sub>ss</sub>)和穩定狀態之最高血中濃度(C<sub>max,ss</sub>)相似(表四)。

表四：Daptomycin在菌血症兒童病人中之平均(標準差)群體藥物動力學參數

年齡	藥物動力學參數						
	Dose mg/kg	Infusion Duration min	AUC <sub>ss</sub> mcg · h/mL	t <sub>1/2</sub> h	V <sub>ss</sub> mL	CL <sub>T</sub> mL/h/kg	C <sub>max,ss</sub> mcg/mL
12至17 歲 (N=13)	7	30	656 (334)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)	104 (35.5)
7至11歲 (N=19)	9	30	579 (116)	6.0 (0.8)	4510 (1470)	15.9 (2.8)	104 (14.5)
2至6歲 (N=19)	12	60	620 (109)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)	106 (12.8)

AUC<sub>ss</sub> = 穩定狀態血中濃度-時間曲線下面積、CL<sub>T</sub> = 體重標準化之藥物清除率、V<sub>ss</sub> = 穩定狀態下的分布體積、t<sub>1/2</sub> = 排除半衰期、C<sub>max,ss</sub> = 穩定狀態之最高血中濃度  
無1至小於2歲之兒童病人納入研究。使用群體藥物動力學模型(population pharmacokinetic model)推算1至小於2歲之兒童病人每日一次接受12 mg/kg之daptomycin，其AUC<sub>ss</sub>將與成人病人每日一次接受6 mg/kg之daptomycin相似。

### 【藥物間交互作用】

體外試驗：

在人類肝臟細胞的體外試驗顯示，daptomycin不會抑制或誘導下列人體細胞色素(CYP) P450的活性：1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1和3A4。Daptomycin不太可能具有抑制或誘導被CYP P450系統代謝藥物的作用。

Aztreonam：

在一個15位健康成人接受daptomycin單一劑量靜脈注射6 mg/kg與合併給予aztreonam 1,000 mg試驗中。daptomycin的C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>未因aztreonam有明顯改變。

Tobramycin：

在一個6位健康成年男性接受合併投予daptomycin單一劑量靜脈注射2 mg/kg與合併給予tobramycin靜脈注射1 mg/kg試驗中。當daptomycin與tobramycin合併投予時，daptomycin的平均C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>分別增加12.7%和8.7%。tobramycin的平均C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>分別降低

10.7%和6.6%。但這些改變均沒有統計上顯著的差異。使用daptomycin臨床劑量時，在daptomycin和toframycin間的交互作用尚未建立。

#### Warfarin：

在16位健康成人受試者，每24小時投予daptomycin 6 mg/kg，連續5天，於第5天再併服單一劑量之warfarin (25 mg)。二者藥物的藥物動力學並未有明顯變化，同時INR (International Normalized Ratio)亦未有明顯改變。

#### Simvastatin：

在20位健康成人受試者投予每日劑量 simvastatin 40 mg穩定後，與靜脈投予daptomycin 4 mg/kg一天一次 (n=10) 連續14天，和接受安慰劑組 (n=10) 比較，simvastatin的最低血中濃度並不受影響，且未有較高的不良反應發生率，包含骨骼肌肉病變 (skeletal myopathy) (參見【警語及注意事項】、【藥物交互作用】)。

#### Probenecid：

合併投予probenecid (500 mg，一天四次)和daptomycin單一劑量靜脈投予4 mg/kg。daptomycin的C<sub>max</sub>或AUC<sub>0-∞</sub>並未明顯改變。

### 【微生物學】

Daptomycin是環脂肽類抗生素，臨床應用於治療因好氧的革蘭氏陽性菌感染。daptomycin的體外活性菌譜包括大部份臨床革蘭氏陽性致病菌。

在體外試驗顯示，daptomycin對於革蘭氏陽性菌具有快速、濃度依賴型的殺菌效果。這些已被微生物培養液稀釋之time-kill curves和MBC/MIC ratios證明。

在體外試驗也證明daptomycin對於在心內膜贅生物 (endocardial vegetations) 的靜止狀態*S. aureus*具有殺菌活性，但沒有臨床上的顯著證據。

### 【作用機轉】

Daptomycin的作用機轉不同於其他的抗生素。Daptomycin與細菌細胞膜結合引起膜電位快速的去極化。膜電位的消失導致抑制細菌蛋白質、DNA和RNA的合成，引起細菌死亡。

### 【抗藥性】

抗藥性的機轉：

此時，daptomycin抗藥性機轉尚未被證明。

同時，引起daptomycin產生抗藥性的因子仍是未知。

### 【成人之複雜性皮膚和皮膚組織感染臨床試驗】

在所有第二期及第三期成人臨床試驗中，有二位產生抗藥性。第一個案例是在第二期試驗分離出抗藥性的*S. aureus*的病人，他開始接受五天 daptomycin 的治療，其使用劑量少於試驗計劃書建議之劑量。第二個分離出有抗藥性的案例是 *E. faecalis*，在救援試驗 (salvage trial) 納入的一位慢性褥瘡感染病人。

### 【成人之*S. aureus* 感染之菌血症/心內膜炎及其他上市後研究】

在後續的臨床試驗，曾發現無感受性之菌株。在接受恩慈療法中有1個病人以及在*S. aureus*感染之菌血症/心內膜炎臨床試驗中有7個病人曾分離出無感受性之*S. aureus*。

Daptomycin與其他抗生素的體外交互作用試驗中，經由殺菌曲線發現並無拮抗作用，與aminoglycosides、β-lactam類抗生素和rifampin併用於一些分離的*Staphylococci* (包括一些對methicillin-resistant菌株)和*Enterococci* (包括一些對vancomycin-resistant的菌株)有加成作用。

### 【抗菌活性】

Daptomycin已於體外及臨床試驗中被證實能對抗下列微生物：

#### Gram-Positive Bacteria:

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

下列微生物在體外試驗已被證實有效，但他的臨床意義尚未證實。這些細菌至少有百分之90在體外MIC小於或等於daptomycin對抗生物屬或生物群之有效濃度。Daptomycin在治療這些微生物臨床感染的有效性尚未被建立。

#### Gram-Positive Bacteria:

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

#### 感受性試驗方法：

如果可行的話，臨床微生物實驗室應定期提供當地醫療院所使用的抗菌藥物產品的體外藥物感受性試驗結果，以說明院內及社區致病原的感受性概況。這些報告應有助於醫生在選擇抗菌藥物的治療產品。

#### 稀釋技術：

定量方法是用於測量抗微生物的最低抑菌濃度 (MICs)。MICs可提供細菌對抗生素感受性的估算。MICs須依據已訂定的標準步驟執行，標準步驟是依據肉湯 (broth) 稀釋方法調整稀釋至鈣含量為50 mg/L。洋菜 (agar) 培養基的稀釋方法並不建議使用，MIC值需依據表五的基準做說明。

表五、Daptomycin 的感受性解釋基準

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

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

\* 對於*S. aureus*與*E. faecalis*的MIC解釋條件，只有在以Mueller-Hinton培養液調整鈣含量至50 mg/L下，才可適用；除了*S. pneumoniae*外，對*Streptococcus* spp.只可應用在以Mueller-Hinton培養液調整鈣含量至50 mg/L，並補充2-5%的lysed horse blood情況下，直接以菌落懸浮液接種後，35°C培養20到24小時才適用。

† 目前除了具有對daptomycin感受性的資料外，尚缺乏對本產品有抗藥的菌種資料。當測試結果為非感受菌種應該重新試驗，如結果是確定的，則此分離的菌種需送到標準實驗室作更進一步測試。

當報告指出為“感受性”時，表示抗生素可抑制病原菌的生長，如果抗菌化合物在感染部位達到此濃度必須要抑制病原菌的生長。

#### 擴散技術：

Daptomycin的感受性試驗，在利用擴散技術的定量測試中並沒有重現性，因此不建議使用。

#### 【品質控制】

標準的敏感性試驗程序，需使用實驗室控制及監測，確保用於檢測的用品、試劑及個人的技術執行測試之準確度和精密度。標準daptomycin藥粉需提供MIC數值範圍列在表六。

表六、用於感受性試驗確效結果，daptomycin 的可接受的品管控制範圍

Quality Control Strain	Broth Dilution MIC Range (MIC in mcg/mL)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1-4

<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.12-1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619†	0.06-0.5

\* 對於 *S. aureus* 與 *E. faecalis* 的 MIC 解釋條件，只有在以 Mueller-Hinton 培養液調整鈣含量至 50 mg/L 下，才可適用；除了 *S. pneumoniae* 外，對 *Streptococcus* spp. 只可應用在以 Mueller-Hinton 培養液調整鈣含量至 50 mg/L，並補充 2-5% 的 lysed horse blood 情況下，直接以菌落懸浮液接種後，35°C 培養 20 到 24 小時才適用。

