



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日
98 年 11 月第 57 期

本期題目：

新藥介紹：Daptomycin (Cubicin®)

撰稿：薛俊傑藥師；校稿：方喬玲總藥師、施李碧玉組主任

壹、前言

細菌抗藥性的產生是目前全球醫療環境所面對的重要議題，對於抗藥性的了解與克服更是刻不容緩；因此，針對有抗藥性的細菌而研發的抗生素是所有研究單位重視的目標，例如，有抗藥性的金黃色葡萄球菌(MRSA, *methicillin-resistant staphylococcus aureus*)，即是一例。在美國，住進加護病房的病人中，檢出有金黃色葡萄球菌(*S. aureus*, *staphylococcus aureus*)感染的病人，有六成是 MRSA 致病菌所引起。¹

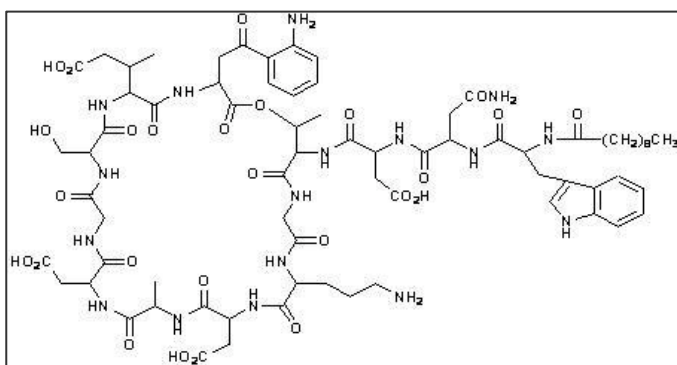
Daptomycin (Cubicin®, 救必辛)為一全新作用機轉之新型抗生素(圖一)，在 2003 年 9 月於 FDA 核准通過，衛生署於 96 年 9 月核准在臺上市。本藥結構屬於環脂肽類(cyclic lipopeptide)，由於在 MRSA 的治療可供選擇的抗生素並不多，而且不斷的有產生抗藥性，此藥殺菌之機制與其餘現存抗生素皆不相同，因此可提供另一種治療選擇。



圖一、藥品包裝及外觀

貳、藥理分類

Daptomycin (Cubicin[®]、救必辛)為達托黴素(*Streptomyces roseosporus*)發酵之環脂肽類(cyclic lipopeptide)抗生素衍生物。分子式為 $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ ，分子量為 1620.67 之大分子藥物(圖二)。⁴ Cubicin[®]為無菌、無熱原、淡黃到淺棕色之塊狀凍晶，其每公克含有 daptomycin 900 mg，以 0.9%氯化鈉注射用水混合後，以靜脈注射方式使用。Cubicin[®]的賦型劑只有氫氧化鈉，主要是用於調整 pH 值。⁶

圖二、Cubicin[®]化學結構式

參、作用機轉

Daptomycin 是屬於 cyclic lipopeptide 的新一類抗生素，它的作用機轉與其他抗生素有顯著的不同；daptomycin 的長脂肪鏈會與細胞膜間存在著微弱的交互作用，而當其與鈣離子結合時，會滲透進入細胞膜的內層，並透過 daptomycin 的聚集(join together)效應而在細胞膜表面產生一個通道(channel)，使鉀離子流失。這將會導致細胞膜的去極化而使細菌蛋白質、

DNA、RNA 的合成受抑制、瓦解，並加速了細胞的死亡。³

肆、適應症

衛生署核可的適應症，為治療因好氧的革蘭氏陽性菌引起的複雜性皮膚和皮膚組織感染 (complicated skin and skin structure infection, cSSSI)。^{2,3} 因 *Staphylococcus aureus* (包括 methicillin-resistant isolates), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp, *equisimilis*, 與 *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only) 引起之感染；以及由 *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。必須注意的是，目前尚未有 daptomycin 用於裝有人工瓣膜之心內膜炎或腦膜炎病人的研究報告。

伍、藥品動力學與藥物交互作用

Daptomycin 主要與血清中的白蛋白結合為可逆性，其結合率約 90%至 93%，在動物試驗中，並未發現藥物會穿透血腦障壁。⁶

在人類肝臟細胞的體外試驗顯示，daptomycin 不會抑制或誘導 CYP P450 的活性。此藥物的排泄主要經由腎臟，有嚴重腎功能不全($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)的病人需調整劑量；如有使用血液透析的病人，應該在透析完之後再給予。在肝功能的研究方面，中度肝功能不全的病患，與健康自願受試者的藥物動力學參數並沒有顯著的差異。因此，daptomycin 用在中度肝功能損傷的患者不需調整劑量；對於重度肝功能不全的患者，在臨床上尚未評估，仍有待研究。⁴

在懷孕哺乳方面，daptomycin 的懷孕分級為 B 級，在動物實驗的資料顯示，使用人類劑量的 3 至 6 倍，並沒有致畸胎的產生，而哺乳方面尚無相關研究資料。而在小兒科方面，安全性與有效性目前尚未評估，因此 daptomycin 不建議使用在 18 歲以下患者。⁴

在藥品交互作用方面，daptomycin 與 HMG-CoA reductase inhibitor 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。在臨床試驗中，曾有病人併用 daptomycin 及 HMG-CoA reductase inhibitor 後，血清肌酸磷酸酶值大於 500U/L 的案例，因此病患接受 daptomycin 治療時需考慮暫時停止使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑。另外，daptomycin 與 warfarin 的交互作用研究中，針對 16 個健康受試者，給予 daptomycin 6 mg/kg，靜脈注射 24 小時一次，連續 5 天，同時口服 25 mg 的 warfarin，結果顯示並沒有改變彼此的藥物動力學參數，也沒改變 INR 值(International Normalized Ratio)。雖然如此，當 daptomycin 與 warfarin 併用時，在治療初期，為了安全起見，還是需要監控凝血時間。⁴