† 此菌株可用於除了 *S. pneumoniae* 以外的 *Streptococcus* spp. 感受性試驗確效。

### 【適應症】

1. 治療成人及兒童（1至17歲）病人因下列感受性革蘭氏陽性菌引起的複雜性皮膚和皮膚組織感染（cSSSI）：*Staphylococcus aureus*（包括 methicillin-resistant isolates），*Streptococcus pyogenes*，*Streptococcus agalactiae*，*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 與 *Enterococcus faecalis*（vancomycin-susceptible isolates only）（參見【用法用量】）
2. 治療成人病人因 *Staphylococcus aureus* 引起之血液感染（菌血症），包括由具 methicillin 感受性及抗藥性菌株造成之右側感染性心內膜炎。
3. 治療兒童（1至17歲）病人因 *Staphylococcus aureus* 引起之血液感染（菌血症）。

Daptomycin 未顯示可用於治療肺炎。

Daptomycin 未顯示可用於治療 *S. aureus* 引起之左側感染性心內膜炎。Daptomycin 用於治療 *S. aureus* 引起血液感染之臨床試驗中有包含少數左側感染性心內膜炎病人，資料顯示結果不佳（參見臨床試驗）。Daptomycin 尚未於裝有人工瓣膜之心內膜炎病人進行研究。

對於年齡小於1歲的兒童病人的神經系統和/或肌肉系統具有潛在影響：避免用於年齡小於1歲的兒童病人，因於新生犬注射給予 daptomycin 時，發現對肌肉、神經肌肉、和/或神經系統（周邊和/或中樞神經）具有潛在影響（參見【警語及注意事項】、【非臨床毒理學】）。

為了分離和確認致病菌和確定對 daptomycin 的敏感性，首先需獲得適當的檢體，以進行微生物試驗。

為了降低細菌產生藥物的抗藥性和維持 Cubicin 及其他抗藥性的有效性，Cubicin 只可用於治療已證實或強烈懷疑是敏感性細菌感染。當取得培養和敏感性測試結果時，應考慮調整抗藥性的治療。當缺乏這些資料時，當地的流行病學和敏感性資訊，可提供經驗用藥之參考。在等待檢驗結果時可能需採用經驗性療法。

### 【禁忌症】

對 daptomycin 有過敏反應者。

### 【警語及注意事項】

#### 過敏性反應

已有報告顯示使用抗生素（包含 Cubicin）可能會發生過敏性反應且可能會影響生命。若對 daptomycin 產生過敏反應時，應立即停止給藥且採取適當的治療。

#### 肌病和橫紋肌溶解症

有報告指出，使用 daptomycin 出現肌病，定義為肌肉疼痛或肌無力，且伴隨著血清肌酸磷酸酶值上升超過正常值上限的 10 倍。也有使用 daptomycin 後出現橫紋肌溶解症伴隨著有/無急性腎衰竭的報告。

病人接受 daptomycin 治療需監測肌肉疼痛和無力，特別是遠端肢體。服用 daptomycin 的病人需每星期監測血清肌酸磷酸酶值，而且在先前接受過或目前合併使用 HMG-CoA reductase inhibitor 之病人及使用 daptomycin 治療期間血清肌酸磷酸酶值上升者，監測應更頻繁，在腎功能不全之成人病人，應較每週一次更頻繁的監測腎功能及血清肌酸磷酸酶。

在第一期和第二期成人臨床試驗中，發現 daptomycin 以一天超過一次方式比一天一次方式投予，較常發生血清肌酸磷酸酶值上升。因此，daptomycin 投予頻率一天不應多於一次。

當發現沒有辦法解釋的肌病病徵和症狀，同時血清肌酸磷酸酶升高 > 1000 U/L (~5X ULN) 時及無症狀之病人，但血清肌酸磷酸酶明顯增高 > 2000 U/L (≥10X ULN) 時，daptomycin 需停止投藥。此外，當病人接受 daptomycin 時可考慮暫時停止投予會產生橫紋肌溶解的藥物，如 HMG-CoA 還原酶抑制劑（參見【藥物交互作用】）。

### 嗜伊紅性白血球肺炎

曾有病人接受 daptomycin 治療後出現嗜伊紅性白血球肺炎（參見【不良反應】）。daptomycin 相關聯之報告案例中，病人有發燒、缺氧性呼吸功能不全之呼吸困難、瀰漫性肺浸潤或組織化肺炎（organizing pneumonia）的現象。一般來說，嗜伊紅性白血球肺炎發生在病人使用 daptomycin 2-4 週後，且在停用 daptomycin 及開始類固醇治療後改善。曾有再次使用而復發嗜伊紅性白血球肺炎之報告。接受 daptomycin 治療之病人若有出現這些症狀，應立即接受醫療評估，並馬上停用 daptomycin，全身性類固醇治療是被建議的。

### 周圍神經病變

上市後 daptomycin 藥品使用經驗中，有周圍神經病變發生的案例被報導。因此，在使用 daptomycin 時，應注意周圍神經病變相關的徵兆與症狀，觀察到有神經病變即考慮停藥。

### 對於年齡小於 12 個月病人的神經系統和/或肌肉系統具有潛在影響

避免用於年齡小於 12 個月的病人，因在狗的新生兒上注射給予 daptomycin 時，發現對肌肉、神經肌肉、和/或神經系統（周邊和/或中樞神經）具有潛在風險（參見【非臨床毒理學】）。

### Clostridium difficile 相關之腹瀉

*Clostridium difficile* 引起的腹瀉（CDAD）在幾乎所有抗生素的使用都有報告發生，包括 daptomycin，其嚴重程度可能由輕度腹瀉到致命性結腸炎（參見【不良反應】）。使用抗生素製劑治療會改變大腸的正常菌叢，而造成 *C. difficile* 的過度生長。

*C. difficile* 會產生毒素 A 與 B，這是造成 CDAD 的原因。會產生高量毒素的 *C. difficile* 菌種會增加罹病率與死亡率，由於這些感染有可能會對抗生素治療無效而需要進行結腸切除。當病人使用抗生素後，如出現腹瀉症狀，應考量是否為 CDAD。由於曾有報告指出病人在使用抗生素後超過 2 個月才發生 CDAD，應詢問詳細的用藥史。若懷疑或確認有 CDAD，治療 *C. difficile* 以外的抗生素可能需要停藥。注意適當的液體及電解質、蛋白質補充、針對 *C. difficile* 的抗生素治療及評估是否須手術等應依臨床需要進行。

### 金黃色葡萄球菌的持續性感染或復發之菌血症及心內膜炎：

如果病人對於 *S. aureus* 有持續性感染等或復發的菌血症及心內膜炎現象或臨床反應不佳，應該重新進行血液培養。如果確認為 *S. aureus* 感染，則對此分離株必須以標準操作程序執行 MIC 敏感性測試試驗，同時診斷評估也必須排除隱蔽病灶的感染（sequestered foci of infection）。給予適當的手術治療（創傷切開法、移除人工器材、瓣膜置換手術）和/或改變抗藥性的治療。

治療因持續性感染等或復發的菌血症及心內膜炎，可能是由於 daptomycin 敏感性減少而導致治療失敗（MIC 上升）（參見【臨床試驗】）

### 中度腎功能不全的病人療效降低

有限的資料顯示，成人使用 daptomycin 治療複雜性皮膚及皮膚組織感染（cSSSI）的臨床試驗中，對於肌酸酐清除率（CL<sub>CR</sub>）小於 50 mL/min 的病人只佔 31/534（6%），其中依據成人病人肌酸酐清除率及治療組臨床治療成功率見表七。

表七、成人使用 Daptomycin 治療複雜性皮膚及皮膚組織感染（cSSSI）的臨床試驗的治療成功率（Population: ITT）

CL <sub>CR</sub>	Success Rate n/N (%)	
	Daptomycin	Comparator

	4 mg/kg q24h	
50-70 mL/min	25/38 (66%)	30/48 (63%)
30<-50 mL/min	7/15 (47%)	20/35 (57%)

於金黃色葡萄球菌的持續性感染或復發之菌血症及心內膜炎臨床試驗中成人受試者進行次族群分析，肌酐清除率（baseline）小於 50 mL/min 的成人受試者臨床治療成功率於 daptomycin 組較低，但對照組並未發現此情形。（見表八）

表八、成人於金黃色葡萄球菌的持續性感染或復發之菌血症及心內膜炎臨床試驗的治療成功率（Population: ITT）

Baseline CL <sub>CR</sub>	Success Rate n/N (%)			
	Daptomycin 6mg/kg q24h		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%)

中度至重度腎功能不全的成人病人於選擇抗生素治療時可參考上述資料。

#### 藥物與生化檢驗值間的影響

當使用某些基因重組血栓生成素試劑做檢驗時，觀察到臨床相關的daptomycin血漿濃度高低會影響檢驗結果，而導致假性的凝血酵素原時間(PT)延長與國際標準凝血時間比值(INR)升高。（參見【藥物交互作用】）

#### 非敏感性微生物

使用抗生素可能引起非敏感性微生物的過度生長。萬一治療期間發生重覆感染，需有適當的處置。

在未經證實或不是強烈懷疑細菌感染的情況下處方daptomycin，未必可提供病人治療上的利益，而且可能增加產生抗藥性細菌。

#### 病人資訊：

病人應該注意過敏性反應（包括嚴重的過敏反應），可發生嚴重反應，並需要立即治療。病人應報告任何以前使用daptomycin的過敏反應。

#### 【藥物交互作用】

##### HMG-CoA 還原酶抑制劑：

於健康成人受試者中，伴隨著給予daptomycin及simvastatin並不會影響simvastatin最低血漿中濃度，也沒有任何骨骼肌病變的報告。（見【藥物間交互作用】）

HMG-CoA還原酶抑制劑可能會引起肌肉病變，如肌肉疼痛或虛弱，合併血清肌酸磷酸酶值提高。在因S. aureus引起的菌血症/心內膜炎成人第三期臨床試驗，某些試驗過程中或試驗前曾經接受過HMG-CoA還原酶抑制劑的受試者中，血清肌酸磷酸酶數值上升（見【不良反應】）。因合併投予HMG-CoA還原酶抑制劑和daptomycin在病人的經驗有限，因此當病人接受daptomycin時需考慮暫時停止使用HMG-CoA還原酶抑制作用的藥物。

##### 藥物與生化檢驗值間的影響：

當使用某些基因重組血栓生成素試劑做檢驗時，觀察到臨床相關的daptomycin血漿濃度高低會影響檢驗結果，而導致假性的凝血酵素原時間(PT)延長與國際標準凝血時間比值(INR)升高。在愈接近daptomycin血漿濃度最低的時間點抽取PT或INR檢驗所需的檢體，可降低該藥與基因重組血栓生成素試劑間之交互作用所造成的假性PT/INR升高的機率。不過，即使在谷底濃度，還是可能有足夠的daptomycin濃度造成此交互作用。

若使用daptomycin治療病人的PT/INR檢驗結果異常升高時，建議臨床醫師：

1. 重複PT/INR的檢驗：要求在下次daptomycin給藥的時間點(即濃度最低時)前才抽取檢體；若此時PT/INR的檢驗結果仍高出預期，請考慮用其他方法檢驗PT/INR。
2. 評估是否有其他導致PT/INR檢驗結果異常升高的原因。

#### 【懷孕】

##### 風險摘要

對於孕婦使用Cubicin，依據目前已發表之文獻，並不足以評估和用藥相關之嚴重出生缺陷及流產風險。在老鼠和兔子之動物生殖研究中，於器官形成期間，透過靜脈注入人體建議劑量6 mg/kg的2至4倍daptomycin(依據體表面積換算)，未觀察到不良發育結果。對本藥品適應症族群會發生重大出生缺陷及流產的背景風險仍未知。所有懷孕均具有出生缺陷、流產或其他不良結果之背景風險。在美國一般族群，重大出生缺陷及流產的預估背景風險，分別為2-4%至15-20%。

#### 數據

##### 動物數據

懷孕老鼠在孕期第6至18天接受靜脈注射5、20或75 mg/kg/day的daptomycin，於75 mg/kg/day劑量下母體體重增加之速率降低。在此劑量下，未觀察到藥物對胚胎/胎兒造成的影響，此劑量約為人體最大建議劑量6 mg/kg的2倍以上（依據體表面積換算）。

懷孕兔子於孕期第6至15天接受靜脈注射5、20或75 mg/kg/day的daptomycin，於75 mg/kg/day劑量下母體體重增加速率與食物消耗量皆降低。在此劑量下，未觀察到藥物對胚胎/胎兒造成的影響，此劑量約為人體最大建議劑量6 mg/kg的4倍以上（依據體表面積換算）。

一項觀察生育力及產前/產後發育之研究中，母鼠自交配前14天至哺乳/產後20天接受靜脈注射2、25、75 mg/kg/day的daptomycin。在最高劑量75 mg/kg/day時，未觀察到藥物對產前/產後發育造成的影響，此劑量大約為人體最大建議劑量6 mg/kg的2倍以上（依據體表面積換算）。

#### 【哺乳】

##### 風險摘要

根據目前有限之發表文獻，daptomycin會分泌至人體乳汁，嬰兒暴露量約為母體的0.1%。目前尚無daptomycin對於接受哺乳的嬰兒或對於乳汁分泌之影響的資料。在授乳婦女接受Cubicin治療時，應一併考量可能對嬰兒之影響。

#### 【兒童】

目前已建立使用Cubicin治療1至17歲cSSSI病人及S. aureus感染引起菌血症之病人的安全性及有效性。藉由Cubicin在成人病人進行充分且對照良好的研究、兒童病人的藥物動力學研究，以及在兒童cSSSI及S. aureus感染引起菌血症病人的安全性、有效性與藥物動力學研究結果，以支持Cubicin的使用（參見【不良反應】、【特殊族群】及【臨床試驗】）。

目前尚未建立小於一歲兒童病人的安全性及有效性。應避免用於年齡小於1歲的兒童病人，因於新生犬注射給予daptomycin時，發現對肌肉、神經肌肉、和/或神經系統(周邊和/或中樞神經)具有潛在影響（參見【警語及注意事項】和【非臨床毒理學】）。Cubicin不適用於腎功能受損的兒童病人，因為尚未建立此類病人的適用劑量。

Cubicin用於治療兒童其他微生物感染的有效性尚未被建立。

#### 【老年人使用】

在534位成人病人的第三期複雜性皮膚及皮膚組織感染的臨床試驗，其中有27%為65歲以上老人和12%為75歲以上老人。在120位成人病人的第三期因S. aureus引起的菌血症/心內膜炎的臨床試驗中，25.0%為65歲以上老人和16%為75歲以上老人。在這些臨床試驗，在≥65歲的病人的成功率比<65歲的病人的成功率較低。此外，在

這二個cSSSI臨床試驗，緊急治療不良反應事件的比率，≥65歲的病人的發生率比<65歲的病人高。  
老人健康受試者使用daptomycin的全身暴露量較年輕健康受試者高，然而對於肌酸酐清除率≥30 mL/min的老年人不需調整劑量。  
(參見【用法用量】及【臨床藥理】)

#### 【腎功能不全病人】

Daptomycin主要經由腎臟排除，故肌酸酐清除率<30 mL/min的成人病人(包括病人接受血液透析或連續可活動性腹膜透析(CAPD))使用Cubicin應調整投藥間隔。對於腎功能不全的成人病人，應更頻繁地大於每週一次監測腎功能及CPK。(參見【用法用量】、【警語及注意事項】及【臨床藥理】)  
尚未建立腎功能不全之兒童病人適用的Cubicin劑量。

#### 【非臨床毒理學】

##### 致癌、突變、生殖：

並未執行長期的動物致癌試驗來評估Cubicin的致癌可能性。但在基因毒性試驗，包括Ames分析試驗、一個哺乳動物細胞基因突變分析、一個中國倉鼠卵細胞的染色體異常試驗、一個體內微核分析試驗、一個體外DNA復原分析試驗和一個中國倉鼠同種染色體交換分析試驗，都沒有發現有致突變和分裂遺傳因子的可能性。當靜脈給予daptomycin 25、75或150 mg/kg/day，[AUC是將近9倍的人類劑量；約為人體建議劑量6 mg/kg的4倍(依據體表面積換算)]，並無影響公鼠和母鼠的生殖與繁殖。