陸、用法用量

一、皮膚和皮膚組織的複雜性感染

Daptomycin 一般投予劑量為每 24 小時給與 4 mg/kg，連續治療 7-14 天；daptomycin 以 0.9% 氯化鈉溶液靜脈注射液溶解後，每次靜脈注射需超過 30 分鐘。在第一期和第二期臨床試驗中，發現 daptomycin 以一天超過一次方式投予，比一天一次方式，較常發生血清肌酸磷酸酶值上升。因此，daptomycin 投與頻率一天不應多於一次。

二、*S. 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。其投予劑量為每 24 小時給與 6 mg/kg，連續治療 2-6 週。以 0.9% 氯化鈉靜脈注射液溶解後，每次靜脈注射需超過 30 分鐘。

三、腎功能不全

因為 daptomycin 主要是由腎臟清除，當病人的肌酸酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$ 時，包括病人接受血液透析(HD, Hemodialysis)或持續的腹膜透析(CAPD, Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis)，建議要調整劑量。當病患 $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$ ，建議劑量為每 24 小時投予 4 mg/kg；當 $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ，包括進行 HD 或 CAPD 時，建議劑量為每 48 小時投予 4 mg/kg。對腎功能不全之病人，應更頻繁追蹤腎功能及血清肌酸磷酸酶(CPK, creatinephosphokinase)，daptomycin 應盡可能於血液透析後投予。

柒、副作用

基本上 daptomycin 有良好的耐受性。使用 daptomycin 所產生的藥物不良反應大都屬於輕度到中度的，而且在停藥後都會恢復。使用 daptomycin 在免疫系統方面曾發生過敏性反應、高度敏感反應，包括搔癢、蕁麻疹、呼吸短促、吞嚥困難、身體皮膚發紅與肺部嗜伊紅血症。

在肌肉骨骼系統方面曾發生橫紋肌溶解症的案例，其中有些報告為病患合併使用 daptomycin 與 HMG-CoA reductase inhibitors。

捌、注意事項

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。在缺乏證實可以治療或預防細菌感染而開立本藥處方，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。

腹瀉為使用抗生素常見的問題，通常當抗生素停藥後會停止。有時是在抗生素剛開始治療後，病人會發生水瀉及血便（不論有無胃部絞痛及發燒），最晚的甚至有在接受最後一劑抗生素後 2 個月以上才發生。若發生此情形，病人應儘快與醫師聯絡。

如果病患對於 *S. aureus* 有持續性感染、復發現象、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），以及併用或者改變使用其他抗生素的治療。

病患接受Cubicin[®]治療需監測肌肉疼痛和無力，特別是遠端肢體；患者需每星期接受監測血清肌酸磷酸酶的值，而且在先前接受過或目前合併使用HMG-CoA reductase inhibitor之病人，監測應更頻繁。在腎功能不全之病人，應經常監測腎功能及血清肌酸磷酸酶(CPK)。

玖、配置及保存方法

本藥需於 2至8°C 冷藏儲存。由於不含防腐劑或抑菌劑，需以無菌技術製備最終靜脈注射溶液。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，或在 2至8°C 可儲存48小時。

本藥與0.9%氯化鈉注射液和乳酸林格注射液(lactated Ringer's injection)可相容，但與含葡萄糖稀釋液不相容。

拾、建議

Cubicin[®]為全新作用機轉之抗生素，相較於現有抗 MRSA 菌種的抗生素有腎毒性、耳毒性及骨髓抑制等副作用，Cubicin[®]有較高之安全性。本藥一天僅需投與一次，無須額外之起始劑量，也無須監測藥物血中濃度，使用上較現有抗 MRSA 菌種的藥品具方便性；但此成分因為缺乏口服劑型，而且穿透肺部組織能力差，可能產生肌肉方面的不良反應。

相較於其他 anti-MRSA 抗生素，由於強效的殺菌效果，適用於治療對 vancomycin 無法耐受的病人、對 vancomycin 治療失敗者、對 vancomycin 有抗藥性的細菌感染。但由於 Cubicin[®]屬價格較為高昂之藥品（健保價：2932 元/瓶），開立處方應依健保規範使用。

全民健保給付 Cubicin[®]規定：

- 一、證實為 MRSA (*methicillin-resistant staphylococcus aureus*) 複雜皮膚和皮膚組織感染，且證明為 vancomycin 抗藥菌株，或使用 vancomycin, teicoplanin 治療失敗者或對 vancomycin, teicoplanin 治療無法耐受者。
- 二、其他抗藥性革蘭氏陽性菌引起的複雜皮膚和皮膚組織感染或 MRSA 菌血症（含右側感染性心內膜炎），因病情需要經感染症專科醫師會診確認需要使用者（申報費用時需檢附會診及相關之病歷資料）。

拾一、參考資料

1. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest. 2003; 111: 1265-1273
2. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of

- complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004; 38:1673–81.
3. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, et al. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 283-288.
 4. Daily Med. CUBICIN (daptomycin) injection, powder, lyophilized, for solution.
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8701>. Accessed October, 2009.
 5. Micromedex 2009: daptomycin.
 6. 可倍行(Cubicin®)中文仿單。.