##### 動物毒理學/藥理學：

###### 成體動物

在動物試驗中，daptomycin投予後，發現具有骨骼肌方面的影響，但對心肌和平滑肌沒有作用。骨骼肌影響的特徵主要是顯微鏡觀察下的退化/再生的改變和血清肌酸磷酸酶值變高。在重複劑量試驗，在大鼠與狗的最高劑量(150 mg/kg/day與100 mg/kg/day)都未出現纖維化或橫紋肌溶解。治療期間由一個月增加到六個月時，骨骼肌病變的程度並沒有增加，嚴重度則與劑量有關。所有肌肉的影響，包括顯微觀察的改變，可在停藥後30天內完全恢復。  
在成年的動物，當劑量高於會產生骨骼肌病變的劑量時，會觀察到週邊神經作用的影響(特徵有軸突退化和經常伴隨明顯膝反射、胃反射和痛覺的頻率減少)。在狗的膝反射影響試驗中，以40 mg/kg/day(9倍給予人體6 mg/kg 24小時之C<sub>max</sub>)為開始劑量二週內的治療，發現有減少的現象，在停藥二週內，一些臨床症狀有改善。但在每日劑量為75 mg/kg，連續投予一個月後，7/8的狗在3個月的恢復期間，其膝反射並未完全恢復。在另一狗的試驗，投予75和100 mg/kg/day二星期，在停藥後六個月，還有很小的組織改變，但週邊神經功能則有明顯的恢復。

在大鼠組織分佈的試驗顯示，daptomycin主要殘留在腎臟，但在單劑量和重複劑量試驗中，發現只有非常微量的藥物會穿透血腦障壁。

###### 幼體動物

與成體的試驗相同，在7周大的幼犬試驗中，其受daptomycin影響的目標器官為骨骼肌及神經系統。相對於成犬，連續投予28天daptomycin顯示，在較低的藥物血中濃度即對幼犬造成神經的影響，包括脊髓及週邊神經。但在每日劑量75 mg/kg，連續投予14天，並未觀察到對幼犬神經的影響。

於7周大的幼犬投予每日劑量50 mg/kg，連續28天，對一些幼犬的脊髓及週邊神經產生輕微退化性作用，但無相對應的臨床表徵。投予每日劑量150 mg/kg，連續28天，大部分幼犬產生輕微到輕度的脊髓及週邊神經產生退化性作用，並伴隨輕微到嚴重肌無力。在28天的恢復期間，顯微鏡檢查顯示骨骼肌及尺神經回復，但在所有接受每日劑量150 mg/kg的狗中，仍觀察到坐骨神經及脊髓的退化。

在連續28天每日投予daptomycin的幼犬中，於鏡檢觀察到當C<sub>max</sub> 417 mcg/mL會對神經組織產生影響，此C<sub>max</sub>較投予相同給藥方式的成犬低3倍(1308 mcg/mL)。

###### 新生動物

相對於成犬及幼犬，新生的狗(4-31天大)對daptomycin引起的神經系統和/或骨骼肌的不良作用更為敏感。在連續28天投予daptomycin的新生狗試驗中，其對神經系統和/或骨骼肌產生影響的C<sub>max</sub>濃度低幼犬C<sub>max</sub>3倍，低成犬C<sub>max</sub>9倍。投予每日劑量25 mg/kg，在C<sub>max</sub>及AUC<sub>inf</sub>分別為147 mcg/mL及717 mcg·h/mL時(各為給予成人人體6 mg/kg/day的1.6倍及1倍)，觀察到輕度抽搐的臨床表徵及一例肌肉強直，但並未伴隨體重的變化。這些現象在停止給藥後28天內可回復。

當投予較高的每日劑量50 mg/kg和75 mg/kg，在C<sub>max</sub>及AUC<sub>inf</sub>分別為≥321 mcg/mL及≥1470 mcg·h/mL時，觀察到顯著的抽搐、肢體肌肉僵硬、及無法使用肢體。因動物的體重及整體身體狀況下降，每日劑量大於等於50 mg/kg的試驗被提前中止。

組織病理學分析顯示在任何劑量下，周邊神經組織、中樞神經組織、骨骼肌及其他組織皆未有任何daptomycin相關的變化。

投予daptomycin 10 mg/kg/day並未觀察到不良作用，為無可觀察到不良效應之劑量(no-observable adverse effect level, NOAEL) 10 mg/kg/day，其C<sub>max</sub>及AUC<sub>inf</sub>分別為62 mcg/mL及247 mcg·h/mL時(各為給予成人人體6 mg/kg/day的0.6倍及0.4倍)。

##### 【不良反應】

下列不良反應已在其他部分進行詳細的描述：(參見【警語及注意事項】及【藥物交互作用】)

- 全身性過敏反應/過敏反應
- 肌病和橫紋肌溶解症
- 嗜伊紅性白血球肺炎
- 周圍神經病變
- 凝血酵素原時間(PT)延長與國際標準凝血時間比值(INR)升高

因臨床試驗的執行情形不同，藥物的臨床試驗觀察到的不良反應比例，不能直接與其他藥物的不良反應相比較，且可能無法反應實際臨床狀況。

##### 成人病人臨床試驗經驗

Daptomycin臨床試驗中，共有1864位成人病人以daptomycin治療，1416位成人病人以對照藥品治療。

##### 成人複雜性皮膚和皮膚組織感染臨床試驗：

在第三期的cSSSI試驗，15/534(2.8%)使用daptomycin的成人病人因不良反應中斷治療，而使用對照藥品的成人病人有17/558(3.0%)中斷治療。

觀察cSSSI成人病人(給予daptomycin 4 mg/kg)最常發生的不良反應比例，依身體系統來分，列於表九。

表九、在第三期 cSSSI 試驗，成人以 daptomycin 治療其不良反應發生率≥2%，且大於對照藥品的症狀。

不良反應事件	Daptomycin (N=534)	Comparator (N=558)
胃腸道異常		
腹瀉	5.2%	4.3%
神經系統異常		
頭痛	5.4%	5.4%
頭昏	2.2%	2.0%
皮膚與皮下組織異常		
紅疹	4.3%	3.8%
檢驗數值		
肝功能異常	3.0%	1.6%
CPK上升	2.8%	1.8%
感染		
尿道感染	2.4%	0.5%
心血管異常		

不良反應事件	Daptomycin (N=534)	Comparator <sup>†</sup> (N=558)
低血壓	2.4%	1.4%
呼吸道異常		
呼吸困難	2.1%	1.6%

\* 對照組包括 vancomycin (每十二小時靜脈注射 1 g) 和 anti-staphylococcal penicillins (如 nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 4-12 g/天, 與1日多次注射)

此外, 在成人病人接受daptomycin治療cSSSI的藥物相關不良反應 (可能或也許相關) 發生率<1%的有:

全身性: 疲勞、虛弱、僵硬、潮紅、過敏。

血液淋巴系統: 白血球增加、血小板減少、血小板增加、嗜伊紅血球過多, INR值增加。

心血管系統: 上心室心律不整。

皮膚系統: 濕疹

消化系統: 腹脹、口腔炎、黃疸、增加血清乳酸去氫酶。

代謝營養系統: 低鎂血症、血清重碳酸鹽增加、電解質不平衡。

骨骼肌系統: 肌痛、肌痙攣、肌肉無力、關節痛。

神經系統: 眩暈、精神狀態改變、感覺異常。

特殊感覺: 味覺改變、眼睛刺激。

*S. aureus* 引起之菌血症/心內膜炎成人病人臨床試驗:

在因*S. aureus*引起的菌血症/心內膜炎的成人病人臨床試驗中, 20/120 (16.7%) 使用daptomycin的病人因不良事件中斷治療, 而使用對照藥品的病人有21/116 (18.1%) 中斷治療。

使用daptomycin治療病人中有10/120 (8.3%) 為嚴重的革蘭氏陰性菌感染 (包括血液感染), 而對照組為0/115 (0%)。以對照藥物治療的病人接受雙重的治療, 包括開始期間使用4天的gentamicin。所有的感染均在試驗期間、追蹤的初期與晚期通報。革蘭氏陰性菌的感染可能由不同的革蘭氏陰性菌株所引起包括膽道炎、酒精性胰臟炎、胸骨的骨髓炎/縱隔腔炎、腸梗塞、復發性的Crohn's疾病、復發性的管線引起的敗血病、復發性的尿道敗血病。

觀察因*S. aureus*引起的菌血症/心內膜炎 (給予daptomycin 6 mg/kg) 的成人病人最常發生的不良反應比例, 依身體系統來分, 列於表十。

表十、在因*S. aureus*引起的菌血症/心內膜炎臨床試驗中, 成人以daptomycin治療其不良反應發生率≥ 5% 的症狀, 且發生率大於對照藥品的症狀。

不良反應事件*	Daptomycin 6 mg/kg (N=120, n (%))	Comparator <sup>†</sup> (N=116, n (%))
感染與寄生蟲感染		
敗血病 NOS	6 (5%)	3 (3%)
菌血症	6 (5%)	0 (0%)
胃腸道異常		
腹痛 NOS	7 (6%)	4 (3%)
一般異常與注射部位狀況		
胸痛	8 (7%)	7 (6%)
水腫 NOS	8 (7%)	5 (4%)
呼吸道, 胸部與縱隔膜異常		
咽喉疼痛	10 (8%)	2 (2%)
皮膚與皮下組織異常		
搔癢	7 (6%)	6 (5%)
流汗增加	6 (5%)	0 (0%)
精神異常		
失眠	11 (9%)	8 (7%)
檢驗		
血液肌酸磷酸酶增加	8 (7%)	1 (1%)
心血管異常		
高血壓 NOS	7 (6%)	3 (3%)

\* NOS: 無其他特殊情況, not otherwise specified.

<sup>†</sup> 對照組包括: vancomycin (每十二小時靜脈注射 1 g) 或 anti-staphylococcal/semi-synthetic penicillin (如 nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 2g IV q4h), 每一組剛開始時均會使用低劑量的gentamicin。

其他列未列入表十但可能與daptomycin有關的副作用如下:

血液淋巴系統異常: 嗜伊紅血球過多、淋巴結病、血小板增多症、血小板減少症

心血管異常: 心房纖維顫動、心房撲動、心跳停止

耳朵異常: 耳鳴

眼睛異常: 視力模糊

腸胃道異常: 口乾、上腹部不舒服、齒齦痛、口腔感覺降低

感染: 念珠菌感染、陰道念珠菌感染、黴菌血症、口腔念珠菌感染、泌尿道念珠菌感染

檢驗值異常: 血磷增加、血鹼性磷酸酶上升、INR值上升、肝功能檢驗值異常、ALT上升、AST上升、凝血酶原時間 (PT) 延長

代謝與營養異常: 食慾減低NOS

骨骼肌與結締組織異常: 肌肉痛

神經系統異常: 運動困難、感覺異常

精神異常: 幻覺

腎臟泌尿系統異常: 蛋白尿、腎功能不良

皮膚與皮下組織異常: 搔癢、皮疹水泡

其它成人臨床試驗:

在一項社區性肺炎的臨床試驗中, 使用daptomycin治療的成人病人, 其死亡率及心肺不良反應發生率較對照組來的高。這樣的差異是因缺乏daptomycin對於社區性肺炎治療效果的資料。(參見【適應症】)

成人病人檢驗數值改變:

在一個複雜性皮膚及皮膚組織感染 (cSSSI) 的第三期試驗中, 15/534 (2.8%) 的daptomycin治療 (4 mg/kg) 成人病人, 發現血清肌酸磷酸酶有升高的臨床不良反應, 而對照治療病人則有10/558 (1.8%) 的發生率。在534位接受daptomycin治療的成人病人中, 有0.2% 的病人有肌肉痛或無力, 同時合併血清肌酸磷酸酶值升高, 大於正常值上限四倍。這些症狀在停止治療後3天內恢復, 且血清肌酸磷酸酶在停止治療7-10天內恢復正常 (參見【警語及注意事項】)。表十一為複雜性皮膚及皮膚組織感染 (cSSSI) 的第三期試驗中肌酸磷酸酶升高之比較。

表十一、在第三期cSSSI臨床試驗, 成人病人以daptomycin或對照藥組治療肌酸磷酸酶升高發生率之比較

	All adult patients				Adult patients with normal CPK at baseline			
	Daptomycin (N=430)		Comparator* (N=459)		Daptomycin (N=374)		Comparator* (N=392)	
	%	n	%	n	%	n	%	n
No Increase	90.7	390	91.1	418	91.2	341	91.1	357
Maximum Value >1x ULN <sup>†</sup>	9.3	40	8.9	41	8.8	33	8.9	35
>2x ULN	4.9	21	4.8	22	3.7	14	3.1	12
>4x ULN	1.4	6	1.5	7	1.1	4	1.0	4
>5x ULN	1.4	6	0.4	2	1.1	4	0.0	0
>10x ULN	0.5	2	0.2	1	0.2	1	0.0	0

注意: CPK的提高在以daptomycin 或對照組治療是沒有臨床或統計明顯差別。

\* 對照組包括: vancomycin (每十二小時靜脈注射 1 g) 或 anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (如 nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin; 4-12 g/天, 分次注射)  
<sup>†</sup> ULN (正常值上限) 定義為200 U/L。

因*S. aureus*感染的菌血症/心內膜炎的研究中, 使用daptomycin 6 mg/kg 的成人病人有11/120 (9.2%) 血清肌酸磷酸酶值高於500 U/L, 其中包括2位血清肌酸磷酸酶值於一開始時就超過500 U/L, 而對照組則有1/116 (0.9%) 的發生率。在這11位病人中, 有4位於先前或合併使用HMG-CoA還原酶抑制劑, 有3位因為血清肌酸磷酸酶數值異常而停止治療。

【兒童病人之臨床試驗】

兒童病人之複雜性皮膚及皮膚組織的感染 (cSSSI)

Cubicin之安全性係由一cSSSI臨床試驗評估, 該試驗納入了256位接受靜脈注射Cubicin治療的兒童病人 (1至17歲) 與133位接受對照藥品治療的病人。

在至多14天的治療期間 (治療期中位數為3天), 病人每日接受一次Cubicin。不同年齡層接受的劑量如下: 1至小於2歲為10 mg/kg、2至6歲為9 mg/kg、7至11歲為7 mg/kg、12至17歲為5 mg/kg (請參見

**【臨床試驗】-兒童病人（1至17歲）。**接受Cubicin治療之兒童病人，包含男性(51%)和女性(49%)、高加索人(46%)與亞洲人(32%)。  
導致停藥的不良反應

在cSSSI研究中，Cubicin組有7/256 (2.7%)位病人因不良反應而停藥，對照藥品組則有7/133 (5.3%)位病人停藥。

最常見的不良反應

依據身體系統分類，cSSSI兒童病人最常見的不良反應比率列於表十二。

表十二：在cSSSI兒童試驗中Cubicin治療組有2%以上兒童病人出現且發生率高於對照藥品治療組的不良反應

不良反應	Cubicin (n = 256)	對照藥品* (n = 133)
	人數 (%)	人數 (%)
<b>胃腸道異常</b>		
腹瀉	18 (7.0)	7 (5.3)
嘔吐	7 (2.7)	1 (0.8)
腹痛	5 (2.0)	0
<b>皮膚與皮下組織異常</b>		
瘙癢	8 (3.1)	2 (1.5)
<b>一般異常與注射部位狀況</b>		
發熱	10 (3.9)	4 (3.0)
<b>檢驗數值異常</b>		
血液肌酐磷酸酶增加	14 (5.5)	7 (5.3)
<b>神經系統異常</b>		
頭痛	7 (2.7)	3 (2.3)

\*對照組包含 vancomycin, clindamycin, 或 anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (如 nafcillin, oxacillin, cloxacillin)

cSSSI兒童病人臨床試驗之安全性與cSSSI成人病人類似。

**S. aureus**感染的兒童病人菌血症研究

Cubicin之安全性係由一S. aureus菌血症臨床試驗評估，該試驗納入了55位接受靜脈注射Cubicin治療的兒童病人與26位接受對照藥品治療的病人。病人每日接受一次依年齡給予劑量的Cubicin，治療期最長42天（靜脈注射平均治療期為12天）。不同年齡組接受的劑量如下：1至小於6歲為12 mg/kg、7至11歲為9 mg/kg、12至17歲為7 mg/kg（請參見【臨床試驗】-兒童病人（1至17歲））。接受Cubicin治療之兒童病人，包含男性(69%)和女性(31%)。無1至小於2歲之病人納入研究。

導致停藥的不良反應

在菌血症研究中，Cubicin組有3/55 (5.5%)位病人因不良反應而停藥，對照藥品組則有2/26 (7.7%)位病人停藥。

最常見的不良反應

依據身體系統分類，兒童病人最常見的不良反應比率列於表十三。  
表十三：在S. aureus感染的兒童病人菌血症試驗中Cubicin治療組不良反應發生率有5%以上且發生率高於對照藥品治療組的不良反應

不良反應	Cubicin (n = 55)	對照藥品* (n = 26)
	人數 (%)	人數 (%)
<b>胃腸道異常</b>		
嘔吐	6 (10.9)	2 (7.7)
<b>檢驗數值異常</b>		
血液肌酐磷酸酶增加	4 (7.3)	0

\*對照組包含靜脈注射vancomycin、cefazolin或anti-staphylococcal semi-synthetic penicillin (如 nafcillin, oxacillin, cloxacillin)

**【上市後使用經驗】**

下列為Cubicin上市後之不良反應，由於正確的使用人數無法得知，發生頻率與藥物的相關性並無法確認。

血液和淋巴系統異常：貧血、血小板減少症(thrombocytopenia)

一般異常與注射部位狀況：發熱

免疫系統異常：過敏性反應、高度敏感反應，包括血管性水腫，藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(DRESS)，搔癢、蕁麻疹、呼吸短促、吞嚥困難、身體皮膚發紅與肺部嗜伊紅白血球症。

感染及寄生蟲侵擾：Clostridium difficile 相關之腹瀉

檢驗數值異常：血小板減少(platelet count decreased)

肌肉骨骼系統異常：肌紅蛋白增加、橫紋肌溶解症(有些報告為病人合併使用daptomycin與HMG-CoA reductase抑制劑)。

呼吸、胸腔、橫隔膜異常：咳嗽、嗜伊紅性白血球肺炎、組織化肺炎(organizing pneumonia) (見【警語及注意事項】-嗜伊紅性白血球肺炎)

神經系統異常：周邊神經病變

皮膚與皮下組織異常：嚴重皮膚異常反應，包含stevens-johnson syndrome、涉及或未涉及黏膜之囊狀水泡疹及急性廣泛性發疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis)。

胃腸道異常：噁心、嘔吐。

腎臟和泌尿系統異常：急性腎損傷、腎功能不全和腎衰竭

特殊知覺異常：視覺障礙

**【過量】**

如果發生用藥過量，建議給予支持療法以維持腎小球的過濾。daptomycin可藉由血液透析（4小時約移除15%），及腹膜透析（在48小時後移除約11%）從身體緩慢清除。在4小時的血液透析過程中使用高流量透析膜比低流量透析膜更可以增加藥物移除的比率。

**【用法用量】**

限由醫師使用

**給藥時間**

成人：

在為成人病人施予調配後之Cubicin（濃度為50 mg/ml）時，可進行2分鐘靜脈注射或30分鐘靜脈輸注。

兒童病人（1至17歲）：

不同於成人病人，在為兒童病人施打Cubicin時，不得進行2分鐘注射。

- 7至17歲兒童病人：透過30分鐘靜脈輸注施予Cubicin。
- 1至6歲兒童病人：透過60分鐘靜脈輸注施予Cubicin。

**cSSSI成人病人之劑量：**

成人病人為每24小時給予4 mg/kg，連續治療7-14天；daptomycin以0.9%氯化鈉靜脈注射液溶解後靜脈給藥。

**cSSSI兒童病人（1至17歲）之劑量：**

依兒童病人之年齡，對照表十四之建議用法用量給予Cubicin。每24小時給予一次含有Cubicin的0.9%氯化鈉注射液，最長持續14天。

表十四：建議施予cSSSI兒童病人（1至17歲）之Cubicin劑量

年齡範圍	建議用法用量*	治療時間長度
12至17歲	每24小時輸注30分鐘，劑量為5 mg/kg	最長持續14天
7至11歲	每24小時輸注30分鐘，劑量為7 mg/kg	
2至6歲	每24小時輸注60分鐘，劑量為9 mg/kg	
1至小於2歲	每24小時輸注60分鐘，劑量為10 mg/kg	

\*腎功能正常之兒童病人（1至17歲）的建議用法用量。尚未建立腎功能受損之兒童病人的劑量調整。

表十五：建議施予Staphylococcus aureus引起血液感染之兒童病人（1至17歲）之Cubicin劑量

年齡範圍	建議用法用量*	治療時間長度
12至17歲	每24小時輸注30分鐘，劑量為7 mg/kg	最長持續42天
7至11歲	每24小時輸注30分鐘，劑量為9 mg/kg	
1至6歲	每24小時輸注60分鐘，劑量為12 mg/kg	

\*腎功能正常之兒童病人（1至17歲）的建議用法用量。尚未建立腎功能受損之兒童病人的劑量調整。

**Staphylococcus aureus**引起之血液感染（菌血症）的成人病人，包括由具methicillin感受性及抗藥性菌株造成之右側感染性心內膜炎

Daptomycin一般投予成人病人劑量為每24小時給予6 mg/kg，連續治療2-6週；以0.9%氯化鈉靜脈注射液溶解後靜脈給藥。Daptomycin使用超過28天的安全性資料有限。在第三期臨床試驗中，共有14位病人使用超過28天。



## 腎功能不全

肌酐清除率大於或等於30mL/min的成人病人不需要調整劑量。當成人病人的肌酐清除率<30 mL/min時，包括病人接受血液透析或持續的腹膜透析 (CAPD)，建議劑量每48小時投予 4 mg/kg (皮膚和皮膚組織的複雜性感染，cSSSI) 或每48小時投與6 mg/kg (S. aureus引起之血液感染(菌血症))，如表十六所列。Daptomycin應儘可能於血液透析後投予。

表十六、腎功能不全成人的 daptomycin 建議劑量

肌酐清除率	給藥劑量調整	
	cSSSI	S. aureus 引起之血液感染
≥ 30 mL/min	每24小時一次4 mg/kg	每24小時一次6 mg/kg
< 30 mL/min, 包括血液透析及腹膜透析	每48小時一次4 mg/kg*	每48小時一次6 mg/kg*

\* Daptomycin應儘可能於血液透析後投予

## 兒科病人：

尚未建立腎功能受損之兒科病人適用的Cubicin劑量方案。

### 【Daptomycin的製備法】

Cubicin是單一劑量小瓶裝，含500mg的滅菌冷凍乾燥粉末。

Cubicin 500 mg小瓶需以下列無菌操作方式配製成50mg/mL：

(註：配製藥液時或之後，請避免劇烈震動或搖晃藥瓶，以減少泡沫形成。)

- 請打開Cubicin藥瓶之聚丙烯易開蓋，露出橡皮塞中央部位。
  - 用酒精棉籤或其他消毒溶液擦拭橡皮塞的頂部，並待其乾燥。清潔後，請勿碰觸橡皮塞或讓其碰觸到任何其他東西。
  - 緩慢將10mL之0.9%氯化鈉注射液自橡皮塞中央注入Cubicin 500mg藥瓶中，並將注射針頭對準瓶壁。建議使用21號或更小直徑之斜面針頭或免針設備。
  - 輕輕轉動藥瓶，確定完全浸濕Cubicin藥瓶之粉末。
  - 靜置浸濕之內容物10分鐘。
  - 若有需要，輕輕轉動或旋轉藥瓶內容物數分鐘，充分混勻藥液。
- 成人

### 2分鐘靜脈注射

- 僅限為成人病人施予2分鐘靜脈(IV)注射：施予調配後之Cubicin (濃度為50 mg/ml)。

### 30分鐘靜脈輸注

- 成人病人接受30分鐘靜脈(IV)輸注：應利用無菌技術，將調配後Cubicin (濃度為50 mg/ml) 進一步稀釋至含有0.9%氯化鈉注射液之50毫升靜脈輸液袋中。

### 兒童病人 (1至17歲)

#### 30或60分鐘靜脈輸注

- 不同於成人病人，為兒童病人施打Cubicin時，不得進行2分鐘注射 (請參見【用法用量】)。
- 為1至6歲兒童病人施予60分鐘靜脈輸注時：應利用無菌技術，將調配後Cubicin (濃度為50 mg/ml) 進一步稀釋至含有0.9%氯化鈉注射液之25毫升靜脈輸液袋中。在60分鐘輸液期間的輸液速率，應維持於0.42毫升/分鐘。
- 為7至17歲兒童病人施予30分鐘靜脈輸注時：應利用無菌技術，將調配後Cubicin (濃度為50 mg/ml) 進一步稀釋至含有0.9%氯化鈉注射液之50毫升靜脈輸液袋中。在30分鐘輸注期間的輸液速率，應維持於1.67毫升/分鐘。

■ 注射藥品在投予前需以目視檢查是否有微粒。

■ 本品不含防腐劑或抑菌劑，需以無菌技術備製最終靜脈注射溶液。安定性試驗顯示溶解混合後，小瓶溶液在室溫可保存12小時，在2-8°C (36 to 46°F)可儲存48小時。

■ 稀釋溶液在注射袋中，室溫可保存12小時，或在冷藏下可保存48小時。在混合後之儲存時間 (小瓶中的濃縮液或注射袋中的稀釋液) 室溫時不可超過12小時；冷藏時不可超過48小時。

■ Cubicin是單一劑量小瓶裝。

### 【相容的靜脈注射溶液】

Cubicin與0.9%氯化鈉注射液和乳酸林格注射液 (lactated Ringer's injection) 可相容。

### 【不相容的靜脈注射溶液】

Cubicin與含葡萄糖稀釋液不相容。

Cubicin不應與ReadyMED®橡膠輸注幫浦相連接使用。由Cubicin溶液存放於ReadyMED®橡膠輸注幫浦之安定性試驗，發現不純物(2-mercaptobenzothiazole)會從該幫浦系統溶濾至Cubicin溶液中。

因為只有有限的數據指出，Cubicin與其他靜脈注射溶液具相容性；合併其他藥物治療時，不可加在daptomycin單一使用的小瓶或輸注袋中，或以相同的靜脈注射管注射。假如使用相同的靜脈注射管連續注射不同的藥物，這條管子注射Cubicin前後，需以可相容的靜脈注射溶液沖洗。

### 【臨床試驗】

#### 成人之複雜性皮膚和軟組織感染：

收納患有複雜性皮膚和皮膚組織感染的成年病人的二個隨機、多國家、多中心、單盲試驗，比較Cubicin (每二十四小時靜脈注射4 mg/kg)和vancomycin (每12小時，1 g靜脈注射)或半合成的penicillin (如nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 每日4-12 g 靜脈注射)的效果 (表十七)。病人在至少接受四天的靜脈注射治療後，如臨床症狀改善，則可改為口服治療。如病人在初期患有菌血症則被排除。根據試驗計劃書病人的肌酐清除率在30-70 mL/minute時需接受低劑量的Cubicin；但大多數這類病人並未接受Cubicin劑量的調整。

表十七、試驗醫師在複雜皮膚及皮膚組織感染診斷(成人ITT族群)

Primary Diagnosis	Adult Patients (Cubicin/對照組)		
	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%)

\* 對照組：Vancomycin (每12小時，1 g靜脈注射) 或半合成的penicillins (如nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 每日4-12 g 靜脈注射)

† 主要的次分類診斷如難治療的蜂窩組織炎、膿瘡或外傷傷口感染

試驗一(9801)主要在美国及南非執行；試驗二(9901)則在美国以外其他地區執行。這二個實驗設計相同，但病人特性不同，包括糖尿病史和週邊血管疾病。這二個試驗共有534位成人病人接受Cubicin治療和558位成人病人接受對照藥治療。大多數的病人(89.7%)接受靜脈投予的藥物。

這二個試驗的療效指標是意圖治療族群(ITT)和臨床可評估族群(CE)的臨床成功率。在試驗9801的ITT族群，病人以daptomycin 治療的臨床成功率是62.5%(165/264)，以對照藥治療之臨床成功率是60.9%(162/266)。其CE族群，在病人以daptomycin 治療的臨床成功率是76.0%(158/208)，以對照藥治療之臨床成功率是76.7%(158/206)。在試驗9901的ITT族群，病人以daptomycin 治療的臨床成功率是80.4%(217/270)，以對照藥治療之臨床成功率是80.5%(235/292)。其CE族群在病人以daptomycin 治療的臨床成功率是89.9%(214/238)，以對照藥治療之臨床成功率是90.4%(226/250)。這個致病菌的微生物可評估病人的成功率列於表十八。

表十八、致病菌感染的臨床成功率，於複雜的皮膚和皮膚組織感染試驗(微生物可評估成人族群)

Pathogen	Success Rate n/N (%)	
	Cubicin	對照組†
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%)
---	-------------	-------------

\* 對照組：Vancomycin (每12小時，1 g靜脈注射) 或半合成的penicillins (如nafcillin, oxacillin, cloxacillin, or flucloxacillin; 每日4-12 g 靜脈注射)

† 根據中央實驗室的試驗

### 兒童病人 (1至17歲) 之複雜性皮膚和軟組織感染：

兒童cSSSI試驗為一前瞻、多中心、隨機、非比較性試驗。研究總計納入396位年齡1至17歲，由革蘭氏陽性菌引起cSSSI的兒童病人。如病人在初期患有菌血症、骨髓炎、心內膜炎和肺炎則被排除。病人依不同年齡層依序收案，每日依年齡層投與不同劑量之Cubicin，最長達14天。各年齡層及劑量說明如下：

12至17歲青少年 (病人人數=113) 接受的Cubicin劑量為5 mg/kg，

7至11歲兒童 (病人人數=113) 接受的Cubicin劑量為7 mg/kg，

2至6歲兒童 (病人人數=125) 接受的Cubicin劑量為9 mg/kg，

1至小於2歲嬰兒 (病人人數=45) 接受的Cubicin劑量為10 mg/kg。

病人依據2:1之比例隨機分配為接受Cubicin，或符合標準治療 (standard of care; SOC) 的對照藥品，這些劑劑包含vancomycin、clindamycin或抗葡萄球菌之半合成盤尼西林製劑 (nafcillin、oxacillin或cloxacillin) 的靜脈治療。如臨床症狀改善則可改為口服治療 (並未限制須注射的最小劑量)。

此項研究之主要目的為評估Cubicin的安全性。臨床療效是根據治療結束 (end of treatment; EOT, 意即施予最後一次劑量後3天) 以及後續再觀察一段時間 (test of cure; TOC, 意即施予最後一次劑量後7-14天) 症狀是否有改善或緩解進行判定。在研究中隨機分配的396位病人，有389位接受Cubicin或對照藥品，並納入意圖治療族群 (ITT)。其中257位病人隨機分配至Cubicin組，132位病人隨機分配至對照藥品組。大約有95%受試者轉換至口服治療。轉換日分佈從第1天至第14天，平均轉換日為第4天。在施予最後一次治療劑量 (注射及口服) 後7-14天 (TOC會診) 時判定的Cubicin臨床成功率為88% (227/257)，對照藥品為86% (114/132)。

### 成人之 *S. aureus* 菌血症/心內膜炎

在一項隨機分派、有對照組、多國、多中心、開放性的研究中，證明Cubicin對金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 菌血症病人具有治療的療效。在此研究中，受試對象是在接受第一劑研究藥物之前兩天內，血液檢體中至少出現一次金黃色葡萄球菌陽性 (不論來源) 的成年病人，他們將被隨機分派接受Cubicin (6 mg/kg IV q24h) 或標準療法 (抗葡萄球菌之半合成盤尼西林製劑 2 g IV q4h [nafcillin、oxacillin、cloxacillin或flucloxacillin] 或 vancomycin 1 g IV q12h，每組都需在前4天先以gentamicin 1 mg/kg每8小時IV施打一次。在對照組的病人中，有93%先接受4天 (中位數) gentamicin治療，而Cubicin組則只有一名病人 (<1%)。裝有人工心臟瓣膜、血管內裝有外來物體，且未計畫在接受第一劑研究藥物後4天內移除者，以及有嚴重嗜中性白血球減少症與已知患有骨髓炎、多重微生物血液感染、肌酸酐清除率<30 mL/分鐘或肺炎的病人，都不得參與研究。

病人進入研究時，將依改良式杜克標準 (Duke criteria) (「可能」、「確定」、「不是」心內膜炎) 為其心內膜炎的可能性分類，因此在登錄進入研究之後的5天內，病人必須接受心臟超音波檢查，包括經食道心臟超音波 (transesophageal echocardiogram, TEE)。對照藥劑的選擇是根據金黃色葡萄球菌株對oxacillin的敏感性，而研究治療的持續時間則是依據研究人員的臨床診斷而定，在痊癒檢測診 (Test of Cure visit, 即最後一劑藥物後第6週) 時，則將由一個對治療設盲的「判定委員會」 (Adjudication Committee)，利用計畫書中規定的臨床定義與綜合主要療效指標 (臨床上與微生物學上的療效)，做出最後的診斷與效果評估。

總共有246名年齡至少18歲的金黃色葡萄球菌菌血症病人 (Cubicin組124人、對照組122人)，在美國與歐洲的48個中心內接受隨機分組。在ITT族群中，有120名病人接受Cubicin、115名病人接受對照藥 (其中62人接受抗葡萄球菌之半合成盤尼西林製劑、53人接受vancomycin)，而在以抗葡萄球菌之半合成盤尼西林製劑治療的

病人中，有35人在等待金黃色葡萄球菌株之敏感性出現最後結果之前，已先接受 vancomycin 治療1到3天。ITT族群的235名病人的年齡中位數為53歲 (範圍: 21到91歲)，其中Cubicin組有30/120 (25%) 的年齡≥65歲，對照組有37/115 (32%) 的年齡≥65歲，而且在此235名ITT族群病人中，兩組治療組共有141人 (60%) 為男性、156人 (66%) 為白人，此外，在ITT族群中有176人 (75%) 出現全身性發炎反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)，並有85人 (36%) 在金黃色葡萄球菌菌血症開始前30天內動過手術，另有89名病人 (38%) 則有MRSA引起的菌血症。進入研究時的診斷是根據改良式杜克標準，包括37名 (16%) 「確定」、144名 (61%) 「可能」與54名 (23%) 「不是」心內膜炎的病人，在進入研究時診斷為「確定」心內膜炎的37名病人中，全部 (100%) 都被診斷為感染性心內膜炎，而進入研究時診斷為「可能」心內膜炎的144名病人中，約有15人 (10%) 被「判定委員會」診斷為感染性心內膜炎，在進入研究時診斷為「不是」心內膜炎的54名病人中，亦有1人 (2%) 被「判定委員會」診斷為感染性心內膜炎。

ITT族群中有182名病人被「判定委員會」診斷為菌血症，其中有53名病人是被診斷為感染性心內膜炎，大約有35人感染右側心內膜炎，有18人感染左側心內膜炎，另外還有121人則被診斷有複雜性金黃色葡萄球菌菌血症，以及61人有非複雜性金黃色葡萄球菌菌血症。

複雜性菌血症之定義為：在至少兩個不同的日子裡，從血液培養中分離到金黃色葡萄球菌，與/或轉移性感染位置 (深層組織感染)，而且病人需根據改良式杜克標準被歸類為「不是」心內膜炎。非複雜性菌血症之定義為：僅從單日血液培養中分離到金黃色葡萄球菌，且無轉移性感染位置、無人工物體感染，而且病人需根據改良式杜克標準被歸類為「不是」心內膜炎。臨床試驗中使用的右側感染性心內膜炎 (RIE) 之定義為：被改良式杜克標準歸類為「確定」或「可能」的心內膜炎，而且在心臟超音波檢查時，未出現易感染病理證據，且二尖瓣 (mitral valve) 或主動脈瓣 (aortic valve) 亦未受到影響者。複雜性右側心內膜炎病人，包括未使用靜脈注射藥物、血液培養呈MRSA陽性、血清肌酸酐≥2.5 mg/dL或有肺部外感染證據的病人，只要有使用靜脈注射藥物、血液培養呈MSSA陽性、血清肌酸酐<2.5 mg/dL，以及無肺部外感染證據的病人，則都被視為有非複雜性右側心內膜炎。

本研究的綜合主要療效指標，為ITT族群與PP (Per Protocol) 族群在痊癒檢測診 (即最後一劑藥物後第6週) 時，由「判定委員會」判定的成功率。ITT族群由「判定委員會」判定的整體成功率為：Cubicin組病人為44.2% (53/120)、對照組病人為41.7% (48/115) (差異=2.4% [95%信賴區間為 -10.2, 15.1])。PP族群的成功率為：Cubicin組病人為54.4% (43/79)、對照組病人為53.3% (32/60) (差異=1.1% [95%信賴區間為 -15.6, 17.8])。

由「判定委員會」判定的成功率如表十九所示。

表十九、痊癒檢測時，評審委員會判定 *S. aureus* 菌血症/心內膜炎之成人治癒比率 (ITT族群)

族群	成功率 n/N (%)		差異： Cubicin-對照組 (信賴區間)
	Cubicin 6mg/kg	對照組 <sup>†</sup>	
全體	53/120 (44%)	48/115 (42%)	2.4% (-10.2, 15.1) <sup>†</sup>
基礎期之病原菌			
MSSA	33/74 (45%)	34/70 (49%)	-4.0% (-22.6, 14.6) <sup>†</sup>
MRSA	20/45 (44%)	14/44 (32%)	12.6% (-10.2, 35.5) <sup>†</sup>
進入試驗時的診斷 <sup>§</sup>			
確定或可能為感染性心內膜炎	41/90 (46%)	37/91 (41%)	4.9% (-11.6, 21.4) <sup>†</sup>
非感染性心內膜炎	12/30 (40%)	11/24 (46%)	-5.8% (-36.2, 24.5) <sup>†</sup>

最後的診斷			
非複雜性菌血症	18/32 (56%)	16/29 (55%)	1.1% (-31.7, 33.9)†
複雜性菌血症	26/60 (43%)	23/61 (38%)	5.6% (-17.3, 28.6)†
右側感染性心內膜炎	8/19 (42%)	7/16 (44%)	-1.6% (-44.9, 41.6)†
非複雜性右側感染性心內膜炎	3/6 (50%)	1/4 (25%)	25.0% (-51.6, 100.0)†
複雜性右側感染性心內膜炎	5/13 (39%)	6/12 (50%)	-11.5% (-62.4, 39.4)†
左側感染性心內膜炎	1/9 (11%)	2/9 (22%)	-11.1% (-55.9, 33.6)†

\* 對照組：vancomycin (1g，靜脈注射，每12小時一次)或抗葡萄球菌之半合成青黴素(如：nafcillin、oxacillin、cloxacillin、flucloxacillin; 2g，靜脈注射，每4小時一次)，併用初始低劑量之gentamicin。

† 95%信賴區間

‡ 97.5%信賴區間(經多重性調整)

§ 依據改良式杜克標準

¶ 99%信賴區間(經多重性調整)

研究期間，Cubicin組有18/120名病人死亡，對照組則有19/116名病人死亡，包括Cubicin組的3/28名心內膜炎病人與對照組的8/26名心內膜炎病人，以及Cubicin組的15/92名菌血症病人與對照組的11/90名菌血症病人。在有持續性或復發性金黃色葡萄球菌感染的病人中，Cubicin組有8/19名病人死亡，對照組則有7/11名病人死亡。整體而言，在金黃色葡萄球菌菌血症的清除時間上，Cubicin組與對照組之間並無差異，其中有MSSA的病人，清除時間中位數為4天，有MRSA的病人則為8天。

因持續性或復發性金黃色葡萄球菌感染而造成治療失敗的病人(由「判定委員會」評估)，Cubicin組有19/120 (16%)人(12人有MRSA、7人有MSSA)，對照組有11/115 (10%) (9名病人有MRSA並以vancomycin治療，2名病人有MSSA並以抗葡萄球菌之半合成盤尼西林製劑治療)。經中央實驗室檢測發現，在所有治療失敗的病例中，有6名以Cubicin治療的病人與1名以vancomycin治療的病人，在治療時或治療後出現MICs增加(敏感性降低)的情形。因持續性或復發性金黃色葡萄球菌感染而治療失敗的病人，大多都有深層感染，而且未接受必要的手術治療(見【警語及注意事項】)。

#### 兒童病人(1至17歲)之S. aureus 菌血症

兒童病人(1至17歲)之S. aureus 菌血症試驗為一前瞻、多中心、隨機、比較性試驗。如病人患有心內膜炎和肺炎則被排除。病人依不同年齡層依序收案，每日一次依年齡投與不同劑量之Cubicin，最長達42天。各年齡組及劑量說明如下：

12至17歲青少年(病人人數=14)接受的Cubicin劑量為每日一次7 mg/kg，

7至11歲兒童(病人人數=19)接受的Cubicin劑量為每日一次9 mg/kg，

2至6歲兒童(病人人數=22)接受的Cubicin劑量為每日一次12 mg/kg，

無1至小於2歲之兒童病人納入研究。

病人依據2:1之比例隨機分配為接受Cubicin或符合標準治療(standard of care; SOC)的對照藥品(包含靜脈注射vancomycin、半合成盤尼西林製劑、第一代頭孢菌素(first generation cephalosporin)或clindamycin。如臨床症狀改善則可改為口服治療(並未限制靜脈注射使用的最小劑量)。

此項研究之主要目的為評估Cubicin的安全性。臨床療效是根據後續再觀察一段時間(test of cure; TOC，意即施予最後一次劑量後7-14天)的症狀是否有改善或緩解進行判定。

在研究中隨機分配的82位病人，有81位接受Cubicin或對照藥品治療，並納入安全性評估，其中73位病人已確認為S. aureus感染之菌血症。在其中，51位病人隨機分配至Cubicin組，22位病人隨機分配至對照藥品組。靜脈注射平均治療期為12天，分佈從第1天

至第44天。48位受試者轉換至口服治療，口服平均治療期為21天。在施予最後一次治療劑量(注射及口服)後7-14天(TOC會診)時判定的Cubicin臨床成功率為88% (45/51)，對照藥品為77% (17/22)。

#### 【包裝】

淡黃色到淡棕色凍晶塊，10mL單劑量小瓶500mg小瓶。

#### 【儲存】

超過包裝上標示之保存期限後不應使用。2至8°C (36至46°F)冷藏儲存；避免過熱。

#### 【委託製造廠】

Patheon Italia S.P.A.

Viale, G.B. Stucchi 110, 20900 Monza (MB), Italy

#### 【委託包裝廠】

**TTY BIOPHARM** 台灣東洋藥品工業股份有限公司六堵廠  
基隆市七堵區工建西路5號

#### 【國外許可證持有者】

Cubist Pharmaceuticals, LLC

Weystrasse 20, 6000 Lucerne 6, Switzerland

#### 【藥商】

**TTY BIOPHARM** 台灣東洋藥品工業股份有限公司  
台北市南港區園區街3-1號3樓

#### 【電話】

0800086